

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

CECÍLIA CHIE SAKAGUCHI BARROS

Análise dos eventos adversos da terapia combinada de heparina e
tocilizumabe em pacientes com infecção grave pela COVID-19

São Paulo

2026

CECÍLIA CHIE SAKAGUCHI BARROS

Análise dos eventos adversos da terapia combinada de heparina e
tocilizumabe em pacientes com infecção grave pela COVID-19

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

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Barros, Cecília Chie Sakaguchi

Análise dos eventos adversos da terapia combinada de heparina e
tocilizumabe em pacientes com infecção grave pela COVID-19 /
Cecília Chie Sakaguchi Barros; Ludhmila Abrahão Hajjar, orientador. --
São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.COVID-19 2.Inibidores de interleucina-6 3.Heparina 4.Evento
adverso I.Hajjar, Ludhmila Abrahão, orient. II.Título

USP/FM/DBD-305/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Barros CCS. Análise dos eventos adversos da terapia combinada de heparina e tocilizumabe em pacientes com infecção grave pela COVID-19 [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Aprovada em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico aos meus pais, Fábio Ranieri e Hissa Mônica: a base de tudo. Que sempre foram exemplo de dedicação, honestidade e integridade e que me passaram valores preciosos. Que sempre me guiaram pelo exemplo e priorizaram a minha formação acadêmica. Tudo que faço com amor tem um pouco de vocês.

Dedico às minhas irmãs, Flávia Mie e Clarice Lie, fundamentais companheiras de jornada, suporte emocional e inspirações pessoais. Que privilégio poder compartilhar e construir tanto juntas.

Dedico ao meu companheiro, Thiago Azarito, importante fonte de amparo pessoal e fundamental inspiração profissional. Obrigada por sempre me escutar de forma tão acolhedora em meio aos desafios.

Dedico aos meus avós paternos, Maria do Rosário, Francisco de Sá e aos meus avós maternos, Shoji Sakaguchi e Ikuyo Sakaguchi, que se dedicaram à nossa família e que permitiram que nós pudéssemos sonhar mais alto.

Dedico à minha grande família, que sempre me lembram que eu jamais estarei sozinha e por quem carrego um amor profundo e eterno.

Dedico também aos meus grandes amigos, que sempre torcem de forma tão genuína pelo meu sucesso. Essa conquista é coletiva!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os pacientes e familiares que participaram do HEPMAB COVID Trial, possibilitando, em meio a um contexto emergencial pandêmico, a ampliação dos conhecimentos acerca da Covid-19. Esse trabalho não seria possível sem a colaboração de todos.

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, cuja excelência acadêmica, visão científica e devoção profissional têm proporcionado crescimento e inovação na Medicina brasileira. Um grande exemplo de liderança, dedicação, genialidade, compromisso com a ciência e constante busca por excelência, uma inspiração a todos.

Agradeço ao Dr. Lucas Cantu Ribeiro Trindade, pelo empenho na liderança do HEPMAB COVID Trial, conduzido com excelência em um dos períodos mais desafiadores da história recente da humanidade.

Agradeço a todos os centros de pesquisa e colaboradores do projeto HEPMAB COVID Trial, por viabilizarem a concretização do projeto.

Agradeço à Júlia Tizue Fukushima, que, para além de auxiliar com excelência na análise estatística do presente projeto, também foi uma importante guia na minha jornada de maturação científica através da sua extensa experiência em pesquisa. Por toda a dedicação a mim e a todos os alunos desse grupo de pesquisa, expresso aqui a minha profunda gratidão.

Agradeço à Márcia Cavalcante e à Dra. Stephanie Risk por todo o auxílio durante a jornada da pós-graduação.

Agradeço aos professores da minha banca de qualificação, Prof. Dr. Antônio Augusto, Dra. Isabela Bispo e Dr. Eduardo Osawa, por permitirem o aperfeiçoamento do projeto através de suas sugestões.

Agradeço aos meus amigos Lucas Tokio Kawahara, Letícia Naomi Nakada e Lucas Takeshi Ikeoka, com quem compartilhei grande parte da caminhada da pós-graduação e que se tornaram importantes apoios.

Agradeço à comissão de pós-graduação.

Agradeço ao Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira, por ter possibilitado o programa MD-PhD dentro da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao InCor, instituições nas quais tive o privilégio de trilhar os primeiros e mais importantes passos da minha jornada enquanto médica, em um ambiente cercado de inspirações profissionais e pessoais. Guardo profunda gratidão por essas instituições, que para sempre serão minha casa.

Agradeço também a todos os meus colegas e amigos de caminhada, que tanto me apoiaram e torceram pelo meu sucesso nessa jornada.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por viabilizar a realização do HEPMAB COVID Trial.

Agradeço também especialmente a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo financiamento do presente estudo, o que possibilitou minha dedicação à concretização da presente tese.

*“Onde quer que a arte da medicina seja amada,
haverá também amor pela humanidade”*

Hipócrates

RESUMO

Barros CCS. Análise dos eventos adversos da terapia combinada de heparina e tocilizumabe em pacientes com infecção grave pela COVID-19 [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introdução: a forma grave da COVID-19 é caracterizada por um estado pró-trombótico e de desregulação imune através da tempestade de citocinas, tendo a liberação exacerbada de interleucina 6 caráter central nessa desregulação. Com base na fisiopatologia, foi aventada a hipótese de heparina e tocilizumabe para a COVID-19 grave, porém essas terapêuticas não são isentas de risco. Os eventos hemorrágicos e os infecciosos são as complicações mais associadas com a heparina e com o tocilizumabe respectivamente. **Métodos:** trata-se de uma análise retrospectiva de dados do ensaio clínico randomizado multicêntrico e aberto HEPMAB COVID Trial com o objetivo de identificar fatores preditores de desfechos adversos em 30 dias em pacientes com COVID-19 grave sob anticoagulação profilática ou terapêutica associada ou não com tocilizumabe. No estudo original, 308 pacientes foram randomizados na proporção 1:1 entre 4 grupos: anticoagulação profilática, anticoagulação terapêutica, anticoagulação profilática associada ao tocilizumabe e anticoagulação terapêutica associada ao tocilizumabe. O desfecho primário da presente análise foi a ocorrência de eventos adversos de especial interesse, incluindo choque séptico, hemorragia significativa e trombocitopenia induzida por heparina. Também foi realizada uma análise secundária do composto total de eventos adversos. Foram realizadas análises univariadas e regressão logística múltipla para identificação de fatores preditores. **Resultados:** Dos 308 pacientes, 66 (21,4%) apresentaram eventos adversos de especial interesse e 94 (30,5%) desenvolveram o desfecho composto de eventos adversos. Globalmente, os eventos mais frequentes foram óbito (21,4%), choque séptico (19,5%) e insuficiência renal aguda dialítica (8,1%). Na análise multivariada dos eventos de especial interesse, dislipidemia (OR=5,61; IC95%:1,84-17,08; p=0,002), níveis elevados de dímero D (OR=1,01; IC95%:1,00-1,01; p=0,001), dosagens aumentadas de ferritina (OR=1,00; IC95%:1,00-1,01; p=0,01) e antibioticoterapia à admissão (OR=6,68; IC95%: 2,93-15,21; p=0,002) foram fatores independentes associados à ocorrência de eventos adversos de especial interesse. Em contrapartida, a corticoterapia à admissão (OR=0,30; IC95%:0,12-0,71; p=0,01) esteve relacionada à redução do risco dos eventos adversos. Pacientes com eventos adversos permaneceram internados por mais tempo (10 [6-18] dias vs. 13 [8-28] dias; p = 0,02). **Conclusão:** a frequência de eventos adversos foi significativa entre pacientes com COVID-19 graves tratados com heparina em associação ou não com o tocilizumabe. Dislipidemia, elevação de dímero D e ferritina e antibioticoterapia à admissão foram fatores preditores independentes de eventos adversos, enquanto corticoterapia à admissão associou-se a menor risco. Pacientes com eventos adversos apresentaram tempos de internação mais prolongados. Esses achados podem contribuir para a estratificação de risco, favorecendo a individualização de terapêuticas e melhor manejo clínico dos pacientes.

Palavras-chave: COVID-19. Inibidores de interleucina-6. Heparina. Evento adverso.

ABSTRACT

Barros CCS. Analysis of adverse events associated with combined heparin and tocilizumab therapy in patients with severe COVID-19 infection [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2026.

Introduction: Severe COVID-19 is characterized by a pro-thrombotic state and immune dysregulation marked by a cytokine storm, in which excessive interleukin-6 release plays a central role. Based on this pathophysiology, the use of heparin and tocilizumab for severe COVID-19 was proposed; however, these therapies are not without risk. Hemorrhagic and infectious events are the complications most commonly associated with heparin and tocilizumab, respectively. **Methods:** This is a retrospective analysis of data from the HEPMAB COVID Trial—an open-label, multicenter, randomized clinical trial—conducted to identify predictors of 30-day adverse outcomes in patients with severe COVID-19 receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation, with or without concomitant tocilizumab. In the original study, 308 patients were randomized in a 1:1 ratio into four groups: prophylactic anticoagulation, therapeutic anticoagulation, prophylactic anticoagulation plus tocilizumab, and therapeutic anticoagulation plus tocilizumab. The primary outcome of the present analysis was the occurrence of adverse events of special interest, including septic shock, significant hemorrhage, and heparin-induced thrombocytopenia. A secondary outcome was the composite of all adverse events. Univariate analyses and multiple logistic regression were conducted to identify predictors. **Results:** Of the 308 patients, 66 (21.4%) experienced adverse events of special interest, and 94 (30.5%) experienced the composite adverse event outcome. Overall, the most frequent events were death (21.4%), septic shock (19.5%), and acute kidney injury requiring dialysis (8.1%). In the multivariate analysis of adverse events of special interest, dyslipidemia (OR=5.61; 95% CI: 1.84–17.08; p=0.002), elevated D-dimer levels (OR=1.01; 95% CI: 1.00–1.01; p=0.001), increased ferritin levels (OR=1.00; 95% CI: 1.00–1.01; p=0.01), and antibiotic use at admission (OR=6.68; 95% CI: 2.93–15.21; p=0.002) were independent factors associated with the occurrence of adverse events of special interest. Conversely, corticosteroid therapy at admission (OR=0.30; 95% CI: 0.12–0.71; p=0.01) was associated with a reduced risk of adverse events. Patients with adverse events had longer hospital stays (10 [6–18] days vs. 13 [8–28] days; p=0.02). **Conclusion:** The frequency of adverse events was considerable among patients with severe COVID-19 treated with heparin, whether or not combined with tocilizumab. Dyslipidemia, elevated D-dimer and ferritin levels, and antibiotic therapy at admission were independent predictors of adverse events, whereas corticosteroid therapy at admission was associated with a lower risk. Patients who experienced adverse events had longer hospital stays. These findings may facilitate risk stratification, enabling tailored therapeutic approaches and improved patient management.

Keywords: COVID-19. Interleukin-6 inhibitors. Heparin. Adverse event.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Incidência semanal de COVID-19 reportada à Organização Mundial de Saúde (OMS).....	24
Figura 2 - Mortalidade semanal de COVID-19 reportada à OMS	25
Figura 3 - Incidência cumulativa de COVID-19 reportada à OMS	25
Figura 4 - Estruturas proteicas do SARS-CoV 2.....	27
Figura 5 - Interação vírus-hospedeiro e ciclo viral	28
Figura 6 - Mecanismos fisiopatológicos da COVID-19	31
Figura 7 - Evidências de trombose e microangiopatia pulmonar em autópsias de pacientes com COVID-19.....	33
Figura 8 - Tempestade de citocinas desencadeada pelo SARS-CoV 2.....	35
Figura 9 - Vias de sinalização da interleucina 6	36
Figura 10 - Dano alveolar difuso na autópsia de pacientes com COVID-19.....	38
Figura 11 - Cascata de coagulação e mecanismo de ação das heparinas	39
Figura 12 - Mecanismo de ação do tocilizumabe	47
Figura 13 - Intervenções do estudo HEPMAB-COVID Trial.....	60
Figura 14 - Fluxograma do estudo.....	68

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Ensaios clínicos randomizados em anticoagulação para COVID-19	41
Quadro 2 - Ensaios clínicos randomizados sobre tocilizumabe na COVID-19	49
Quadro 3 - Centros hospitalares participantes do estudo.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência de eventos adversos de especial interesse	69
Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos grupos com e sem eventos adversos de especial interesse	70
Tabela 3 - Sintomas à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse.....	71
Tabela 4 - Sinais vitais à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse	72
Tabela 5 - Necessidade de suporte respiratório à admissão, no D3 e no D7 segundo ocorrência de evento adverso de especial interesse.....	72
Tabela 6 - Modalidade do suporte respiratório ao longo do estudo entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse	73
Tabela 7 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse.....	73
Tabela 8 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D3 entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse.....	74
Tabela 9 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D7 entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse.....	74
Tabela 10 - Proporção de pacientes com dosagem de biomarcadores inflamatórios e cardíacos entre pacientes com e sem eventos adversos de especial interesse.....	75
Tabela 11 - Regressão logística de fatores associados com eventos adversos de especial interesse	76
Tabela 12 - Desfechos clínicos entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse	76
Tabela 13 - Incidência de eventos adversos.....	78
Tabela 14 - Incidência de eventos adversos segundo grupo de intervenção.....	79
Tabela 15 - Características demográficas e clínicas da amostra entre grupos com e sem eventos adversos	81
Tabela 16 - Sintomas à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos	82
Tabela 17 - Sinais vitais à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos.....	83
Tabela 18 - Necessidade de suporte respiratório à admissão, no D3 e no D7 segundo ocorrência de evento adverso composto.....	83

Tabela 19 - Modalidade do suporte respiratório ao longo do estudo segundo ocorrência de evento adverso composto	84
Tabela 20 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos	84
Tabela 21 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D3 entre grupos com e sem eventos adversos	85
Tabela 22 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D7 entre grupos com e sem eventos adversos	86
Tabela 23 - Proporção de pacientes com dosagem de biomarcadores inflamatórios e cardíacos	86
Tabela 24 - Regressão logística de fatores associados com eventos adversos	87
Tabela 25 - Desfechos clínicos entre grupos com e sem eventos adversos.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	- Anticoagulação
ACP	- Anticoagulação profilática
ACT	- Anticoagulação terapêutica
ARO	- <i>Academic Research Organization</i>
AVC	- Acidente vascular cerebral
BRA	- Bloqueador do receptor de angiotensina
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONEP	- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA-2	- Angiotensina 2
FAPESP	- Fundação de Amparo e Apoio à Pesquisa
gp130	- Glicoproteína 130
HBPM	- Heparina de baixo peso molecular
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIT	- Trombocitopenia induzida por heparina
HNF	- Heparina não fracionada
HR	- <i>Hazard ratio</i>
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
iECA	- Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IFN- γ	- Interferon- γ
IIQ	- Intervalo interquartilico
IL-1	- Interleucina-1
IL-12	- Interleucina-12
IL-1 β	- Interleucina-1 β
IL-6	- Interleucina-6
IL-6R	- Receptor de interleucina 6
IL-8	- Interleucina-8
InCor	- Instituto do Coração
JAK	- Transdução da Janus-quinase
MHC	- Complexos de histocompatibilidade

MIP-1 α	- Proteína inflamatória de macrófagos 1 α
MIP-1 β	- Proteína inflamatória de macrófagos 1 β
NT-proBNP	- N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OR	- <i>Odds ratio</i>
p	- Valor de p (significância estatística)
RNA	- Ácido Ribonucleico (<i>Ribonucleic Acid</i>)
SC	- Subcutâneo;
SDRA	- Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
STAT3	- Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TCZ	- Tocilizumabe
TNF- α	- Fator de necrose tumoral- α
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VEGF	- Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	22
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	22
3	REVISÃO DA LITERATURA	23
3.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DA COVID-19	24
3.2	ESTRUTURA DO SARS-COV-2-	26
3.3	FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19	28
3.3.1	Distúrbios de coagulação na COVID-19 grave	32
3.3.2	Tempestade de citocinas na COVID-19 grave	34
3.4	ANTICOAGULAÇÃO E IMUNOMODULAÇÃO NA COVID-19 GRAVE	38
3.4.1	Heparina e COVID-19	39
3.4.2	Tocilizumabe e COVID-19	46
3.5	EVENTOS ADVERSOS DA HEPARINA E DO TOCILIZUMABE	52
4	MÉTODOS	55
4.1	DESENHO DO ESTUDO	56
4.2	PARTICIPANTES E CENÁRIOS	56
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	57
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	57
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	58
4.6	RANDOMIZAÇÃO	59
4.7	INTERVENÇÕES DO ESTUDO	59
4.8	DESFECHOS	61
4.8.1	Desfecho primário	61
4.8.2	Desfechos secundários	61
4.9	DEFINIÇÕES DOS DESFECHOS	62
4.9.1	Evento adverso composto	62
4.9.2	Evento adverso composto de especial interesse	62
4.9.3	Disfunções orgânicas	63
4.9.4	Distúrbios hematológicos	63
4.9.5	Complicações cardiovasculares	64
4.9.6	Complicações respiratórias	64
4.9.7	Complicações neurológicas	64
4.9.8	Reações de hipersensibilidade	65
4.10	CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA	65
4.11	FINANCIAMENTO DO ESTUDO	66
5	RESULTADOS	67
5.1	DESFECHO PRIMÁRIO	69
5.2	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	77

6	DISCUSSÃO	89
7	CONCLUSÕES	95
	REFERÊNCIAS	98
	ANEXOS	115

1 INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, os primeiros casos de pneumonia causados pelo SARS-CoV-2 foram identificados em Wuhan, na China. Em virtude da alta transmissibilidade, a infecção pelo coronavírus 2 se disseminou globalmente e, em apenas 3 meses da identificação do primeiro caso, 118 mil casos já haviam sido detectados¹. Apesar da relativa baixa morbimortalidade, a COVID-19 rapidamente tornou-se um problema de saúde pública em virtude da sobrecarga dos sistemas de saúde e, apesar de finalizado o estado de emergência pela Organização Mundial da Saúde², o manejo de casos graves da doença permanece desafiador.

A COVID-19 é uma doença de caráter espectral e transmitida especialmente através de gotículas e aerossóis. Na maior parte dos pacientes, a doença se manifesta de forma oligossintomática, porém, em uma minoria, a doença se expressa de forma grave, podendo evoluir para disfunção orgânica, insuficiência respiratória e óbito³. A principal causa de mortalidade entre os pacientes com COVID-19 grave é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)^{4,5}.

O espectro grave da doença é caracterizado por um estado pró-trombótico e de resposta imune exacerbada. O estado pró-trombótico baseia-se na maior produção e exposição do fator tecidual e ativação das células endoteliais, ocasionando aumento da produção e adesão plaquetária e impulsão da cascata de coagulação⁶. A hiperativação imunológica resulta do fenômeno de “Tempestade de citocinas”, caracterizado pela liberação desregulada de citocinas⁷. Isso resulta em resposta inflamatória exacerbada, aumentando a permeabilidade vascular e dano tecidual. Estudos de biópsia corroboram com a fisiopatologia proposta da COVID-19 grave, através dos quais foram constatadas formação de trombos na microcirculação pulmonar e edema alveolar, formação de membranas hialinas e fibrose no parênquima pulmonar^{8,9}.

Baseado nos conhecimentos fisiopatológicos da COVID-19 grave, foi aventado o manejo através da imunomodulação e da anticoagulação com heparina. O tocilizumabe foi o imunomodulador de escolha em virtude do caráter central da interleucina 6 na tempestade de citocinas da COVID-19, com forte associação entre níveis séricos da citocina e pior prognóstico¹⁰⁻¹⁴.

Estudos prévios tiveram resultados heterogêneos quanto a essas modalidades terapêuticas. Porém, metanálises mais recentes reportaram benefício a curto prazo da anticoagulação terapêutica¹⁵ e do tocilizumabe¹⁶ em pacientes hospitalizados.

Entretanto, essas medicações não são isentas de riscos. O principal evento adverso relacionado às heparinas são as complicações hemorrágicas¹⁷ e, entre os eventos não hemorrágicos, a trombocitopenia induzida por heparina (HIT) tem especial relevância¹⁸. Os principais eventos adversos relacionados ao tocilizumabe são as complicações infecciosas^{19,20}. Adicionalmente, os antagonistas de interleucina 6 estão relacionados a perfurações gastrointestinais, reações de hipersensibilidade, eventos cardíacos, neoplasias e alterações laboratoriais, como aumento de transaminases e de colesterol^{19,20}.

Tendo em vista a complexidade desses pacientes, é de fundamental relevância a avaliação de segurança de terapias anticoagulantes e de imunomodulação para a COVID-19 grave. Identificar fatores preditores de eventos adversos graves é essencial para reconhecer os pacientes sob maior risco de complicações e, dessa forma, individualizar a conduta, evitando que perfis com maior risco de complicações sejam expostos a terapias potencialmente prejudiciais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Identificar fatores preditores Fde desfecho combinado de eventos adversos de especial interesse, incluindo apenas choque séptico, hemorragia significativa e trombocitopenia induzida por heparina, em pacientes com COVID-19 grave sob terapia de anticoagulação terapêutica ou profilática com heparina associada ou não com tocilizumabe em 30 dias.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Identificar fatores preditores de desfecho combinado de eventos adversos totais, incluindo óbito, disfunções orgânicas, eventos hematológicos, eventos cardiovasculares, eventos respiratórios, eventos neurológicos e reações de hipersensibilidade, nesses pacientes em 30 dias.
- b) Avaliar o impacto do desfecho combinado de eventos adversos e do desfecho combinado de eventos adversos de especial interesse nos seguintes desfechos:
 - Tempo de internação hospitalar
 - Tempo de internação em UTI
 - Duração das drogas vasoativas

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DA COVID-19

No final de dezembro de 2019, um surto de pneumonia de etiologia desconhecida foi identificado em Wuhan, na China. Em apenas 3 meses do primeiro caso identificado, a infecção pelo SARS-CoV-2 foi reconhecida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde, após totalizar mais de 118 mil casos globalmente¹. A fim de evitar um colapso do sistema de saúde, medidas de quarentena foram implementadas, causando grande impacto socioeconômico. As curvas de incidência da infecção pelo coronavírus, ilustrada na Figura 1²¹, e de mortalidade por COVID-19 semanal, ilustrada na Figura 2²¹ apresentou grandes picos no início de 2022 e 2023, porém fatores como a vacinação em larga escala reduziu consideravelmente a incidência e a mortalidade da doença globalmente, atenuando a sobrecarga dos serviços de saúde e possibilitando o fim do estado de emergência de saúde pública em maio de 2023².

Figura 1 - Incidência semanal de COVID-19 reportada à Organização Mundial de Saúde (OMS)

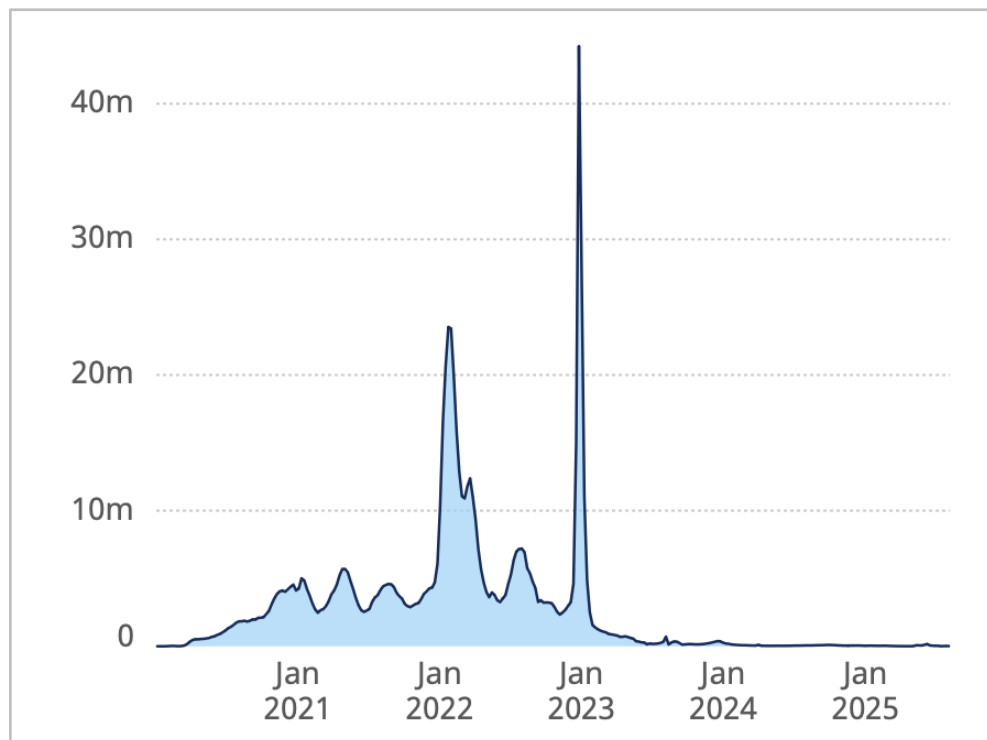
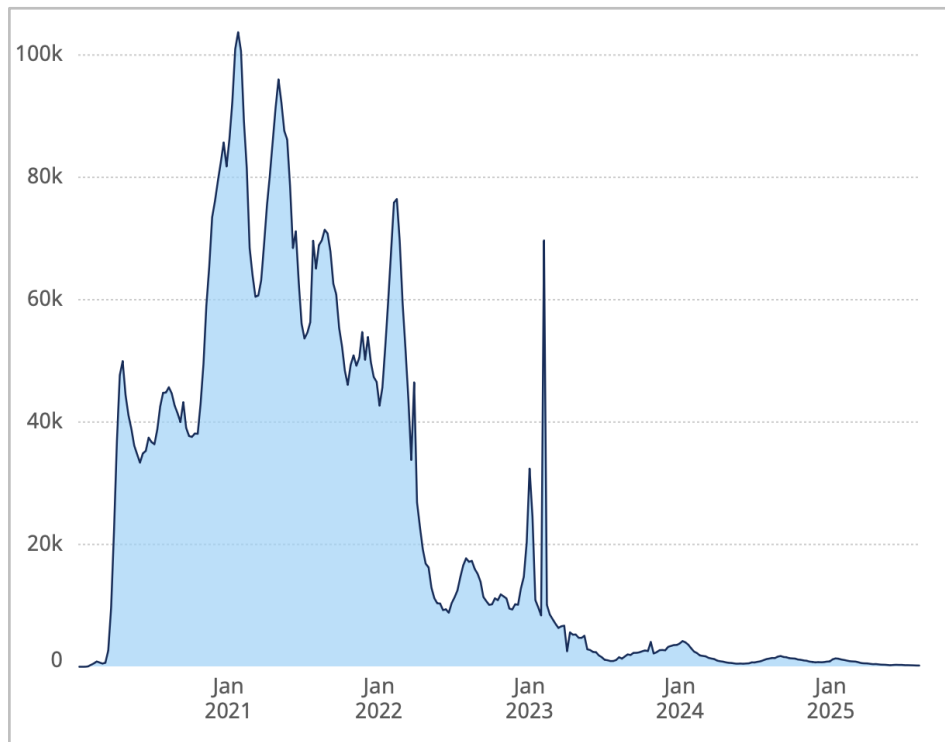
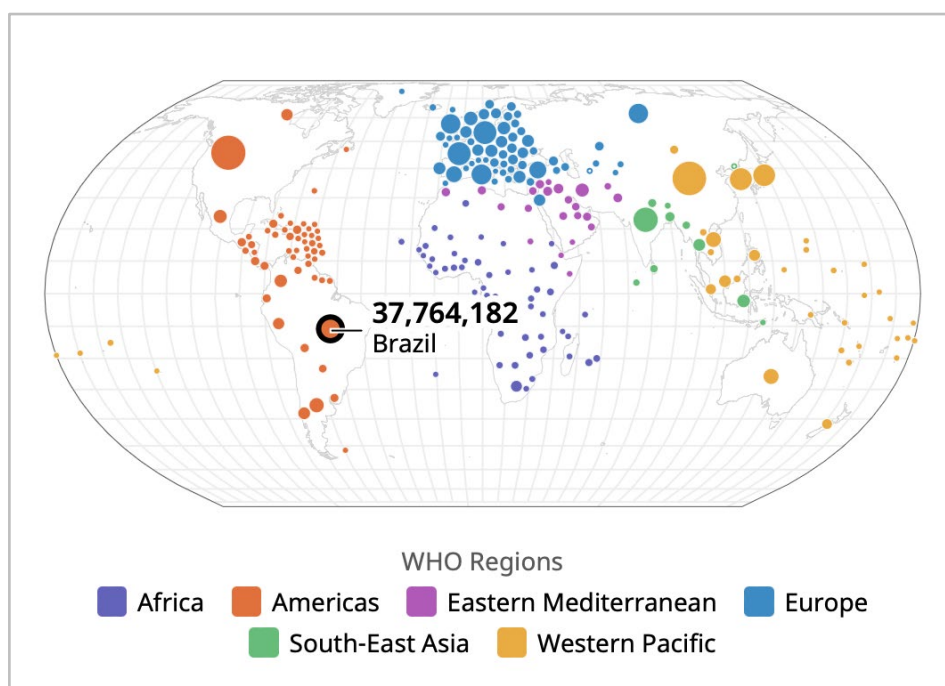


Figura 2 - Mortalidade semanal de COVID-19 reportada à OMS

Até agosto de 2025, a incidência cumulativa foi de aproximadamente 778 milhões de casos e 7 milhões de óbitos globalmente, distribuídos assim como ilustrado no mapa da Figura 3²². Embora o panorama global da COVID-19 tenha apresentado avanços significativos, o manejo da doença ainda representa um desafio.

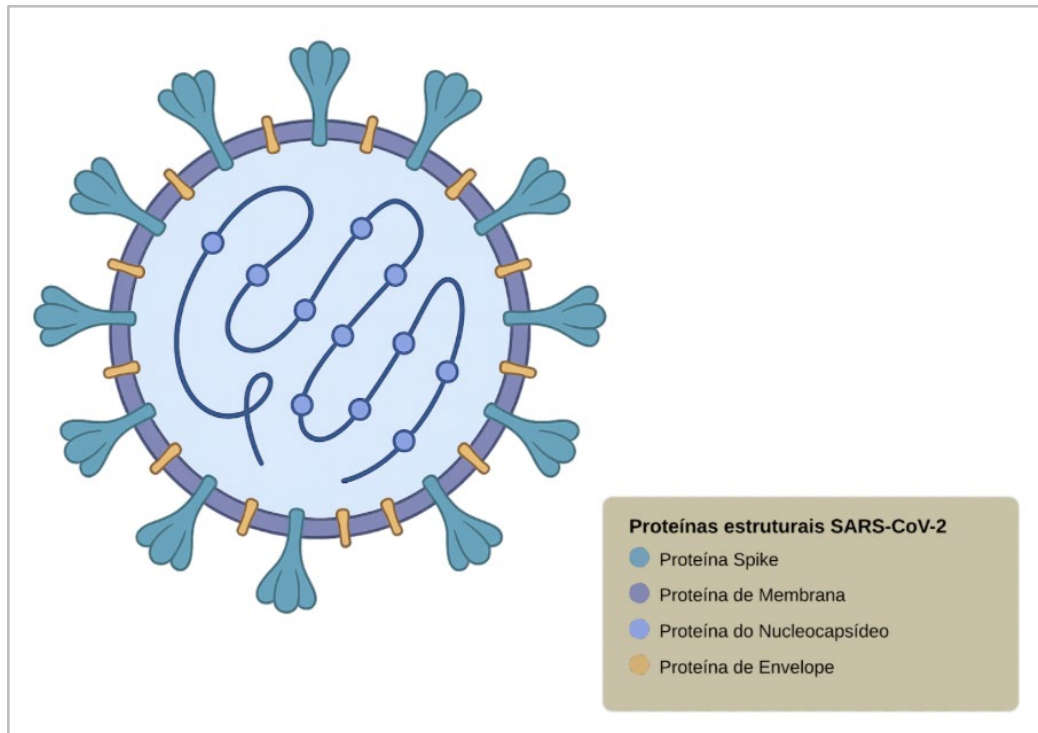
Figura 3 - Incidência cumulativa de COVID-19 reportada à OMS

3.2 ESTRUTURA DO SARS-COV-2-

O SARS-CoV-2 pertence à ordem *nidovirales*, família *coronaviridae* e à subfamília *orthocoronavirinae*²³. Os vírus da subfamília *orthocoronaviridae* apresentam ampla semelhança de arquitetura genômica entre si, composta por Ácido Ribonucleico (*Ribonucleic Acid* – RNA) fita simples de polaridade positiva não segmentada com aproximadamente 29,9 kb^{24,25}. Essa subfamília é composta pelos gêneros alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus e deltacoronavirus.

Além do SARS-CoV-2, o gênero betacoronavirus é composto por outros agentes virais de grande notoriedade: o SARS-CoV, responsável pela epidemia da Síndrome Respiratória Aguda Grave de 2002^{26,27}, com estimativas de 8422 casos, 916 óbitos e 11% de letalidade aproximadamente; e o MERS-CoV, responsável pela epidemia da Síndrome Respiratória do Oriente Médio de 2012²⁸, marcada por uma menor incidência, porém com letalidade estimada de 35%. Diferentemente do SARS-CoV-2, as epidemias causadas pelos primeiros betacoronavirus foram efetivamente contidas, sem atingir escalas pandêmicas, e uma das principais hipóteses para a maior transmissibilidade do novo coronavírus reside na maior afinidade da proteína Spike ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2, fundamental durante a interação do agente viral com as células hospedeiras^{29,30}.

O vírus é composto essencialmente por 4 principais proteínas, assim como ilustrado na Figura 4.

Figura 4 - Estruturas proteicas do SARS-CoV 2

Fonte: adaptado de King, Kosinski-Collins e Sundberg³¹.

- Proteína Spike: glicoproteína trimérica, cujos monômeros são composta por 2 principais subunidades: as subunidades S1 e S2. A subunidade S1 possui o sítio de ligação com a enzima conversora de angiotensina 2 expressas nos tecidos epiteliais de diferentes sistemas. A subunidade S2 é fundamental para o processo de fusão de membranas, permitindo a entrada viral na célula hospedeira^{32,33};
- Proteína de membrana: responsável pela estabilidade estrutural do vírus e pela sustentação das proteínas de envelope;
- Proteína do envelope: proteína fundamental no processo de replicação viral, principalmente das fases de montagem e liberação ao meio extracelular;
- Proteína do nucleocapsídeo: apresenta forte interação com o material genômico viral, com relevância no ciclo viral nas fases de transcrição e replicação viral²⁴.

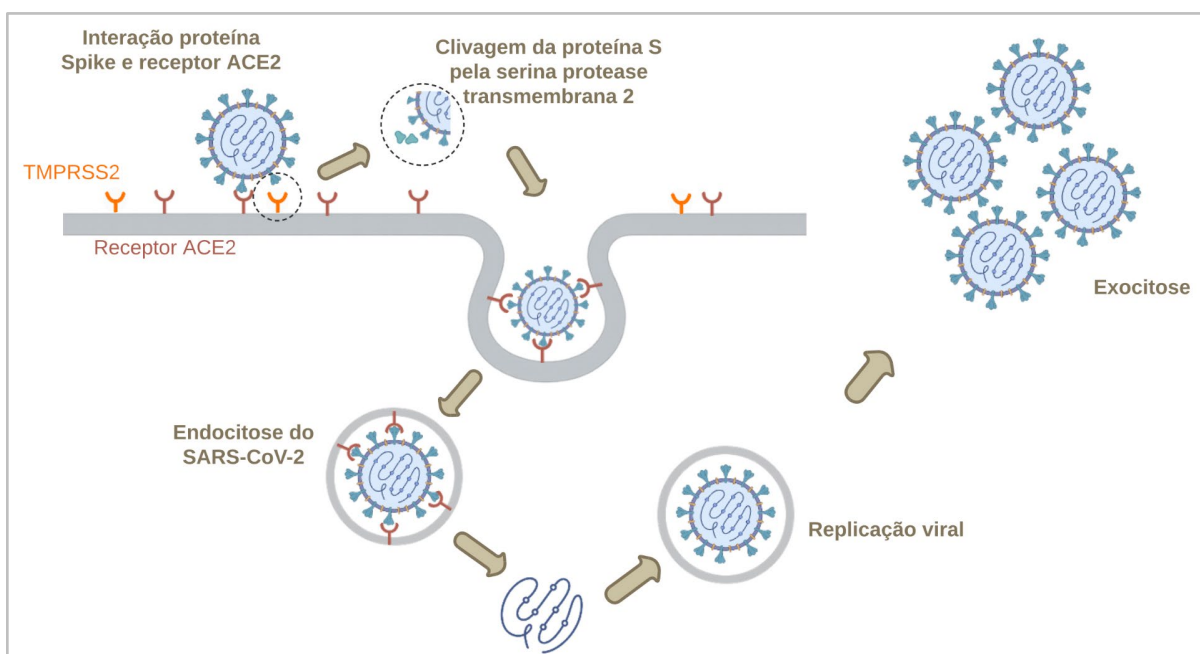
Sob microscopia eletrônica, há uma semelhança ao formato de “Coroa” em virtude das projeções das proteínas Spikes, o que motivou a nomenclatura de Coronavírus. Estudos de sequenciamento de aminoácidos das subunidades S1 e S2 da proteína Spike demonstram alta semelhança estrutural com a proteína Spikes do primeiro coronavírus, o que fortalece a teoria de ancestralidade comum³⁴.

3.3 FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19

A transmissão da COVID-19 ocorre principalmente através de gotículas e aerossóis. Inicialmente, a interação entre o agente viral e o hospedeiro ocorre através da interação entre a proteína de superfície Spike e o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), especialmente expressas nos pneumócitos tipo II^{29,30}. Esses receptores não estão restritos às células epiteliais do trato respiratório. Os órgãos com alta expressão do receptor de ECA-2 apresentam maior susceptibilidade à infecção pela COVID-19, tais como coração, íleo, esôfago, rim, bexiga e em células endoteliais³⁵.

Essa interação inicial com o receptor de ECA-2 ativa a clivagem da proteína Spike pela enzima protease serina transmembrana, permitindo a exposição de domínios de fusão presentes na subunidade S2 da proteína Spike. Através da fusão viral com a membrana da célula hospedeira, ocorre liberação do RNA viral no interior da célula, permitindo continuidade ao ciclo de replicação viral, assim como ilustrada na Figura 5^{33,36}.

Figura 5 - Interação vírus-hospedeiro e ciclo viral



O ciclo de infecção do SARS-CoV-2 inicia-se com o reconhecimento e a ligação da proteína Spike ao receptor ACE2 na membrana celular, seguida de clivagem do Spike pela protease TMPRSS2 e internalização viral por endocitose; no interior do endossomo, o RNA viral é liberado, traduzido e replicado, gerando novas partículas que se recombinaem e amadurecem antes de ser liberadas da célula por exocitose, permitindo a propagação da infecção.

Fonte: adaptado de King; Kosinski-Collins; Sundberg³¹

Em fases iniciais da infecção viral, ocorre o recrutamento de células da imunidade inata, envolvendo principalmente os monócitos, os neutrófilos e as células dendríticas. Existe associação entre o endotélio ativado com a regulação positiva de VCAM-1 e outras moléculas de adesão que medeiam a fixação leucocitária e migração transendotelial³⁷. O recrutamento da imunidade celular resulta na liberação de citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-8 (IL-8), interleucina-12 (IL-12) e interferon- γ (IFN- γ)^{38,39}.

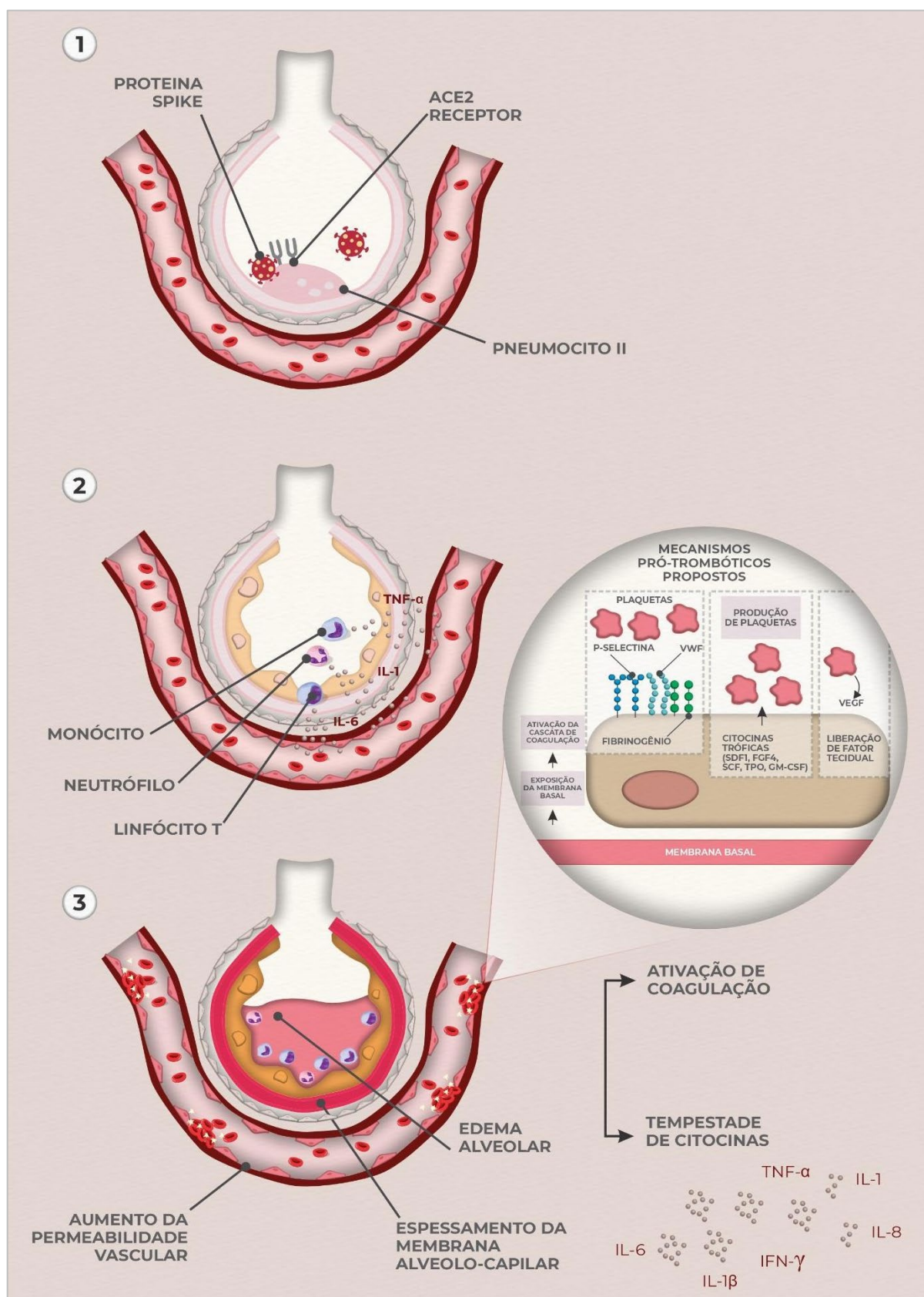
Posteriormente, os antígenos virais são apresentados através dos complexos de histocompatibilidade (MHC) I pelas células epiteliais infectadas e pelo MHC II pelas células apresentadoras de antígenos. Em seguida, ocorre ativação do sistema imune adaptativo, com predomínio da resposta mediada pelos linfócitos T CD 4+ e T CD8+. Em pacientes com COVID-19, graus de disfunção linfocitária estão relacionados com maior severidade da doença^{40,41}. Em pacientes com infecção ativa, os níveis de linfócitos T CD+ demonstraram-se estatisticamente reduzidos¹¹ e, entre as células sobreviventes, há uma espécie de “exaustão funcional”, sugerindo um mecanismo de escape do sistema imune em fases iniciais da infecção pelo SARS-CoV-2⁴⁰⁻⁴². O padrão oposto é verificado em pacientes em recuperação da COVID-19, nos quais os níveis progressivamente reduzidos de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-10 e TNF- α se correlacionam com o aumento quantitativo de linfócitos T CD4+ e T CD8+ circulantes⁴⁰.

A resposta humoral, através da diferenciação de plasmócitos e células B de memória, também tem papel fundamental. A resposta ocorre em duas fases: fase extrafolicular, na qual há ativação de linfócitos B e diferenciação em plasmócitos de curta vida, que secretam preferencialmente imunoglobulinas IgM, mas também podem produzir IgG e IgA; Fase do centro germinativo, na qual há formação de plasmócitos de vida longa com alta afinidade estabelecidas na medula óssea⁴³. A principal proteína alvo dos anticorpos é a proteína Spikes.

Na maioria dos pacientes, a infecção pelo SARS-CoV-2 se restringe a sintomas leves e inespecíficos, como febre, tosse seca, fadiga, odinofagia, anosmia e sintomas gastrointestinais leves, devido a contenção da replicação viral pelo sistema imune inato. Porém, nos casos em que não há limitação viral adequada, a COVID-19 pode progredir para formas mais graves, incluindo disfunções orgânicas, quadros graves de insuficiência respiratória e óbito^{3,33}.

Nas fases tardias, a COVID-19 caracteriza-se por um aumento da permeabilidade vascular, assim como ilustrado na Figura 6. Esse fenômeno é resultado da interação de diferentes fatores, entre eles: I. disfunção, lise e apoptose das células endoteliais pulmonares; II. redução da atividade da enzima conversora de ECA-2, ocasionando indiretamente um angioedema pulmonar via bradicina; III. dano tecidual secundário ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pelos neutrófilos ativados; IV. aumento na contratilidade das células endoteliais mediada por citocinas e moléculas vasoativas inflamatórias, amplificando o espaço entre junções endoteliais; e V. ativação da enzima glicuronidase pelas citocinas IL-1 β e TNF, resultando em aumento de ácido hialurônico e da retenção de fluidos intersticiais⁶. Estudos de biópsia demonstraram espessamento da barreira alvéolo-capilar, com endotelite, edema alveolar e infiltrado de células inflamatórias^{8,44,45}, corroborando com essas hipóteses.

Figura 6 - Mecanismos fisiopatológicos da COVID-19



Abreviaturas: IL-6: interleucina 6; IL-6R: receptor de interleucina 6; gp130: glicoproteína 130; JAK: via janus kinase; STAT3: transdutor de sinal e ativador de transcrição 3.

Fonte: adaptado de Teuwen et al.⁶.

Somado ao aumento da permeabilidade vascular, a COVID-19 grave está relacionada a um estado pró-trombótico e uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, que, ao recrutar células imunes para os tecidos, promove dano local e sistêmico. A interação desses fatores leva à destruição do parênquima pulmonar, formação de edema alveolar, progressão para SDRA e falência de múltiplos órgãos, com possível evolução a óbito. A SDRA é a principal causa de mortalidade das formas graves da doença^{4,5}.

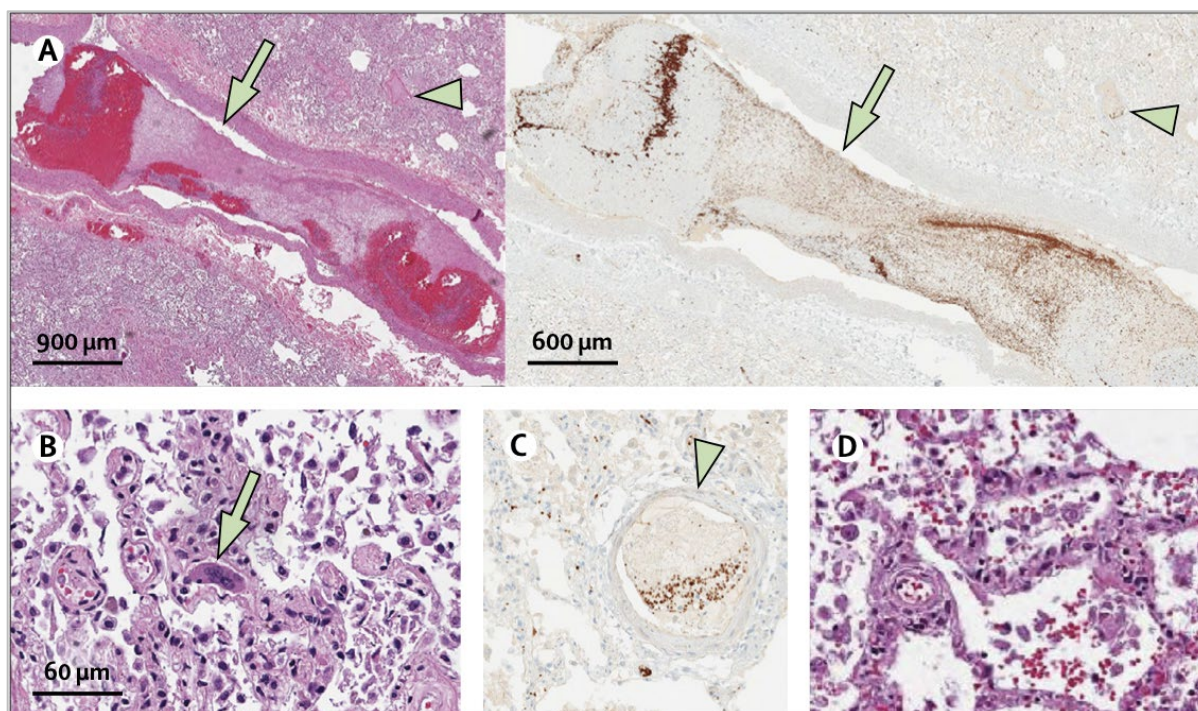
3.3.1 Distúrbios de coagulação na COVID-19 grave

Um dos pilares fisiopatológicos da COVID-19 grave são os distúrbios de coagulação. Tang et al.⁴⁶ relataram associação significativa entre mortalidade e alterações nos parâmetros de coagulação, envolvendo níveis elevados de D-dímero e alargamento de tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada entre os não sobreviventes. Em sua amostra, 71% dos pacientes que foram a óbito apresentavam critérios diagnósticos de coagulação intravascular disseminada, contrastando com a proporção de 0,6% entre os sobreviventes.

A coagulopatia na COVID-19 está associada com diferentes mecanismos ativadores da via de coagulação. Há dano à integridade vascular secundário à endotelite, com exposição de fator tecidual da membrana basal. A produção de fator tecidual é adicionalmente potencializada pelo Fator de Crescimento Endotelial Vascular liberado pelas plaquetas^{47,48}. A exposição do fator tecidual impulsiona a cascata de coagulação⁴⁹. Além disso, células endoteliais ativadas liberam citocinas tróficas amplificadoras da produção plaquetária e aumentam a expressão de P-selectina e fator de Von Willebrand, que ocasiona adesão plaquetária⁴⁹.

Esses dados são compatíveis com os achados de autópsia descritos por Fox et al.⁸, demonstrados na Figura 7. Em uma série de 10 autópsias realizadas em americanos afrodescendentes cuja mortalidade foi atribuída à COVID-19, evidenciou-se trombose e microangiopatia em capilares e pequenos vasos pulmonares, associadas à hemorragia alveolar. Em sua amostra, os trombos eram ricos em plaquetas e fibrina, com achado de agregados linfocitários próximo aos vasos trombosados, sugerindo possível mecanismo inflamatório como base da trombogênese na COVID-19 grave.

Figura 7 - Evidências de trombose e microangiopatia pulmonar em autópsias de pacientes com COVID-19



(A) trombo em pequena artéria pulmonar (seta verde) e pequeno trombo em vênula pulmonar adjacente (cabeça de seta verde) com coloração H&E à esquerda e imuno-histoquímica para CD61 destacando plaquetas nos trombos à direita (B) megacariócitos presentes nos pequenos vasos e capilares alveolares (seta verde) (C) Imuno-histoquímica para CD61 evidenciando fibrina adicional e trombo plaquetário em um pequeno vaso, com megacariócito corado abaixo (cabeça de seta verde) (D) pequenos agregados de linfócitos perivasculares. Observaram-se ainda pequenos aglomerados linfocitários ao redor das vias aéreas, positivos para CD4, com apenas células CD8 dispersas.

Fonte: Fox et al.⁸.

Achados de Wichmann et al.⁹ adicionam informações relevantes acerca da coagulopatia na COVID grave. Através da sua série de 12 autópsias, foi evidenciado uma incidência alta de trombose venosa profunda, além de incidência considerável de tromboembolismo pulmonar em aproximadamente um terço dos pacientes, nos quais não se havia suspeita clinicamente de TEP ou TVP previamente aos estudos de autópsia. Wichmann et al.⁹ também descreveram a formação de microtrombos na vasculatura pulmonar, convergindo com os achados descritos por Fox et al.⁸.

Na coorte de Knight et al.⁵⁰, que incluiu 48 milhões pacientes com COVID-19 na Inglaterra e nos Países de Gales, foi reportado um aumento de incidência de tromboes arteriais (HR ajustado 21,7; IC95% 21 a 22,4) e venosas (HR 33,2; IC95% 31,3 a 35,2), especialmente na primeira semana de doença. No total, 260.279 primeiras tromboes arteriais e 59.421 primeiros eventos tromboembólicos foram registrados em 41,6 milhões de anos-pessoa de acompanhamento. As incidências permaneceram elevadas mesmo após 49 semanas de diagnóstico da COVID-19.

3.3.2 Tempestade de citocinas na COVID-19 grave

O sistema imune é fundamental para a contenção viral, primeiramente reconhecendo o patógeno, posteriormente ativando resposta inflamatória e, por fim, inibindo a continuidade da resposta inflamatória. As citocinas são moléculas solúveis que desempenham papel de articulação do sistema imune internamente e da interação deste com os demais sistemas⁵¹, tendo a capacidade de direcionar, amplificar e inibir a resposta imune^{7,52}. Apesar do seu papel de regulação fundamental, a produção exarcebada dessas moléculas pode causar uma resposta imune desproporcional que, ao invés de proteger, causa dano tecidual e disfunção orgânica.

A hiperativação imune pode ocorrer como consequência de diferentes mecanismos, entre eles: resposta imune iniciada inadequadamente na ausência de patógenos; amplitude de resposta inapropriada e ineficaz; ou falha em inibir a resposta inflamatória e retornar à homeostase. Do ponto de vista molecular, as hipóteses que medeiam essa ativação exarcebada incluem os seguintes mecanismos: (1) ativação do inflamassoma NLRP3 (domínio de ligação a nucleotídeos, família rica em leucina, domínio contendo pirina-3), resultando em liberação de fragmentos da gasdermina D que formam poros na membrana plasmática, desencadeando piroptose celular, que é um fenômeno altamente imunogênico^{53,54}; (2) ativação da imunidade celular inata e adaptativa com liberação de citocinas inflamatórias pelos neutrófilos, macrófagos e células dendríticas inicialmente e, posteriormente, pelos linfócitos T CD4+ e T CD8+³⁸; (3) formação de Imunoglobulinas IgG com sítios de ligação à proteína Spike, que, ao formarem o complexo com vírus-IgG anti-Spike, promovem ativação de monócitos e macrófagos³⁸. Consequentemente, ocorre liberação exarcebada de quimiocinas e citocinas, tanto inflamatórias como anti-inflamatórias, assim como ilustrado na Figura 8.

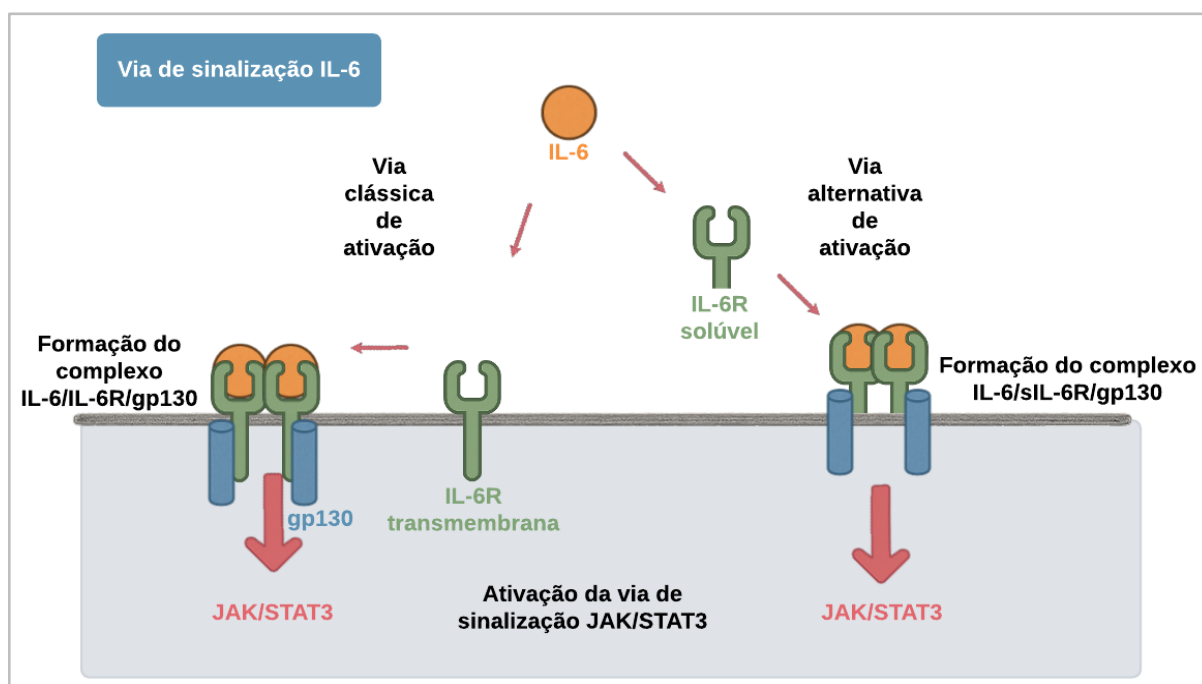
Figura 8 - Tempestade de citocinas desencadeada pelo SARS-CoV 2

Em estudos preliminares publicados em fevereiro de 2020, a concentração sérica de IL-1 β , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, fator de crescimento de fibroblastos, fator estimulador de colônias de granulócitos, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, IFN- γ , proteína inflamatória de macrófagos 1 α (MIP-1 α), proteína inflamatória de macrófagos 1 β (MIP-1 β), TNF- α e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)¹² à admissão hospitalar de pacientes com COVID-19 mostrou-se estatisticamente superior às concentrações em adultos saudáveis.

Dentre as citocinas, a interleucina 6 possui especial relevância na tempestade de citocinas^{10,52}. Concentrações séricas aumentadas de IL-6 à admissão foram associadas a pior prognóstico^{11,12,42}, maior necessidade de ventilação mecânica e mortalidade^{13,14}.

A sua sinalização é feita através do receptor de interleucina 6, que se encontra principalmente ligado à membrana ou em sua forma solúvel. A sinalização deflagrada pelo receptor de interleucina 6 ocorre através da interação com a proteína transmembrana gp130, que resulta na ativação da via de transdução da Janus-quinase (JAK) e transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3)⁵⁵, assim como ilustrado na Figura 9.

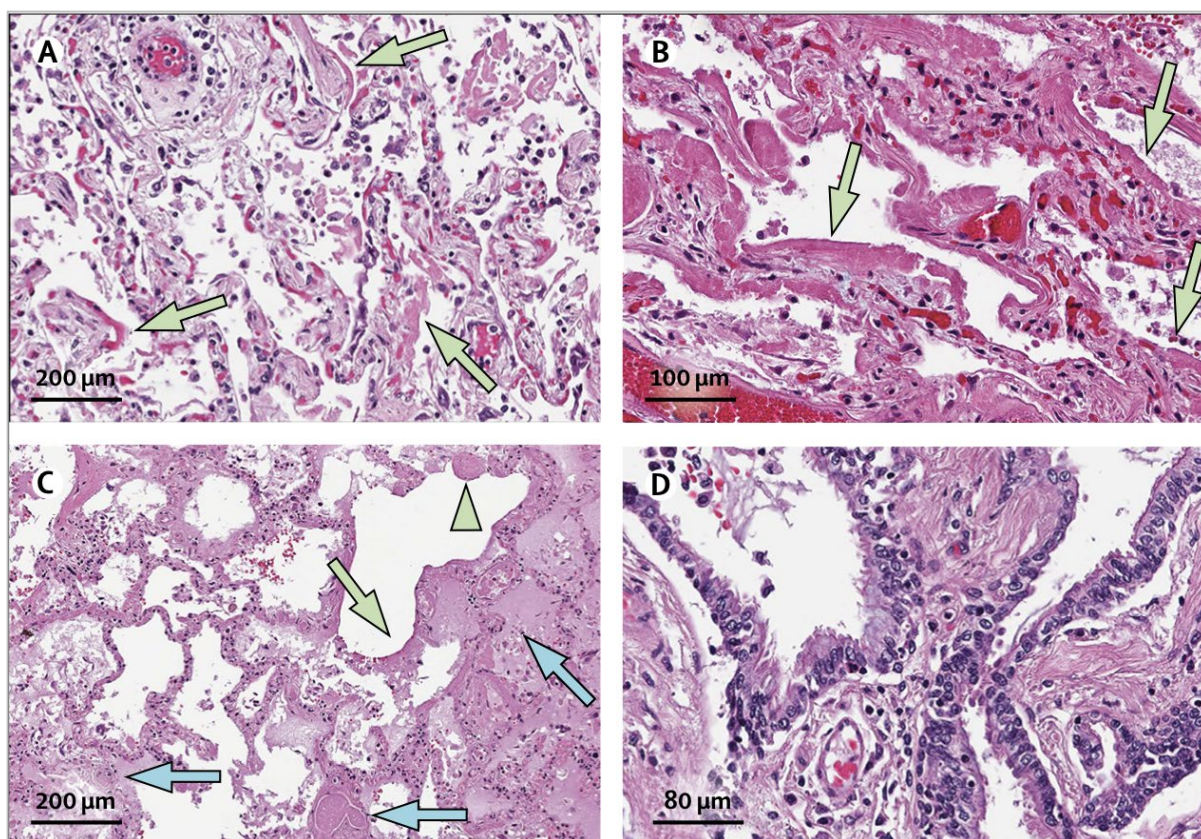
Figura 9 - Vias de sinalização da interleucina 6



Abreviaturas: IL-6: interleucina 6; IL-6R: receptor de interleucina 6; gp130: glicoproteína 130; JAK: via janus quinase; STAT3: transdutor de sinal e ativador de transcrição 3.

Fonte: adaptado de Woo et al.⁵⁶.

Em estados normais de ativação imune, a interleucina 6 deflagra atividade inflamatória principalmente em hepatócitos, monócitos e linfócitos, que são as principais células que possuem receptor de interleucina 6 ligado à membrana⁵⁵. Quando há um aumento de IL-6 circulante, há maior interação dessa citocina com a forma solúvel do seu receptor. Isso resulta na capacidade de ativar células basalmente não responsivas à citocina por não possuírem o receptor de interleucina 6 ligado à membrana, como as células endoteliais^{7,52,55}, amplificando a resposta inflamatória. Durante a fase aguda da inflamação, a interleucina 6 estimula a produção de proteínas de fase aguda (proteína C reativa, hepcidina, trombopoetina, fibrinogênio e componente C3 do sistema de complemento) pelos hepatócitos⁵⁷ e modula o balanço entre linfócitos T reguladores e T auxiliares do tipo 17 (Th17), favorecendo o eixo inflamatório⁵⁸. Adicionalmente, a IL-6 aumenta a permeabilidade vascular, induz a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e amplifica a produção de fatores de coagulação, corroborando ao estado pró-trombótico⁵⁹. Isso resulta em extravasamento de líquidos para o espaço intersticial e dano tecidual. A Figura 10 demonstra achados de biópsia de pacientes com COVID-19 grave, sugestivos de lesão tecidual secundária ao processo inflamatório grave e progressivo característico da SDRA.

Figura 10 - Dano alveolar difuso na autópsia de pacientes com COVID-19

(A) setas verdes apontando para membranas hialinas iniciais em um paciente com uma semana de sintomas e sem ventilação mecânica (VM) (coloração H&E) (B) setas verdes destacam membranas hialinas amplas e exsudato fibrinoso em um paciente com nove dias de sintomas, dos quais passou 6 dias sob VM (coloração H&E) (C) seta verde indica membranas hialinas espessas, associadas a fibrose em organização (cabeça de seta) e as setas azuis assinalam trombos de fibrina em pequenos vasos sobre fundo pauci-imune e edematoso em um paciente após 32 dias de evolução da doença, incluindo 25 dias de suporte ventilatório. Também havia hemorragia intensa (coloração H&E) (D) Epitélio respiratório brônquico mostrando cílios preservados e ausência de metaplasia escamosa em um paciente submetido à VM por 6 dias.

Fonte: Fox et al.⁸.

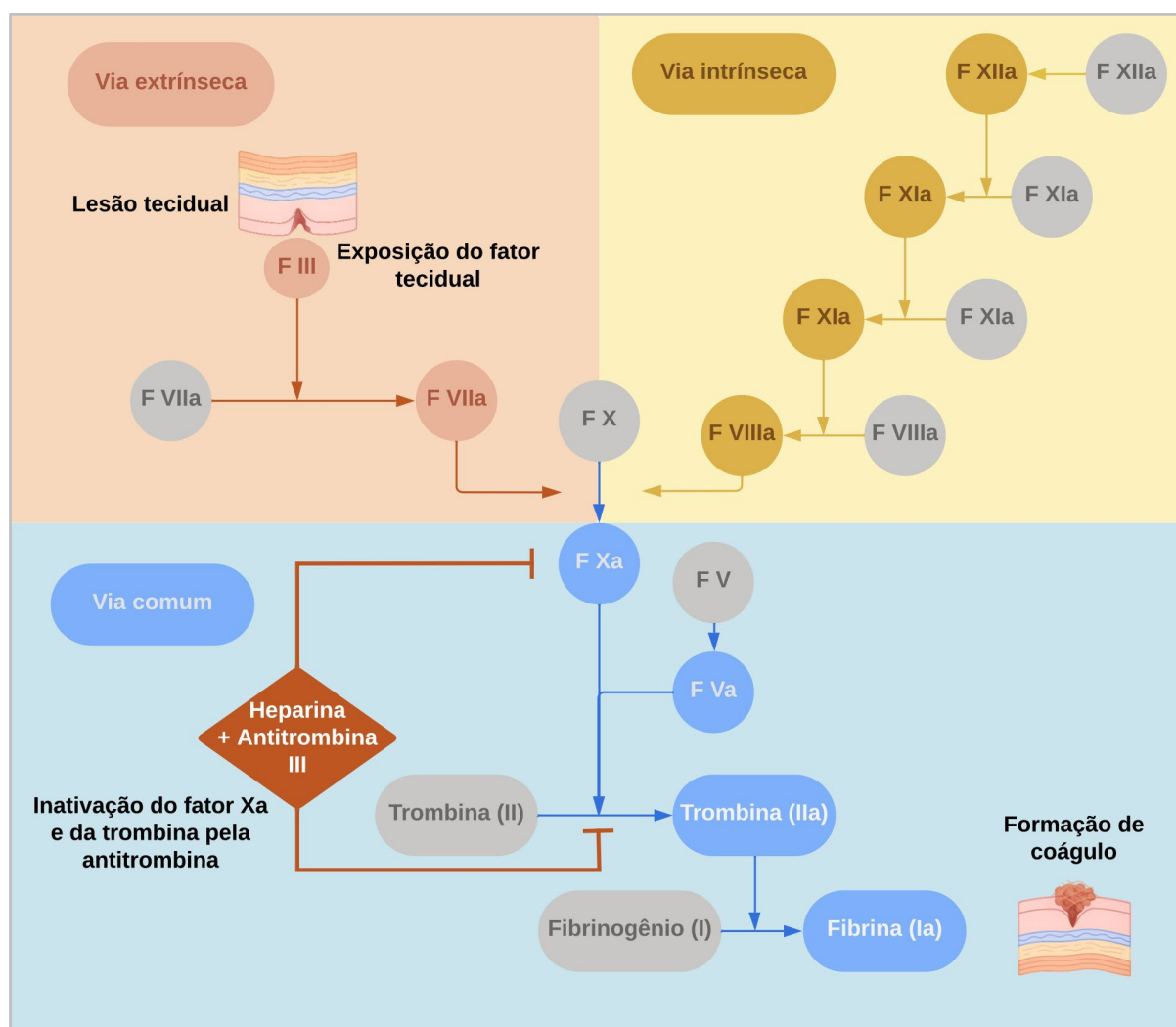
3.4 ANTICOAGULAÇÃO E IMUNOMODULAÇÃO NA COVID-19 GRAVE

Baseado na fisiopatologia da COVID grave, as terapias de anticoagulação e imunomodulação tornaram-se alvo de estudos.

3.4.1 Heparina e COVID-19

A heparina é um anticoagulante de larga aplicabilidade, utilizada principalmente como profilaxia e tratamento de eventos tromboembólicos. Esse fármaco atua como anticoagulante ao catalisar a atividade da antitrombina III⁶⁰, o que resulta em inibição de diversos fatores da cascata de coagulação. Os fatores mais sensíveis à inibição pelo complexo heparina-antitrombina III são a trombina (fator IIa) e o fator Xa, assim como ilustrado na Figura 11. Ao inativar a trombina, a heparina previne a formação de fibrina, impedindo a formação de coágulos. Adicionalmente, a heparina inibe atividade plaquetária⁶¹ e aumenta a permeabilidade vascular, tendo impacto multifatorial na hemostasia⁶⁰.

Figura 11 - Cascata de coagulação e mecanismo de ação das heparinas



Legenda: Abreviaturas dos fatores da cascata de coagulação ilustrados. Cada fator é representado pelo seu número romano correspondente, seguindo a nomenclatura padrão utilizada na literatura.

Para haver inibição da trombina, é necessário que a heparina interaja diretamente com o fator IIa e com a antitrombina III, enquanto a interação apenas da heparina com a antitrombina III é capaz de inibir o fator Xa.

A heparina é utilizada em duas conformações: heparina não fracionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM).

A HNF possui cadeias heterogêneas longas de polissacarídeos, com peso molecular variando entre 3.000 e 30.000 Daltons. Em virtude de suas cadeias longas, a HNF possui capacidade de inibir a atividade do fator Xa e da trombina de forma balanceada⁶². A HNF interage com diferentes proteínas plasmáticas, interferindo na sua atividade anticoagulante e causando variabilidade da dose resposta⁶³. Dessa forma, é recomendada a monitorização da atividade através de testes laboratoriais como TTPa⁶⁴.

A heparina possui um sítio de ligação à antitrombina, constituído por uma sequência pentassacarídica específica. Aproximadamente um terço da estrutura da heparina interage com a antitrombina III e é responsável pela maior parte do seu efeito anticoagulante^{61,65}. As HBPM são obtidas através da clivagem química ou enzimática da HNF, resultando em moléculas mais curtas e de menor peso molecular. Dessa forma, a ação da HBPM é predominantemente baseada na inibição do fator Xa, pois poucas cadeias possuem comprimento suficiente para inibir a trombina⁶⁶. A HBPM apresenta maior meia vida e dose resposta mais previsível que a HNF, o que permite administração de droga sem necessidade de monitorização laboratorial contínua^{66,67}. A HBPM é principalmente excretada por via renal e, dessa forma, em casos de insuficiência renal, pode haver aumento da meia vida do fármaco⁶⁶.

Robertson et al.⁶⁸ realizaram uma metanálise comparando a HNF e a HBPM para tratamento inicial de tromboembolismo venoso, na qual reportou benefício da HBPM quanto à incidência de recorrência de tromboembolismo venoso em 3 meses (OR 0,71; IC95% 0,56 a 0,90; $p = 0,005$; Moderado nível de evidência) e 6 meses (OR 0,68; IC95% 0,48 a 0,96; $p = 0,03$) e à redução do tamanho do trombo (51% vs. 42%; OR 0,71; IC95% 0,61 a 0,82; $p < 0,00001$; Moderado nível de evidência), porém sem impacto na mortalidade global (4,7% vs. 5,7%; OR 0,84; IC95% 0,70 a 1,01; $p = 0,07$; Moderado nível de evidência).

Diferentes estratégias de anticoagulação foram avaliadas para COVID-19, majoritariamente realizadas com heparina. Os principais ensaios clínicos randomizados foram resumidos no Quadro 1.

Quadro 1 - Ensaios clínicos randomizados em anticoagulação para COVID-19

Estudo	Tipo de paciente	Comparação	N (intervenção)	N (controle)	Desfechos relevantes
1 REMAP-CAP / ATTACC / ACTIV-4a críticos (2021) ⁶⁹	Críticos em UTI	Heparina terapêutica	536	567	1. Sem impacto em dias livres de suporte até o dia 21: 1 dia vs. 4 dias; OR 0,83; IC95% 0,67 a 1,03 2. Sem impacto na sobrevida hospitalar: 62,7% vs. 64,5%; OR 0,84; IC95% 0,64 a 1,11
2 REMAP-CAP / ATTACC / ACTIV-4a não críticos (2021) ⁷²	Hospitalizados não críticos	Heparina terapêutica vs. profilática	1.171	1.048	1. Aumento na proporção de pacientes livres de suporte até dia 21: 80,2% vs. 76,4%; OR 1,27; IC95% 1,03 a 1,58 2. Sem impacto na sobrevida hospitalar: 92,7% vs. 91,8%; OR 1,21; IC95% 0,087 a 1,68
3 INSPIRATION (Sadeghipour et al., 2021) ⁷⁷	Críticos em UTI	Heparina profilática dose padrão vs. dose intermediária	222	220	1. Sem impacto no desfecho primário (trombose/ECMO/óbito): 45,7% vs. 44,1%; OR 1,06; IC95% 0,76 a 1,48; p=0,7
4 ACTION (Lopes et al., 2021) ⁷⁶	Hospitalizados com dímero-D elevado	Anticoagulação terapêutica vs. profilática (Rivaroxabana ou enoxaparina)	310	304	1. Sem impacto na incidência de eventos trombóticos: 7% vs. 10%; RR 0,75; IC95% 0,45 a 1,26; p=0,32
5 HEP-COVID (Spyropoulos et al., 2021) ⁷⁵	Hospitalizados de alto risco com dímero-D alto	Heparina terapêutica vs. profilática	129	124	1. Redução do desfecho primário (TEV/óbito): 28,7% vs. 41,9%; RR 0,68; IC 95% 0,49 a 0,96; p=0,03 ** Benefícios de desfecho primário em subgrupo não críticos: 16,7% vs. 36,1%; RR 0,46; IC 95% 0,27 a 0,81; p=0,004
6 RAPID (Sholzberg et al., 2021) ⁷³	Moderadamente graves com D-dímero alto	Heparina terapêutica vs. profilática	228	237	1. Redução de mortalidade: 1,8% vs. 7,6%; OR 0,22; IC95% 0,07 a 0,65; p=0,006 2. Sem impacto no desfecho primário composto: OR 0,69; IC95% 0,43 a 1,10; p=0,12
7 COVID-PACT (Bohula et al., 2022) ⁷⁰	Críticos em UTI	Estudo 2x2: - 1º braço: Anticoagulação terapêutica vs. profilática - 2º braço: clopidogrel	191	191	1. Redução de eventos trombóticos venosos globais: 9,4% vs. 14,7%; HR 0,55; IC95% 0,31 a 0,99 2. Sem impacto nos eventos trombóticos arteriais: 0,5% vs. 1,0%; HR 0,49; IC95% 0,04 a 5,73 3. Sem impacto na mortalidade: 18,8% vs. 16,8%; HR 0,91; IC95% 0,56 a 1,48

continua

conclusão

Estudo	Tipo de paciente	Comparação	N (intervenção)	N (controle)	Desfechos relevantes
8 ASCOT (McQuilten et al., 2022) ⁷⁸	Hospitalizados não críticos	Enoxaparina profilática vs. Enoxaparina dose profilática + aspirina vs. Enoxaparina dose intermediária vs. Enoxaparina terapêutica	- Dose intermediária: 620 - Baixa dose + AAS: 285 - Dose terapêutica: 50	619	1. Inclusão heparina terapêutica foi interrompida por baixo ritmo de inclusão de pacientes 2. Sem impacto em mortalidade: 2% vs. 3%; OR ajustado 0,82; IC95% 0,42 a 1,70; Probabilidade de efetividade 69% 3. Sem impacto na necessidade de suporte ventilatório: OR ajustado 1,40; IC95% 0,81 a 2,45; Probabilidade de efetividade 88%
9 FREEDOM COVID (Stone et al., 2023) ⁷⁴	Hospitalizados não críticos	Anticoagulação terapêutica vs. profilática (Enoxaparina ou apixabana)	2.257	1.141	1. Redução de mortalidade: 4,9% vs. 7%; OR 0,7; IC95% 0,52 a 0,93; p=0,01 2. Sem impacto no desfecho primário composto (óbito/UTI/TEV/AVCi): 11,3% vs. 13,2%; HR 0,85; IC95% 0,69 a 1,04; p=0,11
10 ANTICOVID (Labbé et al., 2023) ⁷¹	Hipoxêmicos (hospitalizados, 90% UTI)	Heparina terapêutica vs. profilática alta dose vs. profilática baixa dose	110	114	1. Redução de eventos trombóticos: Diferença absoluta -14,7; IC95% -6,2 a -23,2 p=0,001 2. Redução de desfecho clínico líquido associado à profilaxia alta dose: Diferença absoluta -13,5; IC95% -2,6 a -24,3; p=0,02 3. Sem impacto da mortalidade ACT 13% vs. ACP dose padrão 14%; Diferença absoluta -1,3 pontos percentuais; IC95% -10,2 a 7,6; p=0,85

Abreviaturas: OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: valor de p.

Quanto aos pacientes críticos, três ensaios clínicos randomizados tiveram especial relevância⁶⁹⁻⁷¹. Um dos estudos de maior relevância foi publicado pelos grupos REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC⁶⁹ em agosto de 2021, com análises subdivididas entre pacientes críticos e não críticos. Na análise de COVID grave, o ensaio multicêntrico e multiplataforma randomizou 1.098 pacientes na proporção de 1:1 para receber anticoagulação terapêutica ou anticoagulação profilática com heparina. Não houve benefícios da anticoagulação terapêutica quanto à dias livres de suporte cardiorrespiratório até 21 dias (1 dia vs. 4 dias; OR ajustado 0,83; IC95% 0,67 a 1,03; probabilidade de superioridade 5,0%; probabilidade de futilidade 99,9%; probabilidade de inferioridade 95,0%), à sobrevida hospitalar (62,7% vs. 64,5%; Diferença Média Ponderada -4,1 em pontos percentuais; IC95% -10,7 a 2,4; probabilidade de superioridade 10,8%; probabilidade de futilidade 99,6%; probabilidade de inferioridade 89,2%) e ao desfecho composto de eventos trombóticos e mortalidade (40,9% vs. 41,4%; DMP 1,5 em pontos percentuais; IC95% -4,9 a 8,0; probabilidade de superioridade 33,4%; probabilidade de inferioridade 66,6%), desfavorando a anticoagulação terapêutica em pacientes críticos.

Outro estudo de relevância foi o COVID-PACT Trial⁷⁰ publicado em novembro de 2022. Esse estudo se tratou de um ensaio clínico randomizado com formato fatorial 2x2 para avaliação de anticoagulação terapêutica em relação à profilática e, paralelamente, antiagregação plaquetária com clopidogrel ou não em pacientes com COVID-19 grave. As análises, que incluíram 290 pacientes, reportaram uma redução de eventos trombóticos venosos globais (9,4% vs. 14,7%; HR 0,55; IC95% 0,31 a 0,99), porém não houve redução de eventos trombóticos arteriais (0,5% vs. 1,0%; HR 0,49; IC95% 0,04 a 5,73), tromboembolismo pulmonar (3,1% vs. 3,7%; HR 0,78; IC95% 0,26 a 2,34), trombose venosa profunda (4,7% vs. 8,4%; HR 0,51; IC95% 0,23 a 1,16) ou mortalidade total (18,8% vs. 16,8; HR 0,91; IC95% 0,56 a 1,48).

No ANTICOVID Trial⁷¹, publicado em março de 2023, foram comparadas estratégias de anticoagulação profilática em dose padrão, profilática em alta dose e anticoagulação terapêutica em pacientes com COVID grave. Nas análises que incluíram 334 pacientes, a anticoagulação terapêutica e a profilática em altas doses resultou na redução da incidência de trombose venosa (ACT 4% vs. ACP dose padrão 18%; Diferença absoluta -13,9 pontos percentuais; IC95% -21,7 a -6,1; p = 0,001) e de trombose arterial pulmonar (ACT 3% vs. ACP dose padrão 13%; Diferença absoluta -10,4; IC95% -17,3 a -3,5; p = 0,006), sem impacto em óbitos (ACT 13% vs. ACP dose

padrão 14%; Diferença absoluta -1,3 pontos percentuais; IC95% -10,2 a 7,6; $p = 0,85$), estadia em UTI (ACT 14 dias vs. ACP dose padrão 15 dias; Diferença absoluta 0,0 dias; IC95% -3,0 a 3,0; $p = 0,75$) e hospitalar (ACT 14 dias vs. ACP dose padrão 14 dias; Diferença absoluta 0,0 dias; IC95% -3,0 a 2,0; $p = 0,87$) ou tempo para melhora clínica (ACT 8 dias vs. ACP dose padrão 8 dias; Diferença absoluta -1,0 dias; IC95% -2,0 a 1,0; $p = 0,52$).

Quanto aos pacientes não críticos, os grupos REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC também avaliaram anticoagulação em pacientes não críticos⁷². No estudo, foram incluídos 1171 pacientes no grupo de anticoagulação terapêutica e 1048 pacientes no grupo de anticoagulação profilática, ambas a serem realizadas com heparina. A anticoagulação terapêutica foi associada a um aumento na sobrevida sem necessidade de suporte cardiorrespiratório em 28 dias (79,3% vs. 75,4%; Diferença de risco ajustada 4,5 pontos percentuais; IC95% 0,9 a 7,7; Probabilidade de superioridade 99,1%) e com efeito protetor quanto ao desfecho composto eventos trombóticos maiores ou óbito (8,0% vs. 9,9%; Diferença de risco ajustada -2,6; IC95% -4,4 a -0,2; Probabilidade de superioridade 98,0%), apesar de não apresentar impacto na sobrevida hospitalar (92,7% vs. 91,8%; Diferença de risco ajustada 1,3 pontos percentuais; IC95% -1,1 a 3,2; Probabilidade de superioridade 87,1%).

O RAPID Trial⁷³, publicado em outubro de 2021, avaliou a anticoagulação com heparina em 465 pacientes com COVID-19 moderada e dímero D aumentado. A anticoagulação terapêutica foi associada à redução da mortalidade a curto prazo (1,8% vs. 7,6%; OR 0,22; IC95% 0,07 a 0,65; $p = 0,006$), porém sem reduzir necessidade de suporte ventilatório mecânico (9,2% vs. 11,0%; OR 0,82; IC95% 0,45 a 1,51; $p = 0,53$), admissão em UTI (14,5% vs. 17,7%; OR 0,79; IC95% 0,48 a 1,29) ou tromboembolismo venoso (0,9% vs. 2,5%; OR 0,34; IC95% 0,05 a 1,71; $p = 0,19$).

Diferentemente dos demais estudos, o FREEDOM-COVID Trial⁷⁴ randomizou os pacientes entre 3 grupos: enoxaparina profilática, enoxaparina terapêutica e apixabana terapêutica. Entre os 3.398 pacientes incluídos, 2.277 pacientes foram anticoagulados com heparina. A anticoagulação com enoxaparina terapêutica reduziu a mortalidade total a curto prazo (4,9% vs. 7,0%; HR 0,69; IC95% 0,49 a 0,98) e a necessidade de intubação mecânica invasiva (6,0% vs. 8,4%; HR 0,71; IC95% 0,52 a 0,97), porém não resultou em redução da admissão em UTI (9,4% vs. 11,7%; HR 0,79; IC95% 0,61 a 1,03), tromboembolismo pulmonar (0,6% vs. 0,3%; HR 2,0; IC95% 0,50 a 8,01) ou trombose venosa profunda (0,2% vs. 0,6%; HR 0,29; IC95% 0,06 a 1,38).

Esses benefícios foram mantidos na análise, incluindo anticoagulação terapêutica com apixabana.

O HEP-COVID Trial⁷⁵ comparou heparina em doses terapêuticas com heparina profiláticas em dosagem padrão ou dosagem intermediária. Nas análises, os pacientes com anticoagulação profilática foram avaliados em conjunto, sem distinção quanto à dose de heparina. A avaliação foi realizada em pacientes de alto risco trombótico, definidos por aumento de dímero D ou coagulopatia induzida por sepse. Nas análises que incluíram 253 pacientes, a anticoagulação terapêutica reduziu o risco de trombose venosa profunda sintomática (5,4% vs. 15,3%; RR 0,35; IC95% 0,15 a 0,81; $p = 0,01$), sem impacto no risco de tromboembolismo pulmonar (3,1% vs. 8,1%; RR 0,38; IC95% 0,12 a 1,19; $p = 0,08$), evolução para SDRA (8,7% vs. 5,0%; RR 1,75; IC95% 0,67 a 4,58; $p = 0,25$), necessidade de intubação (13,9% vs. 17,4%; RR 0,80; IC95% 0,45 a 1,45; $p = 0,46$) ou óbitos (19,4% vs. 25,0%; RR 0,78; IC95% 0,49 a 1,23; $p = 0,28$).

O ACTION Trial⁷⁶ incluiu 310 pacientes para anticoagulação terapêutica e 304 pacientes para anticoagulação profilática. As drogas de escolha foram as heparinas e a rivaroxabana. Lopes et al.⁷⁶ não demonstraram impacto da intervenção quanto a eventos tromboembólicos (7% vs. 10%; RR 0,75; IC95% 0,45 a 1,26; $p = 0,32$) e mortalidade (11% vs. 8%; RR 1,49; IC95% 0,90 a 2,46; $p = 0,13$).

O INSPIRATION Trial⁷⁷ restringiu-se a estratégias profiláticas de anticoagulação, comparando a dose intermediária com a dose padrão. Nas análises envolvendo 562 pacientes, não houve impacto da dosagem de anticoagulação no risco quanto à mortalidade (43,1% vs. 40,9%; OR 1,09; IC95% 0,78 a 1,53; $p = 0,50$), a tromboembolismo venoso (3,3% vs. 3,5%; OR 0,93; IC95% 0,37 a 2,32; $p = 0,87$) ou estadia em UTI (5 dias vs. 6 dias; Diferença absoluta -1 dias; IC95% -4 a 3; $p = 0,14$).

O ASCOT Trial⁷⁸, publicado em dezembro de 2022, foi realizado com diferentes intervenções em pacientes não críticos: enoxaparina em dose baixa isolada, dose baixa associada com aspirina, dose intermediária isolada ou dose terapêutica. A inclusão de pacientes para anticoagulação terapêutica foi interrompido precocemente devido ao baixo ritmo de inclusão. Quando comparado à estratégia em baixa dose, a profilaxia em dose intermediária não mostrou benefício a curto prazo quanto à mortalidade (2% vs. 3%; OR ajustado 0,82; IC95% 0,42 a 1,70; Probabilidade de efetividade 69%), recuperação clínica (OR ajustado 1,13; IC95% 0,98 a 1,29;

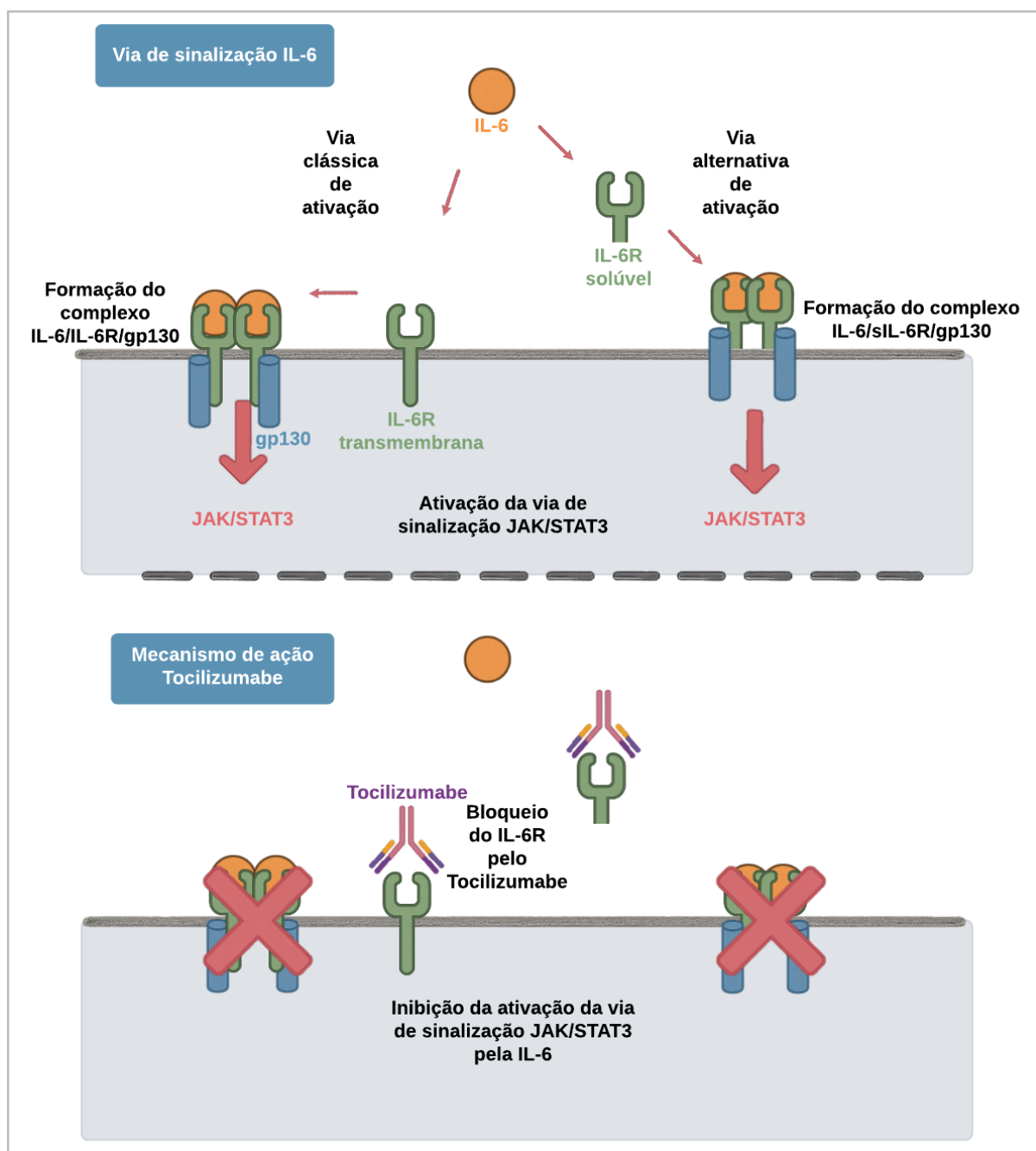
Probabilidade de efetividade 95%), necessidade de suporte ventilatório (OR ajustado 1,40; IC95% 0,81 a 2,45; Probabilidade de efetividade 88%) e no desfecho combinado de eventos trombóticos e óbito (OR ajustado 0,85; IC95% 0,44 a 1,65; Probabilidade de efetividade 68%).

A metanálise do grupo WHO REACT¹⁵ incluiu 22 ensaios clínicos randomizados e 11.733 pacientes. Heparina foi a droga de escolha na maior parte dos estudos. As análises foram estratificadas em dose terapêutica, intermediária e profilática padrão.

Na metanálise envolvendo 6.297 pacientes¹⁵, a anticoagulação terapêutica reduziu o risco de óbito em 28 dias (OR 0,77; IC95% 0,64 a 0,93; $I^2 = 28,9\%$; Alto nível de evidência), progressão para ventilação mecânica invasiva ou óbito (OR 0,80; IC95% 0,68 a 0,94; $I^2 = 17,5\%$; Alto nível de evidência) e o risco de eventos tromboembólicos (OR 0,48; IC95% 0,36 a 0,64; $I^2 = 0,0\%$; Alto nível de evidência) quando comparado à anticoagulação profilática. Quanto à dose intermediária, houve redução de risco de eventos tromboembólicos (OR 0,67; IC95% 0,45 a 1,00; $I^2 = 37,3\%$; Moderado nível de evidência devido imprecisão e subjetividade na análise de desfecho), porém sem benefício quanto à mortalidade em 28 dias (OR 0,95; IC95% 0,76 a 1,19; $I^2 = 0,00\%$; Alto nível de evidência) ou progressão para ventilação mecânica invasiva ou óbito (OR 0,84; IC95% 0,68 a 1,05; $I^2 = 37,6\%$; Alto nível de evidência) quando comparada à dose profilática padrão.

3.4.2 Tocilizumabe e COVID-19

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal que antagoniza a sinalização da interleucina 6 tanto pela via clássica feita através do receptor transmembrana como pela via alternativa através do receptor solúvel⁵⁹. A interação da IL-6 com o seu receptor ativa a via de sinalização JAK/STAT3, culminando na transcrição de genes pró-inflamatórios. Esse mecanismo de ação é ilustrado na Figura 12.

Figura 12 - Mecanismo de ação do tocilizumabe

Abreviaturas: IL-6: interleucina 6; IL-6R: receptor de interleucina 6; gp130: glicoproteína 130; JAK: via janus kinase; STAT3: transdutor de sinal e ativador de transcrição 3.

Fonte: adaptado de Woo et al.⁵⁶.

O fármaco foi aprovado inicialmente no Japão em 2005 para manejo da Doença de Castleman, que é uma condição linfoproliferativa associada à superprodução de IL-6⁷⁹. As indicações de antagonistas de IL-6 ampliaram, sendo indicados em casos selecionados de entidades autoimunes e inflamatórias, como Artrite Reumatoide⁸⁰, Artrite Idiopática Juvenil⁸¹ e Arterite de Células Gigantes⁸².

O tocilizumabe foi o principal antagonista de IL-6 avaliado para o manejo de COVID-19. Os principais ensaios clínicos randomizados estão sumarizados no Quadro 2. Os primeiros estudos⁸³⁻⁸⁶ foram publicados ainda no final de 2020. Hermine et al.⁸³, em suas análises envolvendo 130 pacientes randomizados na proporção 1:1, reportaram redução do desfecho combinado de necessidade de ventilação ou mortalidade em 14 dias (24% vs. 36%; HR 0,58; IC90% 0,33 a 1,00; p = 95,0% de probabilidade de benefício), porém sem impacto na melhora do estado clínico em 4 dias (diferença de risco de -9,0%; IC90% -21 a 3,1; p = 89,0% de probabilidade de benefício) ou em mortalidade em 28 dias (89% vs. 88%; HR ajustado = 0.92; IC95% 0,33 a 2,53).

Quadro 2 - Ensaios clínicos randomizados sobre tocilizumabe na COVID-19

	Estudo	Tipo de paciente	Comparação	N (intervenção)	N (controle)	Desfechos relevantes
1	Stone et al. (2020) ⁸⁵	Hospitalizados com COVID-19 moderada com aumento de biomarcadores inflamatórios	Tocilizumabe vs cuidado padrão	161	82	1. Sem impacto em intubação ou óbito: HR 0,83 (IC95% 0,38 a 1,81; p=0,64)
2	Salvarani et al. (2020) ⁸⁴	Hospitalizados com COVID-19 moderada a grave com fenótipo inflamatório	Tocilizumabe vs cuidado padrão	60	63	1. Sem impacto na piora clínica em 14 dias: 28,3% vs 27% (RR 1,05; IC95% 0,59 a 1,86); 2. Estudo interrompido por futilidade
3	CORIMUNO-TOCI-1 (Hermine et al., 2020) ⁸³	Hospitalizados sem suporte ventilatório mecânico	Tocilizumabe vs cuidado padrão	63	67	1. Redução do desfecho combinado em 14 dias (VM/óbito): 24% vs. 36%; HR 0,58; IC90% 0,33 a 1,00; p = 95,0% de probabilidade de benefício 2. Sem impacto na melhora do estado clínico em 4 dias: diferença de risco de -9,0%; IC90% -21 a 3,1; p = 89,0% de probabilidade de benefício 3. Sem impacto em mortalidade em 28 dias: 89% vs. 88%; HR ajustado = 0,92; IC95% 0,33 a 2,53
4	EMPACTA (Salama et al., 2020) ⁸⁶	Hospitalizados com COVID-19 não intubados	Tocilizumabe vs cuidado padrão	249	128	1. Redução na incidência de ventilação mecânica ou morte até dia 28: 12% vs 19,3%; HR 0,56; IC95% 0,33 a 0,97; p=0,04
5	RECOVERY (2021) ⁸⁷	Hospitalizados com COVID-19 grave	Tocilizumabe vs cuidado padrão	2.022	2.094	1. Redução da mortalidade em 28 dias: 31% vs. 35% (RR 0,85; IC95% 0,76 a 0,94; p=0,0028) 2. Aumento na proporção de pacientes com alta hospitalar: 57% vs 50% (RR 1,22; IC95% 1,12 a 1,33)
6	REMAP-CAP (2021) ⁸⁸	COVID-19 grave em UTI	Inibidores de interleucina 6 (Tocilizumabe ou Sarilumabe) vs cuidado padrão	T: 353 S: 48	402	1. Aumento de dias livres de suporte orgânico até o dia 21: OR 1,64 (IC95% 1,25 a 2,14) 2. Aumento da sobrevida em 90 dias: HR 1,61 (IC95% 1,25 a 2,08)
7	COVACTA (Rosas et al., 2021) ⁸⁹	COVID-19 grave	Tocilizumabe vs cuidado padrão	294	144	1. Sem impacto no status clínico em 28 dias: HR - 1,0; IC95% -2,5 a 0; p=0,31 2. Sem impacto em mortalidade: 19,7% vs 19,4%; p=0,94

Abreviaturas: OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: valor de p; T: tocilizumabe; S: sarilumabe.

Na mesma época, foi publicado o estudo de Salvarani et al.⁸⁴, com foco em COVID grave, definida através da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 e 300 mmHg. Nas análises, foram incluídos 123 pacientes e não houve impacto do tocilizumabe em piora clínica (28,3% vs. 27%; RR 1,05; IC95% 0,59 a 1,86), admissão em UTI (10% vs. 7,9%; RR 1,26; IC95% 0,41 a 3,91), alta hospitalar (90% vs. 92,1%; RR 0,98; IC95% 0,87 a 1,09) ou óbito a curto prazo (3,3% vs. 1,6%; RR 2,10; IC95% 0,20 a 22,6). O estudo foi interrompido precocemente por futilidade na análise interina.

Stone et al.⁸⁵, em seu estudo envolvendo 243 pacientes, também reportaram dados contrários aos antagonistas de interleucina 6, nos quais tocilizumabe não foi associado a redução do desfecho composto de necessidade de ventilação mecânica ou óbito (HR 0,83; IC95% 0,38 a 1,81; $p = 0,64$), piora clínica (HR 1,11; IC95% 0,59 a 2,10; $p = 0,73$) ou tempo de suporte ventilatório.

Os dados de Salama et al.⁸⁶ demonstraram dados promissores do imunomodulador, que, em sua amostra de 377 pacientes, resultou em redução de risco do desfecho composto de ventilação mecânica ou óbito em 28 dias (12% vs. 19,3%; HR 0,56; IC95% 0,33 a 0,97; $p = 0,04$) e de falha clínica (HR 0,55; IC95% 0,33 a 0,93). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa em estadia hospitalar (6 dias vs. 7,5 dias; HR 1,16; IC95% 0,91 a 1,48), tempo para melhora clínica (6 dias vs. 7 dias; HR 1,15; IC95% 0,90 a 1,48) e óbitos em 28 dias isoladamente (diferença ponderada 2,0%; IC95% -5,2 a 7,8).

Posteriormente, outros estudos de maiores proporções foram publicados. Um dos estudos de maior relevância foi o RECOVERY trial, no qual foram randomizados 4.116 pacientes hospitalizados sem restrição quanto à gravidade⁸⁷. Horby et al.⁸⁷ reportaram benefícios do tocilizumabe quanto à mortalidade em 28 dias (31% vs. 35%; RR 0,85; IC95% 0,76 a 0,94; $p = 0,003$), alta hospitalar em 28 dias (57% vs. 50%; RR 1,22; IC95% 1,12 a 1,33; $p = <0,0001$), necessidade de suporte ventilatório mecânico invasivo (15% vs. 19%; RR 0,79; IC95% 0,69 a 0,92; $p = 0,0019$), óbito (28% vs. 32%; RR 0,87; IC95% 0,78 a 0,96; $p = 0,0055$) e necessidade de terapia renal substitutiva (6% vs. 8%; RR 0,72; IC95% 0,58 a 0,90; $p = 0,0046$).

Outro estudo de relevância foi realizado pelos investigadores do grupo REMAP-CAP⁸⁸. O ensaio clínico empregou diferentes antagonistas de IL-6 (incluindo tocilizumabe e Sarilumabe) em pacientes críticos. Em seu estudo envolvendo 803 pacientes, Gordon et al.⁸⁸ reportaram melhores desfechos quanto a dias livres de suporte ventilatório (*odds ratio* ajustado 1,64; IC95% 1,25 a 2,14), sobrevida hospitalar

(OR 1,64; IC95% 1,14 a 2,35), sobrevida (*hazard ratio* 1,59; IC95% 1,24 a 2,05), tempo para alta de Unidade Terapia Intensiva (HR 1,42; IC95% 1,18 a 1,70) e tempo para alta hospitalar (HR 1,41; IC95% 1,18 a 1,70) associado ao tocilizumabe.

O COVACTA Trial⁸⁹ restringiu-se ao espectro grave da COVID-19 e a randomização foi realizada na proporção de 2:1. Em suas análises envolvendo 438 pacientes, não houve mudança quanto ao status clínico em 28 dias (diferença entre média do status clínico em escala ordinal de 7 pontos de -1,0; IC95% -2,5 a 0; $p = 0,31$), mortalidade em 28 dias (19,7% vs. 19,4%; diferença ponderada de 0,3 pontos percentuais; IC95% -7,6 a 8,2; $p = 0,94$), duração de ventilação mecânica (22 dias vs. 16,5 dias; DM 5,5 dias; IC95% -2,8 a 13,0) ou estadia em UTI (9,8 dias vs. 15,5; HR - 5,8; IC95% -15,0 a 2,9). Tocilizumabe foi associado a altas hospitalares mais precoces (20 dias vs. 28 dias; HR 1,35; IC95% 1,02 a 1,79) e redução de admissão em UTI (21,3% vs. 35,9%; DMP -14,8 pontos percentuais; IC95% -28,6 a -1,0).

Na metanálise de Ghosn et al.¹⁶ 32 ensaios clínicos acerca dos antagonistas de interleucina 6 foram incluídos, sendo 20 estudos especificamente acerca do tocilizumabe, totalizando 8.131 pacientes. A maior parte dos ensaios clínicos incluiu pacientes de severidade que variaram entre moderada a crítica, com exceção de estudos que incluíram também infecções de menor severidade^{85,86} e os estudos que se restringiram apenas a pacientes graves^{84,88,89}. A posologia mais comum de administração do tocilizumabe foi uma dose única de 8mg/kg.

Quanto à melhora clínica em 28 dias, definida como redução em 2 pontos na escala ordinal da OMS ou alta hospitalar, houve uma tendência de melhora associada ao tocilizumabe, porém sem significância estatística (RR 1,05; IC95% 1,00 a 1,11; $\tau^2 = 0,00$; $I^2 = 24,1\%$; Moderado nível de evidência devido imprecisão)¹⁶ na metanálise que incluiu 6.116 pacientes. Entre os estudos incluídos, apenas o RECOVERY Trial⁸⁷ relatou melhora clínica com significância estatística (RR 1,14; IC95% 1,08 a 1,21).

Na metanálise acerca de mortalidade¹⁶, realizada em 7.454 pacientes a curto prazo (o que incluiu dados entre os dias 21 e 30), houve uma redução de mortalidade associada ao tocilizumabe (RR 0,88; IC95% 0,81 a 0,94; $\tau^2 = 0,00$; $I^2 = 0,0\%$; Alto nível de evidência), apesar de apenas 2 estudos terem resultados positivos e significantes estatisticamente. Nas análises de longo prazo (que incluíram dados de 60 a 90 dias de internação), envolvendo 2.801 pacientes, tocilizumabe não demonstrou associação com melhora de desfecho (RR 0,91; IC95% 0,80 a 1,04; $\tau^2 = 0,00$; $I^2 = 0,0\%$; Baixo

nível de evidência devido imprecisão). Todos os estudos individualmente reportaram dados concordantes¹⁶.

3.5 EVENTOS ADVERSOS DA HEPARINA E DO TOCILIZUMABE

Eventos adversos são definidos pela Agência de Controle de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos da América como qualquer evento adverso associado ao uso de um medicamento em humanos, seja ou não considerado relacionado ao medicamento. Eventos adversos graves são aqueles que levam à morte do paciente, levam à hospitalização ou prolongamento da hospitalização, deficiência, anomalia congênita ou aqueles que exigem uma intervenção para prevenir um dano permanente⁹⁰.

Devido a atividade anticoagulante da heparina, hemorragias são os principais eventos adversos esperados¹⁷, havendo relação direta entre a dosagem e o risco de sangramentos^{91,92}. Em sua amostra de 617 pacientes hospitalizados com necessidade de anticoagulação a longo prazo, Landefeld et al.⁹³ identificaram início de anticoagulação com heparina em pacientes com mais de 60 anos, piora da disfunção hepática durante tratamento e comorbidades diferentes das que motivaram anticoagulação como fatores preditores independentes de risco de sangramento significativo.

Quanto à HNF, a incidência de hemorragia significativa estimada é de aproximadamente 3,5% entre os pacientes em realização de anticoagulação profilática⁹⁴ e 4% entre os pacientes com anticoagulação terapêutica^{95,96}. Quanto à enoxaparina, a incidência estimada é de aproximadamente 1,7%⁹⁷ e 2,9%⁹⁶ respectivamente. Na metanálise de Robertson et al.⁶⁸, que incluiu 8780 pacientes e comparou HBPM e HNF, houve redução do risco de hemorragia significativa associada à HBPM (1,5% vs. 2,1%; OR 0,69; IC95% 0,50 a 0,95; p = 0,02; Moderado nível de evidência), corroborando com evidências prévias da literatura^{96,98,99}.

Os efeitos adversos das heparinas não se restringem a eventos hemorrágicos. A HIT baseia-se na formação de complexos heparina-fator plaquetário 4, resultando em ativação imunomediada de plaquetas, monócitos e células endoteliais, resultando em trombocitopenia e aumento nos níveis de trombina¹⁸. O risco de HIT é maior entre os pacientes anticoagulados com HNF¹⁰⁰⁻¹⁰². A incidência de HIT é relativamente baixa e variável a depender do tipo de heparina e da indicação de anticoagulação,

variando entre 1% e 5% entre pacientes com heparina em dose terapêutica¹⁰¹. Paradoxalmente, apesar da trombocitopenia, a principal causa de morbimortalidade da HIT são os eventos trombóticos^{18,103}, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes com HIT confirmada. Warkentin et al.¹⁰⁰ reportaram um aumento no risco de eventos trombóticos entre os pacientes com HIT (OR 36,9; IC95% 4,8 a 1.638; $p < 0,001$), especialmente de tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda proximal.

As heparinas ativam osteoclastos e inibem a formação de osteoblastos, resultando em perda de massa óssea e osteoporose na anticoagulação a longo prazo^{61,104}, com risco especialmente incrementado entre os pacientes em uso de HNF^{104,105}. Estudos clínicos discutidos por Signorelli et al.¹⁰⁵ reportaram queda de densidade mineral óssea variável entre 5% e 7% e incidência de fraturas sintomáticas de aproximadamente 2% a 3% em pacientes sob heparina com tempo superior a 3 meses.

Quanto ao tocilizumabe, as complicações infecciosas são os principais eventos adversos esperados. Schiff et al.²⁰ reportaram, em suas análises cumulativas com 0,414 pacientes-ano, taxas de eventos adversos total e grave de 278,2 e 14,4 por 100 pacientes-ano respectivamente. Os principais eventos adversos reportados foram: infecção grave (4,7 por 100 pacientes-ano), perfuração gastrointestinal (0,28 por 100 pacientes-ano), neoplasias malignas (1,1 por 100 pacientes-ano), infarto miocárdico (0,25 por 100 pacientes-ano) e acidente vascular encefálico (0,19 por 100 pacientes-ano). Dentre os pacientes expostos ao tocilizumabe, as principais causas de morte reportadas foram eventos cardíacos ($n = 13$), infecções graves ($n=12$) e neoplasias malignas ($n=8$).

Genovese et al.¹⁹ reportaram dados concordantes em suas análises de até 4,6 anos de exposição, totalizando 12.293 pacientes-ano. Em sua amostra, a taxa de eventos adversos graves foi de 14,5 por 100 pacientes-ano, sendo reportadas as seguintes incidências cumulativas de eventos adversos: infecções (4,5/100 pacientes-ano, com predomínio de pneumonia e celulite), eventos cardíacos (0,29/100 pacientes-ano) e neoplasias (1,2/100 pacientes-ano). As principais causas de óbito entre os pacientes sob tocilizumabe foram infecções graves ($n = 18$), eventos cardíacos ($n = 12$), neoplasias ($n = 6$) e complicações respiratórias ($n = 5$)¹⁹.

Comprometimentos gastrointestinais graves, notadamente perfurações intestinais, tiveram incidências relatadas de aproximadamente 1,9 a 2,7 por 1000 pacientes-ano¹⁰⁶, principalmente em indivíduos com uso concomitante de

corticosteroides e AINEs^{107,108}. Alterações laboratoriais esperadas incluem elevações transitórias de AST/ALT, sem evidência de hepatite clínica, neutropenia moderada (recuperável em dias) e discreta trombocitopenia, sem clara associação a sangramentos significativos¹⁰⁹. Disfunções lipídicas, traduzidas por aumento LDL-colesterol e de HDL-colesterol, elevam a razão LDL/HDL, porém sem alteração substancial de índices aterogênicos¹¹⁰. Anafilaxias ou reações de hipersensibilidade graves são raras, podendo estar associadas a anticorpos anti-tocilizumabe¹¹¹.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma análise retrospectiva de dados coletados através do HEPMAB-COVID trial, um ensaio clínico randomizado multicêntrico e aberto que avaliou anticoagulação terapêutica ou profilática com heparina associada ou não à imunomodulação com tocilizumabe em casos confirmados de infecção pela COVID-19 com critérios de alta gravidade.

4.2 PARTICIPANTES E CENÁRIOS

O ensaio clínico randomizado foi realizado em 8 centros hospitalares distribuídos pelo Brasil referência em COVID-19 durante a pandemia. A inclusão dos pacientes foi realizada entre 16 de novembro de 2020 a 2 de agosto de 2021. O estudo foi registrado no *Clinical trials* sob o nome *Clinical Efficacy of Heparin and Tocilizumab in Patients With Severe COVID-10 Infection* (NCT04600141).

O Quadro 3 apresenta os centros que participaram do estudo, tendo sido o InCor o centro coordenador do projeto.

Quadro 3 - Centros hospitalares participantes do estudo

Hospital	Cidade	Estado
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	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 Márcio Cunha - Instituto São Francisco Xavier	Ipatinga	MG
Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe	Aracaju	SE

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

Os pacientes incluídos eram adultos com casos confirmados de COVID-19 com critérios de alta gravidade. Todos os participantes incluídos foram informados sobre os procedimentos a serem realizados, concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Idade ≥ 18 anos;
2. TCLE assinado pelo paciente ou responsável;
3. Resultado positivo para COVID-19 em PCR (reação em cadeia da polimerase) em swab nasofaríngeo E/OU evidência radiológica de COVID-19 pela radiografia ou tomografia computadorizada de tórax (Típica de pneumonia moderada, grave ou crítica; Escala ordinal OMS ≥ 4);
4. Necessidade de ≥ 4 L de oxigênio suplementar para manter saturação periférica de oxigênio igual ou superior a 93% OU necessidade de ventilação mecânica invasiva.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Risco de sangramento (qualquer um dos critérios já suficiente para justificar exclusão do paciente):
 - 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 ;
 - TTPA > 50 s.
2. Reação adversa conