

**NESTOR CORDEIRO DOS SANTOS NETO**

**Eficácia da heparina e do tocilizumabe na redução dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos em pacientes idosos com infecção grave pela COVID-19**

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo  
2023**

**NESTOR CORDEIRO DOS SANTOS NETO**

**Eficácia da heparina e do tocilizumabe na redução dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos em pacientes idosos com infecção grave pela COVID-19**

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo  
2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos Neto, Nestor Cordeiro dos  
Eficácia da heparina e do tocilizumabe na redução  
dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos em  
pacientes idosos com infecção grave pela COVID-19 /  
Nestor Cordeiro dos Santos Neto. -- São Paulo, 2023.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.COVID-19 2.Heparina  
3.Tocilizumabe 4.Idosos 5.Biomarcadores 6.Infecção  
grave

USP/FM/DBD-008/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*À minha mãe, Maria Lucilene, por toda dedicação. Sua parceria e cuidados foram primordiais para que eu pudesse desenvolver este trabalho assim como possibilitou o caminhar de toda minha trajetória.*

*Ao meu irmão, Karol Wotjilla e a sua esposa Miriam pela amizade e todo o apoio recebido.*

*Ao meu sobrinho, Felipe Wotjilla, que representa uma razão especial para minha perseverança.*



## AGRADECIMENTOS

A Deus por me ancorar, por apontar a direção do meu caminhar, por acender a luz nos meus instantes de cegueira, por me dar forças perante as incertezas, pela sua paciência, compreensão e amor infinito.

À minha orientadora Profa. Dra. Ludhmila Hajjar, pela confiança em ceder a mim uma disputada oportunidade de crescer ao seu lado. Agradeço por ter acreditado que eu seria capaz e por ter guiado todo o processo de desenvolvimento deste trabalho.

À Julia Fukushima pela paciência nos ensinamentos de estatística e pelo primor na condução do seu ofício que representa a consistência das informações trazidas neste trabalho.

À Dra. Suely Zeferino pela amizade, carinho e disposição para me fornecer apoio no decorrer destes anos, sobretudo nos processos burocráticos.

À Márcia Cavalcante pela dedicação e imensa ajuda na condução desse estudo.

Aos meus colegas Lucas Trindade, Vinicius Quintão, Alexandra e Marina da Comissão Científica do InCor, por ter tornado viável esse estudo.

Ao CNPq, por ter nos concedido viabilidade financeira para a realização desse estudo.

Agradecimento especial a todos da minha família, avós, tios, tias, primos, primas e aos amigos que também fazem parte desta fraternidade. Vocês são imprescindíveis para minha motivação. Muito obrigado.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Hipótese .....	4
2 OBJETIVOS .....	5
2.1 Objetivo Principal.....	6
2.2 Objetivos Secundários .....	6
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	8
3.1 Fisiopatologia da COVID-19.....	9
3.2 A Heparina no Tratamento da COVID-19.....	16
3.3 O Tocilizumabe no Tratamento da COVID-19 .....	18
3.4 COVID 19 em Idosos .....	19
3.5 O Estudo HEPMAB.....	20
4 MÉTODOS.....	22
4.1 População Estudada.....	24
4.2 Elegibilidade .....	25
4.2.1 Critérios de inclusão .....	25
4.2.2 Critérios de exclusão.....	25
4.3 Randomização e Alocação.....	26
4.4 Intervenções.....	27
4.5 Recomendações para o Uso de Heparina.....	28
4.6 O Uso do Tocilizumabe .....	28
4.7 Racional Para Dose da Droga .....	29
4.8 Desfechos.....	29
4.8.1 Desfecho primário.....	29
4.8.2 Desfechos secundários .....	29
4.8.3 Desfechos de segurança .....	30
4.8.4 Definição dos desfechos .....	31
4.9 Eventos Adversos .....	34
4.9.1 Comitê Independente de Monitoramento de Segurança .....	35
4.10 Coleta de Dados .....	36
4.11 Análise Estatística.....	41
4.12 Confidencialidade dos Dados .....	42
4.13 Centro Coordenador.....	43
4.14 Financiamento.....	43

5	RESULTADOS.....	44
5.1	Características Iniciais .....	46
5.2	Desfecho Primário .....	51
5.3	Desfechos Secundários .....	57
5.4	Eventos Adversos .....	66
6	DISCUSSÃO.....	68
7	CONCLUSÕES .....	73
8	ANEXOS .....	76
9	REFERÊNCIAS .....	160

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	-	Anticoagulação
AST	-	Aspartato aminotransferase
ACE2	-	Enzima conversora de angiotensina 2
Ag	-	Antígeno
Ac	-	Anticorpo
ACT	-	Anticoagulação terapêutica
ACP	-	Anticoagulação profilática
ACT+TCZ	-	Anticoagulação terapêutica+tocilizumabe
ACP+TCZ	-	Anticoagulação profilática+tocilizumabe
AKIN	-	<i>Acute kidney injury</i>
ARDS	-	Síndrome do desconforto respiratório agudo ( <i>Acute respiratory distress syndrome</i> )
ALT	-	Alanino aminotransferase
ARO	-	<i>Academic Research Organization</i>
CAR-T cells	-	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CIVD	-	Coagulação intravascular disseminada
CK-MB	-	Creatinofosfosquinase fração MB
CNAF	-	Cateter nasal de alto fluxo
CONEP	-	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CPAP	-	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CPK	-	Creatinofosfoquinase
CAPPesq	-	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CIMS	-	Comitê Independente de Acompanhamento de Segurança
CNPq	-	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CDC	-	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DHL	-	Desidrogenase lática
DPOC	-	Doença pulmonar obstrutiva crônica
D7	-	Sete dias após o início do tratamento
D1	-	Níveis basais
D3	-	Três dias após o início do tratamento
EA	-	Evento adverso
EAG	-	Evento adverso grave

ECG	-	Eletrocardiograma
ECMO	-	Oxigenação por membrana extracorpórea
FVW	-	Fator de Von Willebrand
HBPM	-	Heparina de baixo peso molecular
HNF	-	Heparina não fracionada
HFrEF	-	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ( <i>Heart failure reduced ejection fraction</i> )
HfpEF	-	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ( <i>Heart failure preserved ejection fraction</i> )
IFN- $\gamma$	-	Interferon-gama
IC	-	Intervalo de confiança
IL-1	-	Interleucina 1
IIQ	-	Intervalo interquartil
IL-6	-	Interleucina 6
InCor	-	Instituto do Coração
HC-FMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INR	-	<i>International Normalized Ratio</i>
LAC	-	Laboratório de Análises Clínicas do InCor
MCP1	-	Proteínas quimiotáticas de monócitos 1 ( <i>Monocyte chemoattractant protein 1</i> )
MMII	-	Membros inferiores
NT-proBNP	-	Fragmento N-Terminal do peptídeo natriurético cerebral
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PCR	-	Proteína C reativa
PEEP	-	Pressão positiva expiratória final
PARs	-	Receptores ativados por protease
RT-PCR	-	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
SARS-CoV-2	-	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SDRA	-	Síndrome do desconforto respiratória agudo
SOFA	-	<i>Sequential organ failure assessment score</i>
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCZ	-	Tocilizumab
TEV	-	Trombo-embolismo venoso
TnI	-	Troponina I
TP	-	Tempo de protrombina
TTPA	-	Tempo de tromboplastina parcial ativada

TNF- $\alpha$	-	Fator de necrose tumoral alfa
TLR4	-	Receptores <i>Toll-like</i> 4
TMPRSS2	-	Protease-serina transmembrana ( <i>Transmembrane protease serine</i> )
TIH	-	Trombocitopenia induzida por heparina
UTI	-	Unidade de terapia intensiva
VM	-	Ventilação mecânica

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação da correlação imunológica com a gravidade clínica da infecção pelo SARS-CoV-2.....	10
Figura 2 - Várias localizações de formação trombótica na COVID-19 .....	11
Figura 3 - Alterações no sistema de coagulação decorrentes da infecção pela COVID-19 .....	12
Figura 4 - A fisiopatologia da COVID-19 resulta em diversos fenótipos clínicos, cada qual com sua característica, determinada pela intensidade da resposta inflamatória e trombótica, sendo os biomarcadores essenciais para o diagnóstico e o prognóstico.....	14
Figura 5 - Fluxograma do estudo .....	46



## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Centros participantes .....	21
Quadro 2 - Peso corporal em kg e dose administrada de tolicizumabe em mg .....	28
Quadro 3 - Valores de referência dos biomarcadores do estudo .....	39
Quadro 4 - Cronograma de visitas e avaliações do estudo .....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes.....	48
Tabela 2 - Gravidade da apresentação clínica e tratamento medicamentoso concomitante .....	49
Tabela 3 - Sinais e sintomas dos pacientes, tipo de suporte respiratório à randomização e escore de gravidade.....	50
Tabela 4 - Desfechos primários do estudo: diferença dos biomarcadores entre o sétimo e primeiro dia.....	53
Tabela 5 - Desfechos secundários .....	60
Tabela 6 - Desfechos secundários do estudo. Comportamento dos biomarcadores entre grupos .....	62
Tabela 7 - Significância estatística (valor do p) da comparação de biomarcadores entre pacientes com idade abaixo e igual ou mais de 60 anos.....	64
Tabela 8 - Significância estatística (valor do p) da comparação de biomarcadores entre os grupos em relação ao grupo anticoagulação profilática - Teste de Dunn.....	65
Tabela 9 - Desfechos de segurança .....	66
Tabela 10 - Desfechos de segurança por estratos de idade .....	67

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Distribuição dos valores de PCR entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos..... 54
- Gráfico 2 - Distribuição dos valores de ferritina entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos..... 54
- Gráfico 3 - Distribuição dos valores de IL-6 entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos..... 55
- Gráfico 4 - Distribuição dos valores de Troponina I entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade superior a 60 anos ..... 55
- Gráfico 5 - Distribuição dos valores de NT-proBNP entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos..... 56
- Gráfico 6 - Distribuição dos valores de dímero-D entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos..... 56

## RESUMO

Santos Neto NC. *Eficácia da heparina e do tocilizumabe na redução dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos em pacientes idosos com infecção grave pela COVID-19* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** A COVID-19 é uma doença espectral, usualmente mais grave nos pacientes idosos. Sua fisiopatologia compreende a lesão endotelial, com trombogênese e inflamação consequentes. A liberação aumentada de biomarcadores trombóticos e inflamatórios como o dímero-d, troponina, ferritina, proteína C reativa e IL-6 está associada a gravidade e a pior prognóstico dessa doença. Os estudos clínicos são controversos a respeito da eficácia da heparina e do tocilizumabe em melhorar desfechos por meio da modulação de trombogênese e de inflamação.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia da heparina e do tocilizumabe na redução dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos em pacientes idosos com infecção grave pela COVID-19. **Metodologia:** Trata-se de um subestudo do ensaio clínico multicêntrico HEPMAB que avaliou pacientes com COVID-19 grave em oito hospitais terciários no Brasil de novembro 2020 a agosto 2021. Foram selecionados

pacientes com necessidade de O<sub>2</sub> suplementar de pelo menos 4 L/min para manter saturação periférica de oxigênio acima de 93%. Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1:1:1 para receber anticoagulação terapêutica ou profilática com heparina associada ou não ao tocilizumabe. Este estudo avaliou a eficácia das diferentes estratégias de tratamento na redução de troponina I, NT-proBNP, proteína C reativa, ferritina, interleucina 6 e dímero-D comparando os níveis séricos entre o sétimo dia após o início do tratamento e o dia da randomização, de forma segmentada entre pacientes idosos e não idosos

**Resultados:** Na amostra de pacientes idosos com COVID-19 grave, sete dias após o início do tratamento, observou-se declínio na PCR e manutenção dos níveis de ferritina, independentemente do tratamento. A IL-6 elevou-se nos idosos que receberam anticoagulação terapêutica com tocilizumabe ( $p < 0,001$ ) e reduziu-se naqueles sob anticoagulação terapêutica isolada ( $p = 0,018$ ). A troponina teve aumento significativo nos idosos submetidos a anticoagulação terapêutica sem tocilizumabe ( $p = 0,011$ ) e profilática com tocilizumabe ( $p = 0,022$ ). Os idosos que receberam heparina terapêutica sem tocilizumabe tiveram níveis mais elevados de dímero-d ( $p = 0,028$ ) e menores de NT-proBNP ( $p = 0,043$ ). Alta hospitalar ou redução de pelo menos 2 pontos na escala ordinal da OMS em 30 dias foi obtida em 57/110 pacientes idosos, sem diferença estatisticamente significativa dos grupos de tratamento comparados com o grupo

anticoagulação profilática ( $p=0,126$ ). A mortalidade observada em 30, 60 e 90 dias, o tempo de internação hospitalar e em UTI, o período em uso de ventilação mecânica, a necessidade de vasopressores, e a incidência de complicações renais e cardiovasculares não foram diferentes nos idosos quando comparados aos não-idosos, independente do regime terapêutico aplicado. A incidência de sangramento maior foi superior no estrato de pacientes idosos sob uso de anticoagulação terapêutica em comparação aos mais jovens ( $p=0,012$ ). **Conclusão:** O uso de diferentes doses de anticoagulantes associado ou não ao tocilizumabe não resultou em redução efetiva dos níveis de biomarcadores inflamatórios e trombóticos em pacientes idosos com a forma grave de COVID-19. A heparina em dose terapêutica, associada ou não ao tocilizumabe não resultou em benefício clínico nesses pacientes, além do fato de a heparina terapêutica ter tido como consequência o aumento dos casos de sangramento maiores nos idosos.

Descritores: COVID-19; Heparina; Tocilizumabe; Idosos; Biomarcadores; Infecção grave.

## ABSTRACT

Santos Neto NC. *Efficacy of heparin and tocilizumab in reducing inflammatory and thrombotic biomarkers in elderly patients with severe COVID-19 infection* [thesis]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Introduction:** COVID-19 is a spectral disease, usually more severe in elderly patients. Its pathophysiology comprises endothelial injury, with consequent thrombogenesis and inflammation. The increased release of thrombotic and inflammatory biomarkers such as d-dimmer, troponin, ferritin, C-reactive protein and IL-6 is associated with severity and worse prognosis of this disease. Clinical trials are controversial regarding the efficacy of heparin and tocilizumab in improving outcomes by modulating thrombogenesis and inflammation. **Objective:** To evaluate the efficacy of heparin and tocilizumab in reducing inflammatory and thrombotic biomarkers in elderly patients with severe COVID-19 infection. **Methods:** This is a sub-study of HEPMAB clinical trial, a multicenter study that evaluated patients with severe COVID-19 in eight tertiary hospitals in Brazil from November 2020 to August 2021. Patients requiring supplemental O<sub>2</sub> of at least 4 L/min to maintain peripheral oxygen saturation above 93% were selected. Participants were randomized in proportion of 1:1:1:1 to receive therapeutic or prophylactic anticoagulation with heparin associated or not with tocilizumab. This study evaluated the efficacy of different treatment strategies in reducing troponin I, NT-proBNP, C-reactive protein, ferritin, interleukin 6 and d-dimmer by comparing serum levels between the seventh day after the beginning of treatment and the day of randomization, in a segmented manner between elderly and non-elderly patients. **Results:** In the sample of elderly patients with severe COVID-19, seven days after the beginning of treatment, a decline in CRP and maintenance of ferritin levels was observed, regardless of treatment. IL-6 increased in elderly patients who received therapeutic anticoagulation with tocilizumab ( $p < 0.001$ ) and decreased in those under isolated therapeutic anticoagulation ( $p = 0.018$ ). Troponin increased significantly in the elderly undergoing therapeutic anticoagulation without tocilizumab ( $p = 0.011$ ) and prophylactic dose with tocilizumab ( $p = 0.022$ ). The elderly who received therapeutic heparin without tocilizumab had higher levels of d-dimmer ( $p = 0.028$ ) and lower levels of NT-proBNP ( $p = 0.043$ ). Hospital discharge or reduction of at least 2 points on the WHO ordinal scale in 30 days was obtained in 57/110 elderly patients, with no statistically significant difference in treatment groups compared to the prophylactic anticoagulation group ( $p = 0.126$ ). The mortality observed at 30, 60 and 90 days, the length of hospital and hospital stay, the period in use of mechanical ventilation, the

need for vasopressors, and the incidence of renal and cardiovascular complications were not different in the elderly when compared to the non-elderly, regardless of the therapeutic regimen applied. **Conclusion:** The use of different doses of anticoagulants associated or not with tocilizumab did not result in an effective reduction in levels of inflammatory and thrombotic biomarkers in elderly patients with the severe form of COVID-19. Heparin in a therapeutic dose, associated or not with tocilizumab, did not result in clinical benefit in these patients, besides the fact that therapeutic heparin had the consequence of increasing cases of major bleeding in the elderly.

Descriptors: COVID-19; Heparin; Tocilizumab; Elderly; Biomarkers, severe infection.

# **1 INTRODUÇÃO**



A infecção por um novo coronavírus, a *síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2* (SARS-CoV-2), foi inicialmente reconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019, na descrição de casos de uma pneumonia de evolução atípica<sup>1</sup>. Nas semanas seguintes, esse vírus se espalhou rapidamente, gerando uma das maiores pandemias da história<sup>2</sup>. A COVID-19, nome dado à infecção pelo SARS-CoV-2, até dezembro de 2022, resultou em aproximadamente 652 milhões de casos de infecção, 6.664.000 mortes, afetando todos os continentes<sup>3</sup>. No Brasil, até o momento, foram confirmados 36 milhões de casos de infecção e 692.652 mortes<sup>4</sup>.

A COVID-19 caracteriza-se por ser uma doença espectral, com apresentação clínica variando desde doença assintomática ou oligo sintomática até casos que se apresentam com pneumonia grave resultando na síndrome do desconforto respiratório grave (SDRA), síndrome de resposta inflamatória sistêmica, choque e morte por falência orgânica<sup>5</sup>.

Desde os estudos iniciais, pode-se compreender que a gravidade da doença apresenta relação com múltiplos fatores: idade avançada do paciente, presença de comorbidades como doença cardiovascular, doença respiratória, doença renal, câncer, diabetes e outras formas de imunossupressão, e outros fatores como viremia, patogenia da subvariante causal, genética do hospedeiro e magnitude da resposta inflamatória e trombótica<sup>6-9</sup>. Um dos maiores desafios dessa doença é lidar com a

capacidade intrínseca do vírus de sofrer mutações, o que confere rápida resistência aos tratamentos e vacinas disponíveis<sup>10</sup>.

A forma grave da COVID-19 manifesta-se principalmente como uma infecção do trato respiratório inferior, mas frequentemente apresenta envolvimento sistêmico, com comprometimento dos sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, neurológico, hematopoiético e imunológico<sup>11,12</sup>. Essa forma clínica é marcada por uma intensa ativação endotelial com consequentes inflamação e trombogênese, caracterizadas pela liberação aumentada de citocinas pelos linfócitos T como as interleucinas 1 e 6 (IL-1) (IL-6), o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e biomarcadores como a proteína C reativa (PCR), o dímero-d e a troponina<sup>13,14</sup>. Estudo realizado na China demonstrou que a liberação aumentada de troponina, dímero-D, de ferritina e de PCR tem associação direta com mortalidade na COVID-19<sup>15</sup>. Possivelmente a maior gravidade da doença esteja relacionada com maior ativação de resposta inflamatória e trombótica, com endotelite, trombose e disfunção da microcirculação nos diferentes órgãos e sistemas<sup>16-18</sup>.

Antivirais como remdesivir, o molnupiravir e a associação de ritonavir com nirmatrelvir, demonstraram ser úteis em alguns subgrupos de pacientes, reduzindo significativamente a gravidade da doença<sup>19-22</sup>. Terapias anticoagulantes têm sido utilizadas especialmente nos pacientes internados, entretanto, não há ainda definição baseada em dados robustos a respeito da melhor forma de anticoagulação (profilática ou terapêutica), em quais fenótipos de doença deve-se utilizar e por quanto tempo<sup>23-29</sup>. Dentre as terapias imunomoduladoras, há evidências científicas que sustentam o uso dos esteroides no paciente hospitalizado com necessidade de oxigenioterapia<sup>30-</sup>

<sup>32</sup>). O tratamento da COVID-19 com medicações anti-IL-6 como o tocilizumabe e o sarilumabe ainda é controverso, com alguns estudos sugerindo benefício e outros com resultados neutros<sup>33-40</sup>. Compreende-se pela heterogeneidade dos resultados advindos de estudos randomizados que a doença é espectral, e diferentes fenótipos estão presentes, sendo possível que fatores genéticos e ambientais influenciem na eficácia de alguns tratamentos da COVID-19.

### **1.1 Hipótese**

O tratamento da forma grave da COVID-19 grave com tocilizumabe e anticoagulação terapêutica resulta na redução dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos em pacientes idosos com infecção grave pela COVID-19.

## **2 OBJETIVOS**

## **2.1 Objetivo Principal**

Avaliar a eficácia da heparina e do tocilizumabe na redução dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos em pacientes idosos com infecção grave pela COVID-19.

## **2.2 Objetivos Secundários**

a) Avaliar se o uso da heparina profilática ou terapêutica com ou sem tocilizumabe resulta na melhora clínica de pacientes idosos em 30 dias após a randomização, definida por alta hospitalar ou por redução de, pelo menos dois pontos em relação ao basal da escala ordinal da Organização Mundial da Saúde (OMS) onde estratifica-se a gravidade em sete pontos:

- I. não hospitalizado, sem limitação para atividades;
- II. não hospitalizado, porém com limitação para atividades;
- III. hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar;
- IV. hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar;
- V. hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambos;
- VI. hospitalizado, exigindo oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), ventilação mecânica invasiva ou ambos;

VII. morte.

b) Avaliar o efeito da heparina profilática ou terapêutica com ou sem tocilizumabe em relação aos seguintes parâmetros em 30 dias em pacientes idosos: (I) tempo de internação em UTI; (II) tempo de hospitalização; (III) incidência e gravidade da síndrome do desconforto respiratório agudo; (IV) tempo de uso de ventilação mecânica; (V) incidência de disfunção cardiovascular; (VI) tempo de uso de vasopressores, (VII) Escore *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA).

c) Analisar diferença dos biomarcadores entre grupos terapêuticos e etários.

d) Medir a incidência de eventos adversos (EAs) dos diferentes tratamentos nos pacientes idosos.

e) Avaliar a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) e de sangramento durante 30 dias.

f) Avaliar a taxa de mortalidade em 30 dias, 60 dias e em 90 dias.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

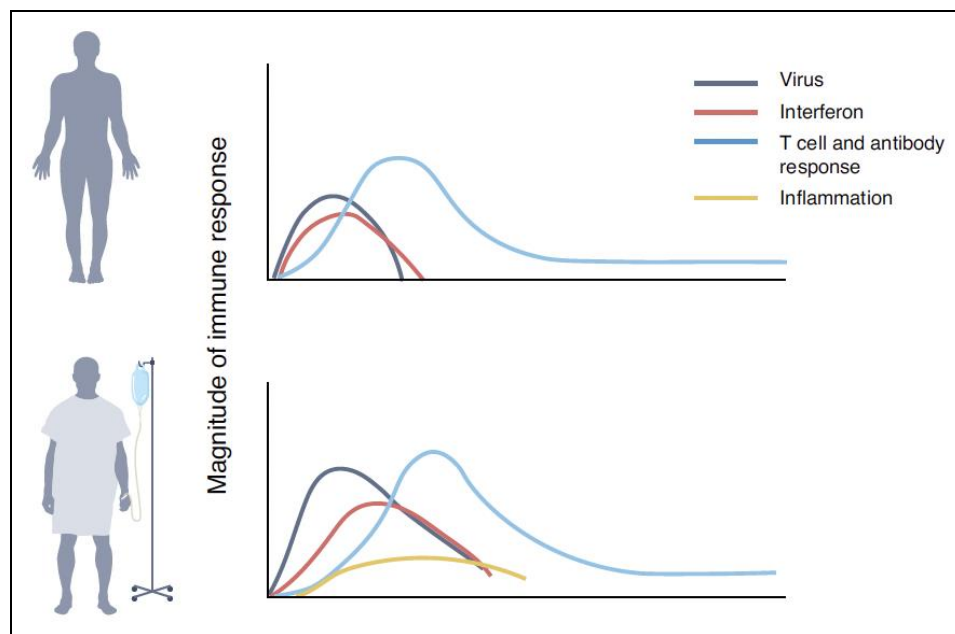
### 3.1 Fisiopatologia da COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA do gênero Betacoronavírus. Por meio de uma glicoproteína (proteína *spike*), ele infecta as células humanas ao se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)<sup>41</sup>. A ACE2, uma aminopeptidase ligada à membrana, está abundantemente expressa nos pulmões, no coração, e em outros tecidos. É usada pelo vírus como um receptor funcional para sua entrada nas células<sup>42</sup>. A ativação de sua RNA-polimerase é a responsável pela replicação viral e assim inicia-se a fase I, clinicamente caracterizada por sinais e sintomas de viremia, que dura em torno de 3-5 dias. Após esse período, inicia-se a fase II da doença, caracterizada pela injúria endotelial, inflamação sistêmica e trombogênese no sistema respiratório. A fase III ocorre quando a resposta inflamatória e a disfunção da coagulação tornam-se sistêmicas, podendo resultar em falência orgânica, frequentemente acometendo os sistemas cardiovascular e renal<sup>43</sup>. A ativação da resposta imunológica ocorre desde o início da infecção, e nas formas sistêmicas da doença, observa-se hiperativação das células TCD4, TCD8 e de monócitos, e conseqüentemente, ocorre a liberação aumentada de substâncias neuro-humorais como a IL-1, a IL-6, proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP1), e o TNF- $\alpha$ , à semelhança do que ocorre com a infusão de *chimeric antigen receptor* (CAR-T-Cells) e em outras doenças inflamatórias sistêmicas<sup>44-46</sup>.

Evidência recente sugere que as respostas específicas de células T contra o SARS-CoV-2 são essenciais para o *clearance* viral, podem prevenir contra a



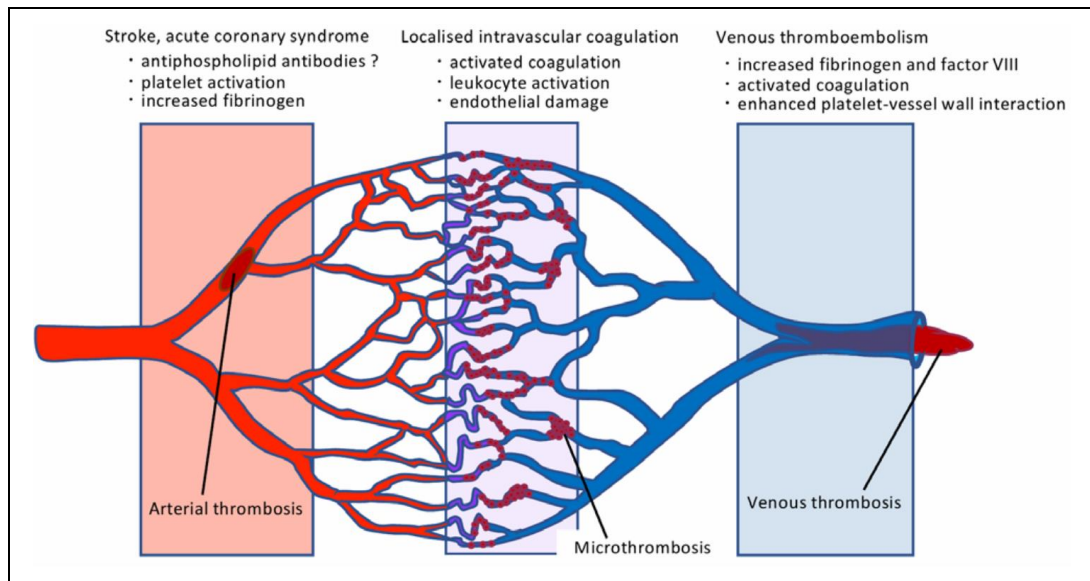
infecção sem soro conversão, podem resultar em memória robusta e são mediadores do reconhecimento das variantes virais. Isto também ocorre após a vacinação, por meio das quais a resposta imunológica previne infecção e morte. As respostas humorais são também efetivas na proteção clínica e sua análise é facilitada por métodos de análise diagnóstica. As respostas celulares são mais difíceis de estudar, mas atualmente têm sido exploradas na COVID-19<sup>47</sup>. Abaixo, na Figura 1, está o exemplo da importância da imunidade celular na COVID-19.



Adaptado de Moss<sup>47</sup>

**Figura 1 - Representação da correlação imunológica com a gravidade clínica da infecção pelo SARS-CoV-2. O controle clínico efetivo da infecção primária é associado a resposta precoce e robusta do sistema imunológico adaptativo com a liberação de interferon. Uma resposta tardia e inadequada com produção ineficiente de interferon está associada a ativação celular lenta e intensa, com inflamação precoce e pior prognóstico**

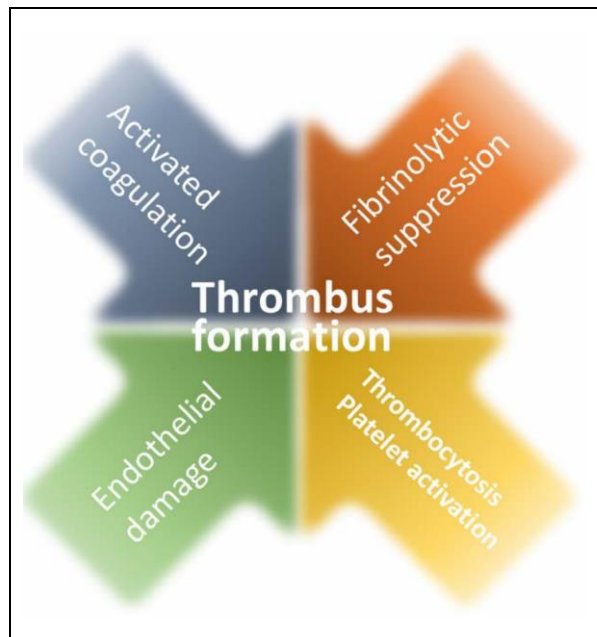
A disfunção do sistema de coagulação na COVID-19 foi detectada inicialmente em estudos anatomopatológicos que evidenciaram trombos no sistema respiratório, em nível arterial e em nível capilar<sup>48-50</sup> (Figura 2).



Adaptado de Iba *et al.*<sup>51</sup>

**Figura 2 - Várias localizações de formação trombótica na COVID-19**

A lesão endotelial gerando endotelite ocorre tanto pelo estado hiperinflamatório, mediado por IL-6, por exemplo, quanto por lesão viral direta<sup>52</sup>. Em nível celular, a inflamação é ativada pelos receptores ativados por protease (PARs) específicos, que se ligam à trombina e à tromboplastina circulantes, e por receptores *Toll-like 4* (TLR4) que também se ligam à trombina<sup>53</sup>. São comuns nas formas mais graves da doença os fenótipos clínicos resultados do estado de hipercoagulabilidade e de vasculite, caracterizados pela presença de marcadores de ativação endotelial, e pela presença de redução da fibrinólise, produção exagerada de trombina, aumento dos níveis de fibrinogênio e do fator VIII, ativação plaquetária e hiperativação do sistema de coagulação<sup>51,4</sup> (Figura 3).



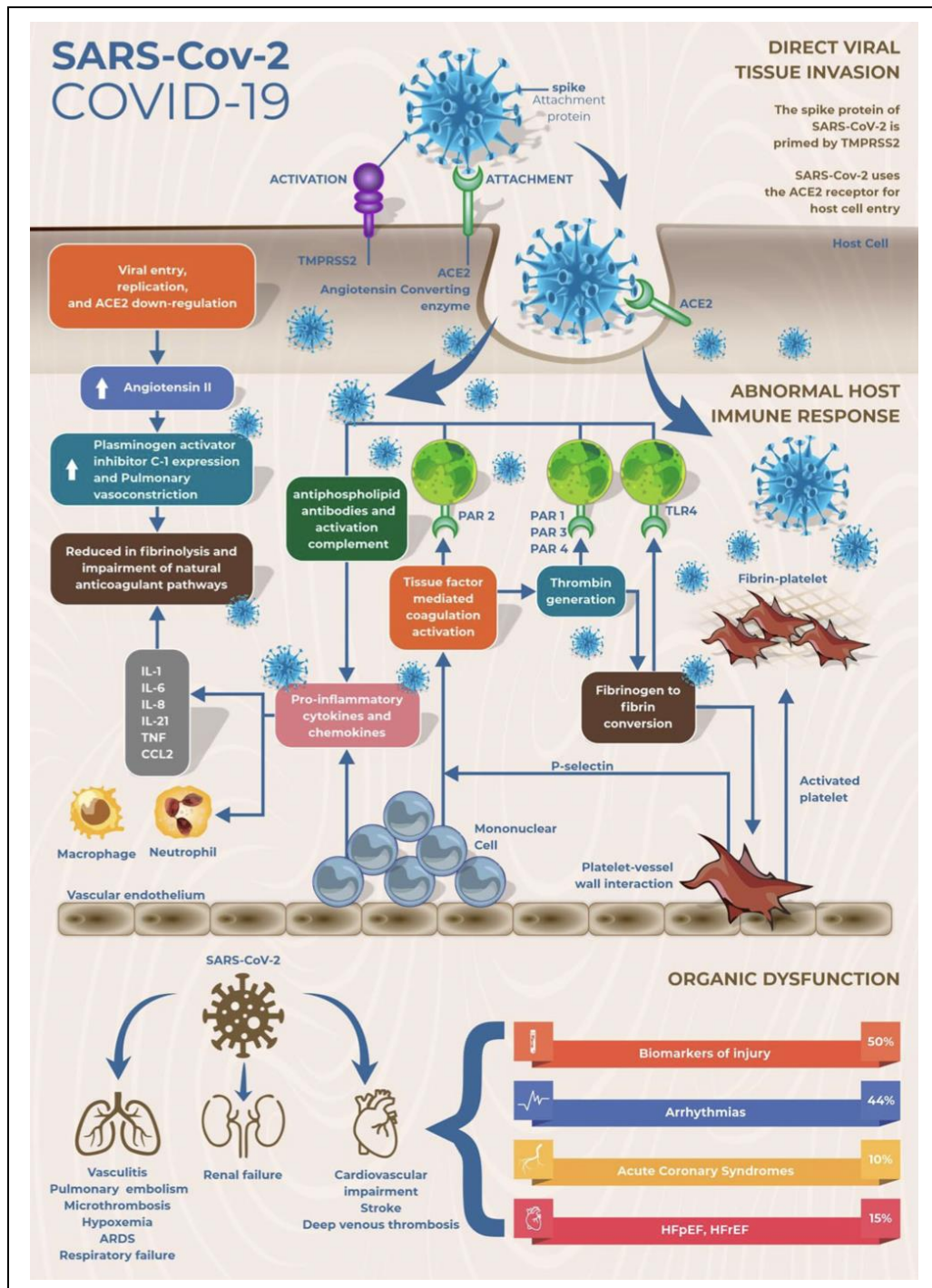
Adaptado de Iba *et al.*<sup>51</sup>

**Figura 3 - Alterações no sistema de coagulação decorrentes da infecção pela COVID-19**

A fisiopatologia da SDRA por COVID-19 tem características que a diferenciam de outras causas de SDRA: os pacientes têm uma intensa disfunção endotelial e um estado tromboinflamatório<sup>55</sup>. Múltiplos mecanismos de desregulação da perfusão pulmonar existem na COVID-19: a ausência da vasoconstrição pulmonar hipóxica, microtrombose e macrotrombose aumentando o espaço morto e a microtrombose levando a distúrbios ventilação perfusão, hipoxemia e vasodilatação<sup>56</sup>. Marcadores inflamatórios e trombóticos têm relação direta com mortalidade e gravidade clínica, sendo os mais frequentemente associados o dímero-D, a IL-6, a PCR, a troponina, a desidrogenase láctica e a ferritina<sup>6,14,57,58</sup>.

As complicações cardiovasculares são comuns nos pacientes com COVID-19, especialmente nos casos que necessitam de internação hospitalar, e que apresentam sinais e sintomas de resposta tromboinflamatória mais intensa. Múltiplos mecanismos estão envolvidos: toxicidade direta pelo vírus, inflamação,

trombogênese, lesão endotelial, hiperativação do sistema nervoso simpático, miocardite, hipoxemia, vasoconstricção, distúrbio oferta-demanda de oxigênio, baixa reserva cardiovascular e infecções secundárias. Diferentes fenótipos marcam o acometimento cardiovascular da COVID-19: injúria miocárdica, infarto agudo, tromboembolismo, choque, insuficiência cardíaca e arritmias<sup>6,59-61</sup> (Figura 4).



ACE2: *Angiotensin-converting enzyme 2* (enzima conversora de angiotensina 2); ARDS: *Acute respiratory distress syndrome* (síndrome do desconforto respiratório agudo); HfpEF: *Heart failure preserved ejection fraction* (Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada); HfrEF: *Heart failure reduced ejection fraction* (Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida); IL: *Interleukin* (Interleucina); PAR: *Protease-activated receptor* (Receptores ativados por proteases); SARS-COV-2: *Severe acute respiratory syndrome 14oronavirus 2* (Síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2), TMPRSS2: *Transmembrane protease serine* (Protease-serina transmembrana); TLR4: *Toll-like receptor 4* (receptor do tipo Toll 4), TNF $\alpha$ = *Tumor necrosis factor- $\alpha$* . (Fator de necrose tumoral- $\alpha$ ).

Adaptado de Hajjar *et al.*<sup>55</sup>

**Figura 4 - A fisiopatologia da COVID-19 resulta em diversos fenótipos clínicos, cada qual com sua característica, determinada pela intensidade da resposta inflamatória e trombótica, sendo os biomarcadores essenciais para o diagnóstico e o prognóstico**

Desde o início da pandemia, foram observadas formas clínicas da doença caracterizadas por trombose arterial, trombose venosa e pela presença de microtrombos<sup>62</sup>. Alterações laboratoriais, com alargamento de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), e elevação dos níveis de D-dímero, fator VIII e fator de Von Willebrand (FVW) já à admissão podem ser observadas principalmente nos pacientes mais graves<sup>63,64</sup>.

Em um estudo multicêntrico retrospectivo durante os primeiros dois meses da epidemia na China, 260 de 560 pacientes (46,4%), 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)<sup>65</sup>. Outros estudos e uma meta-análise incluindo quatro estudos demonstraram que níveis elevados 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, e seu aumento no início da doença e a elevação gradual do dímero-D durante a evolução clínica estão associados a um pior prognóstico<sup>66-68</sup>.

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, identificam uma população de maior risco e é possível que esse perfil de pacientes possa se beneficiar de terapia anticoagulante e anti-inflamatória para prevenir complicações da doença<sup>69,70</sup>.

### 3.2 A Heparina no Tratamento da COVID-19

De acordo com a fisiopatologia da doença demonstrando a lesão endotelial com predomínio de hipercoagulabilidade, a utilização de anticoagulantes nos pacientes com formas clínicas mais graves parece encontrar plausibilidade biológica. Entretanto, não há ainda definições claras sobre qual a melhor forma de anticoagulação (AC) deve ser empregada, que doses deve-se utilizar, em qual momento da doença deve-se iniciar e em que tipo de pacientes.

Um estudo publicado em outubro de 2021, o HEP-COVID, comparou a AC terapêutica com heparina com AC profilática ou intermediária, em pacientes internados com COVID-19 e dímero-D elevado ou coagulopatia. O desfecho primário composto foi de morte por qualquer causa, TEV ou trombose arterial, em 30 dias. Os pacientes foram estratificados conforme status de gravidade, baseado em estarem em leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) ou não. Os resultados deste estudo clínico mostraram benefício da AC terapêutica, sendo o desfecho primário atingido em 52 de 124 pacientes no grupo controle, em comparação a 37 de 129 pacientes no grupo intervenção (risco relativo 0,68; intervalo de confiança (IC) 95%, 0,49-0,96;  $P = 0,03$ )<sup>23</sup>. Entretanto, o benefício não foi observado em pacientes mais graves internados em UTI, apenas os pacientes com a forma moderada se beneficiaram. O estudo RAPID não observou diferença estatística do uso de anticoagulação terapêutica com profilática em pacientes com doença moderada no desfecho primário composto de morte por todas as causas, necessidade de ventilação mecânica invasiva e admissão em UTI, em 28 dias<sup>71</sup>. Um dos critérios de exclusão deste estudo era maior gravidade clínica à admissão.

O estudo ACTION, em 31 centros no Brasil com mais de 600 pacientes randomizados, em pacientes com elevação de D-dímero e COVID-19 com menos de 14 dias do início dos sintomas, não mostrou benefício clínico do uso de anticoagulação oral com rivaroxabana por 30 dias, em comparação com enoxaparina profilática em pacientes internados, com elevação do risco de sangramento maior<sup>26</sup>. O desfecho primário foi hierárquico, relacionado ao tempo até morte, duração de hospitalização ou hipoxemia com necessidade de oxigênio suplementar.

Outros trabalhos recentes publicados corroboram a hipótese de que na doença moderada as doses terapêuticas de heparina reduzem as complicações durante o seguimento, enquanto em pacientes críticos não há evidências de benefício<sup>27,28,72</sup>. Estes trabalhos publicados reunindo dados de três estudos globais, REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC, tiveram grande peso em recomendações de diretrizes internacionais sobre o tema<sup>27,73</sup>. Entretanto, somente estatística marginal foi atingida nos pacientes menos graves, em relação a dias livres de suporte clínico com desfecho, sem diferença estatística nos outros desfechos propostos.

Dados do estudo INSPIRATION, publicados ainda no início de 2021, em pacientes graves com COVID-19 internados em UTI, com desfecho primário composto de trombose venosa ou arterial, necessidade de ECMO e mortalidade em 30 dias, não mostraram benefícios de doses intermediárias de AC em comparação com tromboprolaxia, além de registrar maior risco de sangramento no grupo dose intermediária<sup>29</sup>.



### 3.3 O Tocilizumabe no Tratamento da COVID-19

O tocilizumabe (TCZ) é um inibidor do receptor de interleucina-6 aprovado para o tratamento de artrite reumatoide, arterite de células gigantes e síndrome de liberação de citocinas durante terapia do receptor de antígeno quimérico de células T<sup>35,74</sup>. Sua aplicação, no manejo da COVID-19, com intuito de inibir a tempestade de citocinas e mitigar seus efeitos, tem mostrado resultados diversos de acordo com perfil de pacientes recrutados e critérios para definição dos desfechos clínicos<sup>33,36-39</sup>. Pesquisadores encontraram redução significativa dos níveis séricos da PCR no quinto dia após uso de tocilizumabe. Em contrapartida, ocorreu aumento de  $\gamma$ -interferon e IL6 no mesmo grupo e momento de coleta<sup>35</sup>. Já no estudo COVINCTOC, ocorreu declínio de interleucina-6 no sétimo dia após administração dessa droga, sem diferença no resultado de PCR em relação ao grupo controle<sup>37</sup>.

Dados retrospectivos mostraram que o tocilizumab reduz a mortalidade e as taxas de ventilação mecânica em pacientes com SARS-CoV-2 que precisam de alto suporte de oxigênio<sup>74</sup>. Ensaio clínico randomizado publicados mostraram resultados controversos sobre o papel do tocilizumab em pacientes com COVID-19, assim como outros inibidores da IL-6<sup>33,37-40,75-77</sup>.

Estudo publicado ainda no início de 2021 com 377 pacientes mostrou o benefício do tocilizumabe em redução de ventilação mecânica e morte em seguimento de 28 dias, em comparação com placebo (taxa de risco 0,56; 95% IC, 0,33 a 0,97; P=0,04)<sup>39</sup>. Os dados do estudo Recovery mostraram um benefício significativo, porém marginal, do tocilizumab na redução das taxas de mortalidade<sup>33</sup>.

De outro modo, dados do estudo COVACTA não mostraram benefício clínico estatisticamente significativo em comparação ao tratamento usual<sup>36</sup>.

Até o momento, estudos retrospectivos foram descritos sugerindo benefício da AC com heparina e terapia imunomoduladora com tocilizumabe na melhora da sobrevida desses pacientes, e nos últimos três anos de pandemia mais evidências relacionadas a associação vêm sendo publicadas, porém sem demonstração clara do benefício da terapia combinada.

### **3.4 COVID 19 em Idosos**

Nos grupos de pacientes infectados com SARS-CoV-2, várias condições estão ligadas ao aumento da suscetibilidade ao vírus e à elevada carga viral. Como as comorbidades aumentam com o envelhecimento, a população idosa está sujeita à forma mais grave. O envelhecimento por si tem sido fortemente associado a piores desfechos pela baixa reserva funcional e por distúrbios imunológicos<sup>78,79</sup>.

A imunosenescência representa uma característica reconhecida do envelhecimento. Com o avanço da idade, desarranjos nos braços inatos e adaptativos do sistema imunológico ocorrem, podendo se caracterizar por maior anergia quanto por mais intensa resposta inflamatória<sup>80</sup>.

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a população entre 50 e 74 anos, em comparação ao indivíduos entre cinco e 17 anos de idade, tem risco duas vezes maior de adquirir COVID 19 assim como de 25 a 35 vezes de hospitalização, e 400 a 1100 vezes de óbito pela doença<sup>81</sup>.

Os ensaios clínicos envolvendo tratamentos com tocilizumabe e anticoagulação terapêutica incluíram os participantes de acordo com apresentação clínica, independentemente da faixa etária. Observou-se, portanto, que a média de idade dos indivíduos em 16 destes estudos variou de 55 a 66 anos, sendo apenas dois

com população acima de 65 anos e nove com 60 anos ou menos, ou seja, a população mais susceptível a formas graves não foi até então analisada de maneira individualizada.

Não meramente aos dados epidemiológicos ressaltados, outras peculiaridades dos pacientes idosos como fragilidade, patologias prévias, utilização de diversos fármacos associados e reservas fisiológicas reduzidas fazem com que seja imprescindível a execução de estudos com enfoque neste grupo.

### **3.5 O Estudo HEPMAB**

O estudo HEPMAB é um estudo brasileiro, multicêntrico, com participação de oito centros, coordenado pelo Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), que testou a eficácia da heparina profilática ou terapêutica e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19. 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), e também pelos comitês de ética do InCor-HCFMUSP, centro coordenador através da *Academic Research Organization (ARO)*, e de cada um dos centros participantes, descritos no Quadro 1.

**Quadro 1 - Centros participantes**

Centros
1. Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP
2. Hospital Maternidade São Lucas, Extrema, MG
3. Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE
4. Hospital Humanitas Unimed, Varginha, MG
5. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE
6. Hospital DF Star - Rede D'Or, Brasília, DF
7. Hospital Municipal da Bela Vista, São Paulo, SP
8. Hospital Marcio Cunha – Instituto São Francisco Xavier, Ipatinga, MG

O estudo HEPMAB 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. A agência não teve nenhum papel na concepção do estudo, análise de dados ou redação do relatório.

O estudo atual trata-se de um subestudo do estudo HEPMAB.

## **4 MÉTODOS**

Trata-se de uma análise derivada do ensaio clínico HEPMAB, um estudo de fase III que comparou a anticoagulação terapêutica ou profilática associada ou não ao tocilizumabe em pacientes com infecção grave confirmada pela COVID-19. Foram estudados quatro grupos, com distribuição 1:1:1:1 (grupo 1. AC terapêutico; grupo 2. AC profilático; grupo 3. AC terapêutico com tocilizumab; grupo 4. AC profilático com tocilizumab) e análise por intenção de tratar. O protocolo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão Científica do InCor e aprovados pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (Anexos A e B). A aprovação ética do estudo HEPMAB encontra-se em anexo (Anexo C), e o mesmo foi registro na plataforma *Clinical Trials* ([clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04600141](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04600141)).

Esse protocolo consiste na análise do banco de dados do estudo HEPMAB que foi avaliado e aprovado pelo CONEP sob número de parecer 4.482.328 e SDC 5057/20/086. Por se tratar de estudo retrospectivo e nenhuma intervenção prevista, avaliou-se e deferiu-se pelo comitê de ética o pedido de isenção de TCLE.

Devido à gravidade da doença, em algumas situações, considerando uma situação de redução substancial da capacidade de tomada de decisão do participante do estudo HEPMAB, o consentimento informado era inicialmente direcionado ao seu responsável legal, que era convidado a participar do protocolo de pesquisa após a apresentação verbal, leitura do formulário de consentimento, tempo de reflexão e perguntas, e assinava o termo de consentimento.

É responsabilidade do pesquisador principal garantir que todas as condições para a aprovação do estudo fossem cumpridas e relataram-se as alterações do protocolo ao Comitê de Ética.

#### **4.1 População Estudada**

No período de 16 de novembro de 2020 e 2 de agosto de 2021, foram considerados elegíveis para o presente estudo 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  $\geq 93\%$ . Entre os motivos de exclusão do estudo estavam risco de sangramento, reação adversa conhecida ou suspeita à HNF ou tocilizumab, 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 e choque séptico. Os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, e que assinaram o termo de consentimento foram submetidos à randomização.

Nesse estudo, foi realizada análise dos dados e de desfechos nos pacientes com idade igual ou acima de 60 anos e nos pacientes com idade menor que 60 anos.

## 4.2 Elegibilidade

### 4.2.1 Critérios de inclusão

Este estudo analisou separadamente os pacientes com idade acima de 60 anos do estudo HEPMAB que incluiu:

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Termo de consentimento assinado pelo paciente ou representante ou por meio de áudio do representante.
- Resultado positivo para COVID-19 por PCR (reação em cadeia da polimerase) em swab nasofaríngeo ou secreção traqueal e/ou evidência radiológica de COVID-19, pela radiografia ou tomografia computadorizada de tórax.
- Necessidade de  $\geq 4$  L de oxigênio suplementar para manter saturação periférica de oxigênio igual ou superior a 93% ou necessidade de ventilação mecânica invasiva.

### 4.2.2 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  $< 50.000$ , *International Normalized Ratio* (INR)  $> 2$  ou TTPA  $> 50$  segundos.
- 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 no intervalo de 3 dias anteriores; e uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa nos últimos sete dias.
- Gestante ou lactante.
- Indicação absoluta de anticoagulação por fibrilação atrial ou por evento tromboembólico diagnosticado.
- Recusa dos familiares e/ou pacientes.
- Tuberculose ativa.
- Infecção bacteriana confirmada por cultura.
- Neutropenia ( $< 1000$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>).
- Uso de outra terapia imunossupressora que não seja corticosteroide.
- Choque séptico.

### **4.3 Randomização e Alocação**

Pacientes que tenham cumprido os critérios de inclusão e exclusão, e assinado o TCLE foram submetidos à randomização. O processo de randomização consistiu em uma lista randômica gerada por computador em blocos permutados com tamanhos variáveis de 2, 4 e 6, e estratificada por centro. A randomização central foi na proporção de 1:1 em 4 grupos. A alocação dos pacientes foi feita de maneira velada aos pacientes e pesquisadores que analisaram os desfechos.

#### 4.4 Intervenções

##### **Grupo 1 - Anticoagulação Terapêutica**

- (I) HNF intravenosa iniciado na dose de 18 UI/kg/h, ajustada de acordo com um nomograma para atingir um TTPa de 1,5 a 2,0 vezes o valor de referência; ou
- (II) HBPM subcutânea - enoxaparina 1 mg/kg por dose a cada 12 horas.

##### **Grupo 2 - Anticoagulação Profilática**

- (I) HNF subcutânea 5.000 UI a cada 8 horas; ou
- (II) HBPM subcutânea - enoxaparina 40 mg ao dia OU 1mg/kg 1x ao dia.

##### **Grupo 3 - Anticoagulação Terapêutica + Tocilizumabe**

- (I) HNF intravenosa iniciada na dose de 18 UI/kg/h, ajustada de acordo com um nomograma para atingir um TTPa de 1,5 a 2,0 vezes o valor de referência associada à infusão de tocilizumabe 8 mg/kg/dose intravenosa em dose única; ou
- (II) HBPM subcutânea – enoxaparina 1 mg/kg por dose a cada 12 horas, associada à infusão de tocilizumabe 8 mg/kg/dose intravenosa em dose única.

##### **Grupo 4 - Anticoagulação Profilática + Tocilizumabe**

- (I) HNF subcutânea 5.000 UI a cada 8 horas, associada à infusão de tocilizumabe 8 mg/kg/dose intravenosa em dose única; ou
- (II) HBPM subcutânea – enoxaparina 40 mg ao dia, associada à infusão de tocilizumabe 8 mg/kg/dose intravenosa em dose única.

#### 4.5 Recomendações para o Uso de Heparina

A escolha do tipo de heparina ocorreu com base em dois critérios: *clearance* de creatinina e estabilidade hemodinâmica. Na presença de redução do *clearance* de creatinina ( $<40\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ ) ou de choque (uso de norepinefrina para controle hemodinâmico), deu-se preferência ao uso da heparina intravenosa. A anticoagulação foi mantida até a alta da UTI, ou até o óbito — o que primeiramente ocorresse. Em pacientes com idade  $> 75$  anos, a dose da enoxaparina foi corrigida para 0,75 mg/kg/dose de 12/12h.

#### 4.6 O Uso do Tocilizumabe

A dose única de tocilizumabe (para participantes randomizados para os grupos 3 e 4) foi administrada em via intravenosa exclusiva, de acordo com o peso corpóreo do paciente, conforme tabela a seguir (Quadro 2).

**Quadro 2 - Peso corporal em kg e dose administrada de tolicizumabe em mg**

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

A diluição padrão para cada ampola de Tocilizumabe 200mg/10 mL foi em 100 mL de solução salina a 0,9% e a infusão do medicamento foi realizada em 60 minutos.

#### **4.7 Racional Para Dose da Droga**

As doses de heparina utilizadas no estudo são doses já recomendadas internacionalmente nas indicações clássicas da medicação. HNF e HBPM são seguras e amplamente indicadas em pacientes críticos. A heparina é um medicamento usado, rotineiramente, para prevenir e tratar o tromboembolismo venoso.

Tocilizumab é um medicamento que na dose de 8 mg/kg/dose, tem se mostrado seguro em pacientes tratados com artrite reumatoide e síndrome de liberação de citocinas.

#### **4.8 Desfechos**

##### **4.8.1 Desfecho primário**

Níveis plasmáticos dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos (IL-6, dímero-D, troponina I, proteína C-reativa, NT-proBNP e ferritina) sete dias após o início do tratamento comparados com os níveis basais em pacientes idosos com COVID-19 grave comparados aos não idosos submetidos a tratamento com diferentes formas de heparina com ou sem tocilizumabe.

##### **4.8.2 Desfechos secundários**

Comparação de pacientes idosos com COVID-19 grave com os não idosos submetidos a tratamento com diferentes formas de heparina com ou sem tocilizumabe, quanto a (o):

- tempo de internação em UTI;
- tempo de internação hospitalar;

- taxa de ventilação mecânica invasiva;
- tempo de ventilação mecânica invasiva;
- tempo de uso de vasopressores;
- SOFA score no 3º e 7º dia de UTI;
- insuficiência renal por critério do *Acute Kidney Injury* (AKIN) em 30 dias;
- complicações cardiovasculares;
- taxa de tromboembolismo venoso em 30 dias;
- ocorrência de sangramento em 30 dias;
- eventos adversos dos diferentes tratamentos;
- biomarcadores entre idosos e não idosos;
- biomarcadores entre grupos de diferentes tratamentos;
- mortalidade em 30, 60 e em 90 dias.

#### **4.8.3 Desfechos de segurança**

Em 30 dias, nos pacientes idosos com COVID-19 grave com os não idosos submetidos a tratamento com diferentes formas de heparina com ou sem tocilizumabe, a incidência de:

- Sangramento clinicamente significante;
- Necessidade de transfusão de concentrado de hemácias;
- Trombocitopenia induzida pela heparina.

#### 4.8.4 Definição dos desfechos

##### **Complicações cardiovasculares**

- injúria miocárdica: elevação dos níveis plasmáticos de troponina sem déficit segmentar<sup>84</sup>;
- infarto agudo do miocárdio: alteração de marcadores na presença de alteração eletrocardiograma ou ecocardiograma<sup>84</sup>;
- choque cardiogênico: hipoperfusão tecidual secundária à disfunção cardiovascular<sup>85</sup>;
- arritmias supraventriculares ou ventriculares: fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardia por reentrada nodal, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular<sup>86</sup>;
- miocardite: suspeição clínica com sinais de insuficiência cardíaca aguda, elevação de marcadores de lesão miocárdica e disfunção ventricular ao ecocardiograma. Confirmação diagnóstica com biópsia endomiocárdica (padrão ouro)<sup>87</sup>;
- pericardite: síndrome febril com frequente acometimento de vias aéreas superiores, dor torácica e atrito pericárdico; elevação de marcadores de necrose miocárdica, ecocardiograma evidenciando derrame pericárdico com ou sem sinais de tamponamento cardíaco<sup>87</sup>;
- disfunção ventricular: fração de ejeção do ventrículo esquerdo e/ou direito abaixo de 50% pelo ecocardiograma<sup>88</sup>.

##### **Tromboembolismo venoso**

- trombose venosa profunda: ausência de fluxo venoso ao doppler<sup>89</sup>;
- embolia pulmonar: caracterizado pela presença de dispneia ou dor torácica

súbita, hipotensão, hipoxemia, cianose ou taquicardia sinusal associada à nova disfunção do ventrículo direito, documentado por ecocardiograma, ou visualização de trombo na angiotomografia de tórax, ou Doppler de membros inferiores confirmando trombose venosa profunda ou diagnóstico *post mortem*<sup>90</sup>.

### **Complicações renais**

- insuficiência renal aguda: de acordo com a classificação de AKIN, que define lesão renal aguda como uma redução abrupta (em 72 horas) na função renal, caracteriza-se por elevação absoluta da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL ( $\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ ); um aumento percentual da creatinina maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal); ou uma redução do débito urinário para menor do que 0,5 mL/kg/h, por 6 horas ou mais<sup>91</sup>.

### **Complicações pulmonares**

- Síndrome do desconforto respiratório agudo: de acordo com os critérios de Berlim, início de hipoxemia aguda (relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ), presença de infiltrados bilaterais verificados à radiografia ou tomografia de tórax que não podem ser justificados por disfunção cardíaca<sup>92</sup>.

### **Complicações infecciosas**

- pneumonia: presença de infiltrado pulmonar novo, persistente ou progressivo à radiografia de tórax associado a, pelo menos, 2 dos seguintes critérios: temperatura maior ou igual a 38°C, contagem de leucócitos maior do que 12000 células/mm<sup>3</sup> ou menor do que 3000 células/mm<sup>3</sup>, ou

secreção endotraqueal purulenta com coloração Gram demonstrando mais do que 25 neutrófilos e menos que 10 células epiteliais por campo<sup>93</sup>;

- infecção de corrente sanguínea: isolamento do mesmo micro-organismo em hemocultura periférica e na cultura de ponta do cateter removido<sup>94</sup>;
- sepse: infecção suspeita na presença de falência orgânica<sup>95</sup>;
- choque séptico: critério padrão de infecção confirmada ou suspeita na presença de disfunção orgânica associada a necessidade de uso de vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65mmHg e lactato sérico acima de 2 mmol/L a despeito da adequação volêmica<sup>95</sup>.

### **Sangramento**

Sangramento fatal, e/ou:

- a) sangramento sintomático em órgão ou área crítica, como intracraniano, intraespinhal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericárdico, intramuscular com síndrome compartimental;

e/ou

- b) sangramento com a queda do nível de hemoglobina em 2 g/dL ou mais, com a necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de concentrado de hemácias<sup>73</sup>.

### **Trombocitopenia induzida pela heparina**

Definida por trombocitopenia isolada após, pelo menos, 5 dias do início do tratamento com heparina ou trombose aguda associada à trombocitopenia após a exclusão de outras causas<sup>96</sup>.



#### 4.9 Eventos Adversos

Um evento adverso é qualquer ocorrência médica indesejável em um participante de estudo clínico com um medicamento, e não necessariamente tem relação causal com o tratamento.

O sangramento constitui o efeito adverso mais comum da heparina, e a TIH é um evento adverso conhecido do uso da HNF com incidência entre 0,5% a 5%<sup>97</sup>.

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) afecções 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, cefaleia e reações cutâneas; (IV) anafilaxia: reação observada durante a infusão da segunda à quarta administração do tocilizumabe; e (V) parâmetros laboratoriais alterados: como a trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas e do perfil lipídico (colesterol total, LDH, triglicérides)<sup>98</sup>.

Reportaram-se, obrigatoriamente, os eventos adversos graves (EAG) que:

- a) resultem em óbito ou potencialmente fatal;
- b) necessitem de hospitalização ou prolongamento de hospitalização;
- c) resultem em deficiência persistente ou significativa ou incapacidade;
- d) ocorrências médicas significativas — à critério do pesquisador responsável pelo projeto e/ou médico assistente. A ocorrência de EAG é notificada se o evento for:
  - i) relacionado: um evento que seja resultado da administração de qualquer procedimento da pesquisa;

- ii) inesperado: evento que não esteja listado no protocolo como uma ocorrência esperada.

Os eventos adversos graves do protocolo eram reportados para o Comitê de Ética Local dentro de 24 horas após o conhecimento pelo pesquisador/equipe do estudo responsável pelo centro participante.

#### **4.9.1 Comitê Independente de Monitoramento de Segurança**

O comitê externo, Comitê Independente de Acompanhamento de Segurança (CIMS), foi composto por três médicos e um estatístico com experiência na realização de estudos clínicos: Giovanni Landoni – professor de UTI e Anestesia, Instituto São Rafaelle (Milão, Itália); Patrícia Guimarães – médica do InCor, doutora na Dukes University; Alexandre Schwarzbolt – Professor Adjunto de Medicina na Disciplina de Doenças Infecciosas na Universidade Federal de Santa Maria, Médico Infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar atuando como consultor do CTMO e Chefe da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário de Santa Maria e Julia Tizue Fukushima, mestre em estatística-USP. O CIMS se reunia remotamente e monitorava os dados de segurança por meio da avaliação de eventos adversos e dados clínicos dos pacientes. Com base nas análises, o CIMS recomendaria a interrupção do estudo por questões de segurança. Dada a gravidade da doença na COVID-19, não há regras de parada pré-especificadas. Assim, houve uma supervisão cuidadosa pela equipe do protocolo e CIMS, e análises frequentes, em tempo real. Consideraram-se critérios de interrupção do estudo: ocorrência de eventos de sangramento fatal relacionado à heparina ou de choque séptico relacionado ao uso do tocilizumabe ou maior mortalidade em quaisquer dos

grupos. Caso o estudo fosse interrompido, ou existissem evidências de danos aos participantes da pesquisa nos grupos intervenção, o estudo seria encerrado antecipadamente e a CONEP informada por escrito.

#### **4.10 Coleta de Dados**

Os dados foram continuamente inseridos no banco de dados por meio de formulário eletrônico 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 seguindo 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 score SOFA<sup>82</sup> e resultados de exames laboratoriais incluindo gasometria arterial, relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, hemoglobina, plaquetas, creatinina, ureia, glicose, bilirrubina total e frações, AST, ALT, PT, TTPa, CK-MB, CPK, DHL.

Especificamente para o protocolo, IL-6, dímero-D, troponina I ultrasensível, 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 Instituto do Coração do HCFMUSP, onde foram processadas.

Os imunoenaios são métodos diagnósticos que buscam revelar e/ou quantificar determinado antígeno (Ag) ou anticorpo (Ac) do indivíduo utilizando a propriedade de ligação destas partículas. Basicamente, para se detectar um Ag, o teste acrescenta um Ac (e vice-versa) e a interação de ambos pode ser avaliada por meio de uma das várias técnicas de imunodiagnóstico<sup>83</sup>.

As partículas acrescentadas poderão estar ou não marcadas. Nos testes sem marcação, a análise dependerá de fenômenos como precipitação ou aglutinação. A técnica de turbidimetria avalia, por meio de espectrofotômetro, o quão turva a solução se tornou após a precipitação ou aglutinação do complexo Ag-Ac<sup>83</sup>.

Testes com marcação empregam sinalizadores que reagem resultando em emissão de luz ou alteração colorimétrica. O tipo de substrato determina e caracteriza a técnica utilizada<sup>83</sup>:

- fluorocronos (imunofluorescência);
- radioisótopos (radioimunoensaio);
- substâncias luminescentes biológicas ou químicas (bioluminescência ou quimioluminescência);
- enzimas com substratos cromogênicos (imunoenzimáticos);
- enzimas com substratos luminescentes (quimioluminescência);
- enzimas com substratos fluorogênicos (fluorimetria).

Realizaram-se as coletas em três momentos (D1, D3 e D7) e estas passaram por processo de centrifugação, separação, identificação e transporte ao laboratório do centro coordenador da pesquisa:

- **Centrifugação** – centrifugaram-se as amostras ainda na primeira hora após a coleta por meio de centrífuga refrigerada com velocidade de 3.500 rpm por 10 minutos.
- **Separação** - removia-se plasma ou soro cautelosamente para evitar suspensão da fase sólida precipitada. Inseriram-se então as amostras em tubos *ependorf* ou outro tipo de tubo plástico, identificadas e congeladas a -20° até o momento do envio ao laboratório central.
- **Identificação** - processo realizado por meio de etiquetas digitadas com as informações nítidas e legíveis contendo: nome do paciente, data da coleta, condição da coleta (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> visitas), tipo de material (plasma ou soro).
- **Transporte** - envolveram-se os <sup>tubos</sup> em saco plástico isolados do gelo seco e acomodados em caixas de isopor, mantendo as amostras congeladas durante todo traslado até o Laboratório de Análises Clínicas do InCor (LAC).

Os biomarcadores foram quantificados por imunoenaios e analisados por:

- Tecnologia Turbidimétrica:
  - PCR - *Siemens Healthcare Diagnostics*, Newark, EUA.
  - Dímero-D - *Diagnóstica Stago*, Asnières sur Seine, França.
- Quimioluminescência direta:
  - IL-6 - *Siemens Healthcare Diagnostics*, Tarrytown, NY, EUA;
- Ou sanduíche:
  - Troponina I (cTnI) - *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 Instituto O tempo de estabilidade do material coletado foi 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 no Quadro 3.

### Quadro 3 - Valores de referência dos biomarcadores do estudo

Valores 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.

PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; NT-proBNP: porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B.

Também foi registrado o tratamento de suporte e medicamentos administrados: 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, relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

O cronograma de visitas e avaliações realizados seguem descritos no Quadro 4.

**Quadro 4 - Cronograma de visitas e avaliações do estudo**

Descritivo dos procedimentos conforme protocolo	D1	D3	D7	D30 (± 3 dias)	D60* (± 10 dias)	D90* (± 15 dias)
Revisão dos critérios de elegibilidade	X					
Teste de gravidez em mulheres	X					
TCLE	X					
Randomização	X					
Demografia e histórico médico (incluindo comorbidades, coinfeções e medicamentos prévios)	X					
Administração do Tocilizumabe ou não (de acordo com o grupo alocado)	X					
Administração da Heparina (a forma dependerá do grupo alocado e do <i>clearance</i> de creatinina)	X	X	X	X		
Medicamentos concomitantes	X	X	X	X	X	X
Exame físico e sinais vitais	X	X	X	X		
Escore de gravidade clínica	X	X	X	X		
Parâmetros respiratórios	X	X	X	X	X	X
Coleta de amostra sanguínea para avaliação de perfil inflamatório e biomarcadores cardíacos (IL-6, dímero-D, troponina, NT-pró-BNP, ferritina e PCR)	X	X	X			
Avaliação de eventos adversos (graves e não graves)	X	X	X	X		
Avaliação radiológica	X	X	X	X		
ECG de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico e ultrassom doppler de MMII	X		X	X		
Coleta de amostra sanguínea para hematologia e bioquímica (hemograma, creatinina, ureia, AST, ALT, TP, TTPa, bilirrubina total e frações, CK-MB, CPK, DHL)	X	X	X	X		

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; ECG: eletrocardiograma; MMII: membros inferiores; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanino aminotransferase; TP: tempo de protrombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; CKMB: creatina quinase fração MB; CPK: creatina fosfoquinase; DHL: desidrogenase láctica.

#### 4.11 Análise Estatística

O estudo HEPMAB 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 essas premissas, 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 derivada de dados preliminares de uma coorte de pacientes com COVID-19 do HCFMUSP. O tamanho da amostra foi ajustado com base em comparações múltiplas de Bonferroni. A análise do presente estudo deu-se pela comparação entre dois grupos derivados dessa amostra, os pacientes com idade menor que 60 anos e os pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, conforme definição de idosos da OMS.

As curvas de Kaplan-Meier e o modelo de risco proporcional de Cox foram usados para análise não ajustada para mortalidade em 30 dias. Para o desfecho de mortalidade em 30 dias, o *log-rank* observado menos o esperado e sua variância foram usados para testar a hipótese nula de curvas de sobrevida iguais (ou seja, o teste de *log-rank*) e para calcular a estimativa de uma etapa da razão da taxa de mortalidade média.

As variáveis quantitativas foram expressas como média e desvio padrão e comparadas entre os grupos com ANOVA de fator único e correção de Bonferroni para comparações múltiplas. 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.



Foi relatada a análise de eficácia do valor P (bicaudal; significância definida como  $P < 0,05$ ). As análises estatísticas foram realizadas com SPSS, versão 25 (IBM Corp. Released 2017, Armonk, NY).

#### **4.12 Confidencialidade dos Dados**

Após a randomização, os participantes da pesquisa receberam um número único de estudo. O coordenador de pesquisa do local compilava um registro que incluía o nome do paciente, data de nascimento, número de identificação hospitalar, número de estudo único e data e hora de randomização. Identificaram-se os dados subsequentes apenas pelo número único do estudo.

Mantiveram-se, separadamente, os dados de registro e número do estudo. Inseriram-se as informações do estudo 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, armazenaram-se cópias impressas dos dados coletados do estudo, por meio de formulário de coleta individual de papel, separadamente no escritório do principal pesquisador ou coordenador de pesquisa devidamente fechado. Apenas a equipe de pesquisa tem acesso a essas informações e não divulgará essas informações a nenhuma outra pessoa ou entidade.

O pesquisador principal do centro do estudo reterá documentos de estudo por, pelo menos, 15 anos e deverá notificar o comitê de gestão do estudo antes de destruir quaisquer documentos essenciais. Também é responsável por tomar todas as medidas apropriadas para proteger e impedir o acesso a esses dados por terceiros não autorizados. O pesquisador manterá a confidencialidade de toda a documentação do estudo e tomará as medidas para evitar a destruição acidental ou prematura desses documentos.

#### **4.13 Centro Coordenador**

O Centro Coordenador do estudo foi o ARO-InCor do Instituto do Coração InCor, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. A instituição é amplamente experiente na realização de pesquisas clínicas. A equipe do centro coordenador forneceu treinamento, orientação e apoio aos centros participantes para garantir a adesão ao protocolo de pesquisa. A equipe tem experiência e nível de conhecimento em métodos de pesquisa e bioestatística necessária e é assistida por premiados pesquisadores de carreira.

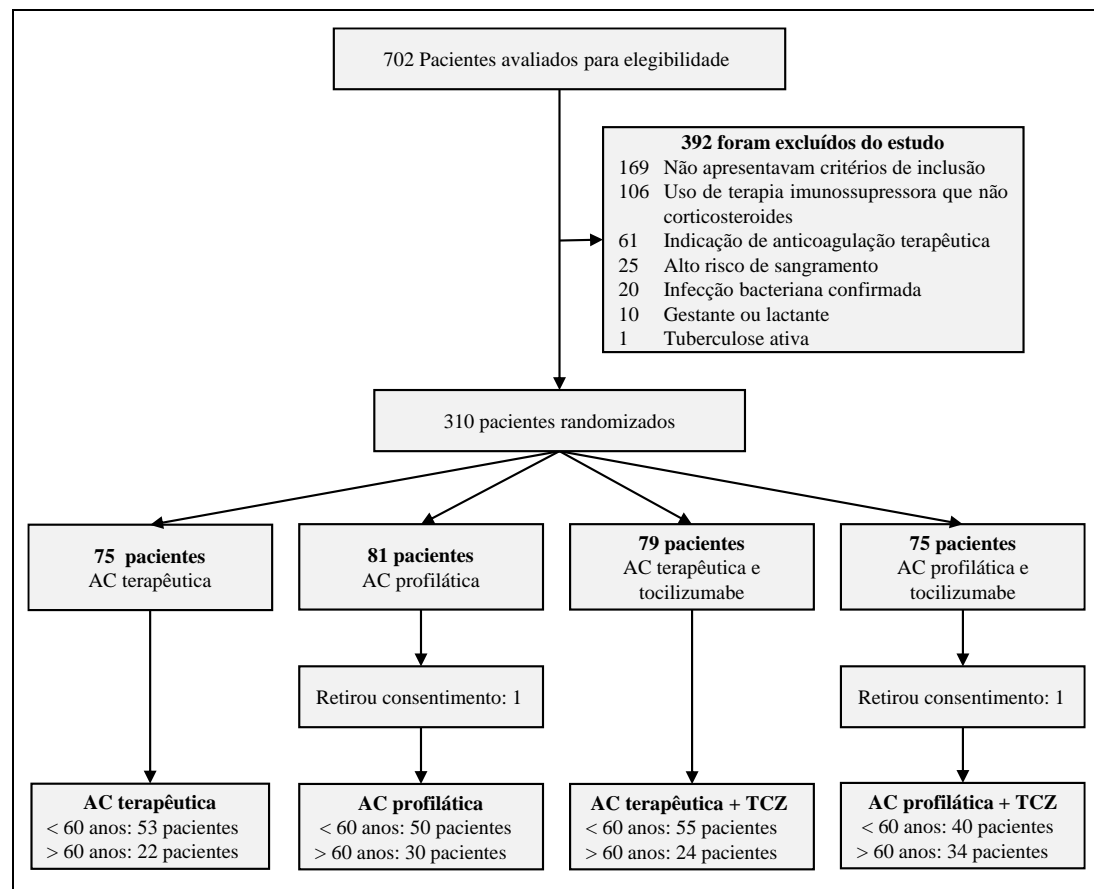
#### **4.14 Financiamento**

O estudo HEPMAB do qual se derivou o presente estudo teve financiamento aprovado pelo CNPq no valor de R\$ 2.312.120,00, processo número 403241/2020-0, com vigência de 25/08/2020 a 31/08/2022.

## **5 RESULTADOS**

Entre 16 de novembro de 2020 e 2 de agosto de 2021, um total de 702 pacientes foram submetidos a triagem e 310 foram randomizados. Dois pacientes retiraram o consentimento, e, portanto, 308 foram incluídos na análise por intenção de tratar, conforme o fluxograma do estudo (Figura 5).

Dos 308 pacientes randomizados para o estudo HEPMAB, 75 receberam anticoagulação terapêutica (grupo I), 80 anticoagulação profilática (grupo II), 79 receberam anticoagulação terapêutica associada ao tocilizumabe (grupo III) e 74 receberam anticoagulação profilática associada ao tocilizumabe (grupo IV). Destes, 110 (36%) tinham idade igual ou superior a 60 anos, sendo 22 indivíduos alocados no grupo I, 30 no grupo II, 24 no grupo III e 34 no grupo IV.



AC: anticoagulação; TCZ: Tocilizumabe

**Figura 5 - Fluxograma do estudo**

## 5.1 Características Iniciais

Considerando os estratos estudados (idosos vs. não idosos), o estudo manteve a randomização adequada de acordo com a proposta do estudo inicial, não havendo diferença entre os grupos de tratamento no que se refere a características basais e demográficas (Tabela 1).

Quando comparados de acordo com a faixa etária, o grupo de pacientes com idade superior ou igual a 60 anos apresentou média de idade de 67,7 anos com preponderância do sexo masculino em ambos os estratos de idade.

A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais frequente no estudo, descrita por 62% dos pacientes idosos e por 28% dos pacientes do estrato mais jovem. As demais comorbidades em ordem de frequência foram o diabetes mellitus, a obesidade e a dislipidemia.

Pacientes de ambos os estratos tinham a forma grave da doença, sendo a maioria caracterizada como nível cinco na escala ordinal da OMS.

À randomização, a maioria dos pacientes de ambos os estratos já estava em uso de corticosteroides (Tabela 2). A maioria dos pacientes de ambos os estratos foi randomizada na fase inicial da doença grave com intervalo menor que 3 dias entre a internação e a inclusão no estudo.

Na Tabela 3, estão descritos os principais sinais e sintomas dos pacientes incluídos no estudo. Ambos os estratos tiveram comportamento clínico semelhante, assim como a necessidade de suporte respiratório e o escore de gravidade.

**Tabela 1 - Características basais e demográficas dos pacientes**

Variáveis	Idade < 60 anos (n=198 pacientes - 64%)					Idade ≥ 60 anos (n=110 pacientes - 36%)				
	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	P	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	P
	n=53	n=50	n=55	n=40		n=22	n=30	n=24	n=34	
<b>Características Gerais</b>										
Sexo (masculino)	34 (64,2%)	24 (48%)	43 (78,2%)	26 (65%)	0,016 <sup>a</sup>	12 (54,5%)	15 (50%)	12 (50%)	17 (50%)	0,986 <sup>a</sup>
Idade (anos), média (DP)	44 (9)	47 (9)	44 (10)	48 (8)	0,177 <sup>b</sup>	67 (6)	69 (6)	69 (7)	66 (4)	0,082 <sup>b</sup>
Raça (branca)	18 (34%)	18 (36%)	18 (32,7%)	15 (37,5%)	0,964 <sup>a</sup>	16 (72,7%)	17 (56,7%)	15 (62,5%)	18 (52,9%)	0,495 <sup>a</sup>
<b>Comorbidades</b>										
Hipertensão arterial	19 (35,8%)	10 (20%)	20 (36,4%)	8 (20%)	0,101 <sup>a</sup>	14 (63,6%)	22 (73,3%)	13 (54,2%)	20 (58,8%)	0,489 <sup>a</sup>
Diabetes mellitus	6 (11,3%)	6 (12%)	8 (14,5%)	2 (5%)	0,530 <sup>a</sup>	9 (40,9%)	14 (46,7%)	7 (29,2%)	9 (26,5%)	0,315 <sup>a</sup>
Obesidade	19 (35,8%)	18 (36%)	21 (38,2%)	15 (37,5%)	0,993 <sup>a</sup>	4 (18,2%)	11 (36,7%)	2 (8,3%)	8 (23,5%)	0,093 <sup>a</sup>
Dislipidemia	5 (9,4%)	2 (4%)	1 (1,8%)	2 (5%)	0,333 <sup>c</sup>	3 (13,6%)	2 (6,7%)	3 (12,5%)	3 (8,8%)	0,821 <sup>c</sup>
Câncer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	3 (13,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,019 <sup>c</sup>
Cirrose	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,9%)	0,499 <sup>c</sup>
Doença renal	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,465 <sup>c</sup>	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,2%)	2 (5,9%)	0,261 <sup>c</sup>
Doença arterial	1 (1,9%)	0 (0%)	3 (5,5%)	1 (2,5%)	0,251 <sup>c</sup>	2 (9,1%)	4 (13,3%)	2 (8,3%)	2 (5,9%)	0,783 <sup>c</sup>
Insuficiência cardíaca	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,359 <sup>c</sup>	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (4,2%)	0 (0%)	0,406 <sup>c</sup>
DPOC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0,359 <sup>c</sup>	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (4,2%)	1 (2,9%)	0,700 <sup>c</sup>
Asma	1 (1,9%)	0 (0%)	1 (1,8%)	2 (5%)	0,343 <sup>c</sup>	0 (0%)	1 (3,3%)	1 (4,2%)	2 (5,9%)	0,558 <sup>c</sup>
Tabagismo	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,462 <sup>c</sup>	0 (0%)	2 (6,7%)	1 (4,2%)	1 (2,9%)	0,506 <sup>c</sup>
Etilismo	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,8%)	1 (2,5%)	0,390 <sup>c</sup>	1 (4,5%)	1 (3,3%)	1 (4,2%)	0 (0%)	0,511 <sup>c</sup>

a: Teste qui-quadrado; b: Análise de variância; c: teste da razão de verossimilhança.

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

**Tabela 2 - Gravidade da apresentação clínica e tratamento medicamentoso concomitante**

Variáveis	Idade < 60 anos (n=198 - 64%)					Idade ≥ 60 anos (n=110 - 36%)				
	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	P	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	P
	n=53	n=50	n=55	n=40		n=22	n=30	n=24	n=34	
Escala ordinal de gravidade recomendada pela OMS					0,141 <sup>a</sup>					0,369 <sup>c</sup>
(4)	14 (26,4%)	9 (18%)	5 (9,1%)	6 (15%)		3 (13,6%)	4 (13,3%)	3 (12,5%)	5 (14,7%)	
(5)	26 (49,1%)	31 (62%)	40 (72,7%)	29 (72,5%)		17 (77,3%)	15 (50%)	13 (54,2%)	20 (58,8%)	
(6)	13 (24,5%)	10 (20%)	10 (18,2%)	5 (12,5%)		2 (9,1%)	11 (36,7%)	8 (33,3%)	9 (26,5%)	
<b>Medicamentos Concomitantes</b>										
Corticosteroides	42 (79,2%)	36 (72%)	42 (76,4%)	33 (82,5%)	0,669 <sup>a</sup>	14 (63,6%)	20 (66,7%)	13 (54,2%)	24 (70,6%)	0,628 <sup>a</sup>
Antibiótico	25 (47,2%)	18 (36%)	27 (49,1%)	14 (35%)	0,357 <sup>a</sup>	8 (36,4%)	18 (60%)	9 (37,5%)	17 (50%)	0,259 <sup>a</sup>
<b>Intervalos de Tempo entre Eventos Clínicos</b>										
Tempo de sintomas até randomização (dias, mediana e IIQ)	5 (2 - 9)	7 (2 - 9)	8 (4 - 10)	6 (2 - 10)	0,359 <sup>d</sup>	8 (7 - 13)	7 (5 - 10)	10 (4 - 13)	8 (4 - 11)	0,505 <sup>d</sup>

a: Teste qui-quadrado; b: Análise de variância; c: teste da razão de verossimilhança; d: Teste de Kruskal-Wallis.

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe; OMS: Organização Mundial de Saúde; IIQ: intervalo interquartil.



**Tabela 3 - Sinais e sintomas dos pacientes, tipo de suporte respiratório à randomização e escore de gravidade**

Variáveis	Idade < 60 anos (n=198, 64%)					Idade ≥ 60 anos (n=110, 36%)				
	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	P	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	P
	n=53	n=50	n=55	n=40		n=22	n=30	n=24	n=34	
<b>Sintomas</b>										
Febre	35 (66%)	25 (50%)	33 (60%)	27 (68%)	0,282 <sup>a</sup>	11 (50%)	12 (40%)	8 (33%)	16 (47%)	0,639 <sup>a</sup>
Mialgia	21 (40%)	22 (44%)	22 (40%)	10 (25%)	0,285 <sup>a</sup>	10 (45%)	7 (23%)	6 (25%)	15 (44%)	0,160 <sup>a</sup>
Tosse	38 (72%)	36 (72%)	44 (80%)	25 (63%)	0,314 <sup>a</sup>	15 (68%)	14 (47%)	14 (58%)	18 (53%)	0,467 <sup>a</sup>
Odinofagia	4 (8%)	6 (12%)	10 (18%)	2 (5%)	0,170 <sup>a</sup>	4 (18%)	1 (3%)	2 (8%)	4 (12%)	0,322 <sup>a</sup>
Alteração do olfato	5 (9%)	5 (10%)	9 (16%)	1 (3%)	0,176 <sup>a</sup>	3 (14%)	5 (17%)	2 (8%)	4 (12%)	0,826 <sup>a</sup>
Alteração de paladar	6 (11%)	7 (14%)	10 (18%)	2 (5%)	0,282 <sup>a</sup>	3 (14%)	3 (10%)	4 (17%)	5 (15%)	0,902 <sup>a</sup>
Dispneia	36 (68%)	37 (74%)	47 (85%)	30 (75%)	0,197 <sup>a</sup>	17 (77%)	23 (77%)	19 (79%)	27 (79%)	0,992 <sup>a</sup>
Coriza	4 (8%)	10 (20%)	7 (13%)	3 (8%)	0,189 <sup>a</sup>	1 (5%)	3 (10%)	0 (0%)	3 (9%)	0,243 <sup>c</sup>
Cefaleia	11 (21%)	15 (30%)	16 (29%)	11 (28%)	0,704 <sup>a</sup>	6 (27%)	4 (13%)	7 (29%)	4 (12%)	0,230 <sup>c</sup>
Diarreia	11 (21%)	3 (6%)	4 (7%)	5 (13%)	0,076 <sup>a</sup>	1 (5%)	6 (20%)	2 (8%)	6 (18%)	0,260 <sup>c</sup>
Dor abdominal	1 (2%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (3%)	0,756 <sup>c</sup>	1 (5%)	1 (3%)	0 (0%)	3 (9%)	0,323 <sup>c</sup>
<b>Tipo de Suporte Respiratório</b>										
BIPAP ou CPAP	2 (4%)	3 (6%)	10 (19%)	7 (18%)	0,035 <sup>a</sup>	3 (14%)	1 (3%)	4 (17%)	3 (9%)	0,347 <sup>c</sup>
CNAF	12 (23%)	8 (17%)	5 (9%)	5 (13%)	0,253 <sup>a</sup>	4 (18%)	3 (10%)	3 (13%)	3 (9%)	0,758 <sup>c</sup>
Máscara reservatório	10 (19%)	10 (21%)	13 (25%)	9 (23%)	0,925 <sup>a</sup>	8 (36%)	4 (13%)	4 (17%)	6 (18%)	0,224 <sup>c</sup>
VM	14 (27%)	10 (21%)	10 (19%)	5 (13%)	0,392 <sup>a</sup>	9 (41%)	11 (37%)	7 (29%)	15 (44%)	0,698 <sup>a</sup>
SOFA, mediana (IIQ)	4 (2 - 6)	4 (3 - 8)	4 (2 - 10)	2 (2 - 4)	0,603 <sup>b</sup>	4 (2 - 8)	4 (2 - 7)	5 (2 - 7)	4 (2 - 8)	0,978 <sup>d</sup>

a: Teste qui-quadrado; b: Análise de variância; c: teste da razão de verossimilhança; d: Teste de Kruskal-Wallis

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe; CNAF: cateter nasal de alto fluxo; VM: ventilação mecânica; CPAP: *Continuous positive airway pressure*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*<sup>82</sup>; IIQ: intervalo interquartil; BPAP: *bilevel positive airway pressure*.

## 5.2 Desfecho Primário

Os níveis plasmáticos dos biomarcadores inflamatórios e trombóticos (PCR, IL-6, dímero-D, troponina I, proteína C-reativa, NT-proBNP e ferritina) sete dias após o início do tratamento (D7) comparados com os níveis basais (D1) em pacientes idosos com COVID-19 grave comparados aos não idosos submetidos a tratamento com diferentes formas de heparina com ou sem tocilizumabe tiveram o seguinte comportamento (Tabela 4):

- PCR: os níveis de PCR caem consideravelmente no D7 em comparação com o D1 tanto em pacientes idosos quanto no estrato de pacientes não-idosos, independente do tratamento (Gráfico 1).
- Ferritina: Os valores de ferritina no D7 não foram diferentes em relação ao D1 nos pacientes idosos. Contudo, houve redução no segmento de não idosos, com exceção ao grupo 3 (AC terapêutica + TCZ) onde esta diferença não foi observada ( $p=0,443$ ) (Gráfico 2).
- Interleucina-6: os valores de IL-6 no grupo de pacientes idosos foram, no D7, significativamente maiores que no D1 nos grupos AC terapêutica + TCZ ( $p<0,001$ ) e menores nos grupos AC terapêutica isolada ( $p<0,018$ ). Não foi diferente no D7 em relação do D1 no grupo anticoagulação profilática com ou sem tocilizumabe ( $p=0,655$  em ambos os grupos). Nos pacientes mais jovens, os níveis de IL-6 foram menores no D7 em relação ao D1 no grupo que recebeu heparina profilática ( $p=0,023$ ) (Gráfico 4).
- Troponina I ultrasensível: os valores elevaram-se nos idosos que receberam heparina terapêutica isolada ( $p=0,011$ ) e heparina profilática com TCZ ( $p=0,022$ ) enquanto nos indivíduos com menos de 60 anos

apenas aqueles sob tratamento com AC profilática sem tocilizumabe registram elevação ao longo deste período ( $p=0,023$ ) (Gráfico 3).

- NT-proBNP: Os valores no D7 foram mais baixos em relação ao D1 nos pacientes idosos sob regime de anticoagulação terapêutica ( $p=0,043$ ) e nos não idosos que receberam apenas anticoagulantes em doses profiláticas ( $p=0,043$ ) (Gráfico 5).
- Dímero D: No momento da randomização o dímero-D encontrava-se aproximadamente duas a quatro vezes acima do limite superior de normalidade tendo aumentado ainda mais no D7 nos idosos com anticoagulação terapêutica ( $p=0,028$ ) e não idosos com anticoagulação profilática ( $p=0,010$ ). Apenas os indivíduos abaixo de 60 anos do grupo 1 experimentaram redução deste marcador no sétimo dia ( $p<0,001$ ) (Gráfico 6).

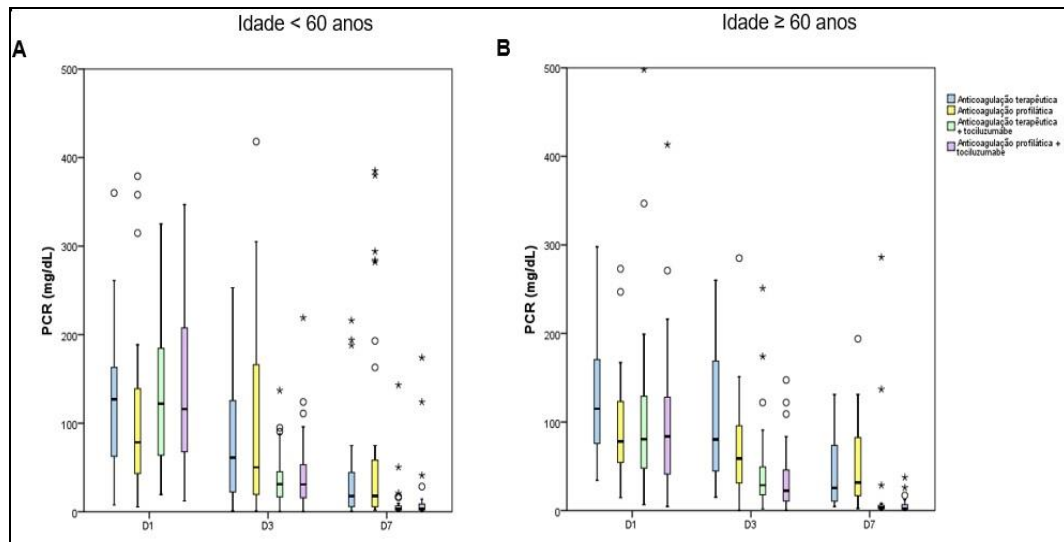
**Tabela 4 - Desfechos primários do estudo: diferença dos biomarcadores entre o sétimo e primeiro dia**

Variáveis	Idade < 60 anos (n=198 - 64%)				Idade ≥ 60 anos (n=110 - 36%)			
	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ
	n=53	n=50	n=55	n=40	n=22	n=30	n=24	n=34
<b>Proteína C-Reativa (mg/L)</b>								
D1	127 (63 - 163)	78 (43 - 139)	122 (64 - 185)	116 (68 - 208)	115 (76 - 171)	78 (54 - 123)	81 (48 - 129)	84 (41 - 128)
D7	18 (6 - 44)	18 (6 - 58)	3 (2 - 7)	3 (2 - 9)	26 (11 - 74)	32 (17 - 82)	3 (2 - 6)	3 (1 - 7)
P	<0,001	0,023	<0,001	<0,001	<0,001	0,022	0,008	<0,001
<b>Troponina (pg/L)</b>								
D1	0 (0 - 0,01)	0 (0 - 0,01)	0,01 (0 - 0,01)	0 (0 - 0,01)	0,01 (0,01 - 0,02)	0,01 (0 - 0,03)	0,01 (0 - 0,02)	0,01 (0 - 0,05)
D7	0 (0 - 0,03)	0,01 (0 - 0,02)	0,01 (0 - 0,03)	0 (0 - 0,01)	0,02 (0,01 - 0,17)	0,02 (0 - 0,15)	0,01 (0,01 - 0,04)	0,02 (0 - 0,18)
P	0,750	0,023	0,428	0,554	0,011	0,191	0,426	0,022
<b>Interleucina-6 (pg/mL)</b>								
D1	7 (5 - 20)	33 (6 - 62)	32 (5 - 67)	10 (8 - 24)	55 (10 - 123)	15 (8 - 44)	4 (3 - 4)	21 (5 - 81)
D7	4 (3 - 12)	5 (3 - 10)	53 (47 - 67)	49 (18 - 182)	9 (3 - 14)	11 (7 - 100)	275 (201 - 2722)	113 (19 - 329)
P	0,655	0,023	0,345	0,686	0,018	0,655	<0,001	0,655
<b>NT-proBNP (pg/mL)</b>								
D1	121 (63 - 474)	166 (71 - 585)	113 (51 - 328)	55 (40 - 160)	287 (116 - 729)	317 (61 - 1380)	573 (166 - 1236)	272 (87 - 1499)
D7	67 (28 - 92)	55 (10 - 60)	37 (17 - 86)	39 (21 - 104)	196 (10 - 423)	438 (89 - 585)	647 (550 - 677)	241 (167 - 335)
P	0,068	0,043	0,139	0,123	0,043	0,345	0,285	0,593
<b>Dedímero (ng/mL)</b>								
D1	1214 (720 - 3885)	1376 (767 - 4131)	2083 (822 - 3624)	1156 (792 - 3019)	1196 (734 - 8782)	1880 (1078 - 3905)	1355 (1065 - 4766)	1261 (776 - 1928)
D7	883 (511 - 1953)	1441 (599 - 3250)	2273 (890 - 3478)	2027 (950 - 10483)	1242 (543 - 2398)	3031 (1148 - 9439)	1799 (927 - 5364)	1580 (989 - 2763)
P	<0,001	0,010	0,259	0,738	0,028	0,301	0,776	0,352
<b>Ferritina (ng/mL)</b>								
D1	1204 (608 - 1650)	1106 (531 - 1781)	1316 (735 - 1695)	1251 (780 - 1580)	1052 (585 - 2956)	938 (738 - 1393)	1206 (992 - 1445)	1103 (471 - 1447)
D7	917 (489 - 1588)	778 (423 - 1181)	1015 (642 - 1629)	1072 (530 - 1240)	1141 (587 - 1774)	938 (684 - 1232)	860 (536 - 1470)	815 (410 - 1263)
P	0,002	0,002	0,443	0,001	0,231	0,764	0,061	0,100

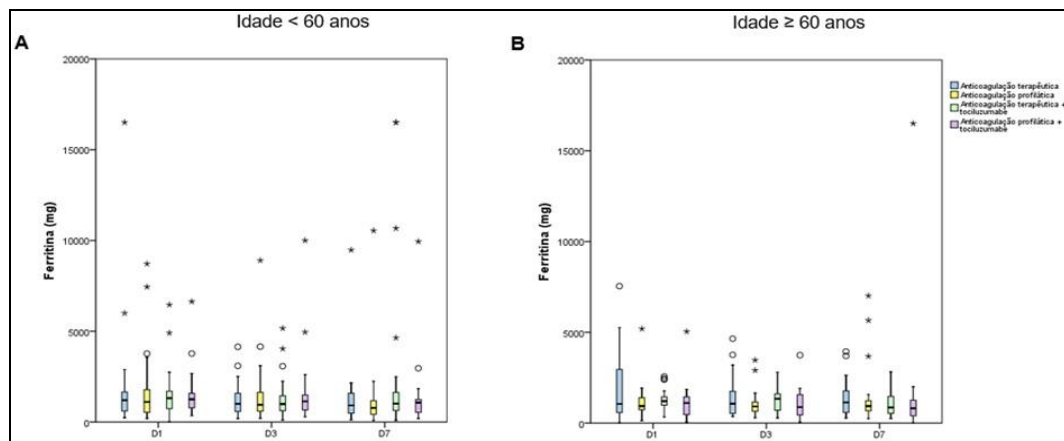
Comparação significativa com D1 (teste dos sinais de Wilcoxon),  $P < 0,05$

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe.

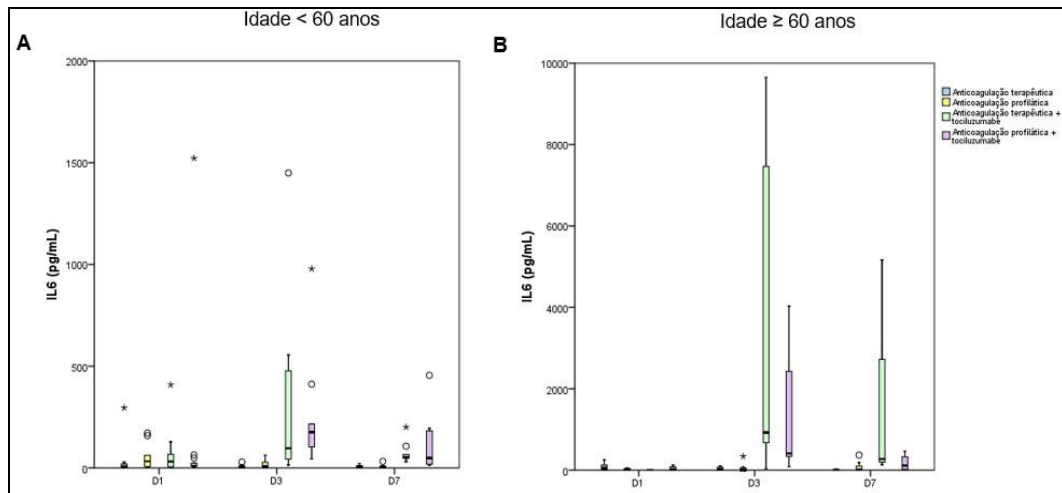
**Gráfico 1 - Distribuição dos valores de PCR entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos**



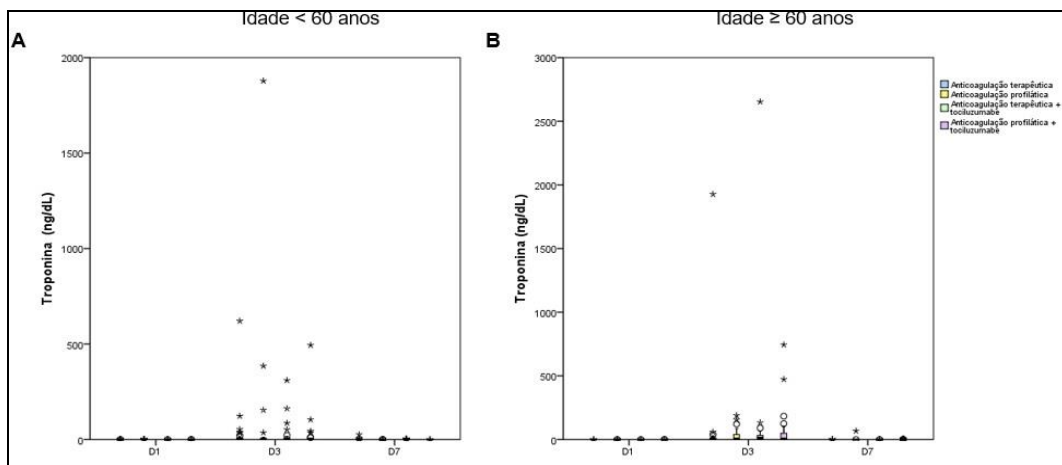
**Gráfico 2 - Distribuição dos valores de ferritina entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos**



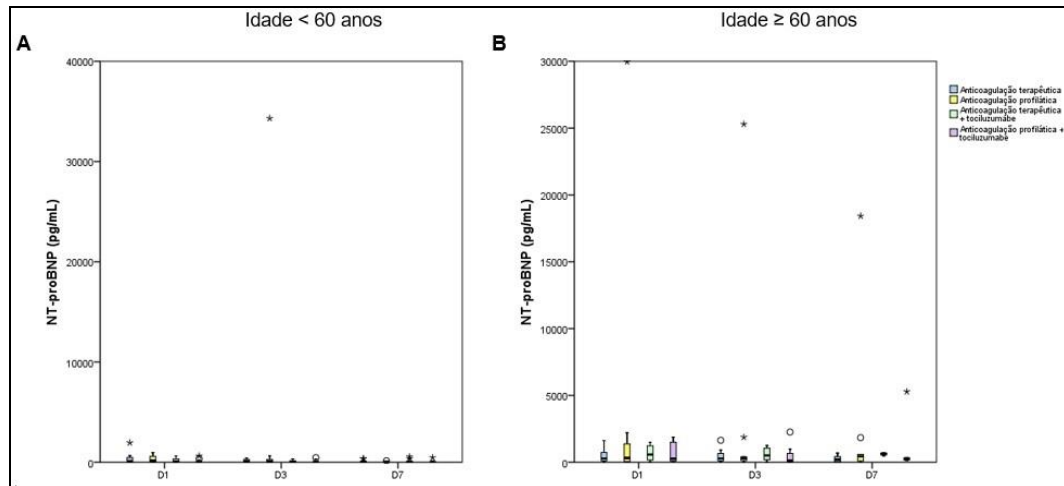
**Gráfico 3 - Distribuição dos valores de IL-6 entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos**



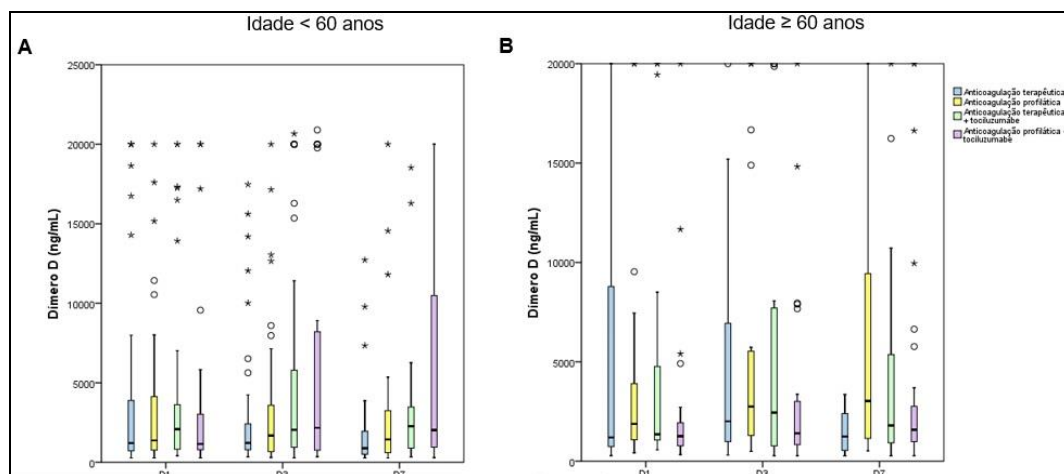
**Gráfico 4 - Distribuição dos valores de Troponina I entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade superior a 60 anos**



**Gráfico 5 - Distribuição dos valores de NT-proBNP entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos**



**Gráfico 6 - Distribuição dos valores de dímero-D entre os grupos de diferentes tratamentos em três coletas. A- pacientes com idade inferior a 60 anos; B- pacientes com idade igual ou superior a 60 anos**



### 5.3 Desfechos Secundários

Foi determinada a proporção de pacientes com melhora clínica definida pela alta hospitalar ou redução de pelo menos dois pontos em relação à escala ordinal modificada de sete pontos da OMS, no dia 30, em todos os pacientes que ainda estavam no hospital, ou por meio de entrevista telefônica em caso de alta hospitalar antes deste período. Entre todos os participantes do estudo, o grupo AC terapêutica teve uma razão de chances significativa de atingir este desfecho em relação ao grupo AC terapêutica mais tocilizumabe (AC terapêutica vs. AC terapêutica mais tocilizumabe: razão de probabilidade, 2,85; intervalo de confiança de [IC] 95%, 1,29; 6,31).

Porém, nenhuma diferença entre os grupos foi observada em relação a proporção de indivíduos que receberam alta hospitalar ou tiveram redução de pelo menos 2 pontos na escala ordinal no dia 30 em avaliação segmentada de indivíduos jovens e idosos. Não houve nos estratos diferença na taxa de mortalidade com 30 dias, contudo, foi observado maior número de óbitos em indivíduos com idade acima de 60 anos em relação aos mais jovens em 60 e 90 dias. Nenhuma diferença estatística foi observada em relação a SOFA, tempo de internação na UTI, tempo de VM, necessidade de vasopressor, tempo de uso de vasopressor, incidência de IRA, ocorrência de complicações cardiovasculares e na incidência de TEV entre idosos e não idosos (Tabela 5).

Algumas peculiaridades foram notadas nos valores de biomarcadores dos idosos em comparação aos indivíduos com idade abaixo de 60 anos (Tabela 6). As significâncias estatísticas podem ser consultadas na Tabela 7.

- PCR e ferritina: Não houve diferença na comparação dos níveis séricos entre idosos e não idosos.



- Troponina: No geral os idosos apresentaram valores maiores em relação aos mais jovens, exceção aos grupos 1 no D3 ( $p=0,176$ ) e grupo 3 no D7 ( $p=0,269$ ).
- Interleucina-6: Nos pacientes com mais de 60 anos os valores de IL-6 foram mais altos no D3 para os que receberam anticoagulação terapêutica com ou sem tocilizumabe ( $p= 0,042$  e  $0,019$  respectivamente) enquanto no D7 esta diferença foi evidente no grupo sob AC terapêutica com tocilizumabe ( $p=0,021$ ).
- NT-proBNP os idosos dos grupos 3 e 4 tinham valores mais altos que os não idosos dos grupos equivalentes no sétimo dia ( $p=0,006$  e  $0,007$  respectivamente). No D3 o mesmo foi observado no grupo 3 ( $p=0,024$ ).
- Dímero-d: Pontualmente, os idosos submetidos ao uso de AC profilática, no D7, tinham valores maiores em comparação aos não idosos.

A Tabela 6 mostra diferença entre cada um grupo com o grupo 2. As significâncias estatísticas podem ser encontradas na Tabela 8:

- PCR: no D3 aqueles que receberam tocilizumabe com anticoagulação profilática (grupo 4) apresentavam valores menores de PCR tanto idosos ( $p=0,007$ ) quanto não idosos ( $p=0,017$ ) enquanto no D7 este efeito foi notado em todos os grupos de idosos e repetiu-se nos mais jovens do grupo 4.
- Ferritina: Os valores mantiveram distribuição equilibrada entre grupos.
- Troponina: os diferentes tratamentos não mudaram os resultados entre os grupos.

- Interleucina-6: No terceiro dia, os valores de interleucina-6 foram superiores nos mais jovens que receberam tocilizumabe associado a AC profilática ( $p=0,002$ ). Entre os idosos, em todos os grupos estes valores foram maiores no mesmo dia. Já no D7 níveis maiores foram observados entre os mais jovens do grupo AC profilática com tocilizumabe ( $p=0,004$ ) e idosos do grupo AC terapêutica com tocilizumabe ( $p=0,009$ ).
- NT-proBNP: Não foi encontrada diferença entre as formas terapêuticas.
- Dímero-d: no D7, os não idosos do grupo anticoagulação terapêutica com associado ao tocilizumabe tiveram resultados significativamente maiores de dímero-d em relação ao grupo de referência ( $p=0,004$ ).

**Tabela 5 - Desfechos secundários**

Variáveis	Idade < 60 anos (n=198, 64%)					Idade ≥ 60 anos (n=110, 36%)				
	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	p	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	p
	n=53	n=50	n=55	n=40		n=22	n=30	n=24	n=34	
Alta hospitalar ou redução de pelo menos 2 pontos na escala ordinal no dia 30, N° (%)	48 (91%)	38 (76%)	43 (78%)	31 (78%)	0,210 <sup>a</sup>	16 (73%)	13 (43%)	10 (42%)	18 (53%)	0,126 <sup>a</sup>
Mortalidade em 30 dias N°. (%)	3 (6%)	10 (20%)	7 (13%)	8 (20%)	0,123 <sup>a</sup>	4 (18%)	13 (43%)	10 (42%)	11 (32%)	0,237 <sup>a</sup>
Mortalidade em 60 dias N°. (%)	5 (9%)	12 (24%)	7 (13%)	8 (20%)	0,175 <sup>a</sup>	6 (27%)	16 (53%) <sup>&amp;</sup>	12 (50%) <sup>&amp;</sup>	15 (44%) <sup>&amp;</sup>	0,274 <sup>a</sup>
Mortalidade em 90 dias N°. (%)	5 (9%)	12 (24%)	8 (15%)	8 (20%)	0,219 <sup>a</sup>	6 (27%)	16 (53%) <sup>&amp;</sup>	12 (50%) <sup>&amp;</sup>	15 (44%) <sup>&amp;</sup>	0,274 <sup>a</sup>
SOFA (D3), median (IQR)	7 (2 - 7)	5 (2 - 7)	4 (2 - 7)	6 (4 - 11)	0,585 <sup>d</sup>	9 (1 - 10)	7 (2 - 10)	3 (2 - 12)	8 (2 - 10)	0,852 <sup>d</sup>
Tempo de permanência em UTI(dias), mediana (IQR)	8 (5 - 13)	12 (8 - 14)	20 (13 - 24)	11 (10 - 14)	0,228 <sup>a</sup>	-	25 (14 - 31)	9 (5 - 20)	24 (15 - 34)	0,475 <sup>d</sup>
SDRA	7 (13%)	6 (12%)	8 (15%)	5 (13%)	0,983 <sup>a</sup>	5 (23%)	7 (23%)	6 (25%)	11 (32%)	0,815 <sup>a</sup>
Tempo de ventilação mecânica invasiva, mediana (IQR)	7 (3 - 15)	11 (9 - 16)	3 (2 - 13)	4 (2 - 5)	0,302 <sup>d</sup>	7 (3 - 15)	11 (9 - 16)	3 (2 - 13)	4 (2 - 5)	0,402 <sup>d</sup>
Necessidade de vasopressor, No. (%)	7 (13%)	6 (12%)	8 (15%)	5 (13%)	0,983 <sup>a</sup>	5 (23%)	6 (20%)	4 (17%)	9 (26%)	0,832 <sup>a</sup>
Tempo de uso de vasopressor (dia), mediana (IQR)	7 (1 - 20)	11 (8 - 17)	3 (1 - 15)	4 (2 - 10)	0,302 <sup>d</sup>	7 (5 - 18)	10 (7 - 12)	8 (2 - 17)	4 (2 - 8)	0,402 <sup>d</sup>
Insuficiência renal aguda (AKIN≥1), No. (%)	30 (57%)	25 (50%)	27 (49%)	17 (43%)	0,606 <sup>a</sup>	16 (73%)	22 (73%)	18 (75%)	20 (59%)	0,483 <sup>a</sup>

*continua*

Variáveis	Idade < 60 anos (n=198, 64%)				p	Idade ≥ 60 anos (n=110, 36%)				p	conclusão
	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ		ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ		
	n=53	n=50	n=55	n=40		n=22	n=30	n=24	n=34		
Complicações cardiovasculares, No. (%):											
Lesão miocárdica	4 (8%)	4 (8%)	2 (4%)	6 (15%)	0,269 <sup>c</sup>	6 (27%)	4 (13%)	5 (21%)	3 (9%)	0,279 <sup>c</sup>	
Arritmias	5 (9%)	4 (8%)	2 (4%)	7 (18%)	0,140 <sup>a</sup>	6 (27%)	4 (13%)	5 (21%)	5 (15%)	0,570 <sup>c</sup>	
Infarto agudo do miocárdio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0,359 <sup>c</sup>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	
Choque cardiogênico	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)	0,532 <sup>c</sup>	
Miocardite/pericardite	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,429 <sup>c</sup>	0 (0%)	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	0,406 <sup>c</sup>	
Disfunção ventricular	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,449 <sup>c</sup>	0 (0%)	2 (7%)	1 (4%)	1 (3%)	0,506 <sup>c</sup>	
Tromboembolismo venoso, N°. (%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	3 (8%)	0,036 <sup>c</sup>	0 (0%)	1 (3%)	1 (4%)	1 (3%)	0,700 <sup>c</sup>	
Tempo de internação (dias, mediana e IIQ)	12 (7 - 23)	12 (7 - 17)	11 (6 - 21)	10 (7 - 18)	0,965 <sup>d</sup>	15 (6 - 26)	15 (8 - 30)	11 (3 - 22)	14 (7 - 28)	0,465 <sup>d</sup>	
	AC Terapêutica N=75		AC Profilática N= 80			AC Terapêutica mais tocilizumab N= 79		AC Profilática mais tocilizumab N= 74		P	
Alta hospitalar ou redução de pelo menos 2 pontos na escala ordinal modificada de 7 pontos recomendada pela OMS em 30 dias (todas as idades)	64 (85.3%)		51 (63.8%)			53 (67.1%)		49 (66.2%)		0.046 <sup>a</sup>	
Razão de chances (IC 95%)	2.85 (1.29-6.31)		0.86 (0.45-1.66)			Referência		0.96 (0.49-1.88)			

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe. &: Significância estatística em relação aos não idosos do mesmo grupo (p<0,05); a: Teste qui-quadrado; c: teste da razão de verossimilhança; d: Teste de Kruskal-Wallis.

**Tabela 6 - Desfechos secundários do estudo. Comportamento dos biomarcadores entre grupos**

Variáveis	Idade < 60 anos (n=198 - 64%)				P <sup>d</sup>	Idade ≥ 60 anos (n=110 - 36%)				P <sup>d</sup>
	ACT n=53	ACP n=50	ACT+TCZ n=55	ACP+TCZ n=40		ACT n=22	ACP n=30	ACT+TCZ n=24	ACP+TCZ n=34	
Proteína C-Reativa (mg/L)										
D1	127 (63 - 163)	78 (43 - 139)	122 (64 - 185)	116 (68 - 208)	0,160	115 (76 - 171)	78 (54 - 123)	81 (48 - 129)	84 (41 - 128)	0,330
D3*	61 (22 - 125)	50 (20 - 166)	31 (17 - 45)	31 (16 - 53)	0,006	80 (45 - 169)	59 (31 - 96)	29 (18 - 49)	22 (11 - 46)	<0,001
D7	18 (6 - 44)	18 (6 - 58)	3 (2 - 7)	3 (2 - 9)	<0,001	26 (11 - 74)	32 (17 - 82)	3 (2 - 6)	3 (1 - 7)	<0,001
Troponina (pg/L)										
D1	0 (0 - 0,01)	0 (0 - 0,01)	0,01 (0 - 0,01)	0 (0 - 0,01)	0,227	0,01 (0,01 - 0,02)	0,01 (0 - 0,03)	0,01 (0 - 0,02)	0,01 (0 - 0,05)	0,947
D3	3 (2,5 - 8)	2,5 (2,5 - 6)	3 (2,5 - 9)	2,5 (2,5 - 5)	0,617	5 (3 - 13)	7,5 (2,5 - 40)	11,5 (5,5 - 31)	6 (2,75 - 49)	0,583
D7	0 (0 - 0,03)	0,01 (0 - 0,02)	0,01 (0 - 0,03)	0 (0 - 0,01)	0,121	0,02 (0,01 - 0,17)	0,02 (0 - 0,15)	0,01 (0,01 - 0,04)	0,02 (0 - 0,18)	0,918
Interleucina-6 (pg/mL)										
D1	7 (5 - 20)	33 (6 - 62)	32 (5 - 67)	10 (8 - 24)	0,709	55 (10 - 123)	15 (8 - 44)	4 (3 - 4)	21 (5 - 81)	0,131
D3	6 (3 - 10)	8 (3 - 28)	97 (44 - 478)	176 (103 - 216)	<0,001	24 (9 - 74)	12 (11 - 14)	926 (676 - 7462)	412 (341 - 2430)	0,001
D7	4 (3 - 12)	5 (3 - 10)	53 (47 - 67)	49 (18 - 182)	<0,001	9 (3 - 14)	11 (7 - 100)	275 (201 - 2722)	113 (19 - 329)	0,065
NT-proBNP (pg /mL)										
D1	121 (63 - 474)	166 (71 - 585)	113 (51 - 328)	55 (40 - 160)	0,484	287 (116 - 729)	317 (61 - 1380)	573 (166 - 1236)	272 (87 - 1499)	0,964
D3	74 (38 - 284)	88 (19 - 285)	30 (19 - 154)	47 (34 - 167)	0,545	290 (115 - 663)	302 (141 - 406)	506 (196 - 1056)	119 (50 - 660)	0,871
D7	67 (28 - 92)	55 (10 - 60)	37 (17 - 86)	39 (21 - 104)	0,835	196 (10 - 423)	438 (89 - 585)	647 (550 - 677)	241 (167 - 335)	0,107

Continua

Variáveis	Idade < 60 anos (n=198 - 64%)				P <sup>d</sup>	Idade ≥ 60 anos (n=110 - 36%)				Conclusão
	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ		ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	
	n=53	n=50	n=55	n=40		n=22	n=30	n=24	n=34	
Dímero D (ng/mL)										
D1	1214 (720 - 3885)	1376 (767 - 4131)	2083 (822 - 3624)	1156 (792 - 3019)	0,624	1196 (734 - 8782)	1880 (1078 - 3905)	1355 (1065 - 4766)	1261 (776 - 1928)	0,336
D3*	1216 (790 - 2413)	1683 (673 - 3587)	2044 (942 - 5794)	2172 (756 - 8207)	0,224	2008 (994 - 6940)	2748 (1292 - 5536)	2444 (769 - 7708)	1408 (834 - 3006)	0,306
D7	883 (511 - 1953)	1441 (599 - 3250)	2273 (890 - 3478)	2027 (950 - 10483)	0,015	1242 (543 - 2398)	3031 (1148 - 9439)	1799 (927 - 5364)	1580 (989 - 2763)	0,043
Ferritina (ng/mL)										
D1	1204 (608 - 1650)	1106 (531 - 1781)	1316 (735 - 1695)	1251 (780 - 1580)	0,982	1052 (585 - 2956)	938 (738 - 1393)	1206 (992 - 1445)	1103 (471 - 1447)	0,712
D3	1006 (582 - 1582)	951 (603 - 1633)	991 (630 - 1445)	1142 (670 - 1491)	0,953	1067 (534 - 1745)	921 (654 - 1157)	1339 (709 - 1607)	876 (452 - 1559)	0,582
D7	917 (489 - 1588)	778 (423 - 1181)	1015 (642 - 1629)	1072 (530 - 1240)	0,270	1141 (587 - 1774)	938 (684 - 1232)	860 (536 - 1470)	815 (410 - 1263)	0,578

d: Teste de Kruskal-Wallis; Significância P<0,05

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe

**Tabela 7 - Significância estatística (valor do p) da comparação de biomarcadores entre pacientes com idade abaixo e igual ou mais de 60 anos**

Variável	Dia	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ
Proteína C-reativa (mg/L)	D1	0,953	0,833	0,229	0,087
	D3	0,052	0,990	0,721	0,247
	D7	0,182	0,130	0,894	0,296
Troponina (pg/L)	D1	0,010	0,008	0,081	0,001
	D3	0,176	0,017	0,003	0,010
	D7	0,021	0,025	0,269	0,001
Interleucina-6 (pg/mL)	D1	0,133	0,448	0,077	0,821
	D3	0,019	0,334	0,042	0,111
	D7	0,594	0,107	0,021	0,758
NT-proBNP (pg /mL)	D1	0,414	0,674	0,160	0,079
	D3	0,121	0,251	0,024	0,254
	D7	0,413	0,052	0,006	0,007
Dímero D (ng/mL)	D1	0,717	0,206	0,945	0,687
	D3	0,173	0,073	0,911	0,228
	D7	0,614	0,010	0,928	0,308
Ferritina (ng/mL)	D1	0,994	0,593	0,956	0,150
	D3	0,701	0,761	0,443	0,278
	D7	0,506	0,210	0,329	0,371

Comparação significativa com idade<60 (P<0,05). Teste de DUNN.

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe

**Tabela 8 - Significância estatística (valor do p) da comparação de biomarcadores entre os grupos em relação ao grupo anticoagulação profilática - Teste de Dunn**

Variável	Dia	<60			≥60		
		ACT vs. ACP	ACT+TCZ vs. ACP	ACT+TCZ vs. ACP	ACT vs. ACP	ACT+TCZ vs. ACP	ACT+TCZ vs. ACP
Proteína C-reativa (mg/L)	D1	0,098	0,129	0,049	0,905	0,078	0,657
	D3	0,949	0,064	0,017	0,091	0,067	0,007
	D7	0,729	0,322	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Troponina (pg/L)	D1	0,221	0,758	0,290	0,924	0,465	0,945
	D3	0,245	0,592	0,440	0,437	0,923	0,898
	D7	0,925	0,569	0,342	0,989	0,122	0,790
Interleucina-6 (pg/mL)	D1	0,329	0,150	0,660	0,096	0,620	0,831
	D3	0,589	0,253	0,002	0,004	0,001	0,004
	D7	0,763	0,293	0,004	0,066	0,009	0,396
NT-proBNP (pg /mL)	D1	0,847	0,969	0,581	0,770	0,160	1,000
	D3	1,000	0,820	0,438	0,814	0,887	0,634
	D7	0,390	0,170	0,865	0,217	0,902	0,724
Dímero D (ng/mL)	D1	0,997	0,352	0,307	0,690	0,969	0,070
	D3	0,581	0,390	0,268	0,652	0,290	0,051
	D7	0,234	0,004	0,212	0,288	0,131	0,058
Ferritina (ng/mL)	D1	0,897	0,929	0,873	0,215	0,713	0,785
	D3	0,895	0,537	0,948	0,320	0,574	0,615
	D7	0,308	0,760	0,061	0,443	0,191	0,335

Comparação significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao grupo anticoagulação profilática – Teste de Dunn

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe



#### 5.4 Eventos Adversos

O estudo HEPMAB relatou EA graves em 12 de 75 (16%) pacientes no grupo AC terapêutica, 15 de 80 pacientes (18,8%) no grupo AC profilática, 18 de 79 (22,8%) pacientes no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e 21 dos 74 (28,4%) pacientes no grupo AC profilática mais tocilizumabe (P=0,277) conforme descritos na Tabela 9.

**Tabela 9 - Desfechos de segurança**

	ACT	ACP	ACT+TCZ	ACP+TCZ	P
Total	n=73 12(16%)	n=80 15 (18,8%)	n=79 18 (22,8%)	n=74 21 (28,4%)	0,277 <sup>a</sup>
Sangramento maior*	5 (6,7%)	1 (1,3%)	4 (5,0%)	0 (0,0%)	0,029 <sup>c</sup>
Trombocitopenia induzida por heparina	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,44 <sup>c</sup>
Choque séptico	8 (10,7%)	13 (16,3%)	18 (22,8%)	21 (28,4%)	0,036 <sup>b</sup>

\*Sangramento maior: sangramento fatal e/ou diminuição do nível de hemoglobina  $\geq 2$  g/dL ou transfusão de  $\geq 2$  unidades de concentrado de hemácias.

a: Teste qui-quadrado de Pearson; b: Teste da razão de verossimilhança; c: Teste da razão de verossimilhança. TIH: trombocitopenia induzida por heparina; AC: anticoagulação.

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe.

Sangramento maior ocorreu em 5 (6,7%) pacientes no grupo AC terapêutica, em 1 (1,3%) paciente no grupo AC profilática, em 4 (5%) pacientes no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe e em nenhum paciente no grupo AC profilática mais tocilizumabe (P=0,029). Quando analisado por faixa etária, observa-se que esta diferença fora influenciada pela incidência em idosos uma vez que não foi evidente no subgrupo de pacientes com menos de 60 anos (Tabela 10).

**Tabela 10 - Desfechos de segurança por estratos de idade**

	Idade < 60 anos (n=198, 64%)					Idade ≥ 60 anos (n=110, 36%)				
	ACT	ACP	ACT+T CZ	ACP+T CZ	p	ACT	ACP	ACT+T CZ	ACP+T CZ	p
	n=53	n=50	n=55	n=40		n=22	n=30	n=24	n=34	
Total	4 (8%)	7 (14%)	7 (13%)	8 (20%)	0,365 <sup>c</sup>	8 (36%)	8 (27%)	11 (46%)	13 (38%)	0,532 <sup>a</sup>
Sangramento maior*	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0,512 <sup>c</sup>	3 (14%)	0 (0%)	3 (13%)	0 (0%)	0,012 <sup>c</sup>
TIH	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,453 <sup>c</sup>
Choque séptico	3 (6%)	6 (12%)	7 (13%)	8 (20%)	0,208 <sup>c</sup>	5 (23%)	7 (23%)	11 (46%)	13 (38%)	0,209 <sup>a</sup>

\*Sangramento maior: sangramento fatal e/ou diminuição do nível de hemoglobina  $\geq 2$  g/dL ou transfusão de  $\geq 2$  unidades de concentrado de hemácias.

ACT: anticoagulação terapêutica; ACP: anticoagulação profilática; ACT+TCZ: anticoagulação terapêutica+tocilizumabe; ACP+TCZ: anticoagulação profilática+tocilizumabe; TIH: trombocitopenia induzida por heparina.

a: Teste qui-quadrado; c: teste da razão de verossimilhança.

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), diferença não encontrada na análise de grupos etários. Apenas um paciente manifestou trombocitopenia induzida por heparina.

## **6 DISCUSSÃO**

Os pacientes idosos são mais gravemente afetados pela COVID-19 e as alterações inerentes ao envelhecimento resultam em maior proporção de eventos adversos relacionados ao tratamento. Os biomarcadores inflamatórios e trombóticos ao diagnóstico são utilizados para a determinação do prognóstico da doença e durante a evolução da COVID-19, as modificações dos níveis plasmáticos deles podem inferir resposta favorável ao tratamento ou refratariedade. Nesse estudo, os pacientes idosos comparados aos jovens com a forma grave da COVID-19 tratados com diferentes regimes de anticoagulação associados ou não ao tolicizumabe, demonstraram comportamento semelhante em relação aos biomarcadores inflamatórios e trombóticos no 7º dia de tratamento comparado aos valores basais. Nos idosos, os níveis de PCR reduziram-se em 7 dias, os níveis de IL-6 aumentaram nos grupos tratados com tocilizumabe associado a heparina terapêutica, reduziram-se no grupo AC terapêutica e não houve diferença nos níveis de dímero-D, ferritina, troponina e NT-proBNP na evolução da doença.

Contanto que a redução observada dos valores de PCR reflita melhora inflamatória, a estabilidade da ferritina nos idosos pode sugerir que este marcador seja menos sensível para avaliar remissão da doença neste perfil de pacientes.

Os pacientes idosos nesse estudo não tiveram benefícios da anticoagulação terapêutica e do tocilizumabe, além de apresentarem maior ocorrência de sangramento associado a doses terapêuticas de heparina. A queda da PCR ao longo

do tratamento não teve relação com evolução clínica e não foi diferente nos grupos de tratamento. A IL-6, com o tocilizumabe, tem uma elevação em horas por causa do bloqueio do receptor, reduzindo-se no 7º dia, porém ainda ficando com níveis superiores aos níveis basais. A anticoagulação terapêutica reduziu a IL-6 no 7º dia, possivelmente pelo seu efeito antiinflamatório<sup>99</sup>.

A elevação sérica de IL-6 foi também notada em estudos experimentais com tocilizumabe e é compreendida pela inibição competitiva dos receptores celulares desta glicoproteína pela droga<sup>35,37</sup>. Existe tendência de valores maiores de IL-6 nos pacientes expostos ao tocilizumabe, este evento foi estatisticamente relevante em todos os idosos que associaram AC terapêutica ao tratamento e a todos não idosos sob regime de AC profilática. O declínio da PCR e inalteração da ferritina no mesmo período sugere que a elevação da IL-6 nestes pacientes não implica em maior resposta inflamatória, mas se justifica ao mecanismo de ação da droga que bloqueia os receptores desta citocina mantendo-a livre no plasma.

No terceiro dia após intervenção, nos idosos que receberam anticoagulação terapêutica observou-se concentração sérica superior de IL-6 tanto em relação ao grupo de referência da mesma faixa etária, quanto aos mais novos com tratamento semelhante.

Em alguns cenários o estrato de pacientes idosos apresentou valores maiores de IL-6 em relação aos grupos homônimos de mais jovens. Chama atenção aos que encontravam-se sob uso de TCZ e AC terapêutica onde esta observação foi estatisticamente relevante tanto no D3 quanto no D7. A possível maior produção de IL-6 em idosos ou até mesmo maior bloqueio dos receptores pelo tocilizumabe poderia explicar os melhores resultados clínicos relacionados a mortalidade em 28 dias no subgrupo de pacientes entre 70 a 79 anos obtidos no estudo RECOVERY<sup>33</sup>.

A molécula de heparina é capaz de fazer ligação com mais de 700 tipos de proteínas, dentre elas a IL-6 e por tratar-se de ligação não covalente esta citocina voltaria novamente à sua forma sérica livre rapidamente aumentando assim o tempo para ser depurada<sup>99</sup>. Este efeito pode também ajudar a explicar os maiores valores de IL-6 nos idosos que receberam AC terapêutica associada ao tocilizumabe já que aqueles tratados apenas com TCZ não obtiveram diferença significativa no D7 em relação ao grupo de referência.

Corticosteroides sistêmicos passaram a fazer parte do arsenal terapêutico de pacientes graves com COVID-19 sobretudo após a publicação do estudo RECOVERY<sup>31</sup> e assim sendo a ocorrência do uso associado desta medicação foi observada na maior parte dos pacientes. Apesar da concomitância de drogas com potencial efeito sobreposto aos regimes terapêuticos aqui propostos, não houve prejuízo à análise dos dados, pois esta ocorrência se deu de forma uniforme entre os grupos.

O estudo HEPMAB fundamenta-se em estratégias terapêuticas que reduzam a cascata inflamatória e a hipercoagulabilidade ocasionadas pela COVID-19. Em ensaios clínicos comparando diferentes doses de anticoagulantes, Lopes *et al.*<sup>26</sup> não encontraram diferença na incidência de TEV entre grupos de anticoagulação terapêutica e profilática enquanto Spyropoulos *et al.*<sup>23</sup> notaram redução deste desfecho no grupo sob uso de heparina em doses mais elevadas. Chama atenção nestes dois estudos que a mediana de idade da amostra do primeiro foi de 56,6 anos e do segundo 66 anos.

Lesão miocárdica é mais comum em doentes idosos e com doenças cardiovasculares preexistentes conforme indicado em revisão sistemática. Existem

muitas causas possíveis de lesão miocárdica em pacientes com COVID-19 tais como síndrome coronariana aguda, miocardite, insuficiência cardíaca, hipotensão ou choque e sepse. A lesão do miocárdio pode variar desde elevação assintomática de troponina a miocardite fulminante e choque circulatório em pacientes com COVID-19<sup>100</sup>. Porém, a troponina I, o dímero-D e o NT-proBNP não se modificarem ao longo do tratamento nos idosos com diferentes modos de tratamento.

No estudo HEPMAB onde 308 pacientes foram randomizados a mortalidade em 30 dias foi diferente entre os grupos, 7 de 75 (9,3%) pacientes no grupo AC terapêutica, 23 de 80 (28,7%) no grupo AC profilática, 17 de 79 (21,5%) pacientes no grupo AC terapêutica mais tocilizumab, e 19 de 74 (25,7%) pacientes no grupo AC profilática mais tocilizumab (P=0,02). Dadas suas peculiaridades, os idosos são os pacientes mais suscetíveis as formas graves e conseqüentemente a maior mortalidade, assim sendo, nenhum tratamento modificou o curso da doença neste perfil de pacientes.

A maior limitação deste estudo refere-se ao número restrito de participantes. Inicialmente estimou-se a inclusão dos dados de 154 pacientes com idade  $\geq 60$  anos, no entanto, após acessar o banco de dados do estudo HEPMAB, foram encontrados 110 indivíduos nesta faixa etária. Esta informação, juntamente com a presença de valores extremos encontrados nas médias dos biomarcadores podem justificar a ausência de significância estatística em alguns cenários. Sugere-se, portanto, que estudos com amostras maiores sejam realizados para melhor análise.

## **7 CONCLUSÕES**



Em pacientes idosos com a forma grave de COVID-19, o tratamento com heparina dose profilática ou terapêutica associada ou não ao tocilizumabe resultou em:

- Redução dos níveis de proteína C reativa após 7 dias da randomização independente do tipo de tratamento.
- Manutenção dos níveis de ferritina, dímero-D e de troponina I ultrasensível após 7 dias da randomização independente do tipo de tratamento.
- - AC terapêutica relacionou-se com a redução dos níveis de NT-proBNP e de IL-6 no sétimo dia.
- Níveis maiores de IL-6 nos grupos que receberam tocilizumabe.

Idade teve impacto na detecção de valores maiores de troponina I ultrasensível e NT-proBNP independente do tratamento. Da mesma forma, foi observado valores maiores de de IL-6 nos idosos.

Em pacientes idosos com a forma grave de COVID-19, o tratamento com heparina terapêutica associada ou não ao tocilizumabe ou profilática com tocilizumabe não resultou em benefícios comparada ao tratamento com heparina profilática em:

- I. tempo de internação em UTI.
- II. tempo de hospitalização.
- III. tempo de uso de ventilação mecânica.

IV. tempo de uso de vasopressores.

V. escore SOFA.

VI. incidência de disfunção cardiovascular.

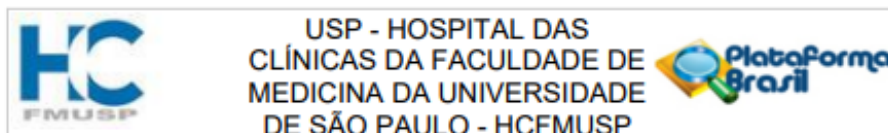
VII. incidência e gravidade da síndrome do desconforto respiratório agudo.

VIII. taxa de mortalidade em 30 dias, 60 e 90 dias.

Em pacientes idosos, anticoagulação terapêutica resultou em maior incidência de sangramento maior comparado aos outros tipos de tratamento.

## **8 ANEXOS**

## Anexo A - Aprovação CEP – Hospital das Clínicas



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA DA HEPARINA E DO TOCILIZUMABE NA REDUÇÃO DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E CARDÍACOS EM PACIENTES IDOSOS COM INFECÇÃO GRAVE PELA COVID-19

**Pesquisador:** Ludhmila Abrahão Hajjar

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 2

**CAAE:** 52487021.4.0000.0068

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.078.317

#### Apresentação do Projeto:

Este é um projeto voltado para pacientes idosos com infecção grave por COVID 19.

#### Objetivo da Pesquisa:

Visa averiguar o possível benefício da heparina e do tocilizumabe, especificamente sobre marcadores inflamatórios e cardíacos, de particular relevância para a morbidade e mortalidade nesta afecção.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da heparina e do tocilizumabe encontram-se devidamente relatados e são compatíveis com a população alvo de altíssimo risco, qual seja de idosos com a forma grave da enfermidade.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto foi corretamente elaborado e referenciado e a equipe é capacitada e experiente. Poderá abrir possibilidades para nova terapia no manejo desta população.

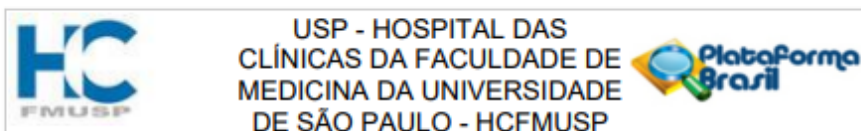
#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi elaborado de forma clara e objetiva e é perfeitamente aceitável.

#### Recomendações:

Não há.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.078.317

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências

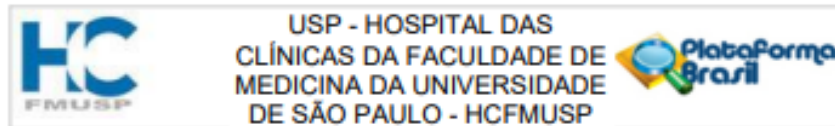
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1802232.pdf	04/11/2021 08:57:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLO.docx	12/10/2021 07:55:45	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	12/10/2021 07:55:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	12/10/2021 07:55:28	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE.pdf	12/10/2021 07:55:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE.docx	12/10/2021 07:55:09	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	DADOS_DIGITAIS.docx	12/10/2021 07:54:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	DADOS_DIGITAIS.pdf	12/10/2021 07:54:39	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	cronograma.doc	12/10/2021 07:54:11	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_POS.doc	12/10/2021 07:53:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_POS.pdf	12/10/2021	Elaine Lagonegro	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.078.317

Outros	CARTA_POS.pdf	07:53:49	Santana Martinho	Aceito
Outros	AD_REFERENDUM.pdf	12/10/2021 07:53:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	FR_SGP_ASSINADA.pdf	12/10/2021 07:53:15	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	12/10/2021 07:52:53	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 04 de Novembro de 2021

Assinado por:  
ALFREDO JOSE MANSUR  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

## Anexo B - Parecer CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA DA HEPARINA E DO TOCILIZUMABE NA REDUÇÃO DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E CARDÍACOS EM PACIENTES IDOSOS COM INFECÇÃO GRAVE PELA COVID-19

**Pesquisador:** Ludhmila Abrahão Hajjar

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 1

**CAAE:** 52487021.4.0000.0068

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.047.469

#### Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram copiadas dos arquivos das informações básicas do projeto (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1802232.pdf, de 12/10/2021).

#### 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. 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 resultam além de infiltração pulmonar em uma síndrome inflamatória sistêmica e na ativação da coagulação, o que pode culminar com falência orgânica e morte. Estudos têm demonstrado aumento da frequência de achados de tromboembolismo nestes pacientes, com trombose venosa profunda (TVP) ocorrendo em torno de 25%, o que pode também estar relacionada a um pior

**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: 5.047.469

prognóstico. 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. 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). Outros estudos e uma metaanálise 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. 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. Assim, a presença de parâmetros clínicos e laboratoriais cujo perfil fenotípico expresse inflamação e trombogênese como elevação de dímero D, 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 sobrevida desses pacientes. Análise epidemiológica de sete meses de atendimento de COVID-19 no Brasil mostrou mortalidade geral intra-hospitalar de 38% com o aumento gradativo conforme a faixa etária tendo sido de 12% na população de 20 a 39 anos, 42% de 60 a 69 anos, 55% de 70 a 79 anos e 66% acima de 80 anos. Pacientes idosos têm incidência aumentada tanto de doenças isquêmicas quanto de sangramento. Dados recentes demonstraram que o risco de hemorragia se eleva exponencialmente na sétima década de vida e consequentemente a mortalidade, tempo de internação e custos. Em um estudo observacional de 3239 encontrou-se eventos tromboembólicos em 6,3% dos pacientes internados e 2,8% de sangramento. A mortalidade foi nestes indivíduos com manifestação hemorrágica (62% vs. 38,2%). Além disso, dois terços dos casos de sangramentos maiores ocorreram nos pacientes com anticoagulação terapêutica. O estudo intitulado "A eficácia da heparina e do tocilizumab na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado" (HEPMAB-COVID trial) foi realizado para elucidar o questionamento do benefício do tocilizumab na fase inflamatória do COVID 19 em pacientes graves acima de 18 anos assim como a melhor estratégia de anticoagulação. População de idosos tem maior risco para desenvolver 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: 5.047.469

forma grave da doença assim como alta mortalidade, considera-se, portanto, necessária análise direcionada nesta faixa etária.

**HIPÓTESE**

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

**METODOLOGIA**

Estudo retrospectivo que analisará subgrupo de pacientes do estudo HEPMAB-COVID, um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e aberto que comparou a anticoagulação terapêutica ou profilática com heparina associada ou não ao tocilizumabe em pacientes com infecção grave confirmada pela COVID-19 (HEPMAB-COVID).

A amostra deste estudo compreende pacientes acima de 65 anos do HEPMAB-COVID trial. Serão avaliados quatro grupos: Grupo 1 (Heparina Terapêutica):

- Heparina não fracionada intravenosa com dose ajustada de acordo com um nomograma para atingir um TTPa de 1,5 a 2,0 vezes o valor de referência; OU

- HBPM subcutânea - enoxaparina 1 mg/kg por dose a cada 12 horas. Grupo 2 (Heparina Profilática):

- HNF subcutânea 5.000 UI a cada 8 horas; OU

- HBPM subcutânea – enoxaparina 40 mg ao dia OU 1mg/kg 1x ao dia. A escolha do tipo de heparina foi baseada em dois critérios – clearance de creatinina e estabilidade hemodinâmica. Na presença de redução do clearance de creatinina (< 40 mL/min/m<sup>2</sup>) ou de choque (uso de norepinefrina para controle hemodinâmico), deu-se preferência ao uso da heparina intravenosa. Grupo 3 (Heparina Terapêutica + Tocilizumabe):

- HNF intravenosa iniciada com dose ajustada de acordo com um nomograma para atingir um TTPa de 1,5 a 2,0 vezes o valor de referência associada a infusão de tocilizumabe 8 mg/kg/dose intravenosa em dose única; OU

- HBPM subcutânea - enoxaparina 1 mg/kg por dose a cada 12 horas associada a infusão de tocilizumabe 8 mg/kg/dose em dose única. Grupo 4 (Heparina Profilática + Tocilizumabe):

- HNF subcutânea 5.000 UI a cada 8 horas associada a infusão de tocilizumabe 8 mg/kg/dose intravenosa em dose única; OU

- HBPM subcutânea – enoxaparina 40 mg ao dia associada a infusão de tocilizumabe 8 mg/kg/dose intravenosa em dose única.

**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: 5.047.469

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO (S) PRIMÁRIO (S)**

Avaliar a eficácia da heparina e do tocilizumabe na redução dos biomarcadores inflamatórios e cardíacos em 30 dias nos pacientes idosos com infecção grave pela COVID-19.

**OBJETIVO (S) SECUNDÁRIO (S)**

- 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 relação ao basal de acordo com a escala ordinal da Organização Mundial da Saúde.
- Avaliar o efeito da heparina e do tocilizumabe nos seguintes parâmetros em 30 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) Escore SOFA(Sequential Organ Failure Assessment score); (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;
- Incidência de eventos adversos (EAs);
- Incidência de eventos adversos graves de grau 3 e 4 (EAGs);
- Proporção de descontinuação ou suspensão temporária do tratamento (por qualquer motivo), em 30 dias ou até alta hospitalar;
- Melhora de parâmetros laboratoriais em 30 dias ou na alta hospitalar: gasometria arterial, relação PaO2/FiO2, contagem de leucócitos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, ureia, glicose, bilirrubina total e frações, TGO, TGP, TP, TTPa, CM-MB, CPK, DHL, PCR, IL-6, dímero-D, troponina, NT-pró-BNP e ferritina;
- Incidência de tromboembolismo venoso (TEV) e de sangramento durante 30 dias;
- Mortalidade em 30 dias, 60 dias e em 90 dias.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

Não envolve riscos, pois compreende análise de banco de dados sem intervenção clínica.

**BENEFÍCIOS**

Avaliação de desfechos do ensaio clínico em grupo específico e com peculiaridades clínicas

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: 5.047.469

distintas de pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo retrospectivo, analítico, multicêntrico, que avaliará casos confirmados de infecção grave pela COVID 19 em idosos que apresentem hipoxemia com necessidade de suplementação de oxigênio.

Serão comparados pacientes em quatro grupos de acordo com o tratamento recebido, sendo estes: tocilizumab com heparina profilática, tocilizumab com heparina terapêutica, heparina profilática sem tocilizumab e heparina terapêutica sem tocilizumab.

Trata-se de um estudo retrospectivo que analisará subgrupo de pacientes do estudo HEPMAB-COVID e não prevê intervenção clínica, não se tratando, portanto, de ensaio clínico apenas análise de banco de dados.

O protocolo de pesquisa foi encaminhado para análise da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa por incluir a infecção pelo novo Coronavírus (2019-nCoV) como tema, no entanto, o protocolo não se enquadra nas áreas temáticas de apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep – previstas no item IX.4 da Resolução CNS nº 466 de 2012 e, também, não se enquadra nas áreas especificadas no documento "Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa Protocolos de Pesquisa Relativos à Covid-19", emitido em 03 de novembro de 2020. Desta forma, ESTE PROTOCOLO DEVERÁ SER ANALISADO APENAS NO ÂMBITO DO CEP.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

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

**Recomendações:**

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

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Prezado(a) pesquisador(a) Ludhmila Abrahão Hajjar e prezado(a) coordenador(a) Alfredo Jose Mansur.

Devolvemos o protocolo em questão por não se enquadrar nas áreas temáticas de apreciação da

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: 5.047.469

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep – previstas no item IX.4 da Resolução CNS nº 466 de 2012 e, também, não se enquadra nas áreas especificadas no documento "Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa Protocolos de Pesquisa Relativos à Covid-19", emitido em 03 de novembro de 2020. Desta forma, ESTE PROTOCOLO DEVERÁ SER ANALISADO APENAS NO ÂMBITO DO CEP.

Diante do exposto, esta comissão devolve o protocolo ao CEP responsável para análise ética desta pesquisa, com a maior celeridade possível, de acordo com as atribuições definidas nas normativas do Conselho Nacional de Saúde.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1802232.pdf	12/10/2021 07:56:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLO.docx	12/10/2021 07:55:45	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	12/10/2021 07:55:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	12/10/2021 07:55:28	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE.pdf	12/10/2021 07:55:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE.docx	12/10/2021 07:55:09	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	DADOS_DIGITAIS.docx	12/10/2021 07:54:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	DADOS_DIGITAIS.pdf	12/10/2021 07:54:39	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	cronograma.doc	12/10/2021 07:54:11	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_POS.doc	12/10/2021 07:53:59	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_POS.pdf	12/10/2021 07:53:49	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: 5.047.468

Outros	AD_REFERENDUM.pdf	12/10/2021 07:53:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	FR_SGP_ASSINADA.pdf	12/10/2021 07:53:15	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	12/10/2021 07:52:53	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Devolvido com Recomendação

BRASILIA, 19 de Outubro de 2021

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](mailto:conep@saude.gov.br)

**Anexo C - Aprovação do estudo HEPMAB pela CONEP**

<b>COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA</b>		
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP</b>		
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>		
<b>Título da Pesquisa:</b> 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)		
<b>Pesquisador:</b> Ludhmila Abraão Hajjar		
<b>Área Temática:</b> A critério do CEP		
<b>Versão:</b> 4		
<b>CAAE:</b> 31893020.8.1001.0068		
<b>Instituição Proponente:</b> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP		
<b>Patrocinador Principal:</b> MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO		
<b>DADOS DO PARECER</b>		
<b>Número do Parecer:</b> 4.119.201		
<b>Apresentação do Projeto:</b>		
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.		
<b>INTRODUÇÃO</b>		
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		
<b>Endereço:</b> SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar		
<b>Bairro:</b> Asa Norte <b>CEP:</b> 70.719-040		
<b>UF:</b> DF <b>Município:</b> BRASILIA		
<b>Telefone:</b> (61)3315-5877 <b>E-mail:</b> 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 sobrevida 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:** BRASÍLIA

**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 escore 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 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, 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 gastrointestinal: como complicação da diverticulite, incluindo peritonite aguda, perfuração gastrointestinal baixa, fistula 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:** BRASILIA

**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:** BRASÍLIA

**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 nº 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  $100 \times 10^3 / L$  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 e 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:** BRASÍLIA

**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:** BRASÍLIA**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:** BRASÍLIA

**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_BASICAS_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 acad.as.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:** BRASÍLIA

**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_submissaoinici 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

**Anexo D - Formulário de relatório de caso do estudo HEPMAB****Estudo HEPMAB-COVID**

Estudo aberto multicêntrico controlado e randomizado sobre a eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela Covid-19.

**BASE DE DADOS**

Investigador principal: Ludhmila Abrahão Hajjar

Número do Local:

Número de randomização do paciente:

Versão – Data: **Versão 1.0 – 15 de setembro de 2020**

Patrocinador do estudo: **CNPq**

Este Formulário de Relatório de Caso é de propriedade da \_\_\_\_\_ O protocolo e o Formulário de Relato de Caso relacionado não podem ser divulgados a terceiros, alterados ou utilizados sem autorização prévia do Patrocinador.

#### DIRETRIZES GERAIS DE CONCLUSÃO DO CRF

Somente o pessoal autorizado do estudo pode registrar entradas no CRF. A responsabilidade deve ser delegada pelo investigador e deve ser documentada.

- Os formulários de relatório de caso devem ser preenchidos por todos os participantes inscritos (formulário de consentimento assinado) no estudo, mesmo que não sejam randomizados.
- Todas as entradas devem ser escritas em português.
- Usar caneta esferográfica preta.
- Inserir todas as entradas de forma legível, em letras maiúsculas.
- Não use abreviações, aspas simples/duplas ou o termo *idem*. Não use outros símbolos ou siglas.
- Em caso de dados ausentes ou desconhecidos, atravesse o campo ou digite "DC" para desconhecido, "NC" para não concluído ou "NA" para não aplicável. Não deixe as informações solicitadas em branco.
- Coloque um dígito/letra nas caixas de seleção fechadas
- Preencha as caixas abertas com uma letra/número por caixa.
- Use zeros à esquerda quando necessário para valores numéricos, ou seja, 000
- Coloque 0 (zero) em vez de um ponto, barra, sinal de interrogação (?) ou traço para qualquer pergunta que exija uma resposta 0.
- Se o participante não for localizado para acompanhamento, vier a óbito ou se retirar do estudo, deve-se passar uma linha cruzada em todas as páginas incompletas restantes do CRF.

#### CORREÇÕES

- Faça as correções, desenhando uma única linha no item incorreto, que deve permanecer legível, e escreva os dados corretos ao lado. Coloque e a data na informação correta. Não apague, substitua, use corretivo líquido, lápis ou tinta vermelha.

Exemplo: 22 / 0 3 / 1972  
 05 / ~~20~~ 7 / 2015  
 22 / ~~04~~ / 1972

- Justifique as correções que não são óbvias.

#### CABEÇALHO

Preencha o cabeçalho na parte superior de cada página com o número do local e o número de rastreamento. Não identifique o participante de nenhuma outra forma.

Os pacientes serão identificados por um número sequencial de identificação de participante para cada local, de acordo com a ordem de inscrição (consentimento assinado). Ele será composto por um número de 3 dígitos referente ao local, e um número de rastreamento com 4 dígitos, por exemplo, S001, S002 etc.

#### HORA

- Sempre use o formato de 24 horas, usando dois dígitos para hora e dois dígitos para minutos.

Use 1 8 3 0 para 6:30 da tarde.

Use 0 0 0 0 e a data do dia seguinte para meia-noite

**DATAS**

- Registre a data real da visita. Use o formato de data global (06/02/2020). Dia, mês e ano devem ser expressos numericamente.

Janeiro = 01	Abril = 04	Julho = 07	Outubro = 10
Fevereiro = 02	Maio = 05	Agosto = 08	Novembro = 11
Março = 03	Junho = 06	Setembro = 09	Dezembro = 12

- Em caso de uma data passada, ou parte de uma data passada, que seja impossível de se obter, marque NC no espaço.

Por exemplo, NC / 02 / 1 9 9 9 ou NC / NC / 1 9 9 9

**RESULTADOS LABORATÓRIOS**

Certifique-se de que as unidades de resultados laboratoriais, se não estiverem dentro das predefinidas, sejam relatadas.

**EVENTOS ADVERSOS**

Assinale "Nenhum" se o participante não teve nenhum evento adverso.

Número do evento adverso: Cada evento adverso deve ter um número exclusivo de EA. O número de EA deve ser atribuído em ordem sequencial: 1, 2, 3, 4.

**MEDICAMENTOS ANTERIORES E CONCOMITANTES**

Marque "Nenhum", se nenhum medicamento foi administrado.

Número dos medicamentos anteriores e concomitantes: Cada medicamento concomitante deve ter um número CMED exclusivo. Os CMED #s devem ser atribuídos em ordem sequencial: 1, 2, 3, 4.

### 2.1 Cronograma de Avaliações

O cronograma a seguir relata os prazos relativos e todas as avaliações e avaliações realizadas durante o estudo:

Descritivo dos procedimentos conforme protocolo	D1	D3	D7	D30	D60	D90
TCLE	X					
Teste de gravidez em mulheres	X					
Revisão dos critérios de elegibilidade	X					
Randomização	X					
Administração do Tocilizumabe ou não (de acordo com o grupo alocado)	X					
Administração da Heparina (a forma dependerá do grupo alocado e do clearance de creatinina)	X	X	X	X		
Demografia e histórico médico (incluindo comorbidades e co-infecções)	X					
Medicamentos prévios	X					
Medicamentos concomitantes	X	X	X	X	X	X
História clínica	X					
Exame físico e sinais vitais, incluindo SOFA score	X	X	X	X		
Escore de gravidade clínica	X	X	X	X		
Parâmetros respiratórios	X	X	X	X	X	X
Avaliação radiológica	X	X	X	X		
ECG de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico e ultrassom doppler de MMII	X		X	X		
Coleta de amostra sanguínea para hematologia e bioquímica (hemograma, creatinina, ureia, TGO, TGP, TP, TTPA, bilirrubina total e frações, CK-MB, CPK, DHL, PCR, gasometria arterial, glicemia)	X	X	X	X		
Coleta de amostra sanguínea para avaliação de perfil inflamatório e biomarcadores cardíacos (IL-6, dímero-D, troponina, NT-pró-BNP, ferritina)	X	X	X			
PCR para COVID-19 em swab orofaríngeo ou secreção traqueal	X					
Desfechos de segurança	X	X	X	X		
Eventos adversos (graves e não graves)	X	X	X	X	X	X

TCLE, termo de consentimento livre e esclarecido; ECG, eletrocardiograma; MMII, membros inferiores; TGO, transaminase glutâmico-oxalacética; TGP, transaminase glutâmico-pirúvica; TP, tempo de protrombina; TTPA, tempo de tromboplastina parcial ativada; CK-MB, creatinofosfoquinase fração MB; CPK, creatinofosfoquinase; DHL, desidrogenase láctica; PCR, proteína C reativa; IL-6, interleucina 6; NT-pró-BNP, fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral.

**Resumo – D1**

- TCLE
- Teste de gravidez em mulheres
- Revisão dos critérios de elegibilidade:
  - Critérios de inclusão
  - Critérios de exclusão
- Randomização
- Administração do Tocilizumabe
- Administração da Heparina
- Demografia e histórico médico
- Medicamentos prévios
- Medicamentos concomitantes
- História clínica
- Exame físico e sinais vitais
- Escore de gravidade clínica
- Parâmetros respiratórios
- Avaliação radiológica
- ECG de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico e ultrassom doppler de MMII
- Hematologia e bioquímica
- Perfil inflamatório e biomarcadores cardíacos
- PCR para COVID-19 em swab orofaríngeo ou secreção traqueal
- Eventos adversos



<b>Patrocinador:</b> <b>Estudo Clínico N°:</b> HEPMAB-COVID Número do Local  __ __ __  - Número de rastreamento do Paciente  __ __ __
--

VISITA – D1	
<b>Data da Visita</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>Data completa (dia, mês, ano)</b>
<small>DD      MM      AAAA</small>	

TCLE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO		
	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
O participante assinou o termo de consentimento livre e esclarecido ou gravou áudio ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A resposta deve ser "SIM" para ser elegível - uma resposta "NÃO" desqualifica o participante da participação no estudo</b>		
<b>Data de assinatura do consentimento</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>Data completa (dia, mês, ano)</b>	
<small>DD      MM      AAAA</small>		

TESTE DE GRAVIDEZ EM MULHERES	
<input type="checkbox"/>	(0. Não se aplica se for do sexo masculino ou não houver potencial de gravidez de forma permanente, 1. Sim)
<b>Data do teste:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
<small>DD      MM      AAAA</small>	
<b>Resultado do exame de gravidez:</b> <input type="checkbox"/> (0. Negativo, 1. Positivo)	

REVISÃO DOS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE		
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO		
1	Pacientes com idade $\geq$ 18 anos	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim)
2	Diagnóstico confirmado de COVID-19 através do PCR ou secreção traqueal e evidência radiológica de COVID-19	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim)
3	Necessidade de $\geq$ 4L de oxigênio suplementar para manter saturação periférica de oxigênio igual ou superior a 93% ou necessidade de ventilação mecânica invasiva	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim)
4	Termo de consentimento livre e esclarecido assinado ou por áudio com o responsável (adicionar a gravação na CRF)	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim)
<b>Todas as respostas devem ser "SIM" para que o participante seja elegível - Uma resposta "NÃO" desqualifica o participante da participação no estudo</b>		



CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO		
1	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, INR > 2 ou TTPA > 50s;	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
2	Reação adversa conhecida ou suspeita à heparina não fracionada (HNF) incluindo trombocitopenia induzida por heparina (TIH);	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
3	Reação adversa ou alergia ao tocilizumabe;	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
4	Uso de qualquer um dos seguintes tratamentos: HNF para tratar evento trombotico 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;	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
5	Gestante ou lactante;	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
6	Indicação absoluta de anticoagulação por fibrilação atrial ou por evento tromboembólico diagnosticado;	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
7	Recusa dos familiares e/ou paciente;	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
8	Tuberculose ativa;	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
9	Infecção bacteriana confirmada por cultura;	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
10	Neutropenia (< 1000 neutrófilos/mm <sup>3</sup> );	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
11	Uso de outra terapia imunossupressora que não seja corticosteróide	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
12	Choque séptico	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim, 2. NA)
<b>Todas as respostas devem ser "NÃO" para que o participante seja elegível - Uma resposta "SIM" desqualifica o participante da participação no estudo</b>		

RANDOMIZAÇÃO	
O Participante foi randomizado?	<input type="checkbox"/> (0. Não / 1. Sim)
Se a resposta for "Sim", especifique:	
Data da Randomização:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
Número de randomização:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Grupo de tratamento:	<input type="checkbox"/> 1. Heparina terapêutica 2. Heparina profilática 3. Heparina terapêutica + tocilizumabe 4. Heparina profilática + tocilizumabe

Administração do Tocilizumabe	
O Participante foi randomizado para grupo de tratamento 3 ou 4? <input type="checkbox"/> (0. Não / 1. Sim)	
Se a resposta for "Sim", especifique:	
Data da administração do medicamento:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
Dose total administrada:	_____ mg
Quebra de protocolo:	<input type="checkbox"/> (0. Não / 1. Sim)
Se sim, justifique:	_____

Administração da Heparina	
Data do início da administração do medicamento:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
Tipo de heparina:	<input type="checkbox"/> Heparina não fracionada terapêutica <input type="checkbox"/> Heparina não fracionada profilática <input type="checkbox"/> Heparina de baixo peso molecular terapêutica <input type="checkbox"/> Heparina de baixo peso molecular profilática
Dose administrada:	<input type="checkbox"/> _____ UI/h <input type="checkbox"/> _____ UI a cada 8 horas <input type="checkbox"/> _____ mg a cada 12 horas <input type="checkbox"/> _____ mg uma vez ao dia
Quebra de protocolo:	<input type="checkbox"/> (0. Não / 1. Sim)
Se sim, justifique:	_____

DEMOGRAFIA	
Idade:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> anos <small>Insira anos completos, ou seja 33 para 33 anos e 7 meses (NÃO 34)</small>
Raça:	<input type="checkbox"/> (0. Branco/Caucasiano, 1. Negro ou Afro- descendente, 2. Pardo, 3. Asiático, 4. Outros) Especificar: _____
Sexo:	<input type="checkbox"/> (0. Feminino, 1. Masculino)
Para mulheres, há potencial para que a participante engravide?	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)

HISTÓRICO MÉDICO/CIRÚRGICO E DOENÇAS CONCOMITANTES		
O participante passou por enfermidades, cirurgias ou ambos no passado? <input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)		
Histórico Médico/Cirúrgico e Doenças Concomitantes (um por linha)	Em andamento	Em tratamento?
Hipertensão arterial sistêmica	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Obesidade (IMC>30kg/m <sup>2</sup> )	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Tabagismo (atual ou até 6 meses)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
DPOC	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Asma	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Etilismo (atual ou até 6 meses)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Dislipidemia	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Cirrose hepática	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Câncer (Especifique: _____)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Transplante (Especifique: _____)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Doença auto-imune (Especifique: _____)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Doença renal crônica	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Doença arterial coronariana	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Insuficiência cardíaca	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
Outros	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)	<input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)

<b>MEDICAMENTOS PRÉVIOS (dentro de 1 mês antes da inscrição) E MEDICAMENTOS CONCOMITANTES</b> <i>(Incluindo o tratamento padrão para Pneumonia por SARS-CoV-2 e medicamentos de resgate)</i>							
<input type="checkbox"/> Nenhum							
Nº C/MED	Medicamento (nome comercial e força) Relatar apenas um medicamento por linha	Indicação OU Número EA	Dose	Frequência	Unidade	Via	Data de Início DD / MMM / AAAA ----- Data de interrupção DD / MMM / AAAA
<input type="checkbox"/>		_____ Nº EA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento
<input type="checkbox"/>		_____ Nº EA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento
<input type="checkbox"/>		_____ Nº EA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento

**Unidade de dose:** mg, mg / dL, ug, mL, mEq, g, g / mL, grão, gtt, UI, comprimido, cápsula, pulverização, spray, supositório, pastilha, colher de sopa, colher de chá, oz, ug, frasco, desconhecido

**Frequência:** Uma vez, QD (uma vez ao dia), BID (duas vezes ao dia), TID (três vezes ao dia), QID (quatro vezes ao dia), TIW (três vezes por semana), PRN (conforme necessário), QHS (hora de dormir), QM (todos os meses), dose única, duas vezes por semana, semanalmente, Desconhecido

**Via:** Cutânea, Intraocular, Intramuscular, Intralesional, Intrapertoneal, Intrauterina, Intravenosa, Nasal, Oftalmológica, Oral, Retal, Respiratória (Inalação), Sublingual, Subcutânea, tópica, Transdêmica, Vaginal, Desconhecida

<b>HISTÓRIA CLÍNICA</b>	
<input type="checkbox"/> (0. Não realizado , 1. Realizado)	
Data de avaliação:	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DD MM AAAA</small>
Data do início dos sintomas:	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DD MM AAAA</small>
Tempo do início dos sintomas até data da randomização:	<input type="text"/> <input type="text"/> dias
Data da internação hospitalar:	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DD MM AAAA</small>
<b>INTERNAÇÃO EM UTI</b>	
<input type="checkbox"/> Nenhum	
Data de Internação <small>DD / MMM / AAAA</small>	Data de Alta <small>DD / MMM / AAAA</small>
<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DD MMM AAAA</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>DD MMM AAAA</small>
Febre:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Mialgia:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Tosse:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Odinofagia:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Alteração olfato:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Alteração paladar:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias

Dispneia:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Coriza:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Cefaleia:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Diarreia:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Dor abdominal:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias
Náuseas:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, quanto tempo: <input type="text"/> <input type="text"/> dias

<b>EXAME FÍSICO E SINAIS VITAIS</b>	
	<input type="checkbox"/> (0. Não realizado , 1. Realizado)
Data de avaliação:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
SOFA Score:	<input type="text"/> <input type="text"/> (0 a 24 pontos)
Peso:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg
Altura:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
Pressão arterial:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg Sistólica / Diastólica
Frequência Cardíaca:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> batimentos / min
Temperatura corporal:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C
Taxa de Respiração:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> respiração/min
Outras alterações:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, especificar: _____

ESCORE DE GRAVIDADE CLÍNICA	
	<input type="checkbox"/> (0. Não realizado , 1. Realizado)
Data de avaliação:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DD MM AAAA
Escore (de 1 a 7) *:	<input type="checkbox"/>
* Escore: 1 = não hospitalizado, sem limitações para atividades; 2 = não hospitalizado, porém com limitação 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.	

PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS					
<p>A avaliação foi realizada? <input type="checkbox"/> (0. Não realizada, 1. Realizada)            Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</p> <p>Data da avaliação:      <input type="text"/> <input type="text"/>    <input type="text"/> <input type="text"/>    <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">DD      MM      AAAA</p>					
<p>O participante está sob tratamento com oxigênio? <input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)</p> <p><i>Lembre-se de registrar as informações na página TRATAMENTO CONCOMITANTE COM OXIGÊNIO.</i></p>					
<p>Tipo de suporte</p> <p><input type="checkbox"/> Ar ambiente                      <input type="checkbox"/> BIPAP ou CPAP</p> <p><input type="checkbox"/> CNO2                                      <input type="checkbox"/> VM Invasiva</p> <p><input type="checkbox"/> Máscara reservatório              <input type="checkbox"/> ECMO</p> <p><input type="checkbox"/> CNAF</p>					
Parâmetro	Tipo de suporte	Valor	Unidade	Avaliação	Anormalidade
FIO <sub>2</sub>			%		
Taxa de respiração			Respiração / min	<input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo	_____
PaO <sub>2</sub>			mmHg	<input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo	_____
SpO <sub>2</sub>			%	<input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo	_____
PaO <sub>2</sub> /FI <sub>2</sub>			(Relação)	<input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo	_____



<b>AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA</b>	
<input type="checkbox"/> (0.Não realizado, 1. Realizado)	
Data da Avaliação: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Método	<input type="checkbox"/> (1. RX , 2. TOMOGRAFIA )
Avaliação clínica da extensão de danos	<input type="checkbox"/> (0. Nenhum, 1.Vestígio, 2. Leve, 3. Moderado, 4. Grave) Comentários: _____ _____
Avaliação clínica de exsudação pulmonar	<input type="checkbox"/> (0. Nenhum, 1.Vestígio, 2. Leve, 3. Moderado, 4. Grave) Comentários: _____ _____
Tipo de dano radiológico	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, especificar  <input type="checkbox"/> (1. Unilateral, 2. Bilateral) <input type="checkbox"/> (1.Posterior, 2.Anterior)  <input type="checkbox"/> Vidro fosco (0. Não, 1. Sim) <input type="checkbox"/> Consolidação (0. Não, 1. Sim) <input type="checkbox"/> Derrame pleural (0. Não, 1. Sim) Comentários: _____ _____

ELETROCARDIOGRAMA DE 12 DERIVAÇÕES	
	<p><b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada)  <i>Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</i></p> <p>Data da avaliação:      <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>               DD      MM                      AAAA</p>
<b>Avaliação</b>	<input type="checkbox"/> 0. Normal <input type="checkbox"/> 1. Anormal, não clinicamente significativo <input type="checkbox"/> 2. Anormal, clinicamente significativo
<b>Anormalidade</b>	<input type="checkbox"/> Fibrilação atrial <input type="checkbox"/> Extrassístoles supra ventriculares <input type="checkbox"/> Extrassístoles ventriculares <input type="checkbox"/> Infradesnivelamento de segmento ST <input type="checkbox"/> Supradesnivelamento de segmento ST <input type="checkbox"/> Alterações de repolarização ventricular <input type="checkbox"/> Outros. Descreva: _____

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	
	<p><b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada)  <i>Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</i></p> <p>Data da avaliação:      <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>               DD      MM                      AAAA</p>
<b>Avaliação</b>	<input type="checkbox"/> 0. Normal <input type="checkbox"/> 1. Anormal, não clinicamente significativo <input type="checkbox"/> 2. Anormal, clinicamente significativo
<b>Anormalidade</b>	<input type="checkbox"/> Disfunção sistólica discreta (FE < 55%) <input type="checkbox"/> Disfunção sistólica moderada (FE < 45%) <input type="checkbox"/> Disfunção sistólica moderada (FE < 30%) <input type="checkbox"/> Alterações segmentares de VE <input type="checkbox"/> Alteração difusa de VE <input type="checkbox"/> Alterações pericárdicas <input type="checkbox"/> Hipertensão pulmonar (PSAP $\geq$ 35) <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito leve <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito moderado <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito grave <input type="checkbox"/> Outros. Descreva: _____
	<input type="checkbox"/> Ecocardiograma recente ( $\leq$ 6 meses). Se sim: <input type="checkbox"/> 0. Normal

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	
Avaliação prévia	<p>1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo</p> <p><input type="checkbox"/> Ecocardiograma antigo (&gt; 6 meses)    Se sim: <input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo</p> <p><input type="checkbox"/> Ausência de avaliação prévia disponível</p>

ULTRASSOM DOPPLER DE MEMBROS INFERIORES	
Avaliação	<p>A avaliação foi realizada? <input type="checkbox"/> (0. Não realizada, 1. Realizada) Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</p> <p>Data da avaliação:    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>   <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>    DD    MM    AAAA</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo</p>
	<p><b>Anormalidade</b></p> <p><input type="checkbox"/> Trombose venosa profunda unilateral <input type="checkbox"/> Trombose venosa profunda bilateral <input type="checkbox"/> Insuficiência venosa crônica <input type="checkbox"/> Doença varicosa <input type="checkbox"/> Tromboflebite superficial unilateral <input type="checkbox"/> Tromboflebite superficial bilateral <input type="checkbox"/> Outros. Descreva: _____</p>





PCR PARA COVID-19 EM SECREÇÃO TRAQUEAL	
Data de avaliação:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD      MM      AAAA
<b>Resultado:</b>	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Não realizado

DESFECHOS DE SEGURANÇA	
	A avaliação foi realizada? <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada) Se a resposta for "Sim", especifique abaixo: Data da avaliação: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD      MM      AAAA
<b>Sangramento clinicamente significativo</b>	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim Se sim, especificas: <input type="checkbox"/> Queda de hemoglobina $\geq$ 5 g/dL <input type="checkbox"/> Sangramento intracraniano <input type="checkbox"/> Instabilidade hemodinâmica devido a hemorragia <input type="checkbox"/> Transfusão $\geq$ 2 concentrados de hemácias
<b>Trombocitopenia induzida por heparina</b>	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim

EVENTOS ADVERSOS	
<input type="checkbox"/> Nenhum	
Nº do evento adverso: <input type="text"/> <input type="text"/>	
Evento adverso: _____	
O EA é grave? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não - Se a resposta for SIM, selecione todos os critérios de gravidade que se aplicam e preencha o formulário EAG.	



**Resumo – D3**

- Administração da Heparina
- Medicamentos concomitantes
- Exame físico e sinais vitais
- Escore de gravidade clínica
- Parâmetros respiratórios
- Avaliação radiológica
- Hematologia e bioquímica
- Perfil inflamatório e biomarcadores cardíacos
- Eventos adversos







Frequência Cardíaca:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	batimentos / min
Temperatura corporal:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	°C
Taxa de Respiração:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	respiração/min
Outras alterações:	<input type="checkbox"/>	(0. Não 1. Sim) Se sim, especificar: _____

ESCORE DE GRAVIDADE CLÍNICA	
	<input type="checkbox"/> (0. Não realizado , 1. Realizado)
Data de avaliação:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
Escore (de 1 a 7)*:	<input type="text"/>
* Escore:	
1 = não hospitalizado, sem limitações para atividades;	
2 = não hospitalizado, porém com limitação 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.	

PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS	
	A avaliação foi realizada? <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada) Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:
	Data da avaliação: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
	O participante está sob tratamento com oxigênio? <input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)  <i>Lembre-se de registrar as informações na página TRATAMENTO CONCOMITANTE COM OXIGÊNIO.</i>
Tipo de suporte	<input type="checkbox"/> Ar ambiente <input type="checkbox"/> BIPAP ou CPAP <input type="checkbox"/> CNO2 <input type="checkbox"/> VM Invasiva <input type="checkbox"/> Máscara reservatório <input type="checkbox"/> ECMO <input type="checkbox"/> CNAF





Billirrubina total e frações		<input type="checkbox"/> g/dL	<input type="checkbox"/> µmol/L	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
		<input type="checkbox"/> g/L	<input type="checkbox"/> outros: _____	
CK-mB		<input type="checkbox"/> U/L	<input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
CPK		<input type="checkbox"/> U/L	<input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
DHL		<input type="checkbox"/> µg/mL	<input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Glicemia				
Gasometria arterial	pH PO2 PCO2 BIC BE Sat O2			
* Insira a unidade para cada resultado, conforme informações impressas fornecidas pelo laboratório. ** Se um resultado estiver "fora da faixa normal", avalie se a anormalidade é clinicamente significativa. Os achados clinicamente significativos devem ser registrados na página Histórico Médico ou Eventos Adversos, conforme apropriado.				

#### PERFIL INFLAMATÓRIO E BIOMARCADORES CARDÍACOS

A amostra foi coletada?  (0.Não , 1. Sim)

Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:

Data da amostra:

DD MM AAAA

Testar	Valor	Unidade
IL-6	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> pg/mL <input type="checkbox"/> Outros: _____
Proteína C Reativa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> pg/mL <input type="checkbox"/> Outros: _____
Dímero-D		
Troponina		
NT-pró-BNP		
Ferritina		

DESFECHOS DE SEGURANÇA	
Sangramento clinicamente significativo	<p>A avaliação foi realizada? <input type="checkbox"/> (0. Não realizada, 1. Realizada)            Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</p> <p>Data da avaliação:      <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>               DD      MM      AAAA</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Não               2. Sim</p> <p>Se sim, especifique:</p> <p><input type="checkbox"/> Queda de hemoglobina <math>\geq</math> 5 g/dL  <input type="checkbox"/> Sangramento intracraniano  <input type="checkbox"/> Instabilidade hemodinâmica devido a hemorragia  <input type="checkbox"/> Transfusão <math>\geq</math> 2 concentrados de hemácias</p>
	<p>Trombocitopenia induzida por heparina</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Não               2. Sim</p>

EVENTOS ADVERSOS	
<input type="checkbox"/> Nenhum	
Nº do evento adverso: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Evento adverso: _____	
O EA é grave? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não - Se a resposta for SIM, selecione todos os critérios de gravidade que se aplicam e preencha o formulário EAG.	
<input type="checkbox"/> Resulta em óbito <input type="checkbox"/> É fatal <input type="checkbox"/> Exige internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente <input type="checkbox"/> Resulta em incapacidade / incapacidade persistente ou significativa <input type="checkbox"/> É uma anomalia congênita/um defeito de nascença <input type="checkbox"/> É um evento médico importante	
Data de início: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DD      MMM      AAAA	
Data de Término: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Em andamento DD      MMM      AAAA	
Descrição do EAS: _____	
Intensidade: <input type="checkbox"/> Leve	

<input type="checkbox"/> Moderados
<input type="checkbox"/> Graves
<b>Relação com o medicamento em estudo:</b>
<input type="checkbox"/> Nenhuma
<input type="checkbox"/> Improvável
<input type="checkbox"/> Possível
<input type="checkbox"/> Provável
<input type="checkbox"/> Muito provável
<b>Se "possível", "provável" ou "muito provável":</b>
<b>O evento está relacionado com qual(is) medicamento(s):</b>
<input type="checkbox"/> Heparina
<input type="checkbox"/> Tocilizumabe
<b>Ação tomada com o medicamento em estudo:</b>
<input type="checkbox"/> Nenhuma
<input type="checkbox"/> Medicação do estudo interrompida temporariamente
<input type="checkbox"/> Medicação do estudo descontinuada permanentemente
<input type="checkbox"/> Dose reduzida
<input type="checkbox"/> Dose aumentada
<input type="checkbox"/> Desconhecida
<b>Outras ações tomadas (marque todas as opções aplicáveis)</b>
<input type="checkbox"/> Nenhuma
<input type="checkbox"/> Medicação
<input type="checkbox"/> Hospitalização / Internação prolongada
<input type="checkbox"/> Outro, especifique _____
<b>Resultado:</b>
<input type="checkbox"/> Em recuperação
<input type="checkbox"/> Recuperado
<input type="checkbox"/> Não recuperado
<input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas
<input type="checkbox"/> Fatal
<input type="checkbox"/> Desconhecido



**Resumo – D7**

- Administração da Heparina
- Medicamentos concomitantes
- Exame físico e sinais vitais
- Escore de gravidade clínica
- Parâmetros respiratórios
- Avaliação radiológica
- ECG de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico e ultrassom doppler de MMII
- Hematologia e bioquímica
- Perfil inflamatório e biomarcadores cardíacos
- Eventos adversos

<b>VISITA – D7</b>							
<b>Data da Visita</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		DD	MM	AAAA		Data completa (dia, mês, ano)	
<b>Administração da Heparina</b>							
Data do início da administração do medicamento:		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		DD	MM	AAAA			
Tipo de heparina:	<input type="checkbox"/>	Heparina não fracionada terapêutica					
	<input type="checkbox"/>	Heparina não fracionada profilática					
	<input type="checkbox"/>	Heparina de baixo peso molecular terapêutica					
	<input type="checkbox"/>	Heparina de baixo peso molecular profilática					
Dose administrada:	<input type="checkbox"/>	_____	UI/h				
	<input type="checkbox"/>	_____	UI a cada 8 horas				
	<input type="checkbox"/>	_____	mg a cada 12 horas				
	<input type="checkbox"/>	_____	mg uma vez ao dia				
Quebra de protocolo:	<input type="checkbox"/> (0. Não / 1. Sim)						
Se sim, justifique:	_____						
<b>MEDICAMENTOS CONCOMITANTES</b>							
<i>(Incluindo o tratamento padrão para Pneumonia por SARS-CoV-2 e medicamentos de resgate)</i>							
<input type="checkbox"/> Nenhum							
Nº CMED	Medicamento (nome comercial e força) <small>Relatar apenas um medicamento por linha</small>	Indicação OU Número EA	Dose	Frequência	Unidade	Via	Data de Início DD / MMM / AAAA ----- Data de interrupção DD / MMM / AAAA

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		_____ Nº EA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_____ ---	_____ ---	_____ ---	_____ ---	_____ _____ OU <input type="checkbox"/> Em andamento
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		_____ Nº EA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_____ ---	_____ ---	_____ ---	_____ ---	_____ _____ OU <input type="checkbox"/> Em andamento
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		_____ Nº EA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	_____ ---	_____ ---	_____ ---	_____ ---	_____ _____ OU <input type="checkbox"/> Em andamento

**Unidade de dose:** mg, mg / dL, ug, mL, mEq, g, g / mL, grão, gt, UI, comprimido, cápsula, pulverização, spray, supositório, pastilha, colher de sopa, colher de chá, oz, ug, frasco, desconhecido

**Frequência:** Uma vez, QD (uma vez ao dia), BID (duas vezes ao dia), TID (três vezes ao dia), QID (quatro vezes ao dia), TIW (três vezes por semana), PRN (conforme necessário), QHS (hora de dormir), QM (todos os meses), dose única, duas vezes por semana, semanalmente, Desconhecido

**Via:** Cutânea, Intraocular, Intramuscular, Intralesional, Intraperitoneal, Intrauterina, Intravenosa, Nasal, Oftalmológica, Oral, Retal, Respiratória (Inalação), Sublingual, Subcutânea, tópica, Transdérmica, Vaginal, Desconhecida

<b>EXAME FÍSICO E SINAIS VITAIS</b>	
	<input type="checkbox"/> (0. Não realizado , 1. Realizado)
Data de avaliação:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DD MM AAAA
SOFA Score:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (0 a 24 pontos)
Peso:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Kg
Altura:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> cm
Pressão arterial:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mmHg Sistólica / Diastólica

Frequência Cardíaca:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	batimentos / min
Temperatura corporal:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	°C
Taxa de Respiração:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	respiração/min
Outras alterações:	<input type="checkbox"/>	(0. Não 1. Sim) Se sim, especificar: _____

ESCORE DE GRAVIDADE CLÍNICA	
	<input type="checkbox"/> (0. Não realizado , 1. Realizado)
Data de avaliação:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
Escore (de 1 a 7) *:	<input type="text"/>
* Escore:	
1 = não hospitalizado, sem limitações para atividades;	
2 = não hospitalizado, porém com limitação 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.	

PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS	
	<b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada) <i>Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</i>
	Data da avaliação: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
	O participante está sob tratamento com oxigênio? <input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)
	<i>Lembre-se de registrar as informações na página TRATAMENTO CONCOMITANTE COM OXIGÊNIO.</i>
Tipo de suporte	<input type="checkbox"/> Ar ambiente <input type="checkbox"/> BIPAP ou CPAP <input type="checkbox"/> CNO2 <input type="checkbox"/> VM Invasiva <input type="checkbox"/> Máscara reservatório <input type="checkbox"/> ECMO <input type="checkbox"/> CNAF



	<input type="checkbox"/> (1. Unilateral, 2. Bilateral) <input type="checkbox"/> (1. Posterior, 2. Anterior)  <input type="checkbox"/> Vidro fosco (0. Não, 1. Sim) <input type="checkbox"/> Consolidação (0. Não, 1. Sim) <input type="checkbox"/> Derrame pleural (0. Não, 1. Sim) Comentários: _____ _____
--	--

ELETROCARDIOGRAMA DE 12 DERIVAÇÕES	
	<p><b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada, 1. Realizada)  Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</p> <p>Data da avaliação:      <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>     DD      MM      AAAA</p> <p><b>Avaliação</b></p> <input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo <p><b>Anormalidade</b></p> <input type="checkbox"/> Fibrilação atrial <input type="checkbox"/> Extrassístoles supra ventriculares <input type="checkbox"/> Extrassístoles ventriculares <input type="checkbox"/> Infradesnivelamento de segmento ST <input type="checkbox"/> Supradesnivelamento de segmento ST <input type="checkbox"/> Alterações de repolarização ventricular <input type="checkbox"/> Outros. Descreva: _____

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	
	<p><b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada, 1. Realizada)  Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</p> <p>Data da avaliação:      <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>     DD      MM      AAAA</p> <p><b>Avaliação</b></p> <input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo <p><b>Anormalidade</b></p> <input type="checkbox"/> Disfunção sistólica discreta (FE < 55%) <input type="checkbox"/> Disfunção sistólica moderada (FE < 45%) <input type="checkbox"/> Disfunção sistólica moderada (FE < 30%) <input type="checkbox"/> Alterações segmentares de VE

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	
<b>Avaliação prévia</b>	<input type="checkbox"/> Alteração difusa de VE <input type="checkbox"/> Alterações pericárdicas <input type="checkbox"/> Hipertensão pulmonar (PSAP $\geq$ 35) <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito leve <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito moderado <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito grave <input type="checkbox"/> Outros. Descreva: _____
	<input type="checkbox"/> Ecocardiograma recente ( $\leq$ 6 meses). Se sim: <input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo
	<input type="checkbox"/> Ecocardiograma antigo ( $>$ 6 meses) Se sim: <input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo
	<input type="checkbox"/> Ausência de avaliação prévia disponível

ULTRASSOM DOPPLER DE MEMBROS INFERIORES	
<b>Avaliação</b>	<b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada) <i>Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</i> Data da avaliação: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD    MM            AAAA
	<input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo
<b>Anormalidade</b>	<input type="checkbox"/> Trombose venosa profunda unilateral <input type="checkbox"/> Trombose venosa profunda bilateral <input type="checkbox"/> Insuficiência venosa crônica <input type="checkbox"/> Doença varicosa <input type="checkbox"/> Tromboflebite superficial unilateral <input type="checkbox"/> Tromboflebite superficial bilateral <input type="checkbox"/> Outros. Descreva: _____

HEMATOLOGIA E BIOQUÍMICA			
<b>A amostra foi coletada?</b> <input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim) Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:			
Data da amostra: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD      MM                      AAAA			
Testar	Resultado	Unidades*	Fora da faixa normal? **
Hematócrito		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> Relação	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Hemoglobina		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> g/L <input type="checkbox"/> 10 <sup>2</sup> /L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Plaquetas		<input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /µL <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 10 <sup>9</sup> /L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Glóbulos brancos		<input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /µL <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 10 <sup>9</sup> /L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Neutrófilos		<input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /µL <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 10 <sup>9</sup> /L <input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Linfócitos		<input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /µL <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 10 <sup>9</sup> /L <input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)

Creatinina		<input type="checkbox"/> µg/L <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> ng/mL	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Ureia		<input type="checkbox"/> ng/mL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> µg /ml	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
TGO		<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> µmol/L	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
TGP		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> g/L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
TP		<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> mmol/L	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
TTPA		<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> mmol/L	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Bilirrubina total e frações		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> µmol/L <input type="checkbox"/> g/L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
CK-mB		<input type="checkbox"/> U/L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
CPK		<input type="checkbox"/> U/L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
DHL		<input type="checkbox"/> µg/mL <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Glicemia			
Gasometria arterial	pH PO2 PCO2 BIC		





DESFECHOS DE SEGURANÇA	
Sangramento clinicamente significativo	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 3. Sim  Se sim, especificas: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Queda de hemoglobina <math>\geq</math> 5 g/dL</li> <li><input type="checkbox"/> Sangramento intracraniano</li> <li><input type="checkbox"/> Instabilidade hemodinâmica devido a hemorragia</li> <li><input type="checkbox"/> Transfusão <math>\geq</math> 2 concentrados de hemácias</li> </ul>
Trombocitopenia induzida por heparina	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 3. Sim

EVENTOS ADVERSOS
<input type="checkbox"/> Nenhum
Nº do evento adverso: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evento adverso: _____
O EA é grave? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não - Se a resposta for SIM, selecione todos os critérios de gravidade que se aplicam e preencha o formulário EAG.
<input type="checkbox"/> Resulte em óbito <input type="checkbox"/> É fatal <input type="checkbox"/> Exige internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente <input type="checkbox"/> Resulta em incapacidade / incapacidade persistente ou significativa <input type="checkbox"/> É uma anomalia congênita/um defeito de nascença <input type="checkbox"/> É um evento médico importante
Data de início: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DD MMM AAAA
Data de Término: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Em andamento DD MMM AAAA
Descrição do EAS: _____
Intensidade: <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderados <input type="checkbox"/> Graves
Relação com o medicamento em estudo: <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Improvável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Muito provável
Se "possível", "provável" ou "muito provável":
O evento está relacionado com qual(is) medicamento(s):

<input type="checkbox"/> Heparina
<input type="checkbox"/> Tocilizumabe
<b>Ação tomada com o medicamento em estudo:</b>
<input type="checkbox"/> Nenhuma
<input type="checkbox"/> Medicação do estudo interrompida temporariamente
<input type="checkbox"/> Medicação do estudo descontinuada permanentemente
<input type="checkbox"/> Dose reduzida
<input type="checkbox"/> Dose aumentada
<input type="checkbox"/> Desconhecida
<b>Outras ações tomadas (marque todas as opções aplicáveis)</b>
<input type="checkbox"/> Nenhuma
<input type="checkbox"/> Medicação
<input type="checkbox"/> Hospitalização / Internação prolongada
<input type="checkbox"/> Outro, especifique _____
<b>Resultado:</b>
<input type="checkbox"/> Em recuperação
<input type="checkbox"/> Recuperado
<input type="checkbox"/> Não recuperado
<input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas
<input type="checkbox"/> Fatal
<input type="checkbox"/> Desconhecido

**Resumo – D30**

- Administração da Heparina
- Medicamentos concomitantes
- Exame físico e sinais vitais
- Escore de gravidade clínica
- Parâmetros respiratórios
- Avaliação radiológica
- ECG de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico e ultrassom doppler de MMII
- Hematologia e bioquímica
- Eventos adversos

<b>VISITA – D30</b>							
<b>Data da Visita</b>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		DD	MM	AAAA		Data completa (dia, mês, ano)	
<b>Administração da Heparina</b>							
Data do início da administração do medicamento:		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		DD	MM	AAAA			
Tipo de heparina:	<input type="checkbox"/>	Heparina não fracionada terapêutica					
	<input type="checkbox"/>	Heparina não fracionada profilática					
	<input type="checkbox"/>	Heparina de baixo peso molecular terapêutica					
	<input type="checkbox"/>	Heparina de baixo peso molecular profilática					
Dose administrada:	<input type="checkbox"/>	_____	UI/h				
	<input type="checkbox"/>	_____	UI a cada 8 horas				
	<input type="checkbox"/>	_____	mg a cada 12 horas				
	<input type="checkbox"/>	_____	mg uma vez ao dia				
Quebra de protocolo:	<input type="checkbox"/> (0. Não / 1. Sim)						
Se sim, justifique:	_____						
<b>MEDICAMENTOS CONCOMITANTES</b>							
<i>(Incluindo o tratamento padrão para Pneumonia por SARS-CoV-2 e medicamentos de resgate)</i>							
<input type="checkbox"/> Nenhum							
Nº CMED	Medicamento (nome comercial e força) <small>Relatar apenas um medicamento por linha</small>	Indicação OU Número EA	Dose	Frequência	Unidade	Via	Data de Início DD / MMM / AAAA ----- Data de interrupção DD / MMM / AAAA



Temperatura corporal:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> °C
Taxa de Respiração:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> respiração/min
Outras alterações:	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, especificar: _____

ESCORE DE GRAVIDADE CLÍNICA	
	<input type="checkbox"/> (0. Não realizado , 1. Realizado)
Data de avaliação:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA
Escore (de 1 a 7) *:	<input type="text"/>
<p>* Escore:</p> <p>1 = não hospitalizado, sem limitações para atividades;</p> <p>2 = não hospitalizado, porém com limitação para atividades;</p> <p>3 = hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar;</p> <p>4 = hospitalizado, necessitando de oxigênio suplementar;</p> <p>5 = hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambos;</p> <p>6 = hospitalizado, exigindo ECMO, ventilação mecânica invasiva ou ambos;</p> <p>7 = morte.</p>	

PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS					
<b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada) <i>Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</i>					
Data da avaliação: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD MM AAAA					
O participante está sob tratamento com oxigênio? <input type="checkbox"/> (0. Não, 1. Sim)  <i>Lembre-se de registrar as informações na página TRATAMENTO CONCOMITANTE COM OXIGÊNIO.</i>					
Tipo de suporte		<input type="checkbox"/> Ar ambiente <input type="checkbox"/> BIPAP ou CPAP <input type="checkbox"/> CNO2 <input type="checkbox"/> VM Invasiva <input type="checkbox"/> Máscara reservatório <input type="checkbox"/> ECMO <input type="checkbox"/> CNAF			
Parâmetro	Tipo de suporte	Valor	Unidade	Avaliação	Anormalidade

PARÂMETROS RESPIRATÓRIOS					
FiO <sub>2</sub>			%		
Taxa de respiração			Respiração / min	<input type="checkbox"/> 0. Normal <input type="checkbox"/> 1. Anormal, não clinicamente significativo <input type="checkbox"/> 2. Anormal, clinicamente significativo	_____
PaO <sub>2</sub>			mmHg	<input type="checkbox"/> 0. Normal <input type="checkbox"/> 1. Anormal, não clinicamente significativo <input type="checkbox"/> 2. Anormal, clinicamente significativo	_____
SpO <sub>2</sub>			%	<input type="checkbox"/> 0. Normal <input type="checkbox"/> 1. Anormal, não clinicamente significativo <input type="checkbox"/> 2. Anormal, clinicamente significativo	_____
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>			(Relação)	<input type="checkbox"/> 0. Normal <input type="checkbox"/> 1. Anormal, não clinicamente significativo <input type="checkbox"/> 2. Anormal, clinicamente significativo	_____

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	
<input type="checkbox"/> (0. Não realizado, 1. Realizado)	
Data da Avaliação: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> <span>DD</span> <span>MMM</span> <span>AAAA</span> </div>	
Método	<input type="checkbox"/> (1. RX , 2. TOMOGRAFIA )
Avaliação clínica da extensão de danos	<input type="checkbox"/> (0. Nenhum, 1. Vestígio, 2. Leve, 3. Moderado, 4. Grave) Comentários: _____ _____
Avaliação clínica de exsudação pulmonar	<input type="checkbox"/> (0. Nenhum, 1. Vestígio, 2. Leve, 3. Moderado, 4. Grave) Comentários: _____ _____
Tipo de dano radiológico	<input type="checkbox"/> (0. Não 1. Sim) Se sim, especificar <input type="checkbox"/> (1. Unilateral, 2. Bilateral) <input type="checkbox"/> (1. Posterior, 2. Anterior)





ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	
<b>Avaliação prévia</b>	<input type="checkbox"/> Hipertensão pulmonar (PSAP $\geq$ 35) <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito leve <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito moderado <input type="checkbox"/> Disfunção de ventrículo direito grave <input type="checkbox"/> Outros. Descreva: _____
	<input type="checkbox"/> Ecocardiograma recente ( $\leq$ 6 meses). Se sim: <input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo
	<input type="checkbox"/> Ecocardiograma antigo ( $>$ 6 meses) Se sim: <input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo
	<input type="checkbox"/> Ausência de avaliação prévia disponível

ULTRASSOM DOPPLER DE MEMBROS INFERIORES	
<b>Avaliação</b>	<b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada) Se a resposta for "Sim", especifique abaixo: Data da avaliação: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD    MM    AAAA
	<input type="checkbox"/> 0. Normal 1. Anormal, não clinicamente significativo 2. Anormal, clinicamente significativo
<b>Anormalidade</b>	<input type="checkbox"/> Trombose venosa profunda unilateral <input type="checkbox"/> Trombose venosa profunda bilateral <input type="checkbox"/> Insuficiência venosa crônica <input type="checkbox"/> Doença varicosa <input type="checkbox"/> Tromboflebite superficial unilateral <input type="checkbox"/> Tromboflebite superficial bilateral <input type="checkbox"/> Outros. Descreva: _____

HEMATOLOGIA E BIOQUÍMICA			
<b>A amostra foi coletada?</b> <input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim) <i>Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</i>			
Data da amostra: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DD      MM                      AAAA			
Testar	Resultado	Unidades*	Fora da faixa normal? **
Hematócrito		<input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> Relação	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Hemoglobina		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> g/L <input type="checkbox"/> 10 <sup>12</sup> /L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Plaquetas		<input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /µL <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 10 <sup>9</sup> /L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Glóbulos brancos		<input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /µL <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 10 <sup>9</sup> /L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Neutrófilos		<input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /µL <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 10 <sup>9</sup> /L <input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Linfócitos		<input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /µL <input type="checkbox"/> 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> 10 <sup>9</sup> /L <input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Creatinina		<input type="checkbox"/> µg/L <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> ng/mL	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Ureia		<input type="checkbox"/> ng/mL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> µg /ml	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
TGO		<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> µmol/L	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
TGP		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> % <input type="checkbox"/> g/L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
TP		<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> mmol/L	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
TTPA		<input type="checkbox"/> mg/dL <input type="checkbox"/> outros: _____ <input type="checkbox"/> mmol/L	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Bilirubina total e frações		<input type="checkbox"/> g/dL <input type="checkbox"/> µmol/L <input type="checkbox"/> g/L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
CK-mB		<input type="checkbox"/> U/L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
CPK		<input type="checkbox"/> U/L <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
DHL		<input type="checkbox"/> µg/mL <input type="checkbox"/> outros: _____	<input type="checkbox"/> (0.Não , 1. Sim)
Glicemia			
Gasometria arterial	pH PO2 PCO2 BIC BE		

	Sat O2	
<p>* Insira a unidade para cada resultado, conforme informações impressas fornecidas pelo laboratório.  ** Se um resultado estiver "fora da faixa normal", avalie se a anormalidade é clinicamente significativa. Os achados clinicamente significativos devem ser registrados na página Histórico Médico ou Eventos Adversos, conforme apropriado.</p>		

DESFECHOS DE SEGURANÇA	
	<p><b>A avaliação foi realizada?</b> <input type="checkbox"/> (0. Não realizada , 1. Realizada)  Se a resposta for "Sim", especifique abaixo:</p> <p>Data da avaliação:      <input type="text"/> <input type="text"/>   <input type="text"/> <input type="text"/>   <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;">DD      MM      AAAA</p>
<b>Sangramento clinicamente significativo</b>	<p><input type="checkbox"/> 0. Não  <input type="checkbox"/> 4. Sim</p> <p>Se sim, especifique:</p> <p><input type="checkbox"/> Queda de hemoglobina <math>\geq</math> 5 g/dL  <input type="checkbox"/> Sangramento intracraniano  <input type="checkbox"/> Instabilidade hemodinâmica devido a hemorragia  <input type="checkbox"/> Transfusão <math>\geq</math> 2 concentrados de hemácias</p>
<b>Trombocitopenia induzida por heparina</b>	<p><input type="checkbox"/> 0. Não  <input type="checkbox"/> 4. Sim</p>

EVENTOS ADVERSOS
<input type="checkbox"/> Nenhum
<b>Nº do evento adverso:</b> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>Evento adverso:</b> _____
<b>O EA é grave?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não - Se a resposta for SIM, selecione todos os critérios de gravidade que se aplicam e preencha o formulário EAG.
<input type="checkbox"/> Resulte em óbito <input type="checkbox"/> É fatal <input type="checkbox"/> Exige internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente <input type="checkbox"/> Resulta em incapacidade / incapacidade persistente ou significativa <input type="checkbox"/> É uma anomalia congênita/um defeito de nascença <input type="checkbox"/> É um evento médico importante
<b>Data de início:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
DD      MM      AAAA

<b>Data de Término:</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Em andamento		
	DD	MM	AAAA	
<b>Descrição do EAS:</b> _____				
<b>Intensidade:</b>				
<input type="checkbox"/> Leve				
<input type="checkbox"/> Moderados				
<input type="checkbox"/> Graves				
<b>Relação com o medicamento em estudo:</b>				
<input type="checkbox"/> Nenhuma				
<input type="checkbox"/> Improvável				
<input type="checkbox"/> Possível				
<input type="checkbox"/> Provável				
<input type="checkbox"/> Muito provável				
<b>Se "possível", "provável" ou "muito provável":</b>				
<b>O evento está relacionado com qual(is) medicamento(s):</b>				
<input type="checkbox"/> Heparina				
<input type="checkbox"/> Tocilizumabe				
<b>Ação tomada com o medicamento em estudo:</b>				
<input type="checkbox"/> Nenhuma				
<input type="checkbox"/> Medicação do estudo interrompida temporariamente				
<input type="checkbox"/> Medicação do estudo descontinuada permanentemente				
<input type="checkbox"/> Dose reduzida				
<input type="checkbox"/> Dose aumentada				
<input type="checkbox"/> Desconhecida				
<b>Outras ações tomadas (marque todas as opções aplicáveis)</b>				
<input type="checkbox"/> Nenhuma				
<input type="checkbox"/> Medicação				
<input type="checkbox"/> Hospitalização / internação prolongada				
<input type="checkbox"/> Outro, especifique _____				
<b>Resultado:</b>				
<input type="checkbox"/> Em recuperação				
<input type="checkbox"/> Recuperado				
<input type="checkbox"/> Não recuperado				
<input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas				
<input type="checkbox"/> Fatal				
<input type="checkbox"/> Desconhecido				

**Resumo – D60**

- Medicamentos concomitantes
- Parâmetros ventilatórios
- Eventos adversos

VISITA – D60						
Data da Visita		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		DD	MM	AAAA		
Data completa (dia, mês, ano)						

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Incluindo o tratamento padrão para Pneumonia por SARS-CoV-2 e medicamentos de resgate)							
<input type="checkbox"/> Nenhum							
Nº CMED	Medicamento (nome comercial e força) Relatar apenas um medicamento por linha	Indicação OU Número EA	Dose	Frequê ncia	Unida de	Via	Data de Início DD / MMM / AAAA ----- Data de interrupção DD / MMM / AAAA
<input type="text"/> <input type="text"/>		_____ Nº EA <input type="text"/> <input type="text"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ----- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento
<input type="text"/> <input type="text"/>		_____ Nº EA <input type="text"/> <input type="text"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ----- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento
<input type="text"/> <input type="text"/>		_____ Nº EA <input type="text"/> <input type="text"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ----- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento

**Unidade de dose:** mg, mg / dl, ug, mL, mEq, g, g / mL, grão, gtt, UI, comprimido, cápsula, pulverização, spray, supositório, pastilha, colher de sopa, colher de chá, oz, ug, frasco, desconhecido





EVENTOS ADVERSOS	
<input type="checkbox"/> Nenhum	
Nº do evento adverso: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Evento adverso: _____	
O EA é grave? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não - Se a resposta for SIM, selecione todos os critérios de gravidade que se aplicam e preencha o formulário EAG.	
<input type="checkbox"/> Resulte em óbito <input type="checkbox"/> É fatal <input type="checkbox"/> Exige internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente <input type="checkbox"/> Resulta em incapacidade / incapacidade persistente ou significativa <input type="checkbox"/> É uma anomalia congênita/um defeito de nascença <input type="checkbox"/> É um evento médico importante	
Data de início: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DD MMM AAAA	
Data de Término: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DD MMM AAAA	
<input type="checkbox"/> Em andamento	
Descrição do EAS: _____	
Intensidade:	
<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderados <input type="checkbox"/> Graves	
Relação com o medicamento em estudo:	
<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Improvável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Muito provável	
Se "possível", "provável" ou "muito provável":	
O evento está relacionado com qual(is) medicamento(s):	
<input type="checkbox"/> Heparina <input type="checkbox"/> Tocilizumabe	
Ação tomada com o medicamento em estudo:	
<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Medicação do estudo interrompida temporariamente <input type="checkbox"/> Medicação do estudo descontinuada permanentemente <input type="checkbox"/> Dose reduzida <input type="checkbox"/> Dose aumentada <input type="checkbox"/> Desconhecida	
Outras ações tomadas (marque todas as opções aplicáveis)	
<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Medicação <input type="checkbox"/> Hospitalização / internação prolongada <input type="checkbox"/> Outro, especifique _____	
Resultado:	
<input type="checkbox"/> Em recuperação <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Não recuperado	

<input type="checkbox"/> Recuperado com sequelas
<input type="checkbox"/> Fatal
<input type="checkbox"/> Desconhecido

**Resumo – D90**

- Medicamentos concomitantes
- Parâmetros ventilatórios
- Eventos adversos

VISITA – D90						
Data da Visita	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Data completa (dia, mês, ano)
	DD	MM	AAAA			

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES							
<i>(Incluindo o tratamento padrão para Pneumonia por SARS-CoV-2 e medicamentos de resgate)</i>							
<input type="checkbox"/> Nenhum							
Nº CMED	Medicamento (nome comercial e força) Relatar apenas um medicamento por linha	Indicação OU Número EA	Dose	Frequê ncia	Unida de	Via	Data de Início DD / MMM / AAAA ----- Data de interrupção DD / MMM / AAAA
<input type="text"/> <input type="text"/>		_____ Nº EA <input type="text"/> <input type="text"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ----- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento
<input type="text"/> <input type="text"/>		_____ Nº EA <input type="text"/> <input type="text"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ----- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento
<input type="text"/> <input type="text"/>		_____ Nº EA <input type="text"/> <input type="text"/>	_____	_____	_____	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ----- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> OU <input type="checkbox"/> Em andamento

**Unidade de dose:** mg, mg / dL, ug, mL, mEq, g, g / mL, grão, gtt, UI, comprimido, cápsula, pulverização, spray, supositório, pastilha, colher de sopa, colher de chá, oz, ug, frasco, desconhecido

**Frequência:** Uma vez, QD (uma vez ao dia), BID (duas vezes ao dia), TID (três vezes ao dia), QID (quatro vezes ao dia), TIW (três vezes por semana), PRN (conforme necessário), QHS (hora de dormir), QM (todos os meses), dose única, duas vezes por semana, semanalmente, Desconhecido



EVENTOS ADVERSOS	
<input type="checkbox"/> Nenhum	
Nº do evento adverso: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Evento adverso: _____	
O EA é grave? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não - Se a resposta for SIM, selecione todos os critérios de gravidade que se aplicam e preencha o formulário EAG.	
<input type="checkbox"/> Resulte em óbito <input type="checkbox"/> É fatal <input type="checkbox"/> Exige internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente <input type="checkbox"/> Resulta em incapacidade / incapacidade persistente ou significativa <input type="checkbox"/> É uma anomalia congênita/um defeito de nascença <input type="checkbox"/> É um evento médico importante	
Data de início: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <small>DD MMM AAAA</small>	
Data de Término: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <small>DD MMM AAAA</small>	
<input type="checkbox"/> Em andamento	
Descrição do EAS: _____	
Intensidade:	
<input type="checkbox"/> Leve	
<input type="checkbox"/> Moderados	
<input type="checkbox"/> Graves	
Relação com o medicamento em estudo:	
<input type="checkbox"/> Nenhuma	
<input type="checkbox"/> Improvável	
<input type="checkbox"/> Possível	
<input type="checkbox"/> Provável	
<input type="checkbox"/> Muito provável	
Se "possível", "provável" ou "muito provável":	
O evento está relacionado com qual(is) medicamento(s):	
<input type="checkbox"/> Heparina	
<input type="checkbox"/> Tocilizumabe	
Ação tomada com o medicamento em estudo:	
<input type="checkbox"/> Nenhuma	
<input type="checkbox"/> Medicação do estudo interrompida temporariamente	
<input type="checkbox"/> Medicação do estudo descontinuada permanentemente	
<input type="checkbox"/> Dose reduzida	
<input type="checkbox"/> Dose aumentada	
<input type="checkbox"/> Desconhecida	
Outras ações tomadas (marque todas as opções aplicáveis)	
<input type="checkbox"/> Nenhuma	
<input type="checkbox"/> Medicação	
<input type="checkbox"/> Hospitalização / internação prolongada	
<input type="checkbox"/> Outro, especifique _____	
Resultado:	
<input type="checkbox"/> Em recuperação	
<input type="checkbox"/> Recuperado	
<input type="checkbox"/> Não recuperado	

## **9 REFERÊNCIAS**

1. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (Lond)*. 2021;27(2):682-7.
2. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34.
3. World Health Organization (WHO). COVID-19 Weekly Epidemiological Update [internet]. 2021 [citado em: 29 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports2021>.
4. Ministério da Saúde. Doença pelo Novo Coronavírus - COVID-19. Boletim Epidemiológico Especial. 2022;95:113.
5. 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.
6. Tao G, Department of Cardiology ZHoWUWC, Yongzhen F, Department of Cardiology ZHoWUWC, Ming C, Department of Cardiology ZHoWUWC, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2021;5(7):811-8.



7. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101205.
8. Choudhary S, Sreenivasulu K, Mitra P, Misra S, Sharma P. Role of Genetic Variants and Gene Expression in the Susceptibility and Severity of COVID-19. *Ann Lab Med.* 2021;41(2):129-38.
9. Jacobs JL, Bain W, Naqvi A, Staines B, Castanha PMS, Yang H, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viremia Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Severity and Predicts Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2022;74(9):1525-33.
10. Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D, Personalized Virology Initiative study g, Krammer F, et al. SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation. *Lancet Microbe.* 2021;2(7):e283-e4.
11. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32.
12. Bhandari S, Rankawat G, Diwakar M, Gupta V. Extra-pulmonary Manifestations of COVID-19 in Western India. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(3):11-2.
13. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the; Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-13.

14. Mittal R, Chourasia N, Bharti VK, Singh S, Sarkar P, Agrawal A, et al. Blood-based biomarkers for diagnosis, prognosis, and severity prediction of COVID-19: Opportunities and challenges. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(8):4330-41.
15. Chen X, Yan L, Fei Y, Zhang C. Laboratory abnormalities and risk factors associated with in-hospital death in patients with severe COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23467.
16. Correale M, Tricarico L, Fortunato M, Dattilo G, Iacoviello M, Brunetti ND. Infection, atherothrombosis and thromboembolism beyond the COVID-19 disease: what similar in physiopathology and researches. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(2):273-8.
17. Gasecka A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ. Impaired microcirculation function in COVID-19 and implications for potential therapies. *Cardiol J*. 2020;27(5):485-8.
18. Kanoore Edul VS, Caminos Eguillor JF, Ferrara G, Estenssoro E, Siles DSP, Cesio CE, et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J Crit Care*. 2021;61:73-5.
19. Chokkalingam AP, Hayden J, Goldman JD, Li H, Asubonteng J, Mozaffari E, et al. Association of Remdesivir Treatment With Mortality Among Hospitalized Adults With COVID-19 in the United States. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2244505.

20. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20.
21. Wai AK, Chan CY, Cheung AW, Wang K, Chan SC, Lee TT, et al. Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;30:100602.
22. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9):CD015395.
23. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. 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.
24. Lemos ACB, do Espirito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020;196:359-66.

25. Albani F, Sepe L, Fusina F, Prezioso C, Baronio M, Caminiti F, et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100562.
26. Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. 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.
27. Investigators R-C, Investigators AC-a, Investigators A, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89.
28. Investigators A, Investigators AC-a, Investigators R-C, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802.
29. Investigators I, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. 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.

30. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-16.
31. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
32. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114-20.
33. Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
34. Belletti A, Campochiaro C, Marmiere M, Likhvantsev V, Yavorovskiy A, Dagna L, et al. 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.
35. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. 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.

36. Rosas IO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-16.
37. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):511-21.
38. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-44.
39. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30.
40. Investigators R-C, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-502.
41. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23(2):e3303.
42. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4).

- 
43. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443-55.
  44. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316-29.
  45. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73.
  46. Kubiak JZ, Kloc M. Dissecting Physiopathology of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17).
  47. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022;23(2):186-93.
  48. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1517-9.
  49. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.
  50. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2156-68.

- 
51. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1358-64.
  52. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20.
  53. Nascimento JHP, Gomes BFO, Carmo Junior PRD, Petriz JLF, Rizk SI, Costa I, et al. COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):829-33.
  54. Page EM, Ariens RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thromb Res.* 2021;200:1-8.
  55. Hajjar LA, Costa I, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):36.
  56. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):198.
  57. Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nemeth D, Foldi M, Dembrowszky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol.* 2021;210(1):33-47.



- 
58. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022;126:102778.
  59. Costa I, Bittar CS, Rizk SI, Araujo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):805-16.
  60. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldberg S, et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(3):e009458.
  61. Lo YSA, Jok C, Tse HF. Cardiovascular complications of COVID-19. *Hong Kong Med J.* 2022;28(3):249-56.
  62. Parra-Medina R, Herrera S, Mejia J. Systematic Review of Microthrombi in COVID-19 Autopsies. *Acta Haematol.* 2021;144(5):476-83.
  63. Ward SE, Curley GF, Lavin M, Fogarty H, Karampini E, McEvoy NL, et al. Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endothelial cell activation. *Br J Haematol.* 2021;192(4):714-9.
  64. Xiang G, Hao S, Fu C, Hu W, Xie L, Wu Q, et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(7):e24537.

- 
65. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
  66. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.
  67. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-8.
  68. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256744.
  69. Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, Dasgupta S. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. *Postgrad Med J.* 2022;98(1159):395-402.
  70. Yu SY, Koh DH, Choi M, Ryoo S, Huh K, Yeom JS, et al. Clinical efficacy and safety of interleukin-6 receptor antagonists (tocilizumab and sarilumab) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):1154-65.

71. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ainle FN, et al. 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.
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. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022;20(10):2214-25.
74. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e474-e84.
75. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):522-32.
76. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. 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.

- 
77. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. 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.
  78. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022:1-18.
  79. Liu XQ, Xue S, Xu JB, Ge H, Mao Q, Xu XH, et al. Clinical characteristics and related risk factors of disease severity in 101 COVID-19 patients hospitalized in Wuhan, China. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43(1):64-75.
  80. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, Boccia M, Aronne L, D'Agnano V, et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(8):1599-608.
  81. Crees ZD, Stockerl-Goldstein K. COVID-19 and Light Chain Amyloidosis, Adding Insult to Injury. *Am J Med.* 2022;135 Suppl 1:S49-S52.
  82. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
  83. Vaz AJ, Martins JO, Takei K, Bueno AC. . Imunoensaios: fundamentos e aplicações. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018..

84. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51.
85. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):e011991.
86. Desai DS, Hajouli S. *Arrhythmias*. Treasure Island: StatPearls; 2022.
87. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira AC, Jr., Rabischoffsky A, Ianni BM, et al. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4 Suppl 1):1-36.
88. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência C, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.

- 
89. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. 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.
90. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363(3):266-74.
91. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
92. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
93. 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.

94. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
95. Srzic I, Neseck Adam V, Tunjic Pejak D. Sepsis Definition: What's New <sup>[1]</sup>in the Treatment Guidelines. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 1):67-72.
96. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2005;111(20):2671-83.
97. 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.
98. 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):511-8.
99. Litov L, Petkov P, Rangelov M, Ilieva N, Lilkova E, Todorova N, et al. Molecular Mechanism of the Anti-Inflammatory Action of Heparin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
100. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(3):345-57.