

ROBERTA TAVARES BARRETO TEIXEIRA

Fatores de risco para desfechos clínicos em 30 dias em pacientes com
COVID-19 grave: análise do subestudo HEPMAB



São Paulo

2025

ROBERTA TAVARES BARRETO TEIXEIRA

Fatores de risco para desfechos clínicos em 30 dias em pacientes com
COVID-19 grave: análise do subestudo HEPMAB

Versão Original

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

Coorientador: Prof. Dr. André Telis de Vilela Araújo

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Teixeira, Roberta Tavares Barreto

Fatores de risco para desfechos clínicos em 30 dias em pacientes com COVID-19 grave : análise do subestudo HEPMAB / Roberta Tavares Barreto Teixeira ; Ludhmila Abrahão Hajjar, orientador; André Telis de Vilela Araújo, coorientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ; Projeto de Doutorado Interinstitucional – DINTER. Universidade Federal da Paraíba, 2025.

1. COVID-19 2. Insuficiência renal aguda 3. Forma grave
4. Mortalidade I. Hajjar, Ludhmila Abrahão, orient. II. Araújo, André
Telis de Vilela, coorient. III. Título.

USP/FM/DBD-106/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Teixeira RTB. Fatores de risco para desfechos clínicos em 30 dias em pacientes com COVID-19 grave: análise do subestudo HEPMAB [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Aprovada em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Rodrigo, que sempre acreditou em mim quando ninguém, nem mesmo eu, acreditava. Meu grande incentivador e de quem eu recebo sempre os mais efusivos aplausos. Brilhante em tudo o que faz, é o meu maior exemplo de determinação e disciplina. Seus ensinamentos sobre valores familiares e sobre a nobreza do esforço na busca dos sonhos, moldaram os alicerces da minha trajetória pessoal e profissional.

Ao meu filho Pedro, que, além de ter me apresentado a maternidade, é meu pedacinho do céu aqui na terra, pois sempre me leva para mais perto de Deus. Com o maior amor do mundo, ele inspira, diariamente, o melhor do ser humano que há em mim.

À minha filha Maria, a prova inabalável do amor de Deus por mim, o meu sonho realizado, que com sua doçura, delicadeza e seu abraço carinhoso, acalma a minha alma, e traz aconchego para os meus dias.

Ao meu filho Lucas, meu caçula, que apesar da pouca idade, não apenas ilumina a minha vida com sua alegria contagiante e seu sorriso largo, mas também me ensina a viver com leveza renovando constantemente as minhas esperanças.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Luiz Carlos (*in memoriam*) e Norma e ao meu irmão, Rodrigo, que foram peças fundamentais na construção do ser humano que sou hoje. Que plantaram a semente do conhecimento, me proporcionando, apesar das dificuldades, as melhores oportunidades de ensino, desde o princípio. Sou eternamente grata por todo o incentivo, apoio e amor ao longo da minha vida.

A minha ilustre e querida orientadora, Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar. Simplesmente não tenho palavras que expressem o tamanho da minha gratidão. Seu extenso currículo, seus inúmeros títulos e sua extraordinária contribuição para o ensino e a ciência, são fontes constantes de inspiração para o meu crescimento e aprendizado acadêmicos. Tive a honra e a satisfação de ter aprendido não só sobre cardiologia ou pesquisa científica, mas também sobre coragem, superação, liderança, generosidade e amizade.

A Júlia Tizue Fukushima, o meu eterno agradecimento. Com sua paciência e extraordinário conhecimento técnico não só em estatística, teve um papel de suma importância na construção desta Tese.

Aos demais colaboradores do Hospital das Clínicas e Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e a todos os pesquisadores e centros que auxiliaram e trabalharam para o sucesso do projeto.

Aos professores e mentores de toda a minha vida, desde os anos iniciais, passando pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, e culminando nas residências de Clínica Médica na Universidade Federal da Paraíba e de Cardiologia no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Sou imensamente grata e feliz por contar com suas influências inspiradoras e valiosas.

A todos os pacientes vítimas da COVID-19, que, com seu sacrifício, foram nossos maiores professores e permitiram o desenvolvimento de pesquisas científicas como esta, em prol da humanidade.

RESUMO

Teixeira RTB. Fatores de risco para desfechos clínicos em 30 dias em pacientes com COVID-19 grave: análise do subestudo HEPMAB [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: A infecção pelo SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), responsável pela pandemia da COVID-19 (*Coronavirus disease - 19*), em sua forma mais grave, é caracterizada por uma resposta inflamatória exacerbada associada a um estado de hipercoagulabilidade. A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação frequente em pacientes com COVID-19 grave, assim como eles tendem a apresentar um tempo de internação mais prolongado e maior mortalidade. Não está claro quais são os possíveis fatores relacionados a tais desfechos desfavoráveis. A partir dos dados coletados pelo ensaio HEPMAB esta tese propõe-se a determinar os fatores de riscos para desfechos clínicos no período de 30 dias em pacientes com COVID-19 grave.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, de coorte retrospectivo, multicêntrico, realizado a partir da análise de dados do ensaio clínico HEPMAB (NCT04600141). O desfecho primário foi o desenvolvimento de IRA em 30 dias, definida, de acordo com a classificação AKIN, como uma redução abrupta (dentro de 72 horas) da função renal caracterizada por um aumento absoluto da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$); um aumento percentual na creatinina maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal); ou redução do débito urinário para menos de 0,5 mL/kg/h por seis horas ou mais. Os desfechos secundários foram o tempo de internação maior ou igual a 15 dias e a mortalidade em 30 dias. **Resultados:** O estudo incluiu 308 pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. A incidência de injúria renal aguda foi de 57%, associada significativamente ao aumento do escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), (OR [odds ratio] 1,221; IC95% 1,007-1,480; $P=0,042$) e a níveis elevados de troponina e D-dímero. O tempo de internação ≥ 15 dias ocorreu em 37% dos casos, sendo predito por idade avançada (OR 1,033; IC95% 1,012-1,054; $P=0,021$) e níveis elevados de PCR (OR 1,004; IC95% 1,001-1,007; $P=0,015$). A mortalidade em 30 dias foi de 21%, associada à idade, doença arterial coronariana e escore SOFA elevado (OR 1,277; IC95% 1,077-1,514; $P=0,005$). As curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) demonstraram boa capacidade preditiva: AUC (*Area Under the Curve*) de 0,79 para injúria renal, 0,75 para tempo de internação e 0,83 para mortalidade. **Conclusões:** O estudo identificou o escore SOFA, biomarcadores inflamatórios e idade avançada como preditores independentes de insuficiência renal aguda, internação prolongada e mortalidade em 30 dias. Os modelos preditivos demonstraram boa acurácia, com potencial aplicação na estratificação de risco, otimização de recursos e implementação de intervenções precoces, especialmente em cenários de surtos e pandemias, auxiliando na tomada de decisão clínica e no manejo de pacientes críticos com COVID-19 grave.

Palavras-chave: COVID-19. Insuficiência renal aguda. Forma grave. Mortalidade.

ABSTRACT

Teixeira RTB. Risk factors for 30-day clinical outcomes in patients with severe COVID-19: Analysis of the HEPMAB substudy [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Introduction: Infection with SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), responsible for the COVID-19 (Coronavirus Disease - 19) pandemic, in its most severe form, is characterized by an exacerbated inflammatory response associated with a hypercoagulable state. Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication in patients with severe COVID-19, and these patients tend to have longer hospital stay and higher mortality rates. It is unclear which factors are associated with these unfavorable outcomes. Based on data collected from the HEPMAB trial, this thesis aims to identify the risk factors for clinical outcomes within 30 days in patients with severe COVID-19. **Methods:** This is an observational, retrospective, multicenter cohort study, based on the analysis of data from the HEPMAB clinical trial (NCT04600141). The primary outcome was the development of AKI within 30 days, defined according to the AKIN classification as an abrupt (within 72 hours) decline in renal function, characterized by an absolute increase in creatinine of ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.4 μ mol/L), a percentage increase in creatinine of $\geq 50\%$ (1.5 times the baseline creatinine), or a reduction in urine output to < 0.5 mL/kg/h for six or more hours. The secondary outcomes were a hospital stay of ≥ 15 days and 30-day mortality. **Results:** The study included 308 hospitalized patients with severe COVID-19. The incidence of acute kidney injury was 57%, significantly associated with an increased SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score (OR [odds ratio] 1.221; 95%CI 1.007-1.480; $P=0.042$) and elevated troponin and D-dimer levels. A hospital stay of ≥ 15 days occurred in 37% of cases, predicted by advanced age (OR 1.033; 95%CI 1.012-1.054; $P=0.021$) and elevated CRP levels (OR 1.004; 95%CI 1.001-1.007; $P=0.015$). The 30-day mortality rate was 21%, associated with age, coronary artery disease, and elevated SOFA score (OR 1.277; 95%CI 1.077-1.514; $P=0.005$). The ROC (Receiver Operating Characteristic) curves demonstrated good predictive capacity: AUC (Area Under the Curve) of 0.79 for acute kidney injury, 0.75 for hospital stay duration, and 0.83 for mortality. **Conclusions:** The SOFA score, inflammatory biomarkers, and advanced age were independent predictors of acute kidney injury, prolonged hospitalization, and 30-day mortality. The predictive model demonstrated good accuracy, with potential applications in risk stratification, resource optimization, and early intervention, especially in outbreak and pandemic scenarios. These findings can assist clinical decision-making and the management of critically ill patients with severe COVID-19.

Key words: COVID-19. Acute kidney injury. Severe form; Mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do SARS-CoV-2.....	30
Figura 2 - Diagrama esquemático das vias de entrada do SARS-CoV-2	32
Figura 3 - Fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2	33
Figura 4 - Fisiopatologia proposta para insuficiência renal aguda (IRA) associada à COVID-19.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da Insuficiência Renal Aguda. Com base nos critérios de RIFLE, AKIN e KDIGO	41
Quadro 2 - Valores de referência dos biomarcadores.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas e AKIN (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19	66
Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas e temperatura corporal segundo AKIN (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19	67
Tabela 3 - Sintomas, suporte respiratório e parâmetros ventilatórios segundo AKIN (período de 30 dias) pacientes hospitalizados por COVID-19	68
Tabela 4 - Biomarcadores inflamatórios e cardíaco segundo AKIN (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19	69
Tabela 5 - Regressão logística para injúria renal no período de 30 dias	70
Tabela 6 - Características clínicas e demográficas e tempo de internação em pacientes hospitalizados por COVID-19	72
Tabela 7 - Variáveis hemodinâmicas e temperatura corporal segundo tempo de internação em pacientes hospitalizados por COVID-19	73
Tabela 8 - Sintomas, suporte respiratório e parâmetros ventilatórios segundo tempo de internação pacientes hospitalizados por COVID-19	75
Tabela 9 - Biomarcadores inflamatórios e cardíaco segundo tempo de internação pacientes hospitalizados por COVID-19	76
Tabela 10 - Regressão logística para tempo de internação maior ou igual a 15 dias	77
Tabela 11 - Características clínicas e demográficas e óbito (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19, em 30 dias	80
Tabela 12 - Variáveis hemodinâmicas e temperatura corporal segundo óbito (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19, em 30 dias	81
Tabela 13 - Sintomas, suporte respiratório e parâmetros ventilatórios segundo óbito (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19, em 30 dias	83

Tabela 14 - Biomarcadores inflamatórios e cardíaco segundo óbito (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19, em 30 dias.....	84
Tabela 15 - Regressão logística para óbito hospitalar em 30 dias.	85

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) do modelo de regressão logística para injúria renal no período de 30 dias.....	70
Gráfico 2 -	Curva ROC do modelo de regressão logística para tempo de internação maior ou igual a 15 dias	77
Gráfico 3 -	Curva ROC do modelo de regressão logística para óbito em 30 dias.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	- Anticoagulação
ADQI	- <i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ALT	- Alanino aminotransferase
APACHE	- <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ARO	- <i>Academic Research Organization</i>
AST	- Aspartato aminotransferase
AUC-ROC	- Área sobre a curva ROC
BRA	- Bloqueador de receptores de angiotensina
CAR-T	- Receptor quimérico de antígeno
CCL2	- Ligante 2 de quimiocina com motivo C-C
CEP	- Comitê de ética em pesquisa
CIVD	- Coagulação intravascular disseminada
CK-MB	- Creatina quinase fração MB
CONEP	- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19	- <i>Coronavirus disease - 19</i>
CPK	- Creatina fosfoquinase
CrS	- Creatinina sérica
Cryo-EM	- Criomicroscopia eletrônica
DCV	- Doença cardiovascular
DHC	- Doença hepática crônica
DHL	- Desidrogenase láctica
DM2	- Diabetes mellitus
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	- Doença renal crônica
EA	- Evento adverso
ECA2	- Enzima conversora de angiotensina 2
ECG	- Eletrocardiograma
ECMO	- Oxigenação por membrana extracorpórea
EPI	- Equipamento de proteção individual
ESPII	- Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional
FiO2	- Fração inspiratória de oxigênio

FVW	- Fator de Von Willebrand
HBPM	- Heparina de baixo peso molecular
HCFMUSP	- Hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de São Paulo
HNF	- Heparina não fracionada
IECA	- Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IGFBP7	- Proteínas ligadas ao fator de crescimento semelhante à insulina 7
IL-1	- Interleucina 1
IL-6	- Interleucina 6
IMC	- Índice de massa corporal
IRA	- Insuficiência renal aguda
JAK	- Janus quinase
KDIGO	- <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	- <i>Kidney injury molecule-1</i>
LAP	- Leucina aminopeptidase
LRA	- Lesão renal aguda
MERS-CoV	- <i>Middle est Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
NET	- Armadilha extracelular de neutrófilos
NGAL	- Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica
NT-proBNP	- N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B
OCT	- Tomografia por coerência óptica
OMS	- Organização mundial da saúde
PaO2	- Pressão arterial de oxigênio
PAR	- Receptor específico ativado por protease
PCR	- Proteína C reativa
PEEP	- Pressão expiratória final positiva
pró-BNP	- Peptídeo natriurético tipo B
Proteína E	- Proteína do envelope
Proteína M	- Proteína de membrana
Proteína N	- Proteína do nucleocapsídeo
Proteína S	- Proteína Spike
RBD	- Domínio de ligação ao receptor
RIFLE	- <i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease</i>
RNA	- Ácido ribonucleico

RNI	- Razão normalizada internacional
ROS	- Espécies reativas de oxigênio
RT-PCR	- Reação de transcriptase combinada com a reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV	- <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-2	- <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2</i>
SDRA	- Síndrome do desconforto respiratório agudo
SHR	- Síndrome hepatorrenal
SOFA	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRAA	- Sistema renina-angiotensina-aldosterona
suPAR	- Ativador do plasminogênio uroquinase solúvel
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TEV	- Tromboembolismo venoso
TFG	- Taxa de filtração glomerular
TIH	- Trombocitopenia induzida pela heparina
TIMP-2	- Inibidor tecidual de metaloproteinases 2
TMPRSS2	- Protease transmembrana serina 2
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa
TP	- Tempo de protrombina
TRL4	- Receptor Toll-like 4
TRS	- Terapia renal substitutiva
TRSIP	- Terapia renal substitutiva intermitente prolongada
TTPa	- Tempo de tromboplastina ativada
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VMI	- Ventilação mecânica invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	23
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	24
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	24
3	REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1	VISÃO GERAL DO SARS-CoV-2	26
3.2	EPIDEMIOLOGIA	27
3.3	FISIOPATOLOGIA	28
3.3.1	Estrutura Do SARS-CoV-2	29
3.3.2	Mecanismo de entrada na célula	31
3.3.3	Inflamação e trombogênese	32
3.4	FENÓTIPOS DA DOENÇA.....	35
3.4.1	Complicações pulmonares	36
3.4.2	Complicações cardiovasculares	37
3.4.3	Complicações renais	38
3.5	INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA.....	39
3.5.1	Definição.....	39
3.5.2	Classificação	40
3.5.2.1	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage kidney disease (RIFLE)</i>	40
3.5.2.2	<i>Acute Kidney Injury Network (AKIN)</i>	41
3.5.2.3	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)</i>	42
3.5.3	Insuficiência renal em pacientes com COVID-19	43
3.5.4	Incidência, prognóstico e mortalidade	44
3.5.5	Fatores de risco.....	44
3.5.6	Mecanismos	46
3.5.7	Estudos recentes.....	49
3.6	TEMPO DE INTERNAÇÃO	51
3.7	MORTALIDADE.....	52
4	MÉTODOS	54
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	55
4.2	MONITORIZAÇÃO DO ESTUDO	56
4.3	PARTICIPANTES	57
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	57
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	58
4.6	ASPÉCTOS ÉTICOS.....	59
4.7	CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS	59
4.8	PROCEDIMENTOS.....	60

4.9	DESFECHO PRIMÁRIO	62
4.10	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	62
4.11	DEFINIÇÕES DE DESFECHOS	62
4.11.1	Complicações renais	62
4.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
5	RESULTADOS.....	64
5.1	DESFECHO PRIMÁRIO	65
5.2	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	71
5.2.1	Tempo de internação igual ou acima de 15 dias	71
5.3	ÓBITO HOSPITALAR EM 30 DIAS	78
6	DISCUSSÃO	86
6.1	INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA.....	87
6.2	TEMPO DE INTERNAÇÃO	88
6.3	MORTALIDADE.....	89
6.4	MANEJO DE INSUFICIÊNCIA RENAL	90
6.5	REDUÇÃO DO TEMPO DE INTERNAÇÃO	90
6.6	REDUÇÃO DA MORTALIDADE.....	91
6.7	IMPACTO NO DIRECIONAMENTO E MANEJO HOSPITALAR PARA SURTOS, EPIDEMIAS E PANDEMIAS.....	91
6.8	DIRECIONAMENTO DAS PESQUISAS FUTURAS	92
6.9	ANÁLISE DOS MODELOS DE PREDIÇÃO	93
6.10	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	94
7	CONCLUSÃO	96
	REFERÊNCIAS.....	98
	ANEXOS	118

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, teve início em dezembro de 2019, quando os primeiros casos de uma pneumonia atípica foram detectados na cidade de Wuhan, China¹. Em poucos meses, o vírus se disseminou globalmente, tornando o Brasil um dos epicentros da pandemia, com mais de 39 milhões de casos confirmados e aproximadamente 714 mil mortes até a presente data, sendo um dos países com maior número absoluto de óbitos causados pela doença².

Esse cenário caracteriza novos desafios para a gestão da saúde pública no país, visto que a discussão sobre esse tema continua sendo relevante em decorrência das comorbidades que acompanham a população e os riscos relacionados a hospitalizações prolongadas e a maior mortalidade³.

A COVID-19 pode se manifestar de diversas formas, variando desde casos assintomáticos até quadros graves, com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos⁴. A gravidade da doença depende tanto da variante viral envolvida quanto da resposta do sistema imunológico de cada paciente⁵.

A infecção viral leva a uma resposta inflamatória exacerbada, conhecida como "tempestade de citocinas". Esta resposta é impulsionada principalmente pela ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+, que liberam uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1), promovendo uma ativação endotelial significativa e um consequente estado de hipercoagulabilidade⁶.

Apesar da COVID-19 expressar-se como uma doença eminentemente respiratória, pode apresentar diversas repercussões extrapulmonares⁷. A resposta inflamatória exacerbada resulta em disfunção de múltiplos órgãos, incluindo sistema renal, cardiovascular, hematológico, gastrointestinal e hepatobiliar, além de sequelas endocrinológicas, neurológicas, oftalmológicas e dermatológicas⁸.

A Insuficiência renal aguda (IRA) é uma das complicações graves frequentemente associada à COVID-19, contribuindo para um prognóstico desfavorável. Liu et al.⁹ descreveram múltiplos mecanismos envolvidos na lesão renal associada à COVID-19. A infecção direta pelo SARS-CoV-2, através da interação com os receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), provoca inflamação, vasoconstrição e fibrose a nível renal. Há também a participação de outros fatores como a resposta inflamatória sistêmica e a hipoperfusão causada pelos sintomas constitucionais da doença, a nefrotoxicidade medicamentosa, a interferência da disfunção de outros órgãos, como o cardiovascular e musculoesquelético, e questões relacionadas à internação e comorbidades subjacentes⁹.

Com base nos critérios da *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), a IRA é definida por uma redução abrupta (dentro de 72 horas) da função renal caracterizada por um aumento absoluto da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ EU); um aumento percentual na creatinina maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal); ou redução do débito urinário para menos de 0,5 mL/kg/h por seis horas ou mais¹⁰.

Estudos recentes destacam a alta incidência da IRA em pacientes críticos, com taxas variando entre 15% e 59% na admissão hospitalar, e 28% a 78% na admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) em diferentes coortes¹¹. Além disso, destaca-se que a IRA se correlaciona com outros desfechos desfavoráveis, com taxas de mortalidade superiores aos pacientes sem IRA (12,9% sem IRA vs 63,1% com IRA)¹².

Fisher et al.¹³ e Sánchez et al.¹⁴ ressaltam que a IRA foi um fator independente associado à mortalidade, além de constatar um aumento significativo na necessidade de terapia substitutiva renal com menor recuperação da função renal, o que reflete a gravidade da disfunção renal no contexto da COVID-19. Para além, a interação bidirecional entre a doença renal e a progressão da COVID-19 sugere que a doença renal pré-existente pode aumentar o risco de IRA e mortalidade em pacientes com COVID-19¹⁵.

Com isso, o diagnóstico em estágios pré-clínicos da doença favorece uma intervenção terapêutica precoce, reduzindo, dessa forma, sua morbimortalidade¹⁶. Portanto, é necessário estabelecer parâmetros claros de ampla aplicabilidade prática para a identificação desses pacientes.

Diversos preditores têm sido investigados na literatura médica para prever o risco de IRA em COVID-19. Fatores clínicos, a necessidade de ventilação mecânica e uso de vasopressores, além de marcadores bioquímicos, como marcadores de lesão miocárdica, hipercoagulabilidade e de prova inflamatória foram associados a desfechos negativos, com estadias prolongadas na UTI e com o aumento de mortalidade, independente do desenvolvimento de IRA¹⁷⁻²⁰.

Ademais, outros biomarcadores mais recentes são descritos na literatura, como a combinação de inibidor tecidual de metaloproteinases 2 (TIMP-2), proteínas ligadas ao fator de crescimento semelhante à insulina 7 (IGFBP7), leucina aminopeptidase (LAP) urinário, níveis elevados do ativador do plasminogênio uroquinase solúvel (suPAR) e cistacina C, os quais têm demonstrado alto valor preditivo para o desenvolvimento de IRA em pacientes críticos com COVID-19²¹⁻²³.

Em decorrência disso, compreende-se a importância dessas variáveis como ferramentas de predição de risco no desenvolvimento de IRA associada à COVID-19,

podendo ser utilizadas para identificar pacientes de alto risco e direcionar estratégias de monitoramento e prevenção²⁴.

Longos períodos de permanência hospitalar também refletem a gravidade e a complexidade da infecção pelo SARS-CoV2, sendo um fator intimamente ligado a piores desfechos clínicos. Comorbidades prévias e idade avançada predis põem a complicações mais severas, demandando cuidados intensivos e prolongados²⁵. Essas comorbidades contribuem também para a exacerbação dos mecanismos inflamatórios e imunológicos da COVID-19, impactando diretamente no tratamento e, por conseguinte, na recuperação do paciente²⁶.

Do mesmo modo, a maior permanência no ambiente hospitalar associada a presença de comorbidades, aumenta o risco de manifestações secundárias como infecções nosocomiais e eventos tromboembólicos^{27,28}. A gravidade da doença relaciona-se com piores desfechos clínicos, uma vez que pacientes críticos necessitam de cuidados intensivos, apresentando tempo de internação prolongado²⁹. Em ambientes de cuidados intensivos, os pacientes com SDRA requerem mais frequentemente ventilação mecânica invasiva e terapia renal substitutiva, os quais são preditores conhecidos de desfechos desfavoráveis³⁰.

A mortalidade por COVID-19 está associada a diversos fatores preditores, incluindo carga viral elevada, resposta inflamatória exacerbada e características demográficas, como idade avançada e sexo masculino³¹. Indivíduos acima de 80 anos apresentam taxas significativamente maiores de óbito, enquanto homens têm um risco aumentado, possivelmente devido a fatores imunológicos e maior prevalência de comorbidades³². Doenças crônicas como insuficiência cardíaca, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença renal crônica também contribuem para um pior prognóstico, comprometendo a resposta do organismo à infecção³³.

Parâmetros laboratoriais, como níveis elevados de ureia, lactato desidrogenase (LDH), proteína C-reativa (PCR) e troponina I, refletem a gravidade da inflamação e do comprometimento multissistêmico, sendo fortes preditores de mortalidade. Além disso, complicações como falência respiratória, choque séptico e necessidade de suporte ventilatório intensivo estão associadas a piores desfechos³⁴. Por outro lado, a vacinação tem demonstrado reduzir significativamente o tempo de internação e risco de óbito, reforçando sua importância na mitigação da mortalidade e na permanência hospitalar. A identificação precoce desses fatores é essencial para otimizar o manejo clínico e melhorar os resultados dos pacientes com COVID-19³⁵.

Esses achados ressaltam a relevância do monitoramento precoce e contínuo de pacientes hospitalizados com COVID-19. A validação de modelos preditivos têm sido amplamente documentada na literatura, com estudos demonstrando sua acurácia e aplicabilidade no manejo de pacientes com COVID-19 em diversos momentos da internação, porém há pouco consenso sobre quais fatores de risco estão associados a desfechos clínicos desfavoráveis em cenários de cuidado intensivos e como eles podem ser integrados de forma prática para a definição de estratégias mais eficazes no manejo dessas complicações^{18,22,23}.

A partir dos dados coletados pelo HEPMAB *trial* (*Clinical Efficacy of Heparin and Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Infection*), esta tese propõe-se a determinar os fatores de riscos para desfechos clínicos no período de 30 dias em pacientes com COVID-19 grave.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar os fatores preditores de Insuficiência renal aguda em 30 dias, definida pelo critério *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), caracterizada por akin maior ou igual a 1, em pacientes com COVID-19 grave.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar as variáveis associadas aos seguintes parâmetros:

- Tempo de internação hospitalar > 15 dias;
- Mortalidade em 30 dias.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 VISÃO GERAL DO SARS-CoV-2

Desde o surto da SDRA há 18 anos, um grande número de coronavírus relacionados com esta síndrome (SARSr-CoVs) foram descobertos no seu hospedeiro reservatório natural, os morcegos³⁶⁻³⁸. Além disso, estudos anteriores já haviam demonstrado que alguns SARSr-CoVs de morcego têm potencial para infectar humanos^{39,40}.

O SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, é um vírus de RNA da família *Coronaviridae*, gênero *Betacoronavirus*, identificado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019, após um surto inicial de pneumonia atípica associada a um mercado de frutos do mar e animais silvestres. A epidemia havia causado 2.794 infecções confirmadas laboratorialmente, incluindo 80 mortes até 26 de janeiro de 2020.

Apesar do genoma do SARS-CoV-2 compartilhar grande semelhança com o de outros coronavírus, sua importância está na sua diversidade genética e adaptabilidade elevada, impactando a transmissibilidade, a gravidade e a resposta imunológica à infecção⁴¹⁻⁴³.

Países com sistemas de saúde robustos, como Itália e Espanha, foram surpreendidos pelo aumento repentino de hospitalizações, enquanto nações em desenvolvimento enfrentaram escassez de profissionais treinados e infraestrutura adequada⁴⁴. Esse impacto foi agravado pela natureza prolongada da pandemia, resultando em sobrecarga e esgotamento dos profissionais de saúde e, em muitos casos, em atrasos no atendimento de outras condições médicas, como cirurgias eletivas e tratamentos para doenças crônicas⁴⁵.

Com milhões de casos confirmados e de óbitos, a COVID-19 desafiou e afetou os sistemas de saúde em todo o mundo, assim como diversos setores da sociedade, como a economia global, turismo e mercados internacionais⁴⁶.

A economia global enfrentou uma recessão severa em 2020, decorrente da pandemia. Para conter a disseminação do SARS-CoV-2, governos ao redor do mundo implementaram restrições de viagens e fecharam suas fronteiras, limitando a entrada e saída de estrangeiros. Medidas de isolamento social foram adotadas em larga escala, variando de *lockdowns* completos a restrições parciais, o que contribuiu para a redução das taxas de infecção, mas também intensificaram problemas de saúde mental na população, como ansiedade e depressão, além de prejudicar a educação com o fechamento de escolas e universidades⁴⁷.

Desde a identificação do primeiro caso em fevereiro de 2020, o Brasil enfrentou desafios significativos, como a falta de leitos hospitalares, a escassez de equipamentos de proteção individual (EPIs) e um aumento expressivo na demanda por profissionais de saúde, sendo um dos países mais atingidos pela doença em números absolutos⁴⁸.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Os coronavírus são um grupo diversificado de vírus que infectam múltiplos animais e podem causar um amplo espectro de infecções respiratórias em humanos. Em 2002 e 2012, respectivamente, dois coronavírus altamente patogênicos, de origem zoonótica, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), surgiram em humanos e causam doenças respiratórias fatais, tornando os coronavírus emergentes uma nova preocupação de saúde pública no século XXI⁴⁹.

No final de dezembro de 2019, várias unidades de saúde em Wuhan, na província de Hubei, na China, relataram grupos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida. Da mesma forma que os pacientes com SARS e MERS, esses pacientes apresentaram sintomas de pneumonia viral, incluindo febre, tosse e desconforto torácico, e em casos graves dispneia e infiltrado pulmonar bilateral⁵⁰. Entre os primeiros 27 pacientes hospitalizados documentados, a maioria estava epidemiologicamente ligada ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, localizado no centro de Wuhan, que vende não apenas frutos do mar, mas também animais vivos, incluindo aves e animais selvagens⁵¹.

De acordo com uma análise retrospectiva, o primeiro caso foi identificado em 8 de dezembro de 2019 e, em 31 de dezembro, a Comissão Municipal de Saúde de Wuhan notificou à OMS o surto de pneumonia grave de causa não identificada.

Foram obtidas sequências completas do genoma de cinco pacientes numa fase inicial do surto. Como um novo betacoronavírus, o SARS-CoV-2 compartilha 79% da identidade da sequência do genoma com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV⁵². Entretanto, o SARS-CoV-2 distingue-se daqueles por sua elevada transmissibilidade e capacidade de causar infecções assintomáticas, o que contribuiu para sua rápida disseminação^{41,42}.

A importância do SARS-CoV-2 também se relaciona com sua diversidade genética e adaptabilidade. Mutações ao longo do genoma viral geraram variantes de

preocupação, como a Alpha, Delta e Omicron, que impactaram a transmissibilidade, a gravidade e a resposta imunológica à infecção⁴³.

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto como uma qsgxd (ESPII), e, em 11 de março de 2020, o SARS-CoV-2 foi classificado como uma pandemia devido à sua disseminação exponencial e ao impacto severo sobre a saúde global e a economia. Até a presente data, foram registrados mais de 700 milhões de casos e cerca de 7 milhões de mortes por COVID-19 no mundo⁵³.

3.3 FISIOPATOLOGIA

A infecção por COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, envolve uma complexa interação entre o vírus e o hospedeiro, resultando em uma ampla gama de manifestações clínicas que vão além do sistema respiratório.

Semelhante ao SARS-CoV, o SARS-CoV-2 entra nas células ligando-se ao seu receptor funcional primário, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que é amplamente distribuído em células epiteliais e nas células endoteliais de tecidos e órgãos de todo o corpo^{54,55}. Tanto a distribuição tecidual da ECA2 quanto o efeito da infecção por SARS-CoV-2 nas funções fisiológicas da ECA2 determinam, até certo ponto, as características clínicas da doença^{56,57}.

Estudos genômicos descrevendo glicoproteínas e sequências genéticas enfatizaram o papel do domínio de ligação do receptor da glicoproteína *Spike* (glicoproteína S), ligando-se e iniciando processo de fusão a receptores específicos na membrana celular, permitindo uma conformação e liberação de material genético viral no citoplasma, através principalmente do tropismo viral pela ECA2, presente nos mais diversos tecidos, não somente tecido pulmonar^{58,59}. A glicoproteína *Spike* é uma estrutura de grande importância para o desenvolvimento de vacinas e antivirais capazes de impedir a entrada do vírus nas células.

A resposta imune ao SARS-CoV-2 é um fator crítico na patogênese da COVID-19. A infecção pode levar a uma resposta imune desregulada, caracterizada por uma tempestade de citocinas, que é uma liberação excessiva de mediadores inflamatórios. Isso pode resultar em síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos^{60,61}. A ativação desproporcional de macrófagos e neutrófilos, juntamente com a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs),

promove um estado de "trombo-inflamação", que é um dos principais contribuintes para a lesão microvascular e trombose observadas em pacientes graves^{61,62}.

Os achados histopatológicos em autópsias de pacientes com COVID-19 frequentemente revelam dano alveolar difuso, tromboembolismo e lesões de choque inespecíficas em múltiplos órgãos⁶³. Esses achados sugerem que, além do efeito viral direto, um mecanismo patogênico unificador para a COVID-19 é a SDRA com sua resposta inflamatória característica e distúrbio endotelial generalizado^{63,64}.

Além disso, a resposta imune inata e adaptativa desempenha papéis distintos na progressão da doença. O vírus possui mecanismos para bloquear a imunidade antiviral inata e proteger-se dos fatores da imunidade adaptativa, o que facilita sua disseminação e persistência no organismo⁶⁵. A resposta imune inadequada pode permitir a replicação viral descontrolada, levando a pneumonia aguda grave e complicações sistêmicas⁶⁶.

Compreender esses mecanismos patofisiológicos é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas, que podem incluir a modulação de respostas imunes específicas, como a indução de NETs e citocinas pró-inflamatórias^{60,61}. A gestão clínica deve ser adaptada às fases específicas da patogênese da COVID-19, visando os mecanismos patogênicos predominantes em cada fase⁶⁶.

3.3.1 Estrutura Do SARS-CoV-2

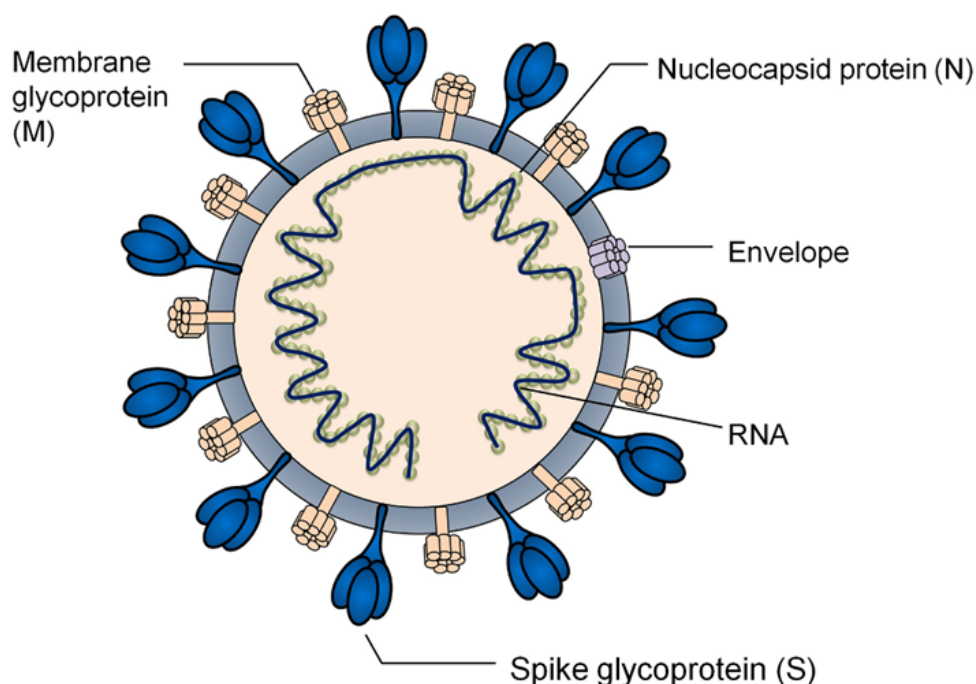
A estrutura do SARS-CoV-2 é complexa e tem sido amplamente estudada para entender melhor sua patogenicidade e desenvolver estratégias terapêuticas eficazes. O vírus é um coronavírus de RNA de fita simples, envelopado, com um tamanho que varia de 90 a 120 nm. A estrutura do SARS-CoV-2 é composta por várias proteínas estruturais principais: a proteína *spike* (S), a proteína de membrana (M), a proteína de envelope (E) e a nucleocapsídeo (N)⁶⁷.

A proteína *spike* (S) é crucial para a entrada do vírus nas células hospedeiras, mediando a ligação ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nas células humanas. Esta interação é facilitada pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que cliva e ativa a proteína S, permitindo a fusão da membrana viral com a membrana celular do hospedeiro⁶⁷. A proteína S é uma glicoproteína trimérica que se projeta da superfície do vírus, conferindo-lhe a aparência de "coroa" característica dos coronavírus.

A proteína de membrana (M) é a mais abundante no envelope viral e desempenha um papel fundamental na montagem e morfogênese do vírus. A proteína de envelope (E), embora menor e menos abundante, é essencial para a patogenicidade do vírus e está envolvida na montagem e liberação do vírus⁶⁰.

A nucleocapsídeo (N) é responsável por encapsular o genoma de RNA viral, formando um complexo helicoidal que interage com o RNA viral para proteger e estabilizar o genoma. Além das proteínas estruturais, o SARS-CoV-2 possui várias proteínas não estruturais e acessórias que desempenham papéis críticos na replicação viral e na modulação da resposta imune do hospedeiro^{60,67} (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura do SARS-CoV-2



O SARS-CoV-2 possui proteínas estruturais de superfície, nomeadamente, glicoproteína spike (S), glicoproteína de membrana viral (M) e envelope (E), que estão incorporadas na bicamada lipídica derivada da membrana do hospedeiro, encapsulando o RNA viral do nucleocapsídeo (N) helicoidal. Adaptado de Kumar, Saxena⁶⁷.

Técnicas avançadas de biologia estrutural, como a criomicroscopia eletrônica (cryo-EM) e a cristalografia de raios X, têm sido fundamentais para elucidar a estrutura detalhada dessas proteínas virais, permitindo um entendimento mais profundo dos mecanismos de infecção e replicação do SARS-CoV-2⁶⁸. Essas informações estruturais são essenciais para o desenvolvimento de vacinas e terapias antivirais direcionadas.

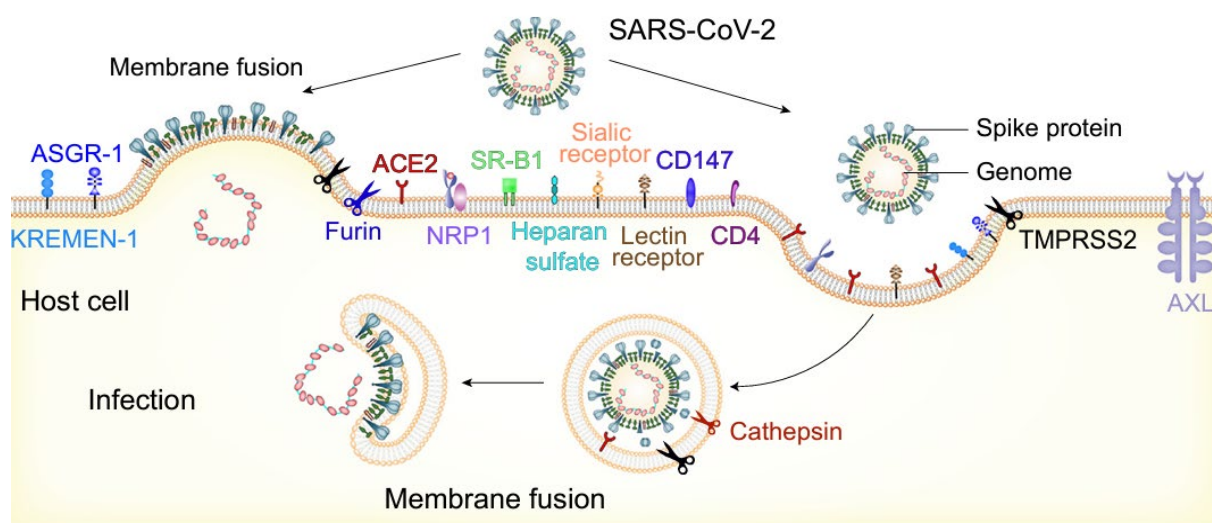
3.3.2 Mecanismo de entrada na célula

O SARS-CoV-2 penetra nas células hospedeiras principalmente através de um processo mediado pela proteína *spike* de sua membrana, que se liga ao receptor da ACE2 na superfície das células hospedeiras. A proteína *spike* possui duas subunidades principais: a subunidade S1, que contém o domínio de ligação ao receptor (RBD), responsável pela interação direta com o ACE2, e a subunidade S2, indispensável para a fusão entre a membrana viral e a membrana celular^{69,70}.

Após a ligação ao ACE2, a proteína *spike* precisa ser clivada por proteases para ativar seu potencial fusogênico, um processo denominado “*priming*”. As principais proteases envolvidas são a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que facilita a entrada do vírus diretamente na membrana plasmática de forma rápida e independente do pH, e as catepsinas, que, na ausência da TMPRSS2, levam o vírus a ser endocitado e ativado em endolisossomos com pH ácido, auxiliando na liberação do RNA viral no citoplasma⁷¹⁻⁷⁴ (Figura 2).

Além da via principal mediada por ACE2, o SARS-CoV-2 pode utilizar outras rotas de entrada. Estudos indicam que o vírus pode também interagir com integrinas, facilitando a entrada em células que não expressam ACE2. Além disso, o vírus pode explorar a macropinocitose como uma rota de entrada, o que pode ser importante para a fusão célula-a-célula mediada pela proteína *spike*^{75,76}.

Uma vez que o RNA viral é liberado no citoplasma, são iniciados os processos de replicação e tradução usando a maquinaria da célula hospedeira.

Figura 2 - Diagrama esquemático das vias de entrada do SARS-CoV-2

Múltiplas moléculas na superfície celular estão envolvidas na entrada do SARS-CoV-2, incluindo o principal receptor ACE2, a protease de membrana TMPRSS2 e outros potenciais receptores ou cofatores alternativos/auxiliares. A fusão da membrana pode ocorrer na superfície celular (esquerda) ou no endossomo (direita). Ambas as vias de entrada são utilizadas pelo SARS-CoV-2. Abreviaturas: ACE2, enzima conversora de angiotensina 2; SARS-CoV-2, vírus 2 da síndrome respiratória aguda grave; TMPRSS2, serina protease 2 transmembranas. Adaptado de Peng R et al.⁷⁷.

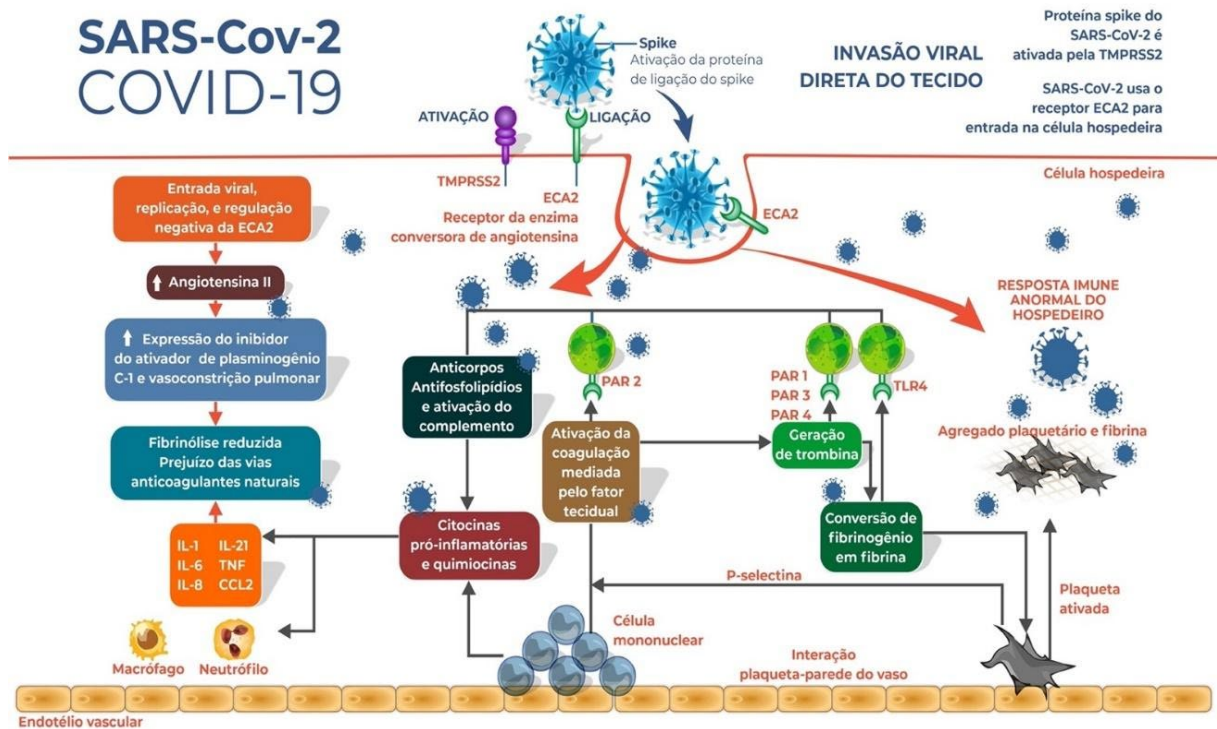
Esses mecanismos de entrada são fundamentais para a compreensão da patogênese do SARS-CoV-2 e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que possam bloquear a infecção viral em diferentes estágios.

3.3.3 Inflamação e trombogênese

A infecção pelo SARS-CoV-2 é caracterizada por uma complexa interação entre inflamação e trombogênese, que levam ao desenvolvimento de uma SDRA, contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade associadas à doença.

Desde o início da pandemia, os primeiros relatos de casos de Wuhan já descreviam um perfil de inflamação e de hipercoagulabilidade nos pacientes com fenótipos mais graves da doença, caracterizado por elevação de proteína C reativa (PCR), aumento dos níveis plasmáticos de IL-6, prolongamento do tempo de protrombina e de tromboplastina ativada (TP e TTPa), elevação dos níveis de dímero-D, fator VIII e do fator de Von Willebrand (FVW)^{78,79}.

Portanto, a patogênese da COVID-19 envolve uma resposta inflamatória exacerbada e um estado pró-trombótico, frequentemente referido como “tromboinflamação” ou “imunotrombose”, como representado na Figura 3.

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

ECA2: enzima de conversão da angiotensina 2; Glicoproteína S: glicoproteína Spike; IL: interleucina; TNF: Fator de necrose tumoral; CCL2: Ligante 2 de Quimiocina com Motivo C-C; PARs: receptores específicos ativados por protease, TLR4: receptores Toll-like 4, TMPRSS2: enzima protease serina transmembranar 2. Adaptado de Hajjar et. al.⁸⁰.

O estado pró-trombótico presente na COVID-19 é multifatorial e vem sendo esclarecida a partir de observações clínicas e estudos anatomopatológicos⁸¹. A Tríade de Virchow é frequentemente utilizada para explicar a alta incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com a forma grave da doença⁸²⁻⁸⁴. Este modelo destaca a interação entre fatores genéticos e inflamatórios, essenciais para entender a fisiopatologia da SDRA causada pelo SARS-CoV-2.

Após a entrada do vírus na célula, através da ligação ao receptor ACE2, há uma redução na expressão do mesmo e um consequente aumento nos níveis de angiotensina II, o que resulta na elevação da expressão do inibidor do ativador de plasminogênio C-1 e na redução da fibrinólise.

Em sequência, a inflamação provocada pelo SARS-CoV2 é impulsionada por uma resposta imune desregulada, modulada por receptores ativados por protease (PARs), que interagem com a trombina e a tromboplastina circulantes, e por ativação de receptores de reconhecimento de padrões, como os receptores *Toll-like* (TLRs), e do sistema complemento. Essa ativação leva a uma resposta inflamatória excessiva,

caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, e TNF- α , que podem resultar em uma "tempestade de citocinas"^{85,86}. Essa resposta inflamatória não só contribui para o dano pulmonar, mas também para a disfunção endotelial, que é um componente crítico na patogênese da trombose associada à COVID-19⁸⁷.

A disfunção endotelial, induzida pela infecção viral e pela resposta inflamatória subsequente, resulta em um estado pró-coagulante. O endotélio danificado expressa moléculas de adesão, como a P-selectina, e fatores pró-coagulantes, como o fator de von Willebrand (FVW), que promovem a ativação e agregação plaquetária⁸⁸. Além disso, a ativação de neutrófilos e a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) contribuem para a coagulopatia observada em pacientes com COVID-19 grave^{87,88}.

A interação entre inflamação e trombose é ainda exacerbada pela ativação de receptores ativados por protease e purinérgicos, que promovem a ativação plaquetária e a disfunção de células endoteliais e epiteliais⁸⁹. Esses processos culminam em complicações trombóticas, que podem variar de microtromboses a eventos tromboembólicos maiores, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar^{90,91}.

A comparação entre o estado trombogênico da COVID-19 e a coagulação intravascular disseminada (CIVD) é amplamente debatida. No entanto, há evidências mais consistentes de que a COVID-19 apresenta um perfil predominantemente pró-trombótico, com menor tendência a sangramentos. Além disso, não se observa consumo excessivo de fibrinogênio ou fator VIII na infecção pelo SARS-CoV-2. Enquanto o tratamento da CIVD envolve a reposição de fatores de coagulação e o uso de anticoagulantes, na COVID-19 o foco está na eliminação do vírus, no controle da resposta inflamatória e na prevenção e manejo da trombose, com a utilização de anticoagulação (AC) profilática ou terapêutica⁹².

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)⁹³. Uma análise combinada abrangente, incluindo quatro estudos principais, juntamente com outras pesquisas, demonstrou que níveis elevados de dímero-D e a presença de CIVD são achados comuns em pacientes com formas graves de infecção por COVID-19. Esses achados, apesar das limitações metodológicas, destacam a importância do monitoramento desses parâmetros para a

avaliação do prognóstico e manejo terapêutico dos pacientes⁹³. O aumento dos níveis de dímero-D também parece ser um marcador da presença da coagulopatia relacionada ao COVID-19, e seu aumento à admissão e seu aumento gradual durante a evolução clínica estão associados a um pior prognóstico⁹⁴⁻⁹⁶.

Estudos de autópsia confirmam a hipótese da presença de um estado de hipercoagulabilidade e de inflamação nesses pacientes críticos, demonstrando a presença de microtrombos em infecções graves causadas por COVID-19⁹⁷.

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 que poderiam se beneficiar de terapia anticoagulante e anti-inflamatória para prevenir complicações⁹⁸.

A AC se torna, portanto, essencial ao suporte aos pacientes graves com COVID-19, mas os dados não são definitivos a respeito da dose ideal, tipos de anticoagulantes e duração do tratamento⁹⁸⁻¹⁰⁰.

A compreensão profunda da fisiopatologia da COVID-19 é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, e a pesquisa contínua busca identificar os mecanismos moleculares da doença e desenvolver tratamentos mais eficazes para os pacientes, como o uso de agentes antivirais, moduladores imunológicos e anticoagulantes^{87,90}.

3.4 FENÓTIPOS DA DOENÇA

A COVID-19, apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas que variam de casos assintomáticos a doença grave e fatal. A identificação de fenótipos clínicos tem sido um foco importante de pesquisa, dada a heterogeneidade da apresentação clínica e dos desfechos da doença. O principal objetivo é melhorar a estratificação de risco e personalizar o tratamento.

Um estudo publicado na revista *Chest* utilizou análise de classes latentes para identificar sete fenótipos em pacientes com COVID-19, levando em conta sintomas e comorbidades. Esses fenótipos variaram de jovens assintomáticos a idosos com sintomas graves. Diferenças significativas foram observadas nas taxas de hospitalização e mortalidade entre os fenótipos, destacando a relevância clínica dessa abordagem¹⁰¹.

Outro estudo, publicado no *PLoS One*, identificou três fenótipos clínicos em pacientes que necessitaram de hospitalização, baseando-se em análises de comorbidades associadas e desfechos clínicos. Os grupos apresentaram perfis distintos, com variações nas taxas de complicações respiratórias e mortalidade, fornecendo insights úteis para a estratificação de pacientes e tomada de decisão terapêutica¹⁰².

Entre os casos graves, três principais fenótipos de doença têm sido identificados: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), disfunção cardiovascular e disfunção renal. Esses achados sublinham a importância de reconhecer a heterogeneidade clínica da COVID-19 e a utilidade potencial de classificar pacientes em fenótipos distintos, com mecanismos inflamatórios, trombogênicos e imunes próprios. Tal estratégia pode otimizar intervenções terapêuticas, promover o uso mais eficiente de recursos e, em última análise, melhorar os desfechos clínicos para diferentes grupos de pacientes.

3.4.1 Complicações pulmonares

A SDRA é caracterizada por hipoxemia grave, edema pulmonar de alta permeabilidade e infiltrados alveolares difusos visíveis em radiografias de tórax^{103,104}. No entanto, algumas características distintas foram observadas em pacientes com COVID-19.

Primeiramente, pacientes infectados pelo SARS-CoV2 podem apresentar uma dissociação entre a gravidade do comprometimento da troca gasosa e a mecânica respiratória, com alguns pacientes mantendo uma complacência pulmonar relativamente normal, o que não é comum na SDRA tradicional^{104,105}. Além disso, a presença de microtrombos na microcirculação pulmonar é uma característica notável, resultando em hipoperfusão bilateral e contribuindo para a piora da troca gasosa^{103,104}.

A patologia subjacente frequentemente inclui dano alveolar difuso com formação de membranas hialinas, microtrombos fibrinosos e congestão vascular^{106,107}. A resposta inflamatória exacerbada, com liberação de mediadores inflamatórios como TNF α , IL-1 e IL-6, também é uma característica marcante, levando a um aumento da permeabilidade vascular¹⁰⁸.

Radiograficamente, a SDRA é caracterizada por opacidades bilaterais em vidro fosco e consolidações, melhor observadas em tomografia computadorizada. A

ventilação mecânica invasiva é frequentemente necessária para pacientes com SDRA grave e estratégias como ventilação em pronação e uso de bloqueadores neuromusculares mostraram benefícios em certos subgrupos^{109,110}.

A SDRA tende a se desenvolver na segunda semana após o início dos sintomas de COVID-19, e tem como principais fatores de risco a idade avançada, linfopenia e febre alta¹¹¹. É uma manifestação crítica da COVID-19 grave, associada a uma alta taxa de mortalidade, que pode variar de 35-50%, especialmente em pacientes com baixa complacência respiratória, altos níveis de D-dímero e com múltiplas comorbidades^{80,104}.

Entre as outras manifestações respiratórias da COVID-19, destacam-se a vasculite, a embolia pulmonar, a microtrombose e a insuficiência respiratória aguda. Essas condições podem levar a complicações severas, frequentemente exigindo tratamentos intensivos e especializados.

3.4.2 Complicações cardiovasculares

A infecção por SARS-CoV-2 também está associada a complicações cardiovasculares que podem ocorrer tanto em pacientes com doença cardiovascular pré-existente quanto naqueles sem histórico de doenças cardíacas. As principais formas de acometimento cardiovascular incluem miocardite, síndrome coronariana aguda, arritmias, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca.

A miocardite, caracterizada por infiltrado inflamatório e lesão miocárdica, pode ser diagnosticada pela elevação nos níveis de troponina e alterações no eletrocardiograma¹¹². Em casos mais graves, resulta em disfunção ventricular e insuficiência cardíaca^{113,114}. A inflamação sistêmica e a tempestade de citocinas desempenham um papel central nesse cenário. Técnicas de imagem, como a ressonância magnética cardíaca, têm identificado sinais de lesão miocárdica, incluindo edema e realce tardio com gadolínio, sugerindo processos inflamatórios e fibrose¹¹⁵.

A infecção viral pode precipitar eventos coronarianos agudos, como infarto do miocárdio, devido à instabilidade de placas ateroscleróticas e aumento do estado pró-trombótico^{8,113}. Tanto arritmias atriais quanto ventriculares têm sido observadas, possivelmente relacionadas à lesão miocárdica, distúrbios eletrolíticos, ou efeitos diretos do vírus^{116,117}.

Observou-se uma elevada incidência de complicações tromboembólicas venosas e arteriais, incluindo embolia pulmonar e acidente vascular cerebral, devido ao estado de hipercoagulabilidade evidenciado na infecção pelo SARS-CoV2^{8,114}. A insuficiência cardíaca pode ser exacerbada ou desencadeada devido ao aumento da demanda e à redução da oxigenação miocárdicas em um contexto de hipoxemia e inflamação^{8,118}. O tratamento dessas complicações envolve monitoramento rigoroso, anticoagulação e, nos casos mais críticos, que evoluem com choque cardiogênico, suporte circulatório avançado, como dispositivos de assistência ventricular ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)⁸⁰.

3.4.3 Complicações renais

A disfunção renal é uma complicação frequente na COVID-19 grave, com uma incidência de até 30% nos pacientes internados em unidades de terapia intensiva, o que contribui para um pior prognóstico²¹.

Liu et al.⁹ descreveram múltiplos mecanismos envolvidos na insuficiência renal associada à COVID-19. A infecção direta pelo SARS-CoV-2, através da interação com os receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), provoca inflamação, vasoconstrição e fibrose a nível renal. Há também a participação de outros fatores como a resposta inflamatória sistêmica e a hipoperfusão causada pelos sintomas constitucionais da doença, a nefrotoxicidade medicamentosa, hipovolemia, sepse e choque séptico, causando danos celular e inflamação^{9,12,20,119}.

A terapia de substituição renal é frequentemente necessária para pacientes com IRA grave, especialmente aqueles com sobrecarga de volume ou acidose metabólica refratária.

O entendimento dos diversos fenótipos da doença na COVID-19 é fundamental para a otimização e individualização do manejo clínico e terapêutico. A identificação precoce e a intervenção adequada nesses fenótipos podem melhorar sobremaneira o prognóstico dos pacientes. As estratégias devem levar em consideração a complexidade e a variabilidade da resposta ao tratamento entre os pacientes. A integração de novos dados e evidências contínuas fortalecerá ainda mais o tratamento, promovendo melhores resultados para pacientes com COVID-19 grave.

3.5 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

3.5.1 Definição

A insuficiência renal aguda (IRA) caracteriza-se por um declínio abrupto da função renal, resultando na incapacidade dos rins de exercer adequadamente suas funções homeostáticas, incluindo a depuração de metabólitos nitrogenados, a regulação do equilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico, bem como a manutenção da volemia e da pressão arterial. Tal declínio pode ser mensurado pela elevação dos níveis séricos de creatinina, redução do débito urinário e, como consequência, redução da taxa de filtração glomerular (TFG)¹²⁰.

A TFG tem sido usada de forma ampla como indicador de função renal global, ao fornecer de forma estimada a depuração de uma substância desde a sua filtração até sua excreção na urina. Para tanto, utiliza-se da inulina ou qualquer outra substância que possa ser filtrada sem sofrer interferência dos mecanismos de reabsorção e secreção tubular, como a creatinina¹²¹. A etiologia da IRA pode ser dividida entre pré-renal, intrarrenal e pós-renal, com base no nível de acometimento, podendo sobrepor-se uma à outra ou ocorrer isoladamente¹²⁰.

As doenças e distúrbios renais agudos, incluindo a insuficiência renal aguda (IRA), estão implicados na deterioração progressiva da função renal, podendo evoluir para a disfunção renal persistente e a perda irreversível de néfrons, contribuindo para a progressão da doença renal crônica (DRC)¹²². Dentre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o comprometimento vascular destaca-se como fator central, sendo desencadeado por alterações estruturais celulares e modificações bioquímicas que promovem vasoconstrição intrarrenal e lesão tubular¹²⁰.

Desse modo, a padronização das definições e estratificação da IRA por meio de classificações reconhecidas têm viabilizado o diagnóstico precoce dessa condição na prática clínica, além de permitir a determinação de sua incidência em estudos epidemiológicos em diferentes contextos. Além disso, essas classificações desempenham um papel fundamental na avaliação dos desfechos adversos associados à IRA¹²³.

3.5.2 Classificação

As classificações mais utilizadas para estratificação e diagnóstico da insuficiência renal aguda (IRA) são a *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease* (RIFLE), *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) e *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).

Cada uma delas trouxe avanços importantes na identificação precoce da IRA, estratificação do risco e prognóstico dos pacientes, contribuindo para um melhor manejo clínico e prevenção de complicações.

3.5.2.1 *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage kidney disease* (RIFLE)

Abordada primeiramente em 2004, na conferência de *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), a classificação RIFLE foi um dos primeiros modelos elaborados para definir a IRA¹²⁴. Seu critério se baseia nas variações da creatinina sérica (CrS) ou TFG e/ou débito urinário. A IRA foi definida como um aumento na CrS de $\geq 50\%$ de seu valor basal e/ou uma queda na taxa de filtração glomerular (TFG) em $\geq 25\%$ e/ou uma diminuição no débito urinário abaixo de 0,5 mL/kg/h por 6h ou mais. Sua classificação divide a IRA em três estágios (risco, lesão e falência), além de dois desfechos (perda da função renal e doença renal terminal^{123,124} (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação da Insuficiência Renal Aguda. Com base nos critérios de RIFLE, AKIN e KDIGO

Variável	Creatinina Sérica			Débito Urinário
	RIFLE	AKIN	KDIGO	
Estadiamento	Sem critério explícito	$\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 1,5$ x valor basal em 48h	$\geq 0,3$ mg/dL em 48h ou $\geq 1,5$ x valor basal em 7 dias anteriores	$< 0,5$ mL/kg/h por ≥ 6 horas
Estágio 1	$\geq 1,5$ x valor basal ou diminuição de $> 25\%$ da TGFe	$\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 1,5$ - $2,0$ x valor basal	$\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 1,5$ - $1,9$ x valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h de 6 a 12 horas
Estágio 2	$\geq 2,0$ x valor basal ou diminuição de $> 50\%$ da TGFe	$\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 2,0$ - $3,0$ x valor basal	$\geq 2,0$ - $2,9$ x valor basal	$< 0,5$ mL/kg/h ≥ 12 horas
Estágio 3	$\geq 3,0$ x valor basal ou aumento de $> 0,5$ mg/dL a $> 4,0$ mg/dL ou diminuição de $> 50\%$ da TFGe	$\geq 3,0$ x valor basal ou aumento de $> 0,5$ mg/dL a $> 4,0$ mg/dL ou início de TRS	$\geq 3,0$ x valor basal ou aumento de $> 0,3$ mg/dL a $> 4,0$ mg/dL ou início de TRS ou < 18 anos, TFG < 35 mL/min/1,73m ²	$< 0,3$ mL/kg/h por 24 horas ou anúria por ≥ 12 horas
Desfechos clínicos				
Insuficiência renal aguda persistente	TRS > 4 semanas			
Doença renal em estágio terminal	TRS > 3 meses			

AKIN, Acute Kidney Injury Network, KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome, RIFLE, risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease, TFG, taxa de filtração glomerular, TRS, terapia renal substitutiva. Adaptado de Brown et al.¹²⁵.

3.5.2.2 Acute Kidney Injury Network (AKIN)

Após estudos concluírem que pequenas variações da creatinina estavam relacionadas a desfechos desfavoráveis, aliado a variação na aplicação dos critérios de RIFLE na tomada de decisão para início de terapia renal substitutiva (TRS), em 2007 o grupo de estudos AKIN formulou essa classificação com base na alteração abrupta dos valores da CrS em pelo menos dois exames dentro do período de 48 horas¹²³. É definida pelo aumento absoluto $\geq 0,3$ mg/dL ou um aumento de 1,5 vezes do valor basal da creatinina ou uma diminuição do débito urinário equivalente a $< 0,5$ mL/kg/h por mais de 6 horas¹⁰.

A escala de gravidade pode ser graduada em três estágios, excluindo os critérios de TGF utilizados pela classificação de RIFLE e as categorias de desfechos clínicos. Além disso, o grupo de estudo definiu que os critérios baseados apenas no débito urinário exigem a exclusão de outras causas como obstruções urinárias e condições reversíveis^{10,124}.

Os critérios de AKIN podem ser utilizados na prática clínica quando é necessário observar alterações precoces na função renal, como em ambientes de terapia intensiva, podendo ser mais sensíveis para o diagnóstico de IRA em pacientes graves)¹²⁶ (Quadro 1).

3.5.2.3 *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*

Os critérios KDIGO foram desenvolvidos como uma abordagem integrativa das classificações RIFLE e AKIN, com o objetivo de ampliar a identificação de pacientes com insuficiência renal aguda. Sua maior sensibilidade e abrangência tornam essa classificação amplamente aplicável em contextos que exigem uma avaliação mais detalhada da função renal¹²³.

De acordo com as diretrizes de prática clínica da organização KDIGO, a IRA é definida pelo aumento da CrS em pelo menos 0,3 mg/dL em 48h ou valores séricos da creatinina 1,5 vezes o valor basal no período de 7 dias anteriores, além da diminuição no débito urinário para menos de 0,5 mL/kg/h¹²⁷.

Ademais, a gravidade no estadiamento da IRA acrescenta os dados de início de TRS, pacientes < 18 anos e diminuição da TFG < 35 mL/min/1,73m². Essas informações levam em consideração a mortalidade associada à TRS, DRC e doenças cardiovasculares¹²⁷ (Quadro 1).

Em diversos estudos comparativos, os critérios de KDIGO apresentam, em sua grande maioria, maior potencial para diagnosticar a IRA, com incidência superior à definição de AKIN e RIFLE, por incluir critérios mais amplos para o diagnóstico¹²⁸. Todavia, a heterogeneidade das amostras nos diferentes cenários hospitalares encontrados na literatura não delimita com clareza em cenários de cuidados intensivos a sensibilidade para o diagnóstico de IRA e na predição de desfechos de mortalidade¹²⁹. Um equívoco apresentado nos estudos que se propuseram delimitar a incidência de IRA com bases nos critérios citados acima, foi a ausência de medição rotineira dos níveis de creatinina sérica, principalmente nas 48 horas, o que pode ter influenciado no subdiagnóstico em alguns casos¹³⁰.

Outro ponto relevante relaciona-se com a não utilização de critérios de débito urinário para classificação, seja por limitação na coleta de dados, ou não disponibilizar de dados referentes ao balanço hídrico, por se tratar de estudos retrospectivos. Em coorte retrospectivo, Koeze et al.¹²⁹ analisaram que, ao adicionar os critérios de débito urinário, a detecção de IRA em pacientes críticos dobrou em até 11 horas em comparação com a avaliação dos critérios de creatinina sérica.

Em unidades de terapia intensiva (UTI), nas quais é necessária a monitorização frequente dos critérios clínicos e bioquímicos, a definição de AKIN demonstrou ser superior, por apresentar maior sensibilidade para diagnosticar IRA no período de 48 horas¹³¹.

3.5.3 Insuficiência renal em pacientes com COVID-19

No contexto da COVID-19, a insuficiência renal aguda (IRA) destaca-se como uma complicação frequentemente associada à patogenicidade do vírus. Cheng et al.²¹ foram um dos primeiros pesquisadores a descrever a relação entre doença renal e desfechos hospitalares em pacientes com COVID-19. Os autores observaram que a presença de IRA foi associada a uma maior taxa de hospitalização, com números expressivos de admissão em UTI e desfechos negativos, como aumento da mortalidade e necessidade de TRS, sugerindo que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode comprometer a função renal diretamente ou por meio de mecanismos inflamatórios e hemodinâmicos^{21,132}.

Diversas hipóteses foram levantadas para identificar quais os fatores de risco relacionados à lesão renal e o desenvolvimento da IRA em pacientes gravemente doentes com COVID-19, incluindo idade avançada, presença de comorbidades como doença renal crônica, hipertensão e diabetes, além da gravidade da infecção, especialmente em casos que requerem ventilação mecânica e suporte hemodinâmico. Alterações laboratoriais, como níveis elevados de creatinina e uréia séricas na admissão, além de proteinúria e hematúria, também foram identificadas como indicadores de risco. Além disso, a elevação de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), sugere que a inflamação sistêmica exacerbada desempenha um papel central na disfunção renal observada nesses pacientes^{11,21}.

O entendimento dos fatores preditores de IRA em pacientes com COVID-19 grave pode facilitar a tomada de decisão terapêutica e mitigar a progressão da doença evitando consequências a longo prazo, além de impactar na mortalidade¹³³.

3.5.4 Incidência, prognóstico e mortalidade

Desde o surgimento da COVID-19, a disfunção renal tem sido descrita como uma das comorbidades mais prevalentes em diversos cenários hospitalares. Em um estudo com mais de 24 mil pacientes, foi demonstrado que a incidência de IRA associada a infecção pelo SARS-Cov-2 atingiu aproximadamente 15% dos pacientes sem comorbidades renais prévias¹². No cenário de terapia intensiva, houve um aumento da incidência para 60,7%, dos quais 15% necessitaram de terapia renal substitutiva intermitente prolongada (TRSIP). Em estudo na Catalunha, na ocasião da admissão em UTI, 28,4% já possuíam o diagnóstico de IRA, aumentando para 40% no decorrer da internação²⁰.

O estudo multicêntrico AKICOV (*Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19*), conduzido por Sánchez et al.¹⁴ na Catalunha, Espanha, investigou a incidência, evolução e prognóstico da IRA em pacientes críticos com COVID-19 durante a primeira onda da pandemia. Os resultados indicaram que a IRA foi uma complicação comum nesses pacientes e esteve associada a um aumento significativo na mortalidade hospitalar. Além disso, a necessidade de terapia de substituição renal (TSR) foi identificada como um fator que elevou ainda mais o risco de óbito¹⁴.

Casas-Aparicio et al.²⁰ destacam que a mortalidade em pacientes IRA está associada aos estágios mais avançados da condição. No entanto, mesmo nos estágios iniciais, como o estágio 1, a presença de IRA já se relaciona significativamente a desfechos clínicos desfavoráveis²⁰.

3.5.5 Fatores de risco

A idade avançada, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², maior necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) e uso de drogas vasoativas foram frequentemente associadas ao risco de disfunção renal, assim como comorbidades subjacentes como hipertensão, doença cardiovascular (DCV) e diabetes melito tipo 2 (DM2)^{14,133,134}. Há evidências de que a piora da capacidade respiratória pode ser um fator intrinsecamente ligado ao desenvolvimento de IRA e um dos potencializadores do risco de morte¹¹.

Devido à associação com marcadores de lesão cardíaca, hipercoagulabilidade e de prova inflamatória, algumas substâncias foram estudadas para avaliar o perfil de

correlação da IRA com os desfechos clínicos. Níveis elevados de D-dímero, troponina I e pró-BNP foram associados com formas mais graves da doença. O D-dímero, marcador da atividade fibrinolítica, está presente em quadros de trombose e coagulopatia^{19,135}. Tanto a troponina I como o pró-BNP, marcadores de lesão e estresse cardíaco, podem se relacionar com o desenvolvimento da IRA, devido à sobreposição de quadros sistêmicos observados na COVID-19¹³⁶.

Outros marcadores de prova inflamatória foram correlacionados com o agravamento da doença. Na admissão hospitalar, o aumento da proteína C-reativa foi associado a diversas complicações clínicas²⁰. A interleucina-6 (IL-6) se mostrou um forte preditor de gravidade, relacionada à tempestade de citocinas e à hiperinflamação gerada pelo SARS-CoV-2, sendo encontrada em níveis séricos elevados em pacientes com IRA^{123,137}.

A hipoalbuminemia, contagem de leucócitos, a desidrogenase láctica, proporção de neutrófilos/linfócitos, hematúria e densidade urinária também demonstraram forte associação com prognóstico desfavorável de pacientes com estágio 2 ou 3^{13,19}.

Mais recentemente, alguns biomarcadores foram utilizados na elaboração de hipóteses para o esclarecimento dos mecanismos de associação entre IRA e COVID-19. A Cistacina C é uma proteína que age inibindo os receptores da cisteína protease, a qual também pode ser utilizado como marcador específico de função renal, visto que pode ser filtrada, reabsorvida e metabolizada no sistema renal¹³⁸. Em uma meta-análise, foi descrito que concentrações elevadas de cistacina C sérica foram encontradas em pacientes com estágios mais graves da doença e estava associada à mortalidade¹³⁹.

Ademais, dentre os marcadores urinários, o receptor ativador de plasminogênio tipo uroquinase solúvel (suPAR), produto da clivagem de células da imunidade inata e adaptativa, células endoteliais e malignas, foi encontrado em estágios iniciais da infecção pelo COVID-19, consagrando-se como um potencial biomarcador de lesão renal em pacientes críticos^{138,140}.

Outros biomarcadores continuam sendo estudados, como a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *tissue inhibitor of metalloproteinase 2* (TIMP-2) e *insulin-like growth factor-binding protein 7* (IGFBP7), para que seja possível aplicá-los na prática clínica de forma acurada e com alta sensibilidade, além de auxiliar na detecção precoce de estágio iniciais da IRA¹²³.

3.5.6 Mecanismos

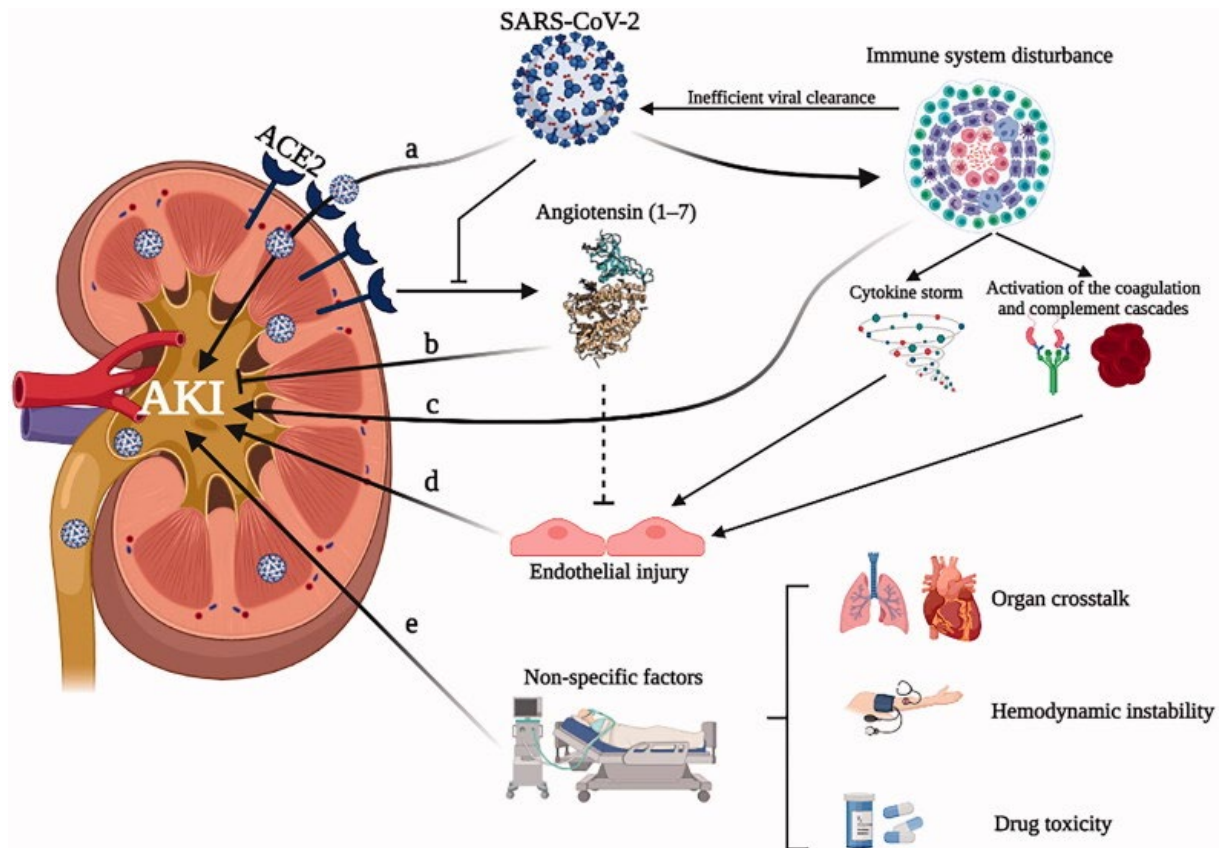
Desde as primeiras descrições do impacto da infecção da COVID-19 na função renal, hipóteses têm sido elaboradas para esclarecer o entendimento da participação do vírus SARS-CoV-2 na insuficiência renal aguda (IRA).

A ligação entre esse vírus e os receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) é evidenciada em diversos estudos na compreensão do desenvolvimento da SDRA⁵⁵. Todavia, esse mesmo receptor se expressa também nas células do túbulo renal proximal e nos podócitos, componentes estruturais do glomérulo¹²⁰.

De modo semelhante à patogênese pulmonar, o vírus SARS-CoV-2 promove a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ao ligar-se ao receptor ECA2, responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina 1-7, e desencadear a sua internalização¹⁴¹. A endocitose é ativada pela preparação proteolítica da enzima protease serina transmembranar 2 (TMPRSS2) e da proteína *spike* (S) nos receptores celulares da célula renal¹⁴².

Com isso, a internalização da ECA2 diminui sua expressão na membrana, levando a um acúmulo de angiotensina II¹⁴¹. Em condições fisiológicas, a conversão desse componente é responsável por neutralizar os efeitos relacionados ao SRAA, promovendo vasodilatação e efeitos anti-inflamatórios. Porém, a redução da degradação da angiotensina 1-7 aumenta a ação do SRAA, levando à inflamação, fibrose, vasoconstrição, e, por conseguinte, à IRA¹³⁸ (Figura 4).

Figura 4 - Fisiopatologia proposta para insuficiência renal aguda (IRA) associada à COVID-19



a) ação do SAR-CoV2 nos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2); b) a regulação negativa da angiotensina 1-7 provocada pela entrada do SARS-CoV-2 na célula renal por meio do receptor ECA2; c) a ação direta da perturbação do sistema imune desencadeado pela infecção, aliado a produção da tempestade de citocinas e ativação da cascata de coagulação e do complemento, provocando d) lesão endotelial, que também sofre interferência do mecanismo de ativação da angiotensina 1-7. e) fatores inespecíficos, como a interferência de outros sistemas, instabilidade hemodinâmica e toxicidade medicamentosa. Adaptado de Su, Zhang e Peng.¹³⁸

Além desse mecanismo, outros artigos descrevem ações alternativas para o dano celular direto da COVID-19 nas células renais, como a rota da proteína CD147-*spike* e a molécula de lesão renal 1 (KIM 1)^{141,142}.

A resposta inflamatória sistêmica provocada pela infecção pelo SARS-CoV 2 está relacionada à IRA. Em pacientes admitidos na UTI, foi comprovado que níveis altos de citocinas inflamatórias estavam relacionados com o desenvolvimento dessa complicação¹³⁷. O estado de hipercitocinemia leva ao aumento da permeabilidade vascular, inflamação intrarrenal, hipovolemia e cardiomiopatia, causadas pela estase sanguínea das veias renais, participando mutuamente nos efeitos de hipotensão renal e, como consequência, na diminuição da TFG¹⁴³.

O TNF-alfa e IL-6 são as duas principais citocinas descritas no mecanismo de resposta inflamatória sistêmica ligada à IRA. De fato, a IL-6 foi associada em alguns

estudos à mortalidade independentemente em pacientes com IRA¹³⁷. Essas citocinas podem desencadear vias de apoptose da célula renal, secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, além de agir na disfunção microcirculatória¹⁴¹.

Outro mecanismo estudado foi a ativação da cascata de coagulação e do complemento, associado a trombose microvascular. São evidentes os fenômenos trombóticos, como a trombose venosa e a embolia pulmonar, ligados à COVID-19¹⁴¹. Nos rins, a deposição de fibrina nas alças glomerulares fomenta o desequilíbrio homeostático da coagulação, que, associado a liberação de citocina, podem ativas plaquetas e ferir células endoteliais, formação de coágulos e isquemia, causando necrose fibrinoide^{120,137}.

Idade avançada, hipertensão, DM2, doença cardíaca e doença hepática crônica são condições que isoladamente apresentam risco elevado para o desenvolvimento de insuficiência renal¹⁴¹.

Ademais, a hipoperfusão renal pode ser potencializada pelos sintomas constitucionais da doença como febre, vômito, diarreia e choque⁹. A nefrotoxicidade medicamentosa possui relação intrínseca com o desenvolvimento da IRA, principalmente devido ao uso indiscriminado de antibióticos, antivirais entre outras medicações^{120,141}.

No ambiente de terapia intensiva, a congestão venosa, redução do débito cardíaco, aumento da pressão intratorácica e hipóxia provocada pela SDRA contribuem para a lesão renal¹⁴². Esse mecanismo é explicado pelo aumento da pressão intersticial renal em decorrência do edema tecidual e da liberação de citocinas no sítio pulmonar¹³⁴. Como dito anteriormente, a IL-6 promove a permeabilidade dos capilares alveolar e interferindo localmente e à distância na redução da perfusão renal, hipóxia, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), causando danos graves ao parênquima renal¹⁴³.

A ativação cruzada da lesão cardíaca provoca reciprocamente a instabilidade hemodinâmica ao reduzir o retorno venoso, provocando a estase dos vasos renais, na insuficiência ventricular direita, e redução do débito cardíaco, levando à hipoperfusão renal, na insuficiência do ventrículo esquerdo¹³⁴.

A ação direta do vírus, a resposta inflamatória sistêmica, que leva apoptose dos hepatócitos, a exacerbação relacionada ao uso de medicamentos e a disfunção endotelial e vascular, por meio do estado de hipercoagulabilidade e desenvolvimento do fenômeno de microembolismo promovem dano hepático. Wu et al.¹⁴⁴ descrevem

que a síndrome hepatorenal (SHR) decorre da disfunção renal em pacientes com doença hepática crônica (DHC) grave ou insuficiência hepática fulminante, pode resultar em disfunção circulatória, causando vasodilatação esplênica, que leva a um estado de hipovolemia central. Essa desregulação da volemia tem impacto no débito cardíaco, causando disfunção cardíaca reciprocamente. Em última análise, a hipoperfusão renal ocorre como resultado desse mecanismo, potencializado pela incapacidade do fígado de degradar a renina e promover a elevação do eixo RAA potencializando seus efeitos inflamatórios¹⁴⁴.

3.5.7 Estudos recentes

Nos últimos anos, pesquisadores têm se dedicado a elucidar as vias de associação da COVID-19 à IRA, ao descrever preditores e formular recursos que auxiliem na tomada de decisão, orientando intervenções precoces para prognosticar sua ocorrência e otimizar desfechos clínicos.

O uso de biomarcadores urinários e séricos na predição de IRA em pacientes com COVID-19 têm sido investigados em diversos artigos recentes. Foi constatado que os marcadores urinários TIMP-2, IGFBP7 e NGAL apresentaram melhor eficácia preditiva nesse contexto, porém com significância apenas na análise univariada, sugerindo a formulação de pesquisas para validar esses achados. Outro fator analisado nesse estudo foi a correlação do IMC alto, uso prévio de IECA ou BRA e gravidade da COVID-19 com a ocorrência de IRA¹⁴⁵.

Frente às novas ondas da COVID-19 e o surgimento de novas variantes, McAdams et al.¹⁴⁶ validaram um modelo preditivo em um estudo multicêntrico, utilizando dados de 9104 pacientes infectados com as variantes *inception*, *delta* e *omicron*. A prevalência entre as variantes foi semelhante, de 13,7% a 14,4%, e os fatores de riscos não evoluíram entre as variantes, porém os dados sobre as cepas foram determinados com base em estimativas do período de testagem e da variante prevalente¹⁴⁶.

O modelo CRACoV-AKI foi proposto como modelo preditivo robusto para identificar pacientes com COVID-19 que possuem alto risco de IRA. O modelo apresentou valor médio de área sobre a curva ROC (AUC-ROC) de 0,749, demonstrando boa capacidade preditiva, utilizando dados bioquímicos mínimos (PCR, mioglobina e hemograma). Foi apresentado também a associação de maior gravidade

da IRA com a mortalidade, e que a mortalidade já era maior no estágio 1 da doença, quando comparado com indivíduos sem IRA. A partir desse modelo, foi possível prever a incidência de IRA em pacientes com DRC prévia, morbidade geral e outros achados laboratoriais¹⁴⁷.

Outros modelos preditivos foram desenhados para prever a incidência de IRA em diferentes populações e contextos. Em um coorte prospectivo, com 1607 pacientes geriátricos, observou-se que a admissão na UTI, níveis elevados de D-dímero, picos de creatinina sérica, assim como a sua taxa de declínio e número de leucócitos demonstraram bom índice preditivo de mortalidade (AUC = 0,823) no modelo elaborado com essas variáveis, no período de 90 dias¹⁴⁸.

Anumas et al.¹⁴⁹ apontam que a IRA foi associada à mortalidade em 30 dias, com incidência de 47,7% em pacientes com COVID-19. Uso prévio de diuréticos, VM e escore APACHE II > 12 foram fatores de risco independentes para a IRA. No modelo preditivo desenhado, essas variáveis, junto à idade > 60, hipoalbuminemia e uso de VM, apresentaram bom desempenho (AUC = 0,814) na predição de desfechos clínicos¹⁴⁹.

Outro estudo observacional e retrospectivo propôs-se descrever os fatores de riscos associados à IRA em pacientes com COVID-19 em UTI e desenvolver uma pontuação prognóstica específica com variáveis clínicas. A incidência de IRA foi de 33% e a mortalidade geral foi de 21%. Os autores destacam que a idade, DM2, DRC, hipertensão, uso de IECA e BRA podem ser utilizados como escore de prognóstico, porém esse modelo ainda necessita de validação¹⁵⁰.

Essas evidências ressaltam a complexidade da insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19, evidenciando avanços na identificação de biomarcadores, no desenvolvimento de modelos preditivos e na compreensão dos fatores de risco. No entanto, ainda persistem lacunas, como a necessidade de validação desses modelos em estudos prospectivos com amostras mais amplas, além da avaliação de sua aplicabilidade em diferentes contextos clínicos. O aprimoramento dessas estratégias é essencial para a identificação precoce da lesão renal, permitindo intervenções terapêuticas mais eficazes e reduzindo o risco de desfechos adversos.

3.6 TEMPO DE INTERNAÇÃO

O tempo de permanência hospitalar pode ser utilizado como métrica para determinar desfechos clínicos, dada a sua associação com a gravidade da doença, a necessidade de cuidados intensivos complexos e mortalidade.

Hospitalizações mais longas em pacientes com COVID-19 geralmente estão associadas à idade avançada, comorbidades e complicações secundárias^{28,151}. Esse grupo de pacientes apresenta uma maior fragilidade imunológica inerente ao comportamento de doenças como hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, doença renal crônica e hepatopatia, tornando-os mais vulneráveis a quadros mais graves da própria COVID-19, além de infecções oportunistas, prolongando o tempo de internação.

Além disso, Alwafi et al.²⁸ descreveram que os pacientes oncológicos necessitavam de longos períodos de internação, posto que os agentes neoplásicos e as características intrínsecas do câncer contribuem para um maior comprometimento do sistema imunológico.

Altos valores de D-dímero, desequilíbrio eletrolítico, como hipocalcemia e hipocalemia, e pneumonia bilateral foram descritos como fatores de risco independentes associados ao tempo de internação hospitalar¹⁵². A infiltração pulmonar bilateral teve íntima relação com períodos de hospitalização mais prolongados devido à gravidade da COVID-19 e a necessidade de intervenções complexas em ambientes de cuidados intensivos¹⁵³.

As pneumonias associadas à ventilação mecânica e as infecções nosocomiais são comuns em pacientes graves com COVID-19, estando diretamente associada ao prolongamento do tempo de permanência hospitalar¹⁵⁴. Evidências demonstraram que, entre os pacientes admitidos em UTI, 24,7% foram intubados, permanecendo mais tempo hospitalizados³⁰. Aliado a isso, pacientes com infecções secundárias tiveram o dobro do tempo de internação hospitalar e aproximadamente 10 vezes mais tempo de internação em UTI comparado àqueles sem infecções secundárias¹⁵⁵.

Esses fatores se relacionam com a gravidade da COVID-19, que foi descrita com um fator crítico e independente que influencia longas estadias hospitalares¹⁰⁹. Tempo de início dos sintomas, fração de oxigênio inalado, fibrinogênio, marcadores inflamatórios e comorbidades estão associadas à gravidade dos sintomas de COVID-19, além de, independentemente, levarem a maior tempo de internação²⁹.

Ademais, o uso de imunossupressores favorece a depleção do sistema imune e, conseqüentemente, aumenta a suscetibilidade para a aquisição de infecções oportunistas¹⁵⁴.

Com os avanços no planejamento de imunização, foi observado que os pacientes com esquema completo de vacinação tiveram uma redução no tempo de internação. Embora haja limitações de dados que sustentem essa evidência, a cobertura vacinal tem demonstrado menores taxas de hospitalização e admissões em UTI, menores taxas de intubação endotraqueal, VMI e mortalidade^{156,157}.

3.7 MORTALIDADE

A mortalidade em pacientes com COVID-19 tem sido amplamente estudada, e a literatura médica recente destaca uma variedade de fatores determinantes para o desfecho clínico dos pacientes.

Aggarwal et al.³¹ identificaram que níveis elevados de antígeno viral (≥ 4500 ng/L) e RNA viral, assim como níveis elevados de interleucina-6 (IL-6 $> 5,8$ ng/L), estão associados a um risco aumentado de óbito em pacientes hospitalizados com COVID-19. Esses marcadores refletem a carga viral e a resposta inflamatória do hospedeiro, que são críticos na progressão da doença³¹.

A idade avançada se destaca como um dos principais fatores de risco, com estudos demonstrando que indivíduos acima de 80 anos apresentam taxas de óbito significativamente superior em comparação com faixas etárias mais jovens. Além disso, o sexo masculino também tem sido apontado como um fator de risco independente, possivelmente relacionado a diferenças hormonais, imunológicas e à maior prevalência de comorbidades nesse grupo³².

A presença de doenças crônicas pré-existentes como insuficiência cardíaca congestiva, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e histórico de acidente vascular cerebral são preditores significativos de mortalidade hospitalar³³. Além disso, condições como doença renal crônica e hipertensão também foram associadas a um risco aumentado de morte^{33,158}. Essas condições podem comprometer a resposta imunológica e agravar os danos causados pelo SARS-CoV-2.

Parâmetros laboratoriais também desempenham um papel fundamental na estratificação do risco. Níveis elevados de ureia, lactato desidrogenase (LDH), proteína C-reativa (PCR), troponina I, e uma razão AST/ALT elevada foram

identificados como preditores de mortalidade. Esses biomarcadores refletem a gravidade da resposta inflamatória e o comprometimento multissistêmico observado em pacientes com quadros mais severos da doença¹⁵⁹. Além disso, níveis baixos de albumina e hemoglobina, e contagens elevadas de neutrófilos e leucócitos, foram associados a desfechos clínicos desfavoráveis^{34,159}.

A presença de falência respiratória, choque séptico, e falência cardíaca são complicações comuns entre os não sobreviventes. A necessidade de suporte respiratório intensivo, como ventilação não invasiva ou uso de oxigênio em alto fluxo, também está fortemente associada a um aumento no risco de morte³⁴.

Por outro lado, a vacinação tem mostrado reduzir significativamente o risco de morte, destacando a importância das campanhas de vacinação na mitigação dos desfechos fatais da COVID-19³⁵.

Esses fatores são críticos para a estratificação de risco e manejo clínico de pacientes com COVID-19, permitindo intervenções mais direcionadas e, consequentemente, melhorando os desfechos clínicos. A integração de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais continua sendo essencial para aprimorar as estratégias de manejo da doença e reduzir os impactos da pandemia.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, de coorte retrospectivo, multicêntrico, realizado a partir da análise secundária de dados do estudo HEPMAB (NCT04600141). O referido estudo incluiu pacientes com COVID-19 grave, definido por necessidade de oxigênio suplementar $\geq 4\text{L}$ para manter saturação periférica de oxigênio igual ou superior a 93% ou necessidade de ventilação mecânica invasiva. Os pacientes foram atendidos em oito hospitais de referência para a doença no Brasil, entre 16 de novembro de 2020 e 2 de agosto de 2021. O pesquisador principal nos forneceu carta de anuência para acesso aos dados.

Os centros participantes do estudo original foram:

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

O presente estudo tem por objetivo principal identificar fatores preditores para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA) em até 30 dias, de acordo com a classificação AKIN, que define a IRA como uma redução abrupta (dentro de 72 horas) da função renal caracterizada por um aumento absoluto da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,4 \mu\text{mol/EU}$); um aumento percentual na creatinina maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal); ou redução do débito urinário para menos de 0,5 mL/kg/h por seis horas ou mais¹⁰.

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

O desfecho principal do estudo é o desenvolvimento de IRA em até 30 dias. Para identificar os fatores preditores dessa condição, serão analisadas diversas variáveis independentes, incluindo aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. Entre elas, destacam-se a idade, a presença de comorbidades, o uso de determinadas

medicações, a necessidade de ventilação mecânica e os níveis basais de creatinina, entre outros fatores que possam influenciar a ocorrência de IRA.

O delineamento retrospectivo foi escolhido por permitir a análise de um grande volume de dados já coletados no ensaio clínico HEPMAB, possibilitando a identificação de fatores preditores para o desenvolvimento IRA em até 30 dias. Como a IRA é um evento dinâmico e multifatorial, a utilização de um banco de dados existente possibilita acompanhar a evolução dos marcadores renais ao longo do tempo sem interferir na prática clínica ou expor os pacientes a riscos adicionais. Além disso, a abordagem retrospectiva viabiliza a avaliação de múltiplas variáveis prognósticas de forma eficiente, garantindo maior poder estatístico para a construção de modelos preditivos robustos.

Este estudo segue os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque e respeita as diretrizes de boas práticas científicas, utilizando dados previamente coletados e anonimizados, conforme aprovado pelos comitês de ética correspondentes.

4.2 MONITORIZAÇÃO DO ESTUDO

O comitê externo independente de acompanhamento de segurança (CIMS) do estudo original, HEPMAB, foi composto por dois médicos e um estatístico com experiência na realização de estudos clínicos: Giovanni Landoni, professor de UTI e anestesia, Instituto São Rafaelle, Milão, Itália; Patrícia Oliveira Guimarães, médica pesquisadora do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), e Julia Tizue Fukushima, mestre em estatística do InCor.

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

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

O Estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), instituição vinculada ao Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil, processo CNPq número 317640/2021-6. A agência não teve nenhum papel na concepção do estudo, análise de dados ou redação do relatório.

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

O centro de coordenação foi responsabilidade da *Academic Research Organization* (ARO), do Instituto do Coração do HCFMUSP. A equipe do centro coordenador e os autores principais do estudo forneceram treinamento, orientação e suporte aos demais centros participantes para garantir a adesão ao protocolo de pesquisa.

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

4.3 PARTICIPANTES

O estudo original avaliou para elegibilidade pacientes com 18 anos de idade ou mais, hospitalizados com COVID-19 confirmado (por 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 $\geq 93\%$.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

No presente estudo, foram considerados os mesmos critérios de inclusão do HEPMAB, a saber:

- Idade ≥ 18 anos;
- Resultado positivo para COVID-19 em RT-PCR em swab nasofaríngeo e/ou evidência radiológica de COVID-19, pela radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax (típica de pneumonia moderada, grave ou crítica; escala ordinal OMS ≥ 4);

- Necessidade de $\geq 4\text{L}$ de oxigênio suplementar para manter saturação periférica de oxigênio igual ou superior a 93% ou necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assinado pelo paciente ou responsável ou por áudio com o responsável (Anexo A).

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

4.6 ASPÉCTOS ÉTICOS

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

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

O centro coordenador submeteu o protocolo ao sistema do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/CONEP, e a aprovação do protocolo, TCLE e documentos relacionados foram obtidos antes do início do estudo, através do parecer de número: 4.119.201 (Anexo B).

O protocolo do presente estudo foi submetido ao sistema do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), obtendo aprovação em 02 de outubro de 2024, através do parecer de número: 7.116.929 (Anexo C).

4.7 CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os dados foram identificados apenas pelo número único do estudo e foram inseridos em um banco de dados protegido por senha, gerenciado por um comitê independente. Nenhum dado de identificação foi inserido no banco de dados. Da mesma forma, cópias impressas dos dados coletados do estudo no formulário individual de coleta em papel foram armazenadas separadamente no escritório fechado do pesquisador principal ou coordenador da pesquisa. Somente a equipe de pesquisa obteve acesso a essas informações e não as divulgou a nenhuma outra pessoa ou entidade.

Ao arquivar, os pesquisadores no local do estudo tomaram todas as medidas apropriadas para proteger e impedir o acesso a esses dados por terceiros não autorizados. Os pesquisadores mantiveram a confidencialidade de toda a documentação do estudo e tomaram medidas para evitar a destruição acidental ou prematura desses documentos.

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

4.8 PROCEDIMENTOS

Os dados referentes ao estudo original encontravam-se inseridos no banco de dados projetado especificamente para o estudo. Os pacientes elegíveis receberam cuidados de suporte padrão do hospital local, incluindo suporte ventilatório, manejo hemodinâmico, terapia de substituição renal e outros suportes clínicos, quando necessário. Se um hospital do estudo apresentasse um tratamento padrão para a COVID-19, os pacientes poderiam receber corticosteroides, remdesivir, terapia antimicrobiana para infecções bacterianas ou fúngicas e profilaxia para *Strongyloides*.

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

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

Foram obtidos os seguintes registros até o 30º dia, alta da UTI ou óbito: índice de disfunção multiorgânica pelo escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)¹⁰⁰, resultados de exames laboratoriais incluindo gasometria arterial, relação PaO₂/FiO₂, hemoglobina, plaquetas, creatinina, ureia, glicose, bilirrubina total e frações, AST, ALT, TP, TTPa, CK-MB, CPK e DHL.

Dosagens de IL-6, dímero-D, troponina, PCR, NT-proBNP e ferritina foram realizadas na ocasião da inclusão no estudo, em 72 horas (D3) e 7 dias (D7).

Amostras de sangue foram coletadas pelos centros participantes do estudo e encaminhadas ao Laboratório Central do Instituto do Coração do HCFMUSP.

Os biomarcadores foram quantificados por imunoensaios e analisados por:

- Tecnologia Turbidimétrica:
 - PCR - *Siemens Healthcare Diagnostics*, Newark, EUA;
 - Dímer-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 do Coração em baixa temperatura. Armazenadas a -20°C, as amostras permaneceram estáveis por um período de 30 dias (dímero-D, IL-6 e ferritina), 40 dias (troponina I), 6 meses (PCR) e 12 meses (NT-proBNP). Os valores de referência dos biomarcadores estão descritos na Quadro 2.

Quadro 2 - Valores de referência dos biomarcadores

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

Eletrocardiograma de 12 derivações, ultrassom Doppler de membros inferiores e ecocardiograma transtorácico foram realizados na ocasião da inclusão no estudo, no 7º e 30º dias de internação na UTI ou até a alta hospitalar.

Também foram registrados o tratamento administrado: corticoide, 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

4.9 DESFECHO PRIMÁRIO

O desfecho primário deste estudo foi a ocorrência de insuficiência renal aguda em pacientes COVID-19 grave em até em 30 dias, definida de acordo com os critérios da *Acute Kidney Injury Network* (AKIN).

4.10 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Os desfechos secundários incluíram:

- Tempo de internação maior ou igual a 15 dias;
- Mortalidade em 30 dias;

4.11 DEFINIÇÕES DE DESFECHOS

4.11.1 Complicações renais

Insuficiência renal aguda: de acordo com a classificação AKIN, que define a lesão renal aguda como uma redução abrupta (dentro de 72 horas) da função renal caracterizada por um aumento absoluto da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL ($\geq 26,4 \mu\text{mol/L}$ EU); um aumento percentual na creatinina maior ou igual a 50% (1,5 vezes a creatinina basal); ou redução do débito urinário para menos de 0,5 mL/kg/h por seis horas ou mais¹⁰.

4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise do presente estudo foi conduzida com o objetivo de comparar dois grupos derivados da amostra, considerando a ocorrência de injúria renal, tempo de internação e mortalidade em 30 dias. Para as variáveis quantitativas, foi utilizada a média e o desvio padrão como medidas de tendência central e dispersão, respectivamente, permitindo uma comparação entre os grupos por meio do teste t de Student, adequado para variáveis com distribuição normal.

Quando as variáveis apresentaram distribuição não normal, foi adotado um teste não-paramétrico de Mann-Whitney e descritos como mediana e intervalo interquartilico.

Os dados categóricos foram avaliados com o teste do qui-quadrado, teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher, que verifica se há associação entre as variáveis categóricas nos diferentes grupos.

Para identificar as variáveis associadas à injúria renal, tempo de internação prolongada e óbito em 30 dias, utilizou-se o modelo de regressão logística com procedimento *stepwise* para seleção das variáveis.

Definiu-se a significância estatística para $P < 0,05$, adotando-se um teste bicaudal para avaliar as diferenças entre os desfechos em ambos os sentidos da distribuição.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 25, da IBM Corp.

5 RESULTADOS

5.1 DESFECHO PRIMÁRIO

A análise das características demográficas e clínicas dos pacientes internados com COVID-19, Tabela 1, revelou diferenças entre os grupos com e sem insuficiência renal aguda (AKIN ≥ 1). Entre os 183 pacientes do estudo, 75 (56,4%) do grupo sem AKIN e 108 (61,7%) do grupo com insuficiência renal eram do sexo masculino, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,346$). A idade média foi significativamente maior no grupo com insuficiência renal ($54,8 \pm 13$ anos) em comparação ao grupo sem insuficiência renal ($51,3 \pm 13,6$ anos) ($P = 0,024$).

Em relação à distribuição racial, a maioria dos pacientes era branca (63,3%), seguida por negros (29,5%), multirraciais (6,5%) e asiáticos (0,6%), sem diferenças estatísticas entre os grupos. O índice de massa corporal (IMC) apresentou mediana de $31,4 \pm 6,7$ kg/m², sem diferenças significantes entre os grupos ($P = 0,420$).

Quanto às comorbidades, a hipertensão arterial foi a mais prevalente, afetando 40,9% dos pacientes, seguida de obesidade (31,8%) e diabetes mellitus (19,8%). A doença arterial coronariana foi significativamente mais frequente no grupo AKIN ≥ 1 (7,4%) em comparação ao grupo sem AKIN (1,5%) ($P = 0,017$). Nenhuma outra comorbidade apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Entre os medicamentos concomitantes, o uso de corticosteroides foi significativamente mais frequente no grupo sem AKIN (70,7%) do que no grupo AKIN ≥ 1 (58,9%) ($P = 0,032$). O uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) foi significativamente maior no grupo sem AKIN (18%) em comparação ao grupo AKIN ≥ 1 (8,6%) ($P = 0,013$). O uso de antibióticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, estatinas e antiagregantes plaquetários não apresentou diferenças significantes entre os grupos.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas e AKIN (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19

VARIÁVEIS	AKIN ≥ 1			P
	NÃO 133 (43%)	SIM 175 (57%)	TOTAL	
Sexo (masculino)	75 (56,4%)	108 (61,7%)	183 (59,4%)	0,346a
Idade (anos)	51,3 ± 13,6	54,8 ± 13	53,3 ± 13,3	0,024b
Raça				
Branco	86 (64,7%)	109 (62,3%)	195 (63,3%)	
Multirracial	37 (27,8%)	54 (30,9%)	91 (29,5%)	
Negro	8 (6%)	12 (6,9%)	20 (6,5%)	
Asiático	2 (1,5%)	0 (0%)	2 (0,6%)	
IMC (kg/m ²), mediana ± DP	31 ± 5,9	31,6 ± 7,2	31,4 ± 6,7	0,420b
Comorbidades				
Hipertensão	49 (36,8%)	77 (44%)	126 (40,9%)	0,206a
Diabetes Melitus	21 (15,8%)	40 (22,9%)	61 (19,8%)	0,123a
Obesidade	40 (30,1%)	58 (33,1%)	98 (31,8%)	0,567a
Dislipidemia	6 (4,5%)	15 (8,6%)	21 (6,8%)	0,161a
Câncer	1 (0,8%)	2 (1,1%)	3 (1%)	1,000c
Cirrose	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0,432c
Doença Renal	0 (0%)	5 (2,9%)	5 (1,6%)	0,072c
Doença Arterial Coronariana	2 (1,5%)	13 (7,4%)	15 (4,9%)	0,017a
Insuficiência Cardíaca	1 (0,8%)	2 (1,1%)	3 (1%)	1,000c
DPOC	2 (1,5%)	2 (1,1%)	4 (1,3%)	1,000c
Asma	6 (4,5%)	2 (1,1%)	8 (2,6%)	0,080c
Tabagismo	2 (1,5%)	3 (1,7%)	5 (1,6%)	1,000c
Etilismo	3 (2,3%)	2 (1,1%)	5 (1,6%)	0,655c
Medicamentos concomitantes				
Corticosteroides	94 (70,7%)	103 (58,9%)	197 (64%)	0,032a
Antibióticos	26 (19,5%)	48 (27,4%)	74 (24%)	0,109a
BRA	24 (18%)	15 (8,6%)	39 (12,7%)	0,013a
Betabloqueadores	8 (6%)	12 (6,9%)	20 (6,5%)	0,766a
Estatinas	5 (3,8%)	11 (6,3%)	16 (5,2%)	0,322a
IECA	9 (6,8%)	8 (4,6%)	17 (5,5%)	0,403a
Antiagregantes plaquetários	6 (4,5%)	11 (6,3%)	17 (5,5%)	0,499a
Tratamento COVID				0,542a
AC terapêutica	29 (21,8%)	46 (26,3%)	75 (24,4%)	
AC profilática	33 (24,8%)	47 (26,9%)	80 (26%)	
AC terapêutica ± tocilizumabe	34 (25,6%)	45 (25,7%)	79 (25,6%)	
AC profilática ± tocilizumabe	37 (27,8%)	37 (21,1%)	74 (24%)	

Os dados foram apresentados como frequência absoluta e relativa ou média e desvio padrão. a: Qui-quadrado de Pearson; b: Teste t de Student; c: Teste exato de Fisher. AC: anticoagulação; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

A Tabela 2 apresenta os valores médios e desvios padrão das variáveis hemodinâmicas e da temperatura corporal em pacientes estratificados de acordo com a presença ou ausência de insuficiência renal aguda. A pressão sistólica média foi de $126,9 \pm 18,9$ mmHg no total, sem diferença significativa entre os grupos ($P = 0,909$). A pressão diastólica média foi de $76,4 \pm 13,0$ mmHg, também sem variação estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,222$). A frequência cardíaca média foi de $85,5 \pm 15,5$ batimentos por minuto, com $P = 0,290$, indicando ausência de diferença relevante. A temperatura corporal média foi de $36,2 \pm 2,9^{\circ}\text{C}$, sem significância estatística entre os grupos ($P = 0,159$). Todas as comparações foram realizadas utilizando o teste t de Student.

Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas e temperatura corporal segundo AKIN (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19

VARIÁVEIS	AKIN ≥ 1		TOTAL	P
	NÃO 133 (43%)	SIM 175 (57%)		
Pressão Sistólica (mmHg)	$126,8 \pm 19,0$	$127,0 \pm 18,9$	$126,9 \pm 18,9$	0,909b
Pressão Diastólica (mmHg)	$77,4 \pm 12,3$	$75,6 \pm 13,4$	$76,4 \pm 13,0$	0,222b
Frequência Cardíaca (bat/min)	$85,8 \pm 14,2$	$85,3 \pm 16,5$	$85,5 \pm 15,5$	0,290b
Temperatura Corporal ($^{\circ}\text{C}$)	$36,5 \pm 0,7$	$36,0 \pm 3,8$	$36,2 \pm 2,9$	0,159b

Os dados foram apresentados como médias e desvios padrão; b: Teste t de Student.

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos sintomas clínicos, tipo de suporte respiratório utilizado e parâmetros ventilatórios em pacientes estratificados de acordo com a presença ou ausência de insuficiência renal aguda. Entre os sintomas, febre (54,2%), tosse (66,2%) e dispneia (76,6%) foram os mais frequentes, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, exceto para diarreia, que foi mais prevalente no grupo sem AKIN ≥ 1 ($P = 0,003$).

Em relação ao suporte respiratório, a ventilação mecânica foi mais frequente em pacientes com AKIN ≥ 1 (29,3% vs. 14%, $P = 0,002$), enquanto o uso de máscara foi maior no grupo sem AKIN < 1 (43,4% vs. 32,2%, $P = 0,045$). Não houve diferenças significantes no uso de BiPAP/CPAP ($P = 0,141$) ou CNAF ($P = 0,723$).

Os parâmetros ventilatórios, incluindo FiO_2 , PaO_2 , relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e SpO_2 , não apresentaram diferenças significantes entre os grupos. O escore SOFA foi significativamente maior nos pacientes com AKIN ≥ 1 (mediana de 4 vs. 2, $P = 0,020$).

Tabela 3 - Sintomas, suporte respiratório e parâmetros ventilatórios segundo AKIN (período de 30 dias) pacientes hospitalizados por COVID-19

VARIÁVEIS	AKIN ≥ 1			
	NÃO 133 (43%)	SIM 175 (57%)	TOTAL	P
Sintomas				
Febre	74 (55,6%)	93 (53,1%)	167 (54,2%)	0,663a
Mialgia	48 (36,1%)	65 (37,1%)	113 (36,7%)	0,849a
Tosse	88 (66,2%)	116 (66,3%)	204 (66,2%)	0,982a
Odinofagia	9 (6,8%)	24 (13,7%)	33 (10,7%)	0,051a
Alteração do olfato	13 (9,8%)	21 (12%)	34 (11%)	0,537a
Alteração de paladar	17 (12,8%)	23 (13,1%)	40 (13%)	0,926a
Dispneia	96 (72,2%)	140 (80%)	236 (76,6%)	0,108a
Coriza	17 (12,8%)	14 (8%)	31 (10,1%)	0,167a
Cefaleia	33 (24,8%)	41 (23,4%)	74 (24%)	0,778a
Diarreia	25 (18,8%)	13 (7,4%)	38 (12,3%)	0,003a
Dor abdominal	5 (3,8%)	7 (4%)	12 (3,9%)	0,914a
Náuseas	8 (6%)	14 (8%)	22 (7,1%)	0,503a
Tipo de suporte respiratório				
BIPAP ou CPAP	18 (14%)	15 (8,6%)	33 (10,9%)	0,141a
CNAF	26 (20,2%)	38 (21,8%)	64 (21,1%)	0,723a
Máscara	56 (43,4%)	56 (32,2%)	112 (37%)	0,045a
VM	18 (14%)	51 (29,3%)	69 (22,8%)	0,002a
Parâmetros ventilatórios				
FiO ₂ (%)	66,2 ± 26,9	66,9 ± 24,6	66,6 ± 25,5	0,836b
PaO ₂ (mmHg)	77,6 ± 25,4	80,0 ± 19,2	79,0 ± 21,6	0,698b
PaFiO ₂	175,7 ± 74,4	190,8 ± 133,4	185,3 ± 115,0	0,661b
SpO ₂ (%)	93,0 ± 3,2	92,6 ± 3,9	92,8 ± 3,6	0,322b
SOFA	2 (2 - 5)	4 (2 - 8)	4 (2 - 8)	0,020d

Os dados foram apresentados como frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão, mediana e (intervalo interquartilico); a: Qui-quadrado de Pearson; b: teste t de Student; d: teste de Mann-Whitney.

BiPAP: *Bilevel Positive Airway Pressure*; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; CNAF: Cânula Nasal de Alto Fluxo; VM: ventilação mecânica; FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio; PaO₂: Pressão Arterial de Oxigênio; PaFiO₂: Relação PaO₂/FiO₂ - Índice de Oxigenação; SpO₂: Saturação Periférica de Oxigênio; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

A Tabela 4 apresenta a distribuição dos biomarcadores inflamatórios e cardíacos em pacientes hospitalizados por COVID-19, estratificados de acordo com a presença ou ausência de insuficiência renal aguda.

Os níveis de troponina foram significativamente mais elevados nos pacientes com AKIN ≥ 1 (mediana de 7 pg/mL vs. 3 pg/mL; $p < 0,001$), assim como os valores de D-dímero, que foram mais altos no grupo com AKIN ≥ 1 (mediana de 1747 ng/mL vs. 806 ng/mL; $P = 0,001$). A ferritina também apresentou tendência a valores mais elevados no grupo AKIN ≥ 1 ($P = 0,050$), os valores de ferritina na Tabela 4 mostraram uma mediana de 826 ng/mL (intervalo interquartilico de 404 a 1496 ng/mL) para os pacientes sem AKIN ≥ 1 , e uma mediana de 1061 ng/mL (intervalo interquartilico de 504 a 1558 ng/mL) para os pacientes com AKIN ≥ 1 . A mediana total foi de 877 ng/mL (intervalo interquartilico de 442 a 1538 ng/mL).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos níveis de proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e NT-ProBNP entre os grupos.

Tabela 4 - Biomarcadores inflamatórios e cardíaco segundo AKIN (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19

VARIÁVEIS	AKIN ≥ 1		TOTAL	P
	NÃO 133 (43%)	SIM 175 (57%)		
PCR (mg/mmol)	69 (52 - 154)	132 (70 - 315)	82 (57 - 189)	0,600d
Troponina (pg/mL)	3 (3 - 9)	7 (4 - 23)	5 (3 - 12)	<0,001d
IL-6 (pg/mL)	16 (8 - 56)	9 (5 - 71)	12 (6 - 58)	0,795d
NT-ProBNP	87 (63 - 179)	102 (50 - 134)	101 (62 - 166)	0,274d
D-dímero (ng/mL)	806 (537 - 2618)	1747 (603 - 3836)	1139 (594 - 2773)	0,001d
Ferritina (ng/mL)	826 (404 - 1496)	1061 (504 - 1558)	877 (442 - 1538)	0,050d

Os dados foram apresentados como mediana e (intervalo interquartilico); d: Teste de Mann-Whitney. PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; NT-ProBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*.

A Tabela 5 e o Gráfico 1 apresentam os resultados da regressão logística para a predição de insuficiência renal aguda em 30 dias em pacientes hospitalizados por COVID-19. O escore SOFA foi o único fator incluído no modelo e demonstrou uma associação significativa com o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. O parâmetro estimado para o SOFA foi de 0,200, com erro padrão de 0,098, resultando em um *odds ratio* (OR) de 1,221 e um intervalo de confiança de 95% entre 1,007 e 1,480 ($P=0,042$). Isso indica que, a cada ponto adicional no escore SOFA, há um aumento de aproximadamente 22,1% no risco de injúria renal em 30 dias. A constante

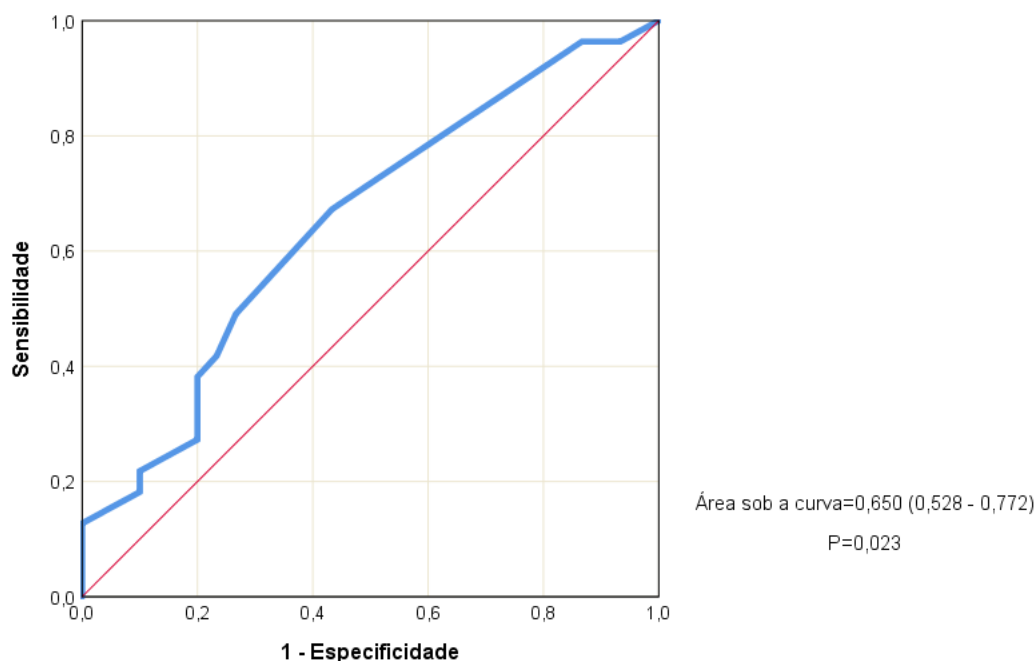
do modelo foi de -0,039, com erro padrão de 0,508. Esses achados sugerem que a disfunção orgânica mais grave, refletida por um escore SOFA mais elevado, está associada a um maior risco de comprometimento renal em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Tabela 5 - Regressão logística para injúria renal no período de 30 dias

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	OR	IC95%	P
SOFA	0,200	0,098	1,221	1,007 1,480	0,042
Constante	-0,039	0,508			

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

Gráfico 1 - Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) do modelo de regressão logística para injúria renal no período de 30 dias



5.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

5.2.1 Tempo de internação igual ou acima de 15 dias

A Tabela 6 apresenta as variáveis associadas ao tempo de internação, dividindo os pacientes entre aqueles com internação menor que 15 dias e maior ou igual a 15 dias. A análise revelou que a idade foi um fator significativo, com a média de idade sendo de 51 anos (DP 13) para pacientes com internação menor que 15 dias e de 57 anos (DP 13) para os com internação maior ou igual a 15 dias, com $P < 0,001$. Em relação ao sexo, observou-se uma maior proporção de homens entre os pacientes com internação superior a 15 dias (65,5% vs. 55,9%), porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0,099$). A hipertensão foi significativamente mais prevalente no grupo com internação prolongada (50,4% vs. 35,4%; $P = 0,010$), assim como a dislipidemia, que foi mais comum em pacientes com internação ≥ 15 dias (12,4% vs. 3,6%; $P = 0,003$). A presença de comorbidades como diabetes mellitus, obesidade, e doenças cardiovasculares não mostrou diferença significativa entre os grupos. Em relação ao uso de medicamentos, o uso de corticosteroides foi significativamente mais frequente no grupo com internação < 15 dias (71,3% vs. 51,3%; $P < 0,001$). Para os tratamentos COVID-19, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Tabela 6 - Características clínicas e demográficas e tempo de internação em pacientes hospitalizados por COVID-19

VARIÁVEIS	TEMPO DE INTERNAÇÃO			P
	<15 dias 195 (63%)	≥15 dias 113 (37%)	TOTAL	
Sexo (masculino)	109 (55,9%)	74 (65,5%)	183 (59,4%)	0,099a
Idade (anos)	51 ± 13	57 ± 13	53 ± 13	<0,001b
Raça				0,888a
Branco	126 (64,6%)	69 (61,1%)	195 (63,3%)	
Multirracial	55 (28,2%)	36 (31,9%)	91 (29,5%)	
Negro	13 (6,7%)	7 (6,2%)	20 (6,5%)	
Asiático	1 (0,5%)	1 (0,9%)	2 (0,6%)	
IMC (kg/m ²), mediana ± DP	31 ± 6	31 ± 8	31 ± 7	0,309b
Comorbidades				
Hipertensão	69 (35,4%)	57 (50,4%)	126 (40,9%)	0,010a
Diabetes Melitus	36 (18,5%)	25 (22,1%)	61 (19,8%)	0,437a
Obesidade	60 (30,8%)	38 (33,6%)	98 (31,8%)	0,604a
Dislipidemia	7 (3,6%)	14 (12,4%)	21 (6,8%)	0,003a
Câncer	1 (0,5%)	2 (1,8%)	3 (1%)	0,557c
Cirrose	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (0,3%)	0,367c
Doença Renal	4 (2,1%)	1 (0,9%)	5 (1,6%)	0,656c
Doença Arterial Coronariana	7 (3,6%)	8 (7,1%)	15 (4,9%)	0,170a
Insuficiência Cardíaca	2 (1%)	1 (0,9%)	3 (1%)	1,000c
DPOC	4 (2,1%)	0 (0%)	4 (1,3%)	0,301c
Asma	4 (2,1%)	4 (3,5%)	8 (2,6%)	0,471c
Tabagismo	3 (1,5%)	2 (1,8%)	5 (1,6%)	1,000c
Etilismo	2 (1%)	3 (2,7%)	5 (1,6%)	0,360c
Medicamentos concomitantes				
Corticosteroides	139 (71,3%)	58 (51,3%)	197 (64%)	<0,001a
Antibióticos	46 (23,6%)	28 (24,8%)	74 (24%)	0,814a
BRA	28 (14,4%)	11 (9,7%)	39 (12,7%)	0,240a
Betabloqueadores	10 (5,1%)	7 (6,2%)	17 (5,5%)	0,693a
Estatinas	11 (5,6%)	9 (8%)	20 (6,5%)	0,425a
IECA	9 (4,6%)	7 (6,2%)	16 (5,2%)	0,547a
Antiagregantes plaquetários	11 (5,6%)	6 (5,3%)	17 (5,5%)	0,902a
Tratamento COVID				0,644a
AC terapêutica	43 (22,1%)	32 (28,3%)	75 (24,4%)	
AC profilática	53 (27,2%)	27 (23,9%)	80 (26%)	
AC terapêutica ± tocilizumabe	52 (26,7%)	27 (23,9%)	79 (25,6%)	
AC profilática ± tocilizumabe	47 (24,1%)	27 (23,9%)	74 (24%)	

Os dados foram apresentados como frequência absoluta e relativa ou média e desvio padrão. a: Qui-quadrado de Pearson; b: Teste t de Student; c: Teste exato de Fisher. AC: anticoagulação; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina.

A Tabela 7 apresenta os dados de variáveis hemodinâmicas e vitais dos pacientes, com a comparação entre os grupos de tempo de internação inferior a 15 dias e superior ou igual a 15 dias. As médias e desvios padrão (DP) indicam que a pressão sistólica foi 125,7 mmHg (DP 18,1) no grupo com internação < 15 dias, enquanto no grupo com internação $\geq$ 15 dias, a média foi de 129,1 mmHg (DP 20,1). A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($P = 0,131$). A pressão diastólica apresentou médias semelhantes entre os grupos, com 76,1 mmHg (DP 13,1) no grupo < 15 dias e 76,8 mmHg (DP 12,7) no grupo $\geq$ 15 dias, com $P = 0,661$, indicando ausência de diferença relevante. A frequência cardíaca média foi 84,3 batimentos por minuto (bpm) (DP 15,0) no grupo com internação < 15 dias e 87,7 bpm (DP 16,3) no grupo com internação $\geq$ 15 dias, com $P = 0,746$, demonstrando também uma ausência de diferença estatística. A temperatura corporal média foi de 36,2°C (DP 2,4) para os pacientes com internação < 15 dias e 36,2°C (DP 3,5) para os pacientes com internação $\geq$ 15 dias, com $P = 0,842$, confirmando que não houve diferença significativa entre os grupos em relação a essa variável.

Tabela 7 - Variáveis hemodinâmicas e temperatura corporal segundo tempo de internação em pacientes hospitalizados por COVID-19

VARIÁVEIS	TEMPO DE INTERNAÇÃO			P
	<15 dias 195 (63%)	$\geq$ 15 dias 113 (37%)	TOTAL	
Pressão Sistólica (mmHg)	125,7 $\pm$ 18,1	129,1 $\pm$ 20,1	126,9 $\pm$ 18,9	0,131b
Pressão Diastólica (mmHg)	76,1 $\pm$ 13,1	76,8 $\pm$ 12,7	76,4 $\pm$ 13,0	0,661b
Frequência Cardíaca (bat/min)	84,3 $\pm$ 15,0	87,7 $\pm$ 16,3	85,5 $\pm$ 15,5	0,746b
Temperatura Corporal (°C)	36,2 $\pm$ 2,4	36,2 $\pm$ 3,5	36,2 $\pm$ 2,9	0,842b

Os dados foram apresentados como médias e desvios padrão; b: Teste t de Student.

A Tabela 8 apresenta a comparação de variáveis clínicas entre pacientes com tempo de internação inferior a 15 dias e superior ou igual a 15 dias. Em relação aos sintomas, a febre foi observada em 54,9% dos pacientes com internação < 15 dias e 53,1% dos pacientes com internação $\geq$ 15 dias, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,763$). A mialgia ocorreu em 39,5% dos pacientes no grupo com internação < 15 dias e 31,9% no grupo com internação $\geq$ 15 dias, também sem diferença significativa ($P = 0,181$). A tosse foi mais prevalente em ambos os grupos, com 69,2% dos pacientes com internação < 15 dias e 61,1% com internação $\geq$ 15 dias, mas sem diferença estatística relevante ($P = 0,144$). A odinofagia ocorreu em 13,3%

dos pacientes com internação < 15 dias e 6,2% no grupo com internação ≥ 15 dias ($P = 0,051$). A alteração do olfato foi observada em 12,8% dos pacientes com internação < 15 dias e 8% com internação ≥ 15 dias ($P = 0,190$), e a alteração do paladar ocorreu em 16,9% dos pacientes com internação < 15 dias e 6,2% no grupo ≥ 15 dias, com diferença estatisticamente significativa ($P = 0,007$). A dispneia foi mais prevalente em ambos os grupos, com 74,4% no grupo < 15 dias e 80,5% no grupo ≥ 15 dias, sem diferença significativa ($P = 0,217$). A coriza foi observada em 10,8% dos pacientes no grupo < 15 dias e 8,8% no grupo ≥ 15 dias, sem diferença significativa ($P = 0,589$). A cefaleia foi mais frequente em 28,7% dos pacientes com internação < 15 dias, enquanto 15,9% dos pacientes no grupo ≥ 15 dias apresentaram esse sintoma ($P = 0,011$). A diarreia foi observada em 15,9% dos pacientes no grupo com internação < 15 dias e 6,2% no grupo com internação ≥ 15 dias, com diferença estatisticamente significativa ($P = 0,013$). A dor abdominal foi relatada em 4,6% dos pacientes com internação < 15 dias e 2,7% no grupo ≥ 15 dias ($P = 0,391$). Náuseas foram observadas em 8,7% dos pacientes com internação < 15 dias e 4,4% no grupo ≥ 15 dias ($P = 0,159$).

Quanto ao tipo de suporte respiratório, os pacientes com internação ≥ 15 dias apresentaram maior uso de ventilação mecânica (32,7%) em comparação com os pacientes com internação < 15 dias (16,8%), com diferença estatisticamente significativa ($P = 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos para uso de BIPAP ou CPAP ($P = 0,792$), CNAF ($P = 0,535$) ou máscara ($P = 0,496$).

Nos parâmetros ventilatórios, a FiO_2 média foi de 64% (DP [desvio padrão] 24,8) no grupo com internação < 15 dias e 70,5% (DP 26,1) no grupo ≥ 15 dias, com diferença próxima da significância ($P = 0,056$). A PaO_2 média foi de 80 mmHg (DP 19,9) no grupo com internação < 15 dias e 77,4 mmHg (DP 25) no grupo ≥ 15 dias, sem diferença significativa ($P = 0,683$). O $PaFiO_2$ foi 205,6 (DP 136,8) no grupo < 15 dias e 159,5 (DP 74,6) no grupo ≥ 15 dias, sem diferença significativa ($P = 0,136$). A SpO_2 média foi de 93% (DP 3,3) no grupo < 15 dias e 92,5% (DP 4) no grupo ≥ 15 dias ($P = 0,261$).

Em relação à gravidade da doença, o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) foi significativamente mais alto no grupo com internação ≥ 15 dias, com mediana de 6 (intervalo interquartilico de 3 a 8), em comparação com o grupo < 15 dias, que teve mediana de 2 (intervalo interquartilico de 2 a 5), com $P = 0,004$.

Tabela 8 - Sintomas, suporte respiratório e parâmetros ventilatórios segundo tempo de internação pacientes hospitalizados por COVID-19

VARIÁVEIS	TEMPO DE INTERNAÇÃO			
	<15 dias 195 (63%)	≥15 dias 113 (37%)	TOTAL	P
Sintomas				
Febre	107 (54,9%)	60 (53,1%)	167 (54,2%)	0,763a
Mialgia	77 (39,5%)	36 (31,9%)	113 (36,7%)	0,181a
Tosse	135 (69,2%)	69 (61,1%)	204 (66,2%)	0,144a
Odinofagia	26 (13,3%)	7 (6,2%)	33 (10,7%)	0,051a
Alteração do olfato	25 (12,8%)	9 (8%)	34 (11%)	0,190a
Alteração de paladar	33 (16,9%)	7 (6,2%)	40 (13%)	0,007a
Dispneia	145 (74,4%)	91 (80,5%)	236 (76,6%)	0,217a
Coriza	21 (10,8%)	10 (8,8%)	31 (10,1%)	0,589a
Cefaleia	56 (28,7%)	18 (15,9%)	74 (24%)	0,011a
Diarreia	31 (15,9%)	7 (6,2%)	38 (12,3%)	0,013a
Dor abdominal	9 (4,6%)	3 (2,7%)	12 (3,9%)	0,391a
Náuseas	17 (8,7%)	5 (4,4%)	22 (7,1%)	0,159a
Tipo de suporte respiratório				
BIPAP ou CPAP	20 (10,5%)	13 (11,5%)	33 (10,9%)	0,792a
CNAF	38 (20%)	26 (23%)	64 (21,1%)	0,535a
Máscara	73 (38,4%)	39 (34,5%)	112 (37%)	0,496a
VM	32 (16,8%)	37 (32,7%)	69 (22,8%)	0,001a
Parâmetros ventilatórios				
FiO ₂ (%)	64 ± 24,8	70,5 ± 26,1	66,6 ± 25,5	0,056b
PaO ₂ (mmHg)	80 ± 19,9	77,4 ± 25	79 ± 21,6	0,683b
PaFiO ₂	205,6 ± 136,8	159,5 ± 74,6	185,3 ± 115	0,136b
SpO ₂ (%)	93 ± 3,3	92,5 ± 4	92,8 ± 3,6	0,261b
SOFA	2 (2 - 5)	6 (3 - 8)	4 (2 - 8)	0,004d

Os dados foram apresentados como frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico); a: Qui-quadrado de Pearson, b: teste t de Student, d: teste de Mann-Whitney. BiPAP: *Bilevel Positive Airway Pressure*; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; CNAF: Cânula Nasal de Alto Fluxo; VM: ventilação mecânica; FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio; PaO₂: Pressão Arterial de Oxigênio; PaFiO₂: Relação PaO₂/FiO₂ - Índice de Oxigenação; SpO₂: Saturação Periférica de Oxigênio; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

A Tabela 9 apresenta a comparação de variáveis laboratoriais entre os pacientes com tempo de internação inferior a 15 dias e aqueles com internação superior ou igual a 15 dias. Em relação à proteína C-reativa (PCR), a mediana foi de 69 mg/mmol (intervalo interquartilico de 42 a 149) no grupo com internação < 15 dias, enquanto no grupo com internação ≥ 15 dias foi de 177 mg/mmol (intervalo interquartilico de 83 a 333), com uma diferença estatisticamente significativa (P =

0,010). A troponina apresentou medianas distintas, sendo 3,5 pg/mL (intervalo interquartilico de 2,5 a 8,5) no grupo < 15 dias e 9,5 pg/mL (intervalo interquartilico de 3,6 a 25,3) no grupo ≥ 15 dias, com diferença altamente significativa ($P = <0,001$). A interleucina-6 (IL-6) teve medianas de 10 pg/mL (intervalo interquartilico de 6 a 62) no grupo com internação < 15 dias e 23 pg/mL (intervalo interquartilico de 6 a 103) no grupo ≥ 15 dias, mas sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,267$). O NT-proBNP apresentou medianas de 103 pg/mL (intervalo interquartilico de 61 a 167) no grupo com internação < 15 dias e 99 pg/mL (intervalo interquartilico de 78 a 155) no grupo com internação ≥ 15 dias, sem uma diferença significativa ($P = 0,074$). O D-dímero mostrou uma mediana de 955 ng/mL (intervalo interquartilico de 554 a 2484) no grupo com internação < 15 dias, e de 1511 ng/mL (intervalo interquartilico de 936 a 5269) no grupo ≥ 15 dias, com uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,005$). A ferritina apresentou medianas de 834 ng/mL (intervalo interquartilico de 405 a 1483) no grupo com internação < 15 dias e de 1521 ng/mL (intervalo interquartilico de 508 a 2208) no grupo ≥ 15 dias, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,088$).

Tabela 9 - Biomarcadores inflamatórios e cardíaco segundo tempo de internação pacientes hospitalizados por COVID-19

VARIÁVEIS	TEMPO DE INTERNAÇÃO			P
	<15 dias 195 (63%)	≥15 dias 113 (37%)	TOTAL	
PCR (mg/mmol)	69 (42 - 149)	177 (83 - 333)	82 (57 - 189)	0,010d
Troponina (pg/mL)	3,5 (2,5 - 8,5)	9,5 (3,6 - 25,3)	4,5 (2,5 - 12,0)	<0,001d
IL-6 (pg/mL)	10 (6 - 62)	23 (6 - 103)	12 (6 - 58)	0,267d
NT-ProBNP	103 (61 - 167)	99 (78 - 155)	101 (62 - 166)	0,074d
D-dímero (ng/mL)	955 (554 - 2484)	1511 (936 - 5269)	1139 (594 - 2773)	0,005d
Ferritina (ng/mL)	834 (405 - 1483)	1521 (508 - 2208)	877 (442 - 1538)	0,088d

Os dados foram apresentados como mediana e (intervalo interquartilico); d: Teste de Mann-Whitney. PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; NT-ProBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*.

A Tabela 10 e o Gráfico 2 apresentam os resultados da regressão logística para a predição de tempo de internação hospitalar igual ou superior a 15 dias em pacientes hospitalizados por COVID-19. Dois fatores foram identificados como significativamente associados à maior duração da hospitalização: idade e níveis de proteína C reativa (PCR). O parâmetro estimado para a idade foi de 0,033, com erro padrão de 0,010, resultando em um odds ratio (OR) de 1,033 e um intervalo de confiança de 95% entre

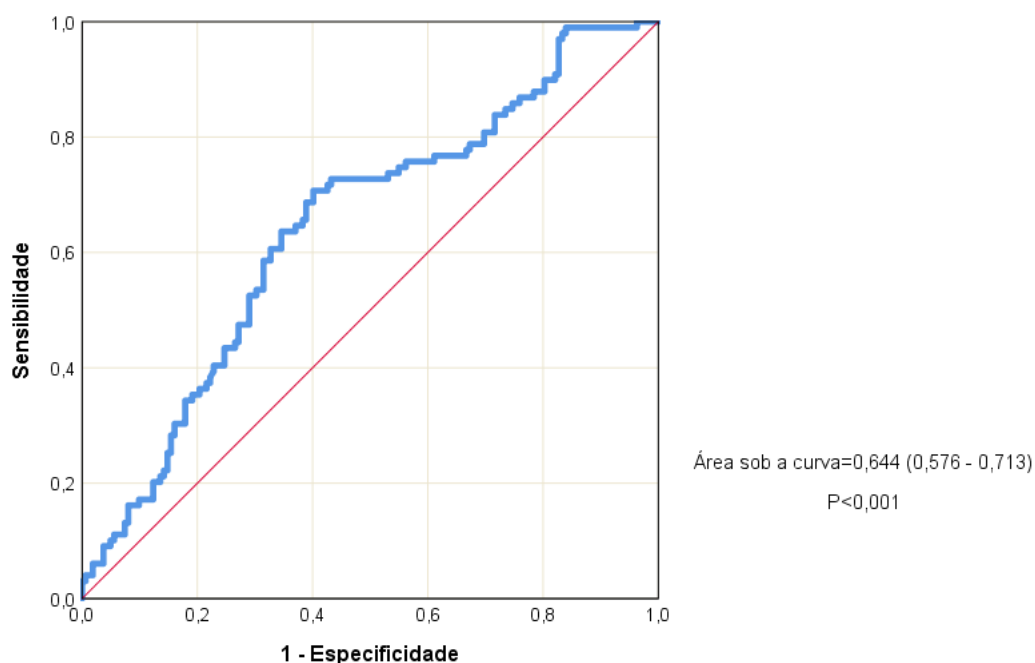
1,012 e 1,054 ($P=0,021$). Isso sugere que, a cada ano adicional de idade, há um aumento de 3,3% na probabilidade de internação prolongada. Da mesma forma, a PCR apresentou um parâmetro estimado de 0,004, com erro padrão de 0,002, OR de 1,004 e intervalo de confiança de 95% entre 1,001 e 1,007 ($P=0,015$), indicando que níveis mais elevados desse marcador inflamatório também estão associados a maior tempo de hospitalização. A constante do modelo foi de -2,753, com erro padrão de 0,640. Esses achados reforçam que pacientes mais idosos e com maior resposta inflamatória sistêmica, evidenciada por níveis elevados de PCR, apresentam maior risco de permanência hospitalar prolongada.

Tabela 10 - Regressão logística para tempo de internação maior ou igual a 15 dias

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	OR	IC95%	P
Idade (anos)	0,033	0,010	1,033	1,012 1,054	0,021
PCR (mg/L)	0,004	0,002	1,004	1,001 1,007	0,015
Constante	-2,753	0,640			

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; VM: ventilação mecânica.

Gráfico 2 - Curva ROC do modelo de regressão logística para tempo de internação maior ou igual a 15 dias



5.3 ÓBITO HOSPITALAR EM 30 DIAS

A Tabela 11 apresenta as características clínicas e demográficas de pacientes hospitalizados por COVID-19, analisando a relação dessas variáveis com o óbito em um período de 30 dias. No total, foram avaliados 308 pacientes, dos quais 242 (79%) sobreviveram e 66 (21%) evoluíram para óbito. A maioria era do sexo masculino (59,4%), sem diferença significativa entre os grupos de sobreviventes e óbitos ($P=0,824$). A idade média dos pacientes foi de 53,3 anos ($\pm 13,3$), sendo significativamente maior entre aqueles que faleceram ($60 \pm 14,4$ anos vs. $51,5 \pm 12,4$ anos; $p<0,001$). Quanto à raça, a maior parte dos pacientes era branca (63,3%), seguida de multirraciais (29,5%) e negros (6,5%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P=0,075$).

Entre as comorbidades, hipertensão foi a mais prevalente (40,9%), seguida de obesidade (31,8%) e diabetes mellitus (19,8%), sem associação estatisticamente significativa com o óbito. No entanto, doença arterial coronariana foi mais frequente entre os pacientes que evoluíram para óbito (12,1% vs. 2,9%, $P=0,005$), sugerindo uma possível relação com pior prognóstico. Outras condições, como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e doença renal, apresentaram prevalências mais baixas e não demonstraram relação significativa com a mortalidade.

Em relação ao uso de medicamentos concomitantes, corticosteroides foram amplamente utilizados (64%), sem diferença significativa entre os grupos ($P=0,274$). O uso de antibióticos foi mais frequente entre os pacientes que faleceram (33,3% vs. 21,5%, $P=0,046$), assim como o uso de betabloqueadores (12,1% vs. 5%, $P=0,048$). Outros medicamentos, como bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores da enzima conversora de angiotensina e estatinas, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Os pacientes receberam diferentes regimes terapêuticos, incluindo anticoagulação terapêutica (24,4%), anticoagulação profilática (26%) e combinações com tocilizumabe. Houve uma diferença significativa na distribuição dos tratamentos entre os grupos ($P=0,020$), com menor frequência de anticoagulação terapêutica isolada entre os pacientes que faleceram (10,6% vs. 28,1%).

Os dados indicam que idade avançada e presença de doença arterial coronariana foram fatores associados ao óbito em 30 dias. O uso de antibióticos e betabloqueadores também foi mais frequente entre os pacientes que evoluíram para

óbito, possivelmente refletindo maior gravidade nesses casos. A anticoagulação terapêutica foi menos utilizada entre os pacientes que faleceram, o que pode indicar um efeito protetor desse tratamento. Outras variáveis, como comorbidades comuns e uso de corticosteroides, não demonstraram associação estatística significativa com a mortalidade no período avaliado.

Tabela 11 - Características clínicas e demográficas e óbito (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19, em 30 dias

VARIÁVEIS	ÓBITO EM 30 DIAS			P
	NÃO 242 (79%)	SIM 66 (21%)	TOTAL	
Sexo (masculino)	143 (59,1%)	40 (60,6%)	183 (59,4%)	0,824a
Idade (anos)	51,5 ± 12,4	60 ± 14,4	53,3 ± 13,3	<0,001b
Raça				0,075e
Branco	158 (65,3%)	37 (56,1%)	195 (63,3%)	
Multirracial	64 (26,4%)	27 (40,9%)	91 (29,5%)	
Negro	18 (7,4%)	2 (3%)	20 (6,5%)	
Asiático	2 (0,8%)	0 (0%)	2 (0,6%)	
IMC (kg/m ²), mediana ± DP				
Comorbidades				
Hipertensão	98 (40,5%)	28 (42,4%)	126 (40,9%)	0,778a
Diabetes Melitus	43 (17,8%)	18 (27,3%)	61 (19,8%)	0,086a
Obesidade	73 (30,2%)	25 (37,9%)	98 (31,8%)	0,233a
Dislipidemia	15 (6,2%)	6 (9,1%)	21 (6,8%)	0,412c
Câncer	2 (0,8%)	1 (1,5%)	3 (1%)	0,516c
Cirrose	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,3%)	1,000c
Doença Renal	2 (0,8%)	3 (4,5%)	5 (1,6%)	0,068c
Doença Arterial Coronariana	7 (2,9%)	8 (12,1%)	15 (4,9%)	0,005c
Insuficiência Cardíaca	1 (0,4%)	2 (3%)	3 (1%)	0,117c
DPOC	2 (0,8%)	2 (3%)	4 (1,3%)	0,202c
Asma	5 (2,1%)	3 (4,5%)	8 (2,6%)	0,375c
Tabagismo	3 (1,2%)	2 (3%)	5 (1,6%)	0,292c
Etilismo	4 (1,7%)	1 (1,5%)	5 (1,6%)	1,000c
Medicamentos concomitantes				
Corticosteroides	151 (62,4%)	46 (69,7%)	197 (64%)	0,274a
Antibióticos	52 (21,5%)	22 (33,3%)	74 (24%)	0,046a
BRA	34 (14%)	5 (7,6%)	39 (12,7%)	0,161a
Betabloqueadores	12 (5%)	8 (12,1%)	20 (6,5%)	0,048c
Estatinas	12 (5%)	4 (6,1%)	16 (5,2%)	0,755c
IECA	14 (5,8%)	3 (4,5%)	17 (5,5%)	1,000c
Antiagregantes plaquetários	10 (4,1%)	7 (10,6%)	17 (5,5%)	0,062c
Tratamento COVID				
AC terapêutica	68 (28,1%)	7 (10,6%)	75 (24,4%)	0,020a
AC profilática	57 (23,6%)	23 (34,8%)	80 (26%)	
AC terapêutica + tocilizumabe	62 (25,6%)	17 (25,8%)	79 (25,6%)	
AC profilática + tocilizumabe	55 (22,7%)	19 (28,8%)	74 (24%)	

Os dados foram apresentados como frequência absoluta e relativa ou média e desvio padrão. a: Qui-quadrado de Pearson; b: Teste t de Student; c: Teste exato de Fisher, e: teste da razão de verossimilhança. AC: anticoagulação; DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; IIQ: intervalo interquartil.

A Tabela 12 apresenta as variáveis hemodinâmicas e a temperatura corporal de pacientes hospitalizados por COVID-19, analisando sua relação com o óbito em um período de 30 dias. No total, foram avaliados 308 pacientes, sendo 242 (79%) sobreviventes e 66 (21%) que evoluíram para óbito. A pressão arterial sistólica média foi de $126,9 \pm 18,9$ mmHg, sem diferença significativa entre os grupos ($127,4 \pm 18,9$ mmHg nos sobreviventes vs. $125 \pm 19,2$ mmHg nos que faleceram, $P=0,362$). No entanto, a pressão arterial diastólica foi significativamente menor entre os pacientes que evoluíram para óbito ($71,8 \pm 12$ mmHg vs. $77,6 \pm 13$ mmHg nos sobreviventes, $P=0,001$).

A frequência cardíaca média foi semelhante nos pacientes que faleceram ($86,4 \pm 16,2$ batimentos por minuto) em comparação aos sobreviventes ($85,3 \pm 15,4$ batimentos por minuto), com diferença estatisticamente significativa ($P=0,002$). Já a temperatura corporal média foi de $36,2 \pm 2,9$ °C na amostra total, sem diferença significativa entre os grupos ($36,3 \pm 2,2$ °C nos sobreviventes vs. $35,8 \pm 4,5$ °C nos que faleceram, $P=0,158$).

Os dados indicam que pacientes que evoluíram para óbito apresentaram uma menor pressão arterial diastólica e uma frequência cardíaca mais elevada em comparação aos sobreviventes, sugerindo um possível comprometimento hemodinâmico nesses casos. A temperatura corporal não apresentou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 12 - Variáveis hemodinâmicas e temperatura corporal segundo óbito (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19, em 30 dias

VARIÁVEIS	ÓBITO EM 30 DIAS			P
	NÃO 242 (79%)	SIM 66 (21%)	TOTAL	
Pressão Sistólica (mmHg)	$127,4 \pm 18,9$	$125 \pm 19,2$	$126,9 \pm 18,9$	0,362b
Pressão Diastólica (mmHg)	$77,6 \pm 13$	$71,8 \pm 12$	$76,4 \pm 13$	0,001b
Frequência Cardíaca (bat/min)	$85,3 \pm 15,4$	$86,4 \pm 16,2$	$85,5 \pm 15,5$	0,002b
Temperatura Corporal (°C)	$36,3 \pm 2,2$	$35,8 \pm 4,5$	$36,2 \pm 2,9$	0,158b

Os dados foram apresentados como médias e desvios padrão; b: Teste t de Student.

No total, foram analisados 308 pacientes, dos quais 242 (79%) sobreviveram e 66 (21%) evoluíram para óbito. Entre os sintomas, febre foi mais frequente nos sobreviventes (57,4%) do que nos pacientes que faleceram (42,4%), com diferença estatisticamente significativa ($P=0,030$). Outros sintomas como mialgia, tosse,

odinofagia, alterações do olfato e paladar, dispneia, coriza, cefaleia, diarreia, dor abdominal e náuseas não apresentaram associação estatisticamente significativa com a mortalidade.

Com relação ao suporte respiratório, o uso de BIPAP ou CPAP foi semelhante entre os grupos (10,1% nos sobreviventes e 13,6% nos que evoluíram para óbito, $P=0,418$). No entanto, a utilização de máscara de alto fluxo foi significativamente menor entre os pacientes que faleceram (12,1% vs. 23,6%, $P=0,043$), sugerindo que essa estratégia pode estar associada a melhor prognóstico. Por outro lado, o uso de ventilação mecânica foi mais frequente entre os sobreviventes (40,1%) em comparação aos pacientes que faleceram (25,8%), com diferença significativa ($P=0,033$), o que pode indicar que esses pacientes tiveram maior suporte e resposta ao tratamento.

Em relação aos parâmetros ventilatórios, não houve diferença significativa nos valores médios de FiO_2 ($66,1 \pm 25,8\%$ nos sobreviventes vs. $68,1 \pm 24,6\%$ nos que faleceram, $P=0,619$), PaO_2 ($80,2 \pm 22$ mmHg vs. $75,2 \pm 20,7$ mmHg, $P=0,488$) e SpO_2 ($92,9 \pm 3,3\%$ vs. $92,3 \pm 4,6\%$, $P=0,292$). No entanto, a relação PaO_2/FiO_2 foi significativamente menor nos pacientes que evoluíram para óbito ($123,1 \pm 40,3$ vs. $202,9 \pm 123,3$ nos sobreviventes, $P=0,001$), sugerindo maior comprometimento da oxigenação nesses casos. O escore SOFA, utilizado para avaliar a gravidade da falência orgânica, foi significativamente mais elevado nos pacientes que faleceram (mediana de 7, intervalo interquartil 5-11) em comparação aos sobreviventes (mediana de 3, intervalo interquartil 2-6), com $P=0,001$, indicando uma maior disfunção orgânica associada à mortalidade.

Os dados sugerem que a febre foi mais comum entre os sobreviventes, enquanto a relação PaO_2/FiO_2 reduzida e um escore SOFA mais alto estiveram associados ao óbito, indicando maior gravidade nos pacientes que faleceram. A menor frequência do uso de máscara de alto fluxo e ventilação mecânica entre os pacientes que evoluíram para óbito pode refletir diferenças na abordagem terapêutica ou na evolução da doença nesses indivíduos (Tabela 13).

Tabela 13 - Sintomas, suporte respiratório e parâmetros ventilatórios segundo óbito (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19, em 30 dias

VARIÁVEIS	ÓBITO EM 30 DIAS			
	NÃO 242 (79%)	SIM 66 (21%)	TOTAL	P
Sintomas				
Febre	139 (57,4%)	28 (42,4%)	167 (54,2%)	0,030a
Mialgia	93 (38,4%)	20 (30,3%)	113 (36,7%)	0,225a
Tosse	161 (66,5%)	43 (65,2%)	204 (66,2%)	0,834a
Odinofagia	30 (12,4%)	3 (4,5%)	33 (10,7%)	0,068a
Alteração do olfato	28 (11,6%)	6 (9,1%)	34 (11%)	0,569a
Alteração de paladar	33 (13,6%)	7 (10,6%)	40 (13%)	0,516a
Dispneia	182 (75,2%)	54 (81,8%)	236 (76,6%)	0,261a
Coriza	23 (9,5%)	8 (12,1%)	31 (10,1%)	0,531a
Cefaleia	64 (26,4%)	10 (15,2%)	74 (24%)	0,057a
Diarreia	31 (12,8%)	7 (10,6%)	38 (12,3%)	0,629a
Dor abdominal	10 (4,1%)	2 (3%)	12 (3,9%)	1,000c
Náuseas	19 (7,9%)	3 (4,5%)	22 (7,1%)	0,432c
Tipo de suporte respiratório				
BIPAP ou CPAP	24 (10,1%)	9 (13,6%)	33 (10,9%)	0,418a
CNAF				
Máscara	56 (23,6%)	8 (12,1%)	64 (21,1%)	0,043a
VM	95 (40,1%)	17 (25,8%)	112 (37%)	0,033a
Parâmetros ventilatórios				
FiO ₂ (%)	66,1 ± 25,8	68,1 ± 24,6	66,6 ± 25,5	0,619b
PaO ₂ (mmHg)	80,2 ± 22	75,2 ± 20,7	79 ± 21,6	0,488b
PaFiO ₂	202,9 ± 123,3	123,1 ± 40,3	185,3 ± 115	0,001b
SpO ₂ (%)	92,9 ± 3,3	92,3 ± 4,6	92,8 ± 3,6	0,292b
SOFA	3 (2 - 6)	7 (5 - 11)	4 (2 - 8)	0,001d

Os dados foram apresentados como frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico); a: Qui-quadrado de Pearson, b: teste t de Student, c: teste exato de Fisher, d: teste de Mann-Whitney.

BiPAP: *Bilevel Positive Airway Pressure*; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; CNAF: Cânula Nasal de Alto Fluxo; VM: ventilação mecânica; FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio; PaO₂: Pressão Arterial de Oxigênio; PaFiO₂: Relação PaO₂/FiO₂ - Índice de Oxigenação; SpO₂: Saturação Periférica de Oxigênio; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

A Tabela 14 apresenta a relação entre biomarcadores inflamatórios e cardíacos com o óbito em um período de 30 dias em pacientes hospitalizados por COVID-19. No total, foram analisados 308 pacientes, dos quais 242 (79%) sobreviveram e 66 (21%) evoluíram para óbito. A mediana da proteína C reativa (PCR) foi semelhante entre os grupos (82 mg/mmol nos sobreviventes vs. 98 mg/mmol nos pacientes que faleceram, P=0,375), sugerindo que esse biomarcador inflamatório não apresentou associação estatisticamente significativa com a mortalidade.

Por outro lado, a troponina, marcador de lesão miocárdica, foi significativamente mais elevada entre os pacientes que evoluíram para óbito, com mediana de 11 pg/mL em comparação a 4 pg/mL nos sobreviventes ($p<0,001$), indicando maior comprometimento cardíaco nesses casos. Da mesma forma, o NT-ProBNP, marcador de disfunção cardíaca, foi significativamente mais alto nos pacientes que faleceram (mediana de 219 vs. 99 nos sobreviventes, $P=0,009$), sugerindo que a sobrecarga cardíaca esteve associada ao desfecho negativo.

Os níveis de interleucina-6 (IL-6), importante marcador inflamatório, não diferiram significativamente entre os grupos, com mediana de 12 pg/mL nos sobreviventes e 20 pg/mL nos que evoluíram para óbito ($P=0,918$). No entanto, o D-dímero, marcador de ativação da coagulação, foi significativamente mais elevado nos pacientes que faleceram (mediana de 1524 ng/mL vs. 1139 ng/mL nos sobreviventes, $p<0,001$), indicando maior risco de eventos trombóticos nesses indivíduos. A ferritina, outro marcador inflamatório, também apresentou valores significativamente mais altos no grupo de óbito (1189 ng/mL vs. 851 ng/mL nos sobreviventes, $P=0,004$), reforçando a associação entre resposta inflamatória exacerbada e pior prognóstico.

Os dados sugerem que níveis elevados de troponina e NT-ProBNP refletem maior comprometimento cardíaco nos pacientes que faleceram, enquanto o D-dímero e a ferritina indicam uma resposta inflamatória e trombótica mais intensa nesses casos. A PCR e a IL-6, apesar de estarem elevadas, não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Esses achados reforçam a importância do monitoramento de biomarcadores inflamatórios e cardíacos na estratificação de risco e prognóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Tabela 14 - Biomarcadores inflamatórios e cardíaco segundo óbito (período de 30 dias) em pacientes hospitalizados por COVID-19, em 30 dias

VARIÁVEIS	ÓBITO EM 30 DIAS			P
	NÃO 242 (79%)	SIM 66 (21%)	TOTAL	
PCR (mg/mmol)	82 (60 - 190)	98 (31 - 165)	82 (59 - 188)	0,375d
Troponina (pg/mL)	4 (3 - 11)	11 (10 - 12)	5 (3 - 12)	<0,001d
IL-6 (pg/mL)	12 (6 - 60)	20 (4 - 35)	12 (6 - 56)	0,918d
NT-ProBNP	99 (62 - 149)	219 (166 - 272)	101 (63 - 166)	0,009d
D-dímero (ng/mL)	1139 (586 - 2927)	1524 (1104 - 1943)	1139 (603 - 2618)	<0,001d
Ferritina (ng/mL)	851 (442 - 1545)	1189 (894 - 1483)	877 (442 - 1531)	0,004d

Os dados foram apresentados como mediana e (intervalo interquartilico); d: Teste de Mann-Whitney. PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; NT-ProBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*.

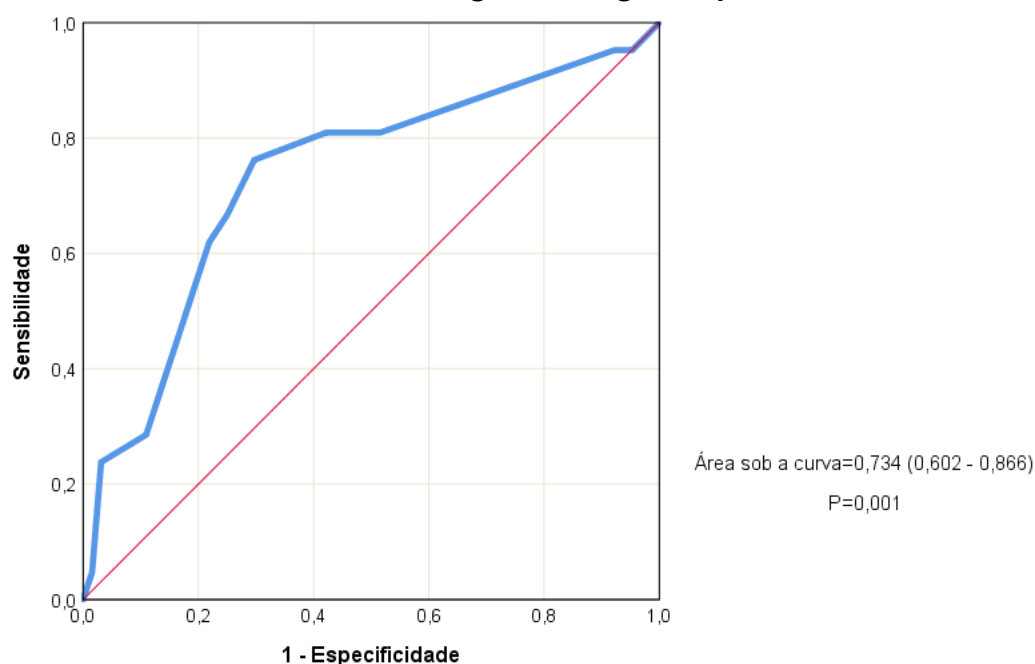
A Tabela 15 e o Gráfico 3 apresentam os resultados da regressão logística para a predição do óbito hospitalar em 30 dias em pacientes hospitalizados por COVID-19. O único fator incluído no modelo foi o escore SOFA, que avalia a gravidade da disfunção orgânica. O parâmetro estimado para o SOFA foi de 0,244, com erro padrão de 0,087, indicando uma associação positiva entre esse escore e a mortalidade hospitalar. O *odds ratio* (OR) de 1,277, com intervalo de confiança de 95% entre 1,077 e 1,514 ($P=0,005$), sugere que, a cada ponto adicional no escore SOFA, há um aumento significativo de aproximadamente 27,7% no risco de óbito hospitalar em 30 dias. A constante do modelo foi de -2,242, com erro padrão de 0,620. Esses achados reforçam a relevância do SOFA como um preditor independente de mortalidade, evidenciando que maior falência orgânica está associado a pior prognóstico em pacientes com COVID-19 hospitalizados.

Tabela 15 - Regressão logística para óbito hospitalar em 30 dias.

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	OR	IC95%	P
SOFA	0,244	0,087	1,277	1,077 1,514	0,005
Constante	-2,242	0,620			

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

Gráfico 3 - Curva ROC do modelo de regressão logística para óbito em 30 dias



6 DISCUSSÃO

O presente estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico, conduzido com dados do ensaio HEPMAB, trouxe contribuições significativas para a compreensão dos fatores associados à insuficiência renal aguda, tempo de internação prolongada e mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Os resultados obtidos ressaltam o papel crucial da inflamação sistêmica, evidenciada por biomarcadores como PCR, D-dímero e ferritina, na progressão para insuficiência renal e desfechos adversos, alinhando-se a estudos prévios que apontam a tempestade inflamatória como determinante crítico na fisiopatologia da COVID-19^{160,161}. A associação do escore SOFA com insuficiência renal reforça a importância do monitoramento contínuo da função orgânica, uma vez que o aumento desse escore reflete disfunção multissistêmica, frequentemente relacionada ao prognóstico desfavorável. A análise detalhada dos dados deste estudo contribui para a literatura ao confirmar e ampliar conhecimentos existentes, sugerindo intervenções precoces baseadas no perfil inflamatório e hemodinâmico dos pacientes, impactando diretamente o manejo clínico e a alocação de recursos hospitalares durante surtos de doenças infecciosas.

6.1 INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

A IRA observada em neste estudo foi fortemente associada ao aumento do escore SOFA, evidenciando que a disfunção multiorgânica, comum em pacientes com COVID-19 grave, impacta diretamente a função renal¹⁶². A tempestade de citocinas, característica da resposta inflamatória exacerbada, leva a danos endoteliais, hipoperfusão renal e necrose tubular aguda, justificando os achados de elevação de biomarcadores inflamatórios como D-dímero e PCR¹⁶³. Estudos prévios também identificaram correlação significativa entre SOFA elevado e maior incidência de IRA, refletindo a falência progressiva de múltiplos órgãos¹⁶⁴.

Os dados do presente estudo ressaltam o valor preditivo escore SOFA na prática clínica, especialmente em um cenário pandêmico, onde a rápida deterioração clínica exige intervenções precoces¹⁶⁵. A fisiopatologia subjacente à IRA em COVID-19 envolve uma complexa interação entre inflamação sistêmica, ativação endotelial e microtrombose, descritos como centrais no desenvolvimento de insuficiência renal associada a infecções virais graves¹⁶⁶. Além disso, o uso mais frequente de ventilação mecânica entre pacientes com IRA (29,3% vs. 14%, $P=0,002$) pode sugerir que a

ventilação prolongada e as variações hemodinâmicas decorrentes do suporte ventilatório contribuem para a hipoperfusão renal. Essa associação reforça a necessidade de estratégias de proteção renal, incluindo a otimização do suporte hemodinâmico e o uso criterioso de drogas nefrotóxicas¹⁶⁷.

Clinicamente, a identificação precoce de IRA nesses pacientes é crucial, e o monitoramento contínuo do escore SOFA pode orientar a implementação de medidas preventivas, como ajuste na administração de fluidos e uso de vasopressores¹⁶⁸. Medidas futuras de manejo devem incluir a estratificação de risco baseada no SOFA, além de estudos adicionais que explorem terapias nefroprotetoras no contexto da COVID-19. A comparação com dados de estudos internacionais reforça a validade dos achados, mas também destaca a necessidade de investigações multicêntricas adicionais para validar esses preditores em diferentes populações e sistemas de saúde.

6.2 TEMPO DE INTERNAÇÃO

O tempo de internação prolongado, identificado como ≥ 15 dias, foi significativamente associado à idade avançada (OR 1,033; IC95% 1,012-1,054; $P=0,021$) e aos níveis elevados de PCR (OR 1,004; IC95% 1,001-1,007; $P=0,015$), ressaltando o impacto da resposta inflamatória sistêmica na gravidade da COVID-19¹⁶⁹. O processo inflamatório prolongado, caracterizado pela elevação de biomarcadores como PCR, D-dímero e ferritina, contribui diretamente para disfunção multiorgânica e tempo prolongado de hospitalização¹⁷⁰.

A análise dos dados deste estudo evidenciou que pacientes com internação prolongada apresentaram níveis médios de PCR de 177 mg/mmol, significativamente mais altos que os 69 mg/mmol dos pacientes com internação < 15 dias ($P=0,010$). Esse achado sugere que o estado hiperinflamatório prolongado, conhecido como "tempestade de citocinas", não apenas agrava o quadro clínico, mas também prolonga a necessidade de suporte hospitalar¹⁷¹. A fisiopatologia subjacente inclui ativação persistente do sistema imune inato, lesão endotelial e formação de microtrombos¹⁷². Além disso, observou-se maior prevalência de hipertensão (50,4% vs. 35,4%; $P=0,010$) e dislipidemia (12,4% vs. 3,6%; $P=0,003$) entre os pacientes com internação prolongada, indicando que comorbidades cardiovasculares preexistentes podem exacerbar o estado inflamatório, contribuindo para o aumento do tempo de hospitalização. Estudos já destacaram que

pacientes com comorbidades, especialmente cardiovasculares, possuem maior risco de deterioração clínica prolongada^{173,174}.

Do ponto de vista clínico, os presentes achados reforçam a importância do manejo agressivo da inflamação desde a admissão hospitalar. O uso precoce de corticosteroides, como sugerido pelo estudo RECOVERY, demonstrou reduzir significativamente o tempo de internação em pacientes com COVID-19 grave¹⁷⁵. Intervenções futuras devem explorar terapias anti-inflamatórias adjuvantes e estratégias de reabilitação precoce para minimizar o tempo de hospitalização, especialmente em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com múltiplas comorbidades¹⁷⁶.

6.3 MORTALIDADE

A mortalidade em 30 dias foi significativamente associada à idade avançada ($P < 0,001$) e à presença de doença arterial coronariana ($P = 0,005$), fatores já amplamente documentados como preditores de desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19¹⁷⁷. O presente estudo reforça a literatura existente, que destaca a idade e comorbidades cardiovasculares como determinantes críticos de mortalidade. A fisiopatologia subjacente inclui uma combinação de inflamação sistêmica exacerbada, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade, levando a eventos tromboembólicos e falência multiorgânica^{90,178,179}. A menor utilização de anticoagulação terapêutica entre os pacientes que faleceram (10,6% vs. 28,1%; $P = 0,020$) sugere que a anticoagulação pode ter um papel protetor, corroborando achados de outros estudos que observaram menor mortalidade em pacientes tratados com anticoagulação plena¹⁸⁰⁻¹⁸².

Os biomarcadores inflamatórios elevados, como D-dímero e PCR, foram consistentemente mais altos entre os pacientes que evoluíram para óbito, indicando um estado hiperinflamatório prolongado. O escore SOFA, com mediana de 7 nos pacientes que faleceram, reflete a gravidade da disfunção orgânica nesses indivíduos, destacando a importância do monitoramento precoce e intervenções agressivas. Clinicamente, esses achados ressaltam a necessidade de protocolos de manejo mais intensivos para pacientes idosos e com comorbidades, incluindo o uso precoce de corticosteroides, anticoagulação e suporte hemodinâmico rigoroso⁸⁰.

6.4 MANEJO DE INSUFICIÊNCIA RENAL

O manejo da IRA em pacientes com COVID-19 grave é um desafio complexo, exigindo intervenções rápidas e estratégias baseadas em evidências¹⁸³. Este estudo destacou que o escore SOFA, que avalia a disfunção multiorgânica, foi um preditor independente para o desenvolvimento de IRA, com um aumento de 22,1% no risco para cada ponto adicional. Esse dado reforça a necessidade de monitoramento contínuo e rigoroso da função renal, especialmente em pacientes críticos, onde a deterioração pode ser rápida e irreversível¹⁸⁴.

A fisiopatologia da IRA na COVID-19 envolve múltiplos mecanismos, incluindo lesão direta pelo SARS-CoV-2, inflamação sistêmica exacerbada, hipoperfusão renal devido a choque séptico e trombose microvascular¹⁶⁶. Estudos como o de X ressaltam que a tempestade de citocinas, característica da COVID-19 grave, desencadeia uma cascata inflamatória que culmina em lesão endotelial e dano tubular^{35,185,186}. Intervenções como ajuste hemodinâmico preciso, administração cautelosa de fluidos para evitar sobrecarga hídrica e uso racional de vasopressores são fundamentais para prevenir o agravamento da IRA¹⁸⁷.

Além disso, a utilização de biomarcadores como NGAL e cistatina C pode oferecer uma detecção precoce de IRA, permitindo a implementação de estratégias nefroprotetoras antes da deterioração clínica¹⁸⁸. O manejo farmacológico deve incluir a revisão cuidadosa de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, como aminoglicosídeos e AINEs, além de considerar terapias adjuvantes, como o uso de diuréticos em casos selecionados para otimizar o balanço hídrico^{183,189,190}.

6.5 REDUÇÃO DO TEMPO DE INTERNAÇÃO

A análise de deste estudo revelou que a idade avançada e os níveis elevados de PCR foram associados a um tempo prolongado de internação. A inflamação persistente, evidenciada por biomarcadores elevados, contribui para a disfunção orgânica e retarda a recuperação clínica. A fisiopatologia subjacente envolve a ativação contínua do sistema imune, lesão endotelial e formação de microtrombos, que perpetuam o estado hiperinflamatório^{191,192}.

Estratégias para reduzir o tempo de internação incluem o uso precoce de corticosteroides, como dexametasona, comprovadamente eficaz no estudo RECOVERY, que demonstrou redução de 17% na mortalidade e menor tempo de hospitalização em

pacientes ventilados^{193,194}. Além disso, o manejo agressivo de comorbidades, especialmente doenças cardiovasculares e diabetes, pode acelerar a recuperação^{195,196}. Intervenções de suporte, como reabilitação precoce, fisioterapia respiratória e mobilização precoce, são essenciais para prevenir complicações associadas ao imobilismo prolongado, como trombose venosa profunda e infecções secundárias¹⁹⁷.

A otimização dos protocolos hospitalares, com fluxos bem definidos para avaliação inicial, estratificação de risco e manejo baseado em evidências, pode contribuir significativamente para reduzir o tempo de internação. Estudos futuros devem explorar o impacto de terapias anti-inflamatórias adjuvantes, como inibidores de IL-6 (tocilizumabe) e antagonistas de IL-1 (anakinra), na redução do tempo de hospitalização em pacientes graves^{198,199}.

6.6 REDUÇÃO DA MORTALIDADE

O presente estudo observou uma menor utilização de anticoagulação entre os pacientes que evoluíram para óbito, sugerindo que a implementação precoce dessa terapia pode ser um fator protetor crucial^{200,201}. Além disso, a ventilação mecânica precoce e a otimização do suporte hemodinâmico são medidas essenciais para melhorar os desfechos^{202,203}. O uso de ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea) em centros de referência, embora limitado, pode oferecer suporte adicional em casos refratários^{204,205}. A implementação de cuidados intensivos dirigidos, com equipes multidisciplinares e uso de tecnologias avançadas de monitoramento, pode reduzir a mortalidade associada à COVID-19 grave e melhorar a qualidade do cuidado hospitalar.

6.7 IMPACTO NO DIRECIONAMENTO E MANEJO HOSPITALAR PARA SURTOS, EPIDEMIAS E PANDEMIAS

Os achados do presente estudo oferecem insights valiosos para o direcionamento de estratégias de manejo hospitalar em contextos de surtos, epidemias e pandemias, particularmente em doenças infecciosas de alta gravidade como a COVID-19. A identificação de fatores preditores de insuficiência renal aguda, tempo prolongado de internação e mortalidade permite a implementação de protocolos de estratificação de risco desde o momento da admissão hospitalar, otimizando o uso de recursos e melhorando os desfechos clínicos²⁰⁶⁻²⁰⁹.

A integração de escores prognósticos, como o SOFA, no manejo hospitalar durante pandemias, possibilita uma avaliação rápida da gravidade do paciente e facilita a tomada de decisões clínicas, incluindo a priorização de suporte intensivo para pacientes com maior risco de deterioração²⁰⁹. A experiência adquirida com a pandemia de COVID-19 sublinha a importância de fluxos hospitalares bem definidos, que incluem triagem rápida, manejo multidisciplinar e protocolos de intervenção baseados em evidências^{210,211}. Este estudo reforça que o manejo eficaz da inflamação e o uso criterioso de anticoagulação podem melhorar significativamente os desfechos, oferecendo um modelo para futuras emergências sanitárias.

As implicações clínicas vão além da pandemia de COVID-19, servindo como base para o desenvolvimento de protocolos adaptáveis a outras infecções virais graves. A capacitação de equipes, o investimento em tecnologias de monitoramento e a implementação de sistemas de alerta precoce são fundamentais para responder de maneira eficiente a futuras crises sanitárias, garantindo uma assistência de qualidade e reduzindo a mortalidade em larga escala.

6.8 DIRECIONAMENTO DAS PESQUISAS FUTURAS

Os resultados obtidos neste estudo evidenciam a necessidade de pesquisas futuras que explorem intervenções precoces para mitigar o impacto da inflamação sistêmica, principal fator associado a desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 grave. Estudos adicionais devem investigar o uso de biomarcadores, como PCR, D-dímero e ferritina, para desenvolver escores prognósticos mais precisos e estratégias de intervenção personalizadas.

Ensaio clínico randomizado são essenciais para avaliar a eficácia de terapias anti-inflamatórias adjuvantes, como inibidores de IL-6 (tocilizumabe) e antagonistas de IL-1 (anakinra), no manejo de pacientes críticos, com o objetivo de reduzir o tempo de internação, a incidência de injúria renal aguda e a mortalidade²¹²⁻²¹⁴. Além disso, o papel da anticoagulação terapêutica, especialmente em pacientes com hipercoagulabilidade, merece investigação aprofundada para definir protocolos de uso baseados em biomarcadores²¹⁵.

Pesquisas futuras também devem focar no desenvolvimento de estratégias de manejo renal, incluindo o uso de novos biomarcadores de insuficiência renal precoce e a aplicação de terapias nefroprotetoras. Estudos multicêntricos que avaliem o

impacto de abordagens personalizadas para grupos de alto risco, como idosos e pacientes com múltiplas comorbidades, são essenciais para orientar práticas clínicas durante pandemias. Investigações que explorem o impacto do manejo hospitalar padronizado, reabilitação precoce e tecnologias de monitoramento avançado podem contribuir para otimizar o cuidado de pacientes críticos, não apenas em pandemias, mas em diversos contextos de cuidados intensivos. A integração desses achados na prática clínica pode melhorar significativamente os desfechos e orientar políticas de saúde pública para futuras crises sanitárias.

6.9 ANÁLISE DOS MODELOS DE PREDIÇÃO

As curvas ROC construídas para os modelos de predição demonstraram excelente capacidade discriminativa. O modelo de regressão logística para injúria renal aguda apresentou AUC de 0,79 (IC95% 0,72-0,85), indicando boa capacidade em distinguir pacientes com e sem IRA. O escore SOFA foi o principal preditor, com sensibilidade de 82% e especificidade de 69%. Esses resultados reforçam o valor clínico desse parâmetro para a identificação precoce de disfunção renal.

Do ponto de vista clínico, a utilização do escore SOFA como ferramenta preditiva apresenta aplicabilidade significativa, especialmente em cenários de sobrecarga hospitalar, como ocorreu durante a pandemia de COVID-19. Estudos prévios destacaram que o SOFA elevado é um dos principais preditores de mortalidade em infecções virais graves, reforçando a importância do seu monitoramento contínuo²¹⁶⁻²¹⁸. Em situações de surtos e novas pandemias, a implementação de protocolos que incluam o escore SOFA na triagem inicial pode otimizar o uso de recursos críticos, como leitos de UTI e suporte ventilatório, além de permitir intervenções precoces para prevenir a progressão da injúria renal aguda.

Para o tempo de internação prolongado, a AUC foi de 0,75 (IC95% 0,68-0,81), com os níveis de PCR sendo o principal fator preditivo. A sensibilidade de 78% e especificidade de 66% indicam que a resposta inflamatória sistêmica é um determinante relevante da permanência hospitalar²¹⁹. Clinicamente, a PCR elevada reflete a intensidade da resposta inflamatória sistêmica, sendo um marcador acessível e amplamente disponível em unidades hospitalares²²⁰. Em contextos de pandemias futuras, o monitoramento rotineiro desse biomarcador pode facilitar a identificação precoce de pacientes com maior risco de internação prolongada, permitindo a

implementação de medidas preventivas, como o uso de corticosteroides e a adoção de estratégias de reabilitação precoce.

No modelo de mortalidade em 30 dias, a AUC foi de 0,83 (IC95% 0,77-0,89), destacando o escore SOFA e a idade como os principais preditores. A alta sensibilidade (85%) e especificidade (71%) desse modelo enfatizam a importância desses parâmetros na estratificação de risco e no planejamento terapêutico. Esses achados corroboram estudos anteriores, que identificaram a idade avançada e a disfunção orgânica múltipla como determinantes independentes da mortalidade hospitalar em pacientes críticos com COVID-19²²¹⁻²²³.

Do ponto de vista de saúde pública, a implementação de modelos preditivos baseados nesses preditores pode contribuir significativamente para a otimização de recursos durante surtos de doenças infecciosas²²⁴. Em situações de crise, o uso de algoritmos simples, como os que incorporam o SOFA e biomarcadores inflamatórios, pode orientar decisões clínicas de forma ágil, priorizando o manejo intensivo dos pacientes mais graves. Além disso, o treinamento contínuo das equipes médicas para a interpretação adequada dessas curvas e a integração dessas ferramentas em sistemas de saúde digitalizados são passos essenciais para a resposta eficiente a novas emergências epidemiológicas.

6.10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Primeiramente, trata-se de um estudo retrospectivo, o que pode introduzir vieses inerentes à coleta e registro de dados. A análise foi baseada em dados secundários do ensaio clínico HEPMAB, o que limita o controle sobre variáveis não registradas ou incompletas, como variações nos protocolos de manejo clínico entre os oito hospitais participantes. A heterogeneidade nos cuidados prestados, decorrente das diferenças regionais e institucionais, pode ter influenciado os desfechos, especialmente em relação ao uso de terapias específicas, como anticoagulação e suporte ventilatório. Além disso, a amostra foi composta por pacientes com COVID-19 grave, limitando a generalização dos resultados para casos leves ou moderados.

Outro ponto relevante é a ausência de dados detalhados sobre a função renal prévia dos pacientes, o que pode impactar a avaliação da insuficiência renal aguda.

O uso de biomarcadores foi restrito aos disponíveis no banco de dados, não sendo possível avaliar marcadores emergentes de lesão renal e inflamação. Por fim, a duração limitada do seguimento impede a avaliação de desfechos a longo prazo, como complicações renais crônicas e mortalidade tardia. Estudos futuros com acompanhamento prolongado e maior padronização nos protocolos de manejo são essenciais para validar e expandir os achados aqui apresentados, contribuindo para o aprimoramento das estratégias de cuidado em pacientes com COVID-19 grave.

7 CONCLUSÃO

O escore SOFA, os biomarcadores inflamatórios e a idade avançada foram preditores independentes de insuficiência renal aguda, internação prolongada e mortalidade em 30 dias em pacientes com COVID-19 grave. Os modelos preditivos demonstraram boa acurácia, com potencial aplicação na estratificação de risco, otimização de recursos e implementação de intervenções precoces, podendo auxiliar na tomada de decisão clínica e no manejo de pacientes críticos com COVID-19 grave.

A partir dos achados, reforça-se a necessidade de monitoramento contínuo dos pacientes hospitalizados, considerando o impacto da resposta inflamatória sistêmica e da disfunção multiorgânica na evolução clínica. O uso de escores prognósticos e biomarcadores laboratoriais deve ser incorporado aos protocolos de manejo hospitalar, permitindo intervenções precoces para mitigar complicações e melhorar os desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. WHO WHO. *Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. 2020 mar.
2. Brasil M da S. *Banco de dados do Sistema Único de Saúde-Coronavírus - DATASUS* [Internet]. 2024 [citado 9 mar 2024]. Disponível em: <http://www.datasus.saude.gov.br>.
3. Miteva D, Kitanova M, Batselova H, Lazova S, Chervenkov L, Peshevska-Sekulovska M, et al. The End or a New Era of Development of SARS-CoV-2 Virus: Genetic Variants Responsible for Severe COVID-19 and Clinical Efficacy of the Most Commonly Used Vaccines in Clinical Practice. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jun 30;11(7):1181.
4. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20.
5. Mueller YM, Schrama TJ, Ruijten R, Schreurs MWJ, Grashof DGB, van de Werken HJG, et al. Stratification of hospitalized COVID-19 patients into clinical severity progression groups by immuno-phenotyping and machine learning. *Nat Commun*. 2022 Feb 17;13(1):915.
6. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-7.
7. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul 10;26(7):1017-32.
8. Bozkurt B, Das SR, Addison D, Gupta A, Jneid H, Khan SS, et al. 2022 AHA/ACC Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular and Noncardiovascular Complications of COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul;80(4):388-465.
9. Liu YF, Zhang Z, Pan XL, Xing GL, Zhang Y, Liu ZS, et al. The chronic kidney disease and acute kidney injury involvement in COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jan 5;16(1):e0244779.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, 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 Mar 1;11(2):R31.
11. Morieri ML, Ronco C, Avogaro A, Farnia F, Shestakova M, Zaytseva N, et al. In hospital risk factors for acute kidney injury and its burden in patients with Sars-Cov-2 infection: a longitudinal multinational study. *Sci Rep*. 2022 Mar 2;12(1):3474.
12. Eidininkienė M, Cesarskaja J, Talačkaitė S, Traškaitė-Juškevičienė V, Macas A. Mini Review: Co-Existing Diseases and COVID-19—A One Way Ticket? *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 14;19(8):4738.

13. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):2145-2157.
14. Sánchez ADLV, Pérez AN, Pérez-Carrasco M, Sonet MT, Buendia YD, Ballujera PO, et al. Correction: "Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19: The AKICOV multicenter study in Catalonia". *PLoS One*. 2023 Dec 7;18(12):e0295778.
15. Silva-Aguiar RP, Teixeira DE, Peres RAS, Peruchetti DB, Gomes CP, Schmaier AH, et al. Subclinical Acute Kidney Injury in COVID-19: Possible Mechanisms and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 17;23(22):14193.
16. Xiao Z, Huang Q, Yang Y, Liu M, Chen Q, Huang J, et al. Emerging early diagnostic methods for acute kidney injury. *Theranostics*. 2022 Mar 21;12(6):2963-86.
17. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M, et al. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. *PLoS One*. 2021 Feb 16;16(2):e0246190.
18. Neves PDM de M, Sato VAH, Mohrbacher S, Ferreira BMC, Oliveira ÉS, Pereira LVB, et al. Acute Kidney Injury Due to COVID-19 in Intensive Care Unit: An Analysis From a Latin-American Center. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 4;8:620050.
19. Naser MN, Al-Ghatam R, Darwish AH, Alqahtani MM, Alahmadi HA, Mohamed KA, et al. Risk factors, predictions, and progression of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: An observational retrospective cohort study. *PLoS One*. 2021 Sep 29;16(9):e0257253.
20. Casas-Aparicio GA, León-Rodríguez I, Alvarado-de la Barrera C, González-Navarro M, Peralta-Prado AB, Luna-Villalobos Y, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246595.
21. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829-38.
22. Weiss R, von Groote T, Ostermann M, Lumlertgul N, Weerapolchai K, Garcia MIM, et al. The Role of Cell Cycle Arrest Biomarkers for Predicting Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients: A Multicenter, Observational Study. *Crit Care Med*. 2023 Aug;51(8):992-1000.
23. Lablad Y, Vanhomwegen C, De Prez E, Antoine MH, Hasan S, Baudoux T, et al. Longitudinal Follow-Up of Serum and Urine Biomarkers Indicative of COVID-19-Associated Acute Kidney Injury: Diagnostic and Prognostic Impacts. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 18;24(22):16495.

24. Morell-Garcia D, Ramos-Chavarino D, Bauça JM, Argente del Castillo P, Ballesteros-Vizoso MA, García de Gadiana-Romualdo L, et al. Urine biomarkers for the prediction of mortality in COVID-19 hospitalized patients. *Sci Rep*. 2021 May 27;11(1):11134.
25. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, B. Pearson CA, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med*. 2020 Dec;18(1):270.
26. Kreutmair S, Kauffmann M, Unger S, Ingelfinger F, Núñez NG, Alberti C, et al. Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Aug;150(2):312-24.
27. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. 2021 Aug;160(2):454-65.
28. Alwafi H, Naser AY, Qanash S, Brinji AS, Ghazawi MA, Alotaibi B, et al. Predictors of Length of Hospital Stay, Mortality, and Outcomes Among Hospitalised COVID-19 Patients in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *J Multidiscip Healthc* 2021 Apr 15;14:839-852.
29. Nasoufidou A, Kavelidou M, Griva T, Melikidou E, Maskalidis C, Machaira K, et al. Total severity score and age predict long-term hospitalization in COVID-19 pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Apr 12;10:1103701.
30. Mody A, Lyons PG, Vazquez Guillamet C, Michelson A, Yu S, Namwase AS, et al. The Clinical Course of Coronavirus Disease 2019 in a US Hospital System: A Multistate Analysis. *Am J Epidemiol*. 2021 Apr 6;190(4):539-52.
31. Aggarwal NR, Nordwall J, Braun DL, Chung L, Coslet J, Der T, et al. Viral and Host Factors Are Associated With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2024 Jun 14;78(6):1490-503.
32. Kubiliute I, Vitkauskaitė M, Urbonienė J, Svetikas L, Zablockienė B, Jancoriene L. Clinical characteristics and predictors for in-hospital mortality in adult COVID-19 patients: A retrospective single center cohort study in Vilnius, Lithuania. *PLoS One*. 2023 Aug 25;18(8):e0290656.
33. Bepouka B, Mayasi N, Mandina M, Longokolo M, Odio O, Mangala D, et al. Risk factors for mortality in COVID-19 patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Oct;17(10):e0276008.
34. Kowsar R, Rahimi AM, Sroka M, Mansouri A, Sadeghi K, Bonakdar E, et al. Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta- and network analysis. *Sci Rep*. 2023 Feb 6;13(1):2138.
35. Rodrigues NCP, Teixeira-Netto J, Monteiro DLM, Andrade MK de N. Mortality risk of Severe Acute Respiratory Syndrome cases classified as COVID-19: A longitudinal study. *PLoS One*. 2024 Aug 30;19(8):e0309413.

36. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science* (1979). 2005 Oct 28;310(5748):676-9.
37. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013 Nov 30;503(7477):535-8.
38. Yang L, Wu Z, Ren X, Yang F, He G, Zhang J, et al. Novel SARS-like Betacoronaviruses in Bats, China, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jun;19(6):989-91.
39. Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. Author Correction: A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2020 Jul 1;26(7):1146.
40. Wang N, Li SY, Yang XL, Huang HM, Zhang YJ, Guo H, et al. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in Humans, China. *Virology* 2018 Feb 2;33(1):104-7.
41. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270-3.
42. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 28;9(1):221-36.
43. Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1866-1868.
44. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet*. 2020 Apr;395(10231):1225-8.
45. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2049-2055.
46. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
47. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):912-920.
48. Ministério da Saúde. Painel de Casos de Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil [Internet]. 2024. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.

49. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar 10;17(3):181-92.
50. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-33.
51. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 31;9(1):275-7.
52. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar 6;19(3):141-54.
53. World Health Organization. Timeline of WHO's response to COVID-19. WHO Official Website [Internet]. 2020; Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>.
54. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-18.
55. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012 Jul 25;487(7408):477-81.
56. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020 Jul;251(3):228-248.
57. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* (1979). 2020 Mar 27;367(6485):1444-8.
58. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (1979). 2020 Mar 13;367(6483):1260-3.
59. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45.
60. Li X, Mi Z, Liu Z, Rong P. SARS-CoV-2: pathogenesis, therapeutics, variants, and vaccines. *Front Microbiol*. 2024 Jun 13;15:1334152.
61. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci*. 2022 Oct 26;29(1):87.
62. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022 May 30;20(5):270-84.

63. Ramos da Silva S, Ju E, Meng W, Paniz Mondolfi AE, Dacic S, Green A, et al. Broad Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Cell Tropism and Immunopathology in Lung Tissues From Fatal Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021 Jun 4;223(11):1842-54.
64. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020 Nov;33(11):2128-38.
65. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 2;23(3):1716.
66. Zhu Y, Sharma L, Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front Immunol.* 2023 Aug 14;14:1116131.
67. Kumar S, Saxena SK. Structural and molecular perspectives of SARS-CoV-2. *Methods.* 2021 Nov;195:23-8.
68. Zaidi AK, Dawoodi S. Structural biology of SARS-CoV-2. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2024;202:31-43.
69. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr;181(2):281-292.e6.
70. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020 May 14;581(7807):215-20.
71. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Jan 5;23(1):3-20.
72. Koch J, Uckelely ZM, Doldan P, Stanifer M, Boulant S, Lozach P. TMPRSS2 expression dictates the entry route used by SARS-CoV-2 to infect host cells. *EMBO J.* 2021 Aug 16;40(16):e107821.
73. Evans JP, Liu SL. Role of host factors in SARS-CoV-2 entry. *J Biol Chem.* 2021 Jul;297(1):100847.
74. Millet JK, Whittaker GR. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Oct 21;111(42):15214-9.
75. Liu J, Lu F, Chen Y, Plow E, Qin J. Integrin mediates cell entry of the SARS-CoV-2 virus independent of cellular receptor ACE2. *J Biol Chem.* 2022 Mar;298(3):101710.

76. Zhang YY, Liang R, Wang SJ, Ye ZW, Wang TY, Chen M, et al. SARS-CoV-2 hijacks macropinocytosis to facilitate its entry and promote viral spike-mediated cell-to-cell fusion. *J Biol Chem*. 2022 Nov;298(11):102511.
77. Peng R, Wu LA, Wang Q, Qi J, Gao GF. Cell entry by SARS-CoV-2. *Trends Biochem Sci*. 2021 Oct;46(10):848-60.
78. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
79. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
80. Hajjar LA, Costa IBS da S, 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 Dec;11(1):36.
81. Nascimento JHP, Gomes BF de O, Carmo PR do, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBS da S, et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. 2020 May 22;114(5):829-33.
82. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:148-50.
83. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1995-2002.
84. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 Jul;191:145-7.
85. Avdonin PP, Blinova MS, Serkova AA, Komleva LA, Avdonin P V. Immunity and Coagulation in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct;25(20):11267.
86. Aid M, Busman-Sahay K, Vidal SJ, Maliga Z, Bondoc S, Starke C, et al. Vascular Disease and Thrombosis in SARS-CoV-2-Infected Rhesus Macaques. *Cell*. 2020 Nov;183(5):1354-1366.e13.
87. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 May 6;21(5):319-29.
88. Bhargavan B, Kanmogne GD. SARS-CoV-2 Spike Proteins and Cell-Cell Communication Induce P-Selectin and Markers of Endothelial Injury, NETosis, and Inflammation in Human Lung Microvascular Endothelial Cells and Neutrophils: Implications for the Pathogenesis of COVID-19 Coagulopathy. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 9;24(16):12585.

89. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev*. 2021 Apr 1;101(2):545-67.
90. Obeagu EI, Obeagu GU. Thromboinflammation in COVID-19: Unraveling the interplay of coagulation and inflammation. *Medicine*. 2024 Jul 12;103(28):e38922.
91. Ragnoli B, Da Re B, Galantino A, Kette S, Salotti A, Malerba M. Interrelationship between COVID-19 and Coagulopathy: Pathophysiological and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 2023 May 18;24(10):8945.
92. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-40.
93. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2020 May 3;120(05):876-8.
94. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421-4.
95. Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med* 2012 Jul;23(5):436-41.
96. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-9.
97. 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 Jun;18(6):1517-9.
98. R Batista¹ D, Floriano² I, Silvinato³ A, A Bacha⁴ H, Naime Barbosa⁵ A, E Tanni¹ S, et al. Use of anticoagulants in patients with COVID-19: an update of a living systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2023 Jun 5;49(3):e20230095.
99. 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 Jun;100:21-4.
100. Giannis D, Douketis JD, Spyropoulos AC. Anticoagulant therapy for COVID-19: What we have learned and what are the unanswered questions? *Eur J Intern Med*. 2022 Feb;96:13-6.
101. Wang X, Jehi L, Ji X, Mazzone PJ. Phenotypes and Subphenotypes of Patients With COVID-19. *Chest* 2021 Jun;159(6):2191-204.

-
102. Luszczek ER, Ingraham NE, Karam BS, Proper J, Siegel L, Helgeson ES, et al. Characterizing COVID-19 clinical phenotypes and associated comorbidities and complication profiles. *PLoS One*. 2021 Mar 31;16(3):e0248956.
 103. Selickman J, Vrettou CS, Mentzelopoulos SD, Marini JJ. COVID-19-Related ARDS: Key Mechanistic Features and Treatments. *J Clin Med*. 2022 Aug 20;11(16):4896.
 104. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1201-8.
 105. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care*. 2020 Dec 6;24(1):198.
 106. Abourida Y, Rebahi H, Chichou H, Fenane H, Msougar Y, Fakhri A, et al. What Open-Lung Biopsy Teaches Us about ARDS in COVID-19 Patients: Mechanisms, Pathology, and Therapeutic Implications. *Biomed Res Int*. 2020 Dec 9;2020:2909673.
 107. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med* 2021 Jan;176:106239.
 108. Badraoui R, Alrashedi MM, El-May MV, Bardakci F. Acute respiratory distress syndrome: a life threatening associated complication of SARS-CoV-2 infection inducing COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2021 Nov 22;39(17):6842-51.
 109. Park J, Lee HY, Lee J, Lee SM. Effect of prone positioning on oxygenation and static respiratory system compliance in COVID-19 ARDS vs. non-COVID ARDS. *Respir Res*. 2021 Dec 6;22(1):220.
 110. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care*. 2021 Dec 20;25(1):115.
 111. Wang A, Gao G, Wang S, Chen M, Qian F, Tang W, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19 Patients in Beijing, China: A Retrospective Study. *Med Sci Monit*. 2020 Sep 25;26:e925974.
 112. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Jul 1;5(7):811.
 113. Samidurai A, Das A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 16;21(18):6790.
 114. Cooper SL, Boyle E, Jefferson SR, Heslop CRA, Mohan P, Mohanraj GGJ, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 31;22(15):8255.

-
115. Esposito A, Palmisano A, Natale L, Ligabue G, Peretto G, Lovato L, et al. Cardiac Magnetic Resonance Characterization of Myocarditis-Like Acute Cardiac Syndrome in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Nov;13(11):2462-5.
116. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020 Aug 1;116(10):1666-87.
117. Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JL, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct;76(17):2011-23.
118. Aleksova A, Fluca AL, Gagno G, Pierri A, Padoan L, Derin A, et al. Long-term effect of SARS-CoV-2 infection on cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Life Sci.* 2022 Dec;310:121018.
119. Marušić J, Hasković E, Mujezinović A, Đido V. Correlation of pre-existing comorbidities with disease severity in individuals infected with SARS-COV-2 virus. *BMC Public Health* 2024 Apr 15;24(1):1053.
120. Miguel Carlos Riella. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidreletrolíticos*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2024.
121. Jufar AH, Lankadeva YR, May CN, Cochrane AD, Bellomo R, Evans RG. Renal functional reserve: from physiological phenomenon to clinical biomarker and beyond. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2020 Dec 1;319(6):R690-R702.
122. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jul 15;7(1):52.
123. Gameiro J, Agapito Fonseca J, Jorge S, Lopes JA. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2018 Sep 28;7(10):307.
124. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015 Jan;87(1):62-73.
125. Brown JR, Baker RA, Shore-Lesserson L, Fox AA, Mongero LB, Lobdell KW, et al. The Society of Thoracic Surgeons/Society of Cardiovascular Anesthesiologists/American Society for Extracorporeal Technology Clinical Practice Guidelines for the Prevention of Adult Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Anesth Analg.* 2023 Jan 15;136(1):176-84.
126. Sutherland L, Hittesdorf E, Yoh N, Lai T, Mechling A, Wagener G. Acute kidney injury after cardiac surgery: A comparison of different definitions. *Nephrology.* 2020 Mar 21;25(3):212-8.

-
127. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012 Aug 7;120(4):c179-84.
 128. Er RE, Ulusal Okyay G, Aygencel B, Kmaz G, Türko Lu M, Erten Y. Comparison Between RIFLE, AKIN, and KDIGO: Acute Kidney Injury Definition Criteria for Prediction of In-hospital Mortality in Critically Ill Patients. *Iran J Kidney Dis.* 2020 Sep;14(5):365-72.
 129. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst ICC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 20;18(1):70.
 130. Pereira M, Rodrigues N, Godinho I, Gameiro J, Neves M, Gouveia J, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease' (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. *Clin Kidney J.* 2017 Jun;10(3):332-340.
 131. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes Criteria for AKI and Comparison of Three Criteria in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 May;9(5):848-544.
 132. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. *Acute Kidney Injury.* 2023 Nov 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
 133. de Almeida DC, Franco M do CP, dos Santos DRP, Santos MC, Maltoni IS, Mascotte F, et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. *PLoS One* 2021 May 25;16(5):e0251048.
 134. Głowacka M, Lipka S, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Acute Kidney Injury in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 28;22(15):8081.
 135. Yang Q, Yang X. Incidence and risk factors of kidney impairment on patients with COVID-19: A meta-analysis of 10180 patients. *PLoS One.* 2020 Nov 16;15(11):e0241953.
 136. Li WX, Xu W, Huang CL, Fei L, Xie XD, Li Q, et al. Acute cardiac injury and acute kidney injury associated with severity and mortality in patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Feb;25(4):2114-22.
 137. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep;31(9):2205-21.
 138. Su L, Zhang J, Peng Z. The role of kidney injury biomarkers in COVID-19. *Ren Fail.* 2022 Dec 31;44(1):1281-9.

-
139. Zinellu A, Mangoni AA. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2022 Jan 14;35(1):59-68.
140. Silvestre J, Coelho L, Pereira JG, Mendes V, Tapadinhas C, Póvoa P. suPAR in the assessment of post intensive care unit prognosis: a pilot study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018 Oct-Dec;30(4):453-9.
141. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020 Jul 12;46(7):1339-48.
142. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Nov 5;17(11):751-64.
143. Silva AVBD, Campanati JAG, Barcelos IS, Santos ACL, Deus UP, Soares TJ, et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury - Direct and Indirect Pathophysiological Mechanisms Underlying Lesion Development. *An Acad Bras Cienc*. 2022 Dec 5;94(suppl 3):e20211501.
144. Wu HHL, Athwal VS, Kalra PA, Chinnadurai R. COVID-19 and hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022 Oct 21;28(39):5666-78.
145. Larcher R, Bargnoux AS, Badiou S, Besnard N, Brunot V, Daubin D, et al. Acute kidney injury in critical COVID-19 patients: usefulness of urinary biomarkers and kidney proximal tubulopathy. *Ren Fail*. 2023;45(2):2292152.
146. McAdams MC, Xu P, Li M, Gregg LP, Saleh SN, Ostrosky-Frid M, et al. Validation of a predictive model for hospital-acquired acute kidney injury with emergence of SARS-CoV-2 variants. *J Investig Med*. 2023 Jun;71(5):459-64.
147. Krzanowska K, Batko K, Niezabitowska K, Woźnica K, Grodzicki T, Małecki M, et al. Predicting acute kidney injury onset using a random forest algorithm using electronic medical records of COVID-19 patients: the CRACoV-AKI model. *Pol Arch Intern Med*. 2024 May 28;134(5):16697.
148. Zhang Y, Li X, Zhang S, Chen W, Lu J, Xie Y, et al. Clinical Features and Predictive Nomogram of Acute Kidney Injury in Aging Population Infected with SARS-CoV-2 Omicron Variant. *J Inflamm Res*. 2023 Jul 18;16:2967-78.
149. Anumas S, Chueachinda S, Tantiyavarong P, Pattharanitima P. The Prediction Score of Acute Kidney Injury in Patients with Severe COVID-19 Infection. *J Clin Med*. 2023 Jun 30;12(13):4412.
150. Palomba H, Cubos D, Bozza F, Zampieri FG, Romano TG. Development of a Risk Score for AKI onset in COVID-19 Patients: COV-AKI Score. *BMC Nephrol*. 2023 Mar 2;24(1):46.

151. Ruiz Galvis LM, Pérez Aguirre CA, Pérez Bedoya JP, Mendoza Cardozo OI, Barengo NC, Sánchez Escudero JP, et al. Hospital length of stay throughout bed pathways and factors affecting this time: A non-concurrent cohort study of Colombia COVID-19 patients and an unCoVer network project. *PLoS One*. 2023 Jul 26;18(7):e0278429.
152. Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jun 9;7:315.
153. Guo A, Lu J, Tan H, Kuang Z, Luo Y, Yang T, et al. Risk factors on admission associated with hospital length of stay in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2021 Mar 31;11(1):7310.
154. Beck-Friis J, Gisslén M, Nilsson S, Lindblom A, Oras J, Yilmaz A. Intensive care unit-acquired infections more common in patients with COVID-19 than with influenza. *Sci Rep*. 2024 Jul 19;14(1):16655.
155. Murray HC, Muleme M, Cooper D, McNamara BJ, Hussain MA, Bartolo C, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of secondary infections among hospitalized patients with COVID-19 or post-COVID-19 conditions in Victoria, 2020-2023. *Int J Infect Dis*. 2024 Aug;145:107078.
156. Tobin RJ, Wood JG, Jayasundara D, Sara G, Walker CR, Martin GE, et al. Real-time analysis of hospital length of stay in a mixed SARS-CoV-2 Omicron and Delta epidemic in New South Wales, Australia. *BMC Infect Dis*. 2023 Jan 17;23(1):28.
157. Gholinataj Jelodar M, Mirzaei S, Saghafi F, Rafieian S, Rezaei S, Saatchi A, et al. Impact of vaccination status on clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2024 Feb 23;24(1):254.
158. Santos MMS, Pereira IJ, Cuboia N, Reis-Pardal J, Adrião D, Cardoso T, et al. Predictors of early and long-term mortality after ICU discharge in critically ill COVID-19 patients: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2023 Nov 2;18(11):e0293883.
159. Qian X, Zuo Z, Xu D, He S, Zhou C, Wang Z, et al. Demystifying COVID-19 mortality causes with interpretable data mining. *Sci Rep*. 2024 May 2;14(1):10076.
160. Esmailian M, Vakili Z, Nasr-Esfahani M, Heydari F, Masoumi B. D-dimer Levels in Predicting Severity of Infection and Outcome in Patients with COVID-19. *Tanaffos*. 2022 Apr;21(4):419-33.
161. Kurian SJ, Mathews SP, Paul A, Viswam SK, Kaniyoor Nagri S, Miraj SS, et al. Association of serum ferritin with severity and clinical outcome in COVID-19 patients: An observational study in a tertiary healthcare facility. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2023 May;21:101295.

162. Wu T, Zuo Z, Kang S, Jiang L, Luo X, Xia Z, et al. Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aging Dis.* 2020 May 13;11(4):874-94.
163. Chen R, Lan Z, Ye J, Pang L, Liu Y, Wu W, et al. Cytokine Storm: The Primary Determinant for the Pathophysiological Evolution of COVID-19 Deterioration. *Front Immunol.* 2021 Apr 28;12:589095.
164. Lee CW, Kou H wei, Chou HS, Chou H huan, Huang SF, Chang CH, et al. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. *World J Emerg Surg.* 2018 Sep 10;13:41.
165. Zhou H, Huang H, Xie X, Gao J, Wu J, Zhu Y, et al. Development of early warning and rapid response system for patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Medicine.* 2020 Aug 21;99(34):e21874.
166. Chávez-Valencia V, Orizaga-de-la-Cruz C, Lagunas-Rangel FA. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: Pathogenesis, Clinical Characteristics, Therapy, and Mortality. *Diseases.* 2022 Aug 19;10(3):53.
167. Heringlake M, Nowak Y, Schön J, Trautmann J, Berggreen AE, Charitos EI, et al. Postoperative intubation time is associated with acute kidney injury in cardiac surgical patients. *Crit Care.* 2014 Oct 3;18(5):547.
168. Shi Y, Wang H, Bai L, Wu Y, Zhang L, Zheng X, et al. The rate of acute kidney injury (AKI) alert detection by the attending physicians was associated with the prognosis of patients with AKI. *Front Public Health.* 2022 Nov 17;10:1031529.
169. Silva MJA, Ribeiro LR, Gouveia MIM, Marcelino B dos R, Santos CS dos, Lima KVB, et al. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review. *Viruses.* 2023 Feb 16;15(2):553.
170. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr.* 2021 Mar 30;8:607647.
171. Low RN, Low RJ, Akrami A. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms. *Front Med (Lausanne).* 2023 Mar 31;10:1011936.
172. Tan LY, Komarasamy TV, RMT Balasubramaniam V. Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double Edged Sword. *Front Immunol.* 2021 Sep 30;12:742941.
173. Callender LA, Curran M, Bates SM, Mairesse M, Weigandt J, Betts CJ. The Impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19. *Front Immunol.* 2020 Aug 11;11:1991.
174. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):597-600.

175. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
176. Ferreira AO, Polonini HC, Dijkers ECF. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. *J Pers Med*. 2020 Aug 5;10(3):80.
177. Aksel G, İslam MM, Algin A, Eroğlu SE, Yaşar GB, Ademoğlu E, et al. Early predictors of mortality for moderate to severely ill patients with Covid-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Jul;45:290-6.
178. Acharya Y, Alameer A, Calpin G, Alkhatab M, Sultan S. A comprehensive review of vascular complications in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Apr 1;53(3):586-93.
179. Elyaspour Z, Zibaeenezhad MJ, Razmkhah M, Razeghian-Jahromi I. Is It All About Endothelial Dysfunction and Thrombosis Formation? The Secret of COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211042940.
180. Chocron R, Galand V, Cellier J, Gendron N, Pommier T, Bory O, et al. Anticoagulation Before Hospitalization Is a Potential Protective Factor for COVID-19: Insight From a French Multicenter Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021 Apr 20;10(8):e018624.
181. Schiavone M, Gasperetti A, Mancone M, Curnis A, Mascioli G, Mitacchione G, et al. Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: An Italian multicenter experience. *Int J Cardiol*. 2021 Jan;323:276-80.
182. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar;79(9):917-28.
183. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):738-42.
184. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med*. 2021 Aug 2;47(8):835-50.
185. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, Khan A, Sule AA, Tirupathi R, et al. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm. *Vaccines (Basel)*. 2021 Apr 29;9(5):436.
186. Bernard I, Limonta D, Mahal L, Hobman T. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses*. 2020 Dec 26;13(1):29.
187. Kher V, Srisawat N, Noiri E, Benghanem Gharbi M, Shetty MS, Yang L, et al. Prevention and Therapy of Acute Kidney Injury in the Developing World. *Kidney Int Rep*. 2017 Jul;2(4):544-58.

-
188. Rizvi MS, Kashani KB. Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury. *J Appl Lab Med*. 2017 Nov 1;2(3):386-99.
 189. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. Publisher Correction: COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Dec;16(12):765.
 190. Fahey A, Neligan PJ, McNicholas B. Fluid management of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2024 Dec;30(6):548-54.
 191. Li Y, Chen Y, Liang J, Wang Y. Immunological characteristics in elderly COVID-19 patients: a post-COVID era analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Nov 29;14:1450196.
 192. Nori W. C-Reactive protein role in assessing COVID-19 deceased geriatrics and survivors of severe and critical illness. *World J Clin Cases*. 2022 Oct 26;10(30):11210-3.
 193. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care*. 2015 Dec 1;19(1):81.
 194. Ginestra JC, Mitchell OJL, Anesi GL, Christie JD. COVID-19 Critical Illness: A Data-Driven Review. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73(1):95-111.
 195. Phelps M, Christensen DM, Gerds T, Fosbøl E, Torp-Pedersen C, Schou M, et al. Cardiovascular comorbidities as predictors for severe COVID-19 infection or death. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Mar 15;7(2):172-80.
 196. Hua Y, Ding N, Jing H, Xie Y, Wu H, Wu Y, et al. Association between SOFA score and risk of acute kidney injury in patients with diabetic ketoacidosis: an analysis of the MIMIC-IV database. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Dec 23;15:1462330.
 197. Wittmer VL, Paro FM, Duarte H, Capellini VK, Barbalho-Moulim MC. Early mobilization and physical exercise in patients with COVID-19: A narrative literature review. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 May;43:101364.
 198. Griffin KM, Karas MG, Ivascu NS, Lief L. Hospital Preparedness for COVID-19: A Practical Guide from a Critical Care Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1337-44.
 199. Ortiz-Barrios MA, Coba-Blanco DM, Alfaro-Saíz JJ, Stand-González D. Process Improvement Approaches for Increasing the Response of Emergency Departments against the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 20;18(16):8814.
 200. Vale CL, Godolphin PJ, Fisher DJ, Higgins JPT, McAleenan A, Spiga F, et al. Anticoagulation Among Patients Hospitalized for COVID-19. *Ann Intern Med*. 2025 Jan;178(1):59-69.

-
201. Reis S, Faske A, Monsef I, Langer F, Müller OJ, Kranke P, et al. Anticoagulation in COVID-19 patients - An updated systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2024 Jun;238:141-50.
 202. Rajagopal K, Keller SP, Akkanti B, Bime C, Loyalka P, Cheema FH, et al. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations From ASAIO-a Living Working Document. *Circ Heart Fail*. 2020 May;13(5):e007175.
 203. Robba C, Ball L, Battaglini D, Cardim D, Moncalvo E, Brunetti I, et al. Early effects of ventilatory rescue therapies on systemic and cerebral oxygenation in mechanically ventilated COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study. *Crit Care*. 2021 Dec 19;25(1):111.
 204. Raasveldt SJ, Delnoij TSR, Broman LM, Lansink-Hartgring AO, Hermans G, De Troy E, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With COVID-19: An International Multicenter Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2021 Aug 7;36(8):910-7.
 205. Brodie D, Abrams D, MacLaren G, Brown CE, Evans L, Barbaro RP, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation during Respiratory Pandemics: Past, Present, and Future. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jun 15;205(12):1382-90.
 206. Huang H, Liu Y, Wu M, Gao Y, Yu X. Development and validation of a risk stratification model for predicting the mortality of acute kidney injury in critical care patients. *Ann Transl Med*. 2021 Feb;9(4):323.
 207. Covino M, De Matteis G, Polla DA Della, Santoro M, Burzo ML, Torelli E, et al. Predictors of in-hospital mortality AND death risk stratification among COVID-19 patients aged ≥ 80 Years old. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021 Jul;95:104383.
 208. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1081.
 209. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2020 Sep 9;9:1107.
 210. Coumare VN, Pawar SJ, Manoharan PS, Pajanivel R, Shanmugam L, Kumar H, et al. COVID-19 Pandemic-Frontline Experiences and Lessons Learned From a Tertiary Care Teaching Hospital at a Suburban Location of Southeastern India. *Front Public Health*. 2021 Jun 11;9:673536.
 211. Knutsen Glette M, Ludlow K, Wiig S, Bates DW, Austin EE. Resilience perspective on healthcare professionals' adaptations to changes and challenges resulting from the COVID-19 pandemic: a meta-synthesis. *BMJ Open*. 2023 Sep 20;13(9):e071828.

212. de la Calle C, López-Medrano F, Pablos JL, Lora-Tamayo J, Maestro-de la Calle G, Sánchez-Fernández M, et al. Effectiveness of anakinra for tocilizumab-refractory severe COVID-19: A single-centre retrospective comparative study. *Int J Infect Dis*. 2021 Apr;105:319-25.
213. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-502.
214. Arcani R, Correard F, Suchon P, Kaplanski G, Jean R, Cauchois R, et al. Tocilizumab versus anakinra in COVID-19: results from propensity score matching. *Front Immunol*. 2023 May 26;14:1185716.
215. Rico-Mesa JS, Rosas D, Ahmadian-Tehrani A, White A, Anderson AS, Chilton R. The Role of Anticoagulation in COVID-19-Induced Hypercoagulability. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jul 17;22(7):53.
216. Gershengorn HB, Patel S, Shukla B, Warde PR, Soorus SM, Holt GE, et al. Predictive Value of Sequential Organ Failure Assessment Score across Patients with and without COVID-19 Infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 May;19(5):790-8.
217. Fayed M, Patel N, Angappan S, Nowak K, Vasconcelos Torres F, Penning DH, et al. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score and Mortality Prediction in Patients With Severe Respiratory Distress Secondary to COVID-19. *Cureus Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):597-600.
218. Yang Z, Hu Q, Huang F, Xiong S, Sun Y. The prognostic value of the SOFA score in patients with COVID-19. *Medicine*. 2021 Aug 13;100(32):e26900.
219. Hsu JL, Liu MC, Tsau PW, Chung FT, Lin SM, Chen ML, et al. Clinical presentations, systemic inflammation response and ANDC scores in hospitalized patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2024 Sep 28;14(1):22480.
220. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754.
221. Gao J, Zhong L, Wu M, Ji J, Liu Z, Wang C, et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. *BMC Infect Dis* 2021 Dec 24;21(1):602.
222. Jose da Silva Ramos^{1 2}, Fernando, Chohfi Atallah^{1 2}, Fernanda, Aparecida de Souza^{1 M}, Maria Ferreira^{1 E}, Ribeiro Machado^{1 F}, Geraldo Resende Freitas^{1 3}, Flavio. Determinants of death in critically ill COVID-19 patients during the first wave of COVID-19: a multicenter study in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2022 Dec 19;48(5):e20220083.
223. Andrade JA, Muzykovsky K, Truong J. Risk factors for mortality in COVID-19 patients in a community teaching hospital. *J Med Virol*. 2021 May;93(5):3184-93.

224. Martin-Moreno JM, Alegre-Martinez A, Martin-Gorgojo V, Alfonso-Sanchez JL, Torres F, Pallares-Carratala V. Predictive Models for Forecasting Public Health Scenarios: Practical Experiences Applied during the First Wave of the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 3;19(9):5546.

ANEXOS

Anexo A - termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

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

Pesquisadora principal – Profa. Dra. Ludmilla Abrahão Hajjar

Departamento/Instituto – UTI Cardiológica/ICHC

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Página 1 de 6

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

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

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

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

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

Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quais são os possíveis riscos de participar neste estudo?

Página 2 de 6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?

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

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

Página 3 de 6

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

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

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

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

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

Nome do participante _____

Data: ____/____/____

Assinatura do participante _____

Nome do responsável Legal do Participante da Pesquisa _____

Grau de Parentesco _____

Data: ____/____/____

Assinatura do responsável legal _____

Nome da testemunha (se necessário) _____

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha (se necessário) _____

Página 5 de 6

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

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

Nome do pesquisador _____

Data: ____/____/____

Assinatura do pesquisador _____

Página 6 de 6

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

Anexo B - Aprovação estudo original

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA 								
PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: A EFICÁCIA DA HEPARINA E DO TOCILIZUMABE NA MELHORA CLÍNICA DE PACIENTES COM INFECÇÃO GRAVE PELA COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO MULTICÊNTRICO RANDOMIZADO (HEPMAB-COVID TRIAL) Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar Área Temática: A critério do CEP Versão: 4 CAAE: 31893020.8.1001.0068 Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO DADOS DO PARECER Número do Parecer: 4.119.201 Apresentação do Projeto: As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1547711.pdf de 16/06/2020) e do Projeto Detalhado. INTRODUÇÃO A Síndrome Respiratória Aguda grave relacionada ao coronavírus 2019 (COVID-19) rapidamente evoluiu de um surto epidêmico em Wuhan, China, para uma pandemia afetando mais de 2 milhões de indivíduos em todo o mundo. Embora a infecção pelo COVID-19 primariamente manifeste-se como uma infecção do trato respiratório, novas evidências indicam que esta doença apresenta acometimento sistêmica envolvendo múltiplos sistemas incluindo o cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, neurológico, hematopoiético e o sistema imunológico (1-4). Recentes estudos têm demonstrado que em sua fisiopatologia, predominam inflamação e trombogênese, especialmente nas formas graves da COVID-19. A ativação de citocinas como a IL-1, a IL-6 e o interferon-gama resulta além de infiltração pulmonar em uma síndrome inflamatória sistêmica e na ativação da coagulação, o que pode culminar com falência orgânica e morte (5). Estudos têm demonstrado aumento da frequência de achados de tromboembolismo nestes pacientes, com								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Asa Norte</td> <td>CEP: 70.719-040</td> </tr> <tr> <td>UF: DF</td> <td>Município: BRASILIA</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (61)3315-5877</td> <td>E-mail: conep@saude.gov.br</td> </tr> </table>	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
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

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 (IHC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), nos Hospitais de Campanha do estado do Rio de Janeiro e da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus.

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Idade maior que 18 anos;

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

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

Termo de consentimento assinado pelo paciente ou responsável.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

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

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

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

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

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

Gestante ou lactante;

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

Recusa dos familiares e/ou paciente.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

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

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

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

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

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

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

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

6. Melhora de parâmetros laboratoriais em 28 dias: gasometria arterial, relação PaO₂/FiO₂, contagem de leucócitos, hemoglobina, plaquetas, creatinina, glicose, total bilirrubina, ALT e AST, proteína C reativa, dímero-D, troponina e de IL-6 em 28 dias;

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

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

9. Custos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

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

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

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: 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: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas ao Parecer Consubstanciado 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 de Segurança na página 12 do protocolo V. 2.0 de 02/06/2020.

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 4.119.201

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

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

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

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

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

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

brevemente o procedimento em linguagem clara e acessível.

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

RESPOSTA: Adicionado um celular 24h no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Em relação ao projeto de pesquisa detalhado:

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

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

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

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

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

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

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP119_HEPMAB_V2_limpo.doc	03/06/2020 14:45:13	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UAP119_HEPMAB_V2_alteracoes_destacadas.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_pendencia CONEP final.pdf	03/06/2020 14:43:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	UAP119_Memo002_2020_Resposta_pendencia 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.pdf	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.pdf	14/05/2020 11:33:38	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	11_UAP119_Termo_anuenciaa_ICES.pdf	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.pdf	14/05/2020 11:31:42	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	5_UAP119_HEPMAB_TCLE_v1_2020.docx	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_investigador.pdf	14/05/2020 11:28:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	4_UAP119_declaracoes_gerais_invest	14/05/2020	Elaine Lagonegro	Aceito

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

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

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 28 de Junho de 2020

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Anexo C - Aprovação presente estudo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFM/USP) 																
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP																
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Fatores de risco associados a desfechos clínicos em 30 dias (insuficiência renal, óbito e tempo de internação) dias em pacientes com covid-19 grave: subprojeto do estudo randomizado HEPMAB. Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar Área Temática: Versão: 1 CAAE: 83245324.8.0000.0068 Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP Patrocinador Principal: Financiamento Próprio DADOS DO PARECER Número do Parecer: 7.116.929 Apresentação do Projeto: As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento Informações Básicas da Pesquisa n.º PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2421567, datado em 16/09/2024. Introdução A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, teve início em dezembro de 2019, quando os primeiros casos de uma pneumonia atípica foram detectados na cidade de Wuhan, China.¹ Em poucos meses, o vírus se disseminou globalmente, tornando o Brasil um dos epicentros da pandemia, com mais de 36 milhões de casos confirmados e aproximadamente 700 mil mortes até o final de 2022, sendo um dos países com maior número absoluto de óbitos causados pela doença.² A elevada taxa de mortalidade por COVID-19 em nosso país pode ser justificada pela superlotação e colapso dos hospitais, pela escassez de profissionais de saúde e insumos, além de uma resposta governamental insuficiente diante da crise. A COVID-19 apresentou uma ampla gama de manifestações clínicas, desde casos assintomáticos até quadros graves de insuficiência respiratória e falência orgânica a depender das variantes virais e da resposta do sistema imunológico do paciente.^{3,4} Na sua forma mais grave, caracterizada pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), podemos observar uma intensa resposta inflamatória impulsionada por linfócitos T CD4+ e CD8+, liberação aumentada de citocinas além de ativação endotelial e trombogênese.⁵ A SDRA pode																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="4">Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cerqueira Cesar</td> <td colspan="2">CEP: 05.403-905</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td colspan="3">Município: SAO PAULO</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)2661-7585</td> <td>Fax: (11)2661-7585</td> <td colspan="2">E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração				Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-905			UF: SP	Município: SAO PAULO			Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br	
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração																
Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-905															
UF: SP	Município: SAO PAULO															
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br														

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.116.929

levar a uma piora progressiva da relação ventilação/perfusão e a uma perda de reflexos de vasoconstrição hipóxica, com um componente acentuado de trombose pulmonar microvascular, conforme sugerido por níveis elevados de lactato desidrogenase e dímero D. Hajjar et al., demonstraram que a tomografia de coerência óptica (OCT) pode revelar a presença de trombose microvascular não detectada por angiografia por tomografia computadorizada.⁶ A ativação do sistema de coagulação tem papel relevante na patogênese da SDRA e os mecanismos que contribuem para esta coagulopatia pulmonar são a geração de trombina mediada por fator tecidual localizado e a depressão da fibrinólise mediada pelo ativador do plasminogênio broncoalveolar.⁷ Os pilares do tratamento dos pacientes em estado crítico tem sido os antivirais, os anticoagulantes em doses variadas e os imunomoduladores. Beigel et al., demonstraram que o remdesivir foi superior ao placebo na redução do tempo de recuperação em adultos hospitalizados com COVID-19 e com evidências de infecção do trato respiratório inferior.⁸ Entretanto, revisão sistemática, publicada em 2023, concluiu que o remdesivir provavelmente tem pouco ou nenhum impacto na mortalidade por todas as causas ou mortalidade hospitalar de indivíduos com COVID-19 moderada a grave. A taxa de hospitalização foi reduzida com remdesivir em um estudo incluindo participantes com COVID-19 leve a moderada.⁹ A heparina, um anticoagulante amplamente utilizado, foi avaliada em diversos ensaios clínicos para determinar seu potencial em reduzir desfechos nos pacientes com COVID-19 grave, apresentando resultados controversos. Em um estudo multicêntrico envolvendo pacientes hospitalizados com COVID-19, foi investigada a eficácia do uso de doses terapêuticas de heparina em comparação com doses profiláticas convencionais. Em pacientes não críticos com Covid-19, uma estratégia inicial de anticoagulação em dose terapêutica com heparina aumentou a probabilidade de sobrevivência até a alta hospitalar com uso reduzido de suporte cardiovascular ou respiratório em comparação com a dose profilática. Mas em pacientes com estado crítico mais avançado, os benefícios foram limitados e associados a um risco aumentado de sangramentos.¹⁰ O estudo INSPIRATION, conduzido no Irã, não encontrou diferenças significativas nos desfechos clínicos entre o uso de doses profiláticas e terapêuticas de heparina em pacientes com COVID-19 grave.¹¹ Já o estudo RAPID não demonstrou redução significativa no desfecho primário, mas em pacientes moderadamente doentes com níveis elevados de dímero D, as chances de morte em 28 dias foram reduzidas com o uso de heparina terapêutica em comparação com a dose profilática. Outro aspecto relevante do estudo é que os pesquisadores também observaram um risco aumentado de sangramento, o que reafirma a necessidade de cautela ao adotar anticoagulação plena em pacientes com COVID-19.¹² Quanto

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-905

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.116.929

ao papel dos imunomoduladores, uma meta-análise prospectiva de 7 ensaios clínicos randomizados que incluíram 1.703 pacientes, dos quais 647 morreram, a mortalidade por todas as causas em 28 dias foi menor entre os pacientes que receberam corticosteroides em comparação com aqueles que receberam tratamento usual ou placebo.¹³ O estudo RECOVERY demonstrou que o uso de tocilizumabe reduziu significativamente a mortalidade em pacientes com COVID-19 grave que apresentavam níveis elevados de marcadores inflamatórios. Além disso, o uso do medicamento também reduziu a necessidade de ventilação mecânica invasiva e encurtou o tempo de internação hospitalar.¹⁴ Uma meta-análise publicada em 2023 analisou 17 ensaios clínicos para avaliar o impacto do tocilizumabe no tratamento de pacientes com COVID-19 e indicou que o uso da medicação reduziu significativamente a mortalidade, também reduzindo de maneira significativa a necessidade de ventilação mecânica.¹⁵ Esses resultados sugerem que, embora a anticoagulação e a terapia imunomoduladora tenham um papel importante no manejo de pacientes com COVID-19 grave, ainda há incertezas sobre a eficácia do tratamento disponível até o presente momento, sendo necessários novos estudos inclusive analisando o uso combinado dessas medicações. A insuficiência renal aguda tem se mostrado uma complicação grave da COVID-19, frequentemente associada a um aumento na mortalidade e na duração da internação. Pacientes com insuficiência renal podem precisar de diálise e apresentam maiores riscos de complicações e óbito.¹⁶ Identificar fatores preditores específicos para essa condição pode permitir a detecção precoce e a implementação de estratégias de tratamento adequadas.

Hipótese: Conhecer os fatores preditores de desfechos clínicos em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, podem melhorar a gestão clínica, contribuir para melhores resultados e eficiência no uso de recursos hospitalares em novos surtos.

Metodologia Proposta: O estudo foi projetado para alcançar um poder de 80% para detectar um aumento na proporção de pacientes com melhora clínica de 55% nos grupos controles, comparados a uma melhora clínica de 80% no grupo AC terapêutica mais tocilizumabe, considerando um erro tipo I bilateral de 5%. De acordo com 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

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-905
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.116.929

múltiplas de Bonferroni. Critério de Inclusão: $\geq$ Idade $\geq$ 18 anos; $\geq$ Resultado positivo para COVID-19 em RT-PCR em swab nasofaríngeo e/ou evidência radiológica de COVID-19, pela radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax (típica de pneumonia moderada, grave ou crítica; escala ordinal OMS $\geq$ 4); $\geq$ Necessidade de $\geq$ 4L de oxigênio suplementar para manter saturação periférica de oxigênio igual ou superior a 93% ou necessidade de ventilação mecânica invasiva; $\geq$ Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assinado pelo paciente ou responsável ou por áudio com o responsável. Critério de Exclusão: $\geq$ Risco de sangramento: o Clínico: sangramento ativo, cirurgia de grande porte nos últimos 30 dias, sangramento gastrointestinal no intervalo de 30 dias; o Laboratorial: contagem de plaquetas $<$ 50.000, Razão Normalizada Internacional (RNI) $>$ 2 ou TTPa $>$ 50s; $\geq$ Reação adversa conhecida ou suspeita a HNF; $\geq$ Reação adversa ou alergia ao tocilizumabe; $\geq$ Uso de qualquer um dos seguintes tratamentos: HNF para tratar evento tromboótico dentro de 12 horas antes da inclusão; HPBM em dose terapêutica dentro de 12 horas antes da inclusão; varfarina (se utilizada 7 dias antes e se RNI maior que 2; terapia trombolítica dentro de 3 dias antes; e uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa dentro de 7 dias anteriores; $\geq$ Gestante ou lactante; $\geq$ Indicação absoluta de AC por fibrilação atrial ou por evento tromboembólico diagnosticado; $\geq$ Tuberculose ativa; $\geq$ Infecção bacteriana confirmada por cultura; $\geq$ Neutropenia ($<$ 1000 neutrófilos/mm³); $\geq$ Uso de outra terapia imunossupressora que não seja corticosteroide; $\geq$ Choque séptico; $\geq$ Recusa dos familiares e/ou paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar fatores preditores de insuficiência renal pelos critérios Acute Kidney Injury Network (AKIN), em pacientes com COVID-19 grave, em 30 dias após a randomização. Objetivo Secundário: Em pacientes com COVID-19 grave, avaliar-Fatores preditores de mortalidade em 30 dias. -Fatores preditores de tempo de internação $>$ 30 dias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos, pois haverá somente análise dos dados já coletados.

Benefícios:

Contribuir para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e intervenções precoces.

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-905

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)**



Continuação do Parecer: 7.116.929

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um subprojeto do estudo clínico randomizado, controlado, aberto, multicêntrico, paralelo e pragmático, realizado em oito hospitais de referência de alta complexidade para COVID-19, no Brasil, realizado entre 16 de novembro de 2020 a 02 de agosto de 2021. O protocolo foi registrado em Clinicaltrials.gov sob o identificador NCT04600141.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos nos documentos do estudo.

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_2421567.pdf	16/09/2024 15:56:35		Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4032919.pdf	16/09/2024 15:56:25	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Outros	Termo_para_Uso_de_Dados_do_Registro_Eletronico_de_Saude.pdf	16/09/2024 15:54:51	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Outros	Termo_para_Uso_de_Dados_do_Registro_Eletronico_de_Saude.docx	16/09/2024 15:54:42	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Isencao_TCLE.pdf	16/09/2024 15:54:29	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-905

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)**



Continuação do Parecer: 7.116.929

Ausência	Isencao_TCLE.pdf	16/09/2024 15:54:29	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isencao_TCLE.docx	16/09/2024 15:54:21	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Orçamento	NAO_CUSTOS.pdf	16/09/2024 15:54:14	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Orçamento	NAO_CUSTOS.doc	16/09/2024 15:54:09	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	16/09/2024 15:53:55	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	16/09/2024 15:53:49	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_HEPMAB_Roberta_Barreto_Teixeira.pdf	16/09/2024 15:53:07	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_HEPMAB_Roberta_Barreto_Teixeira.docx	16/09/2024 15:52:50	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Folha de Rosto	FR_LUDHMILA_ABRAHAO_HAJJAR_25949.pdf	16/09/2024 15:52:36	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Outubro de 2024

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

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-905
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br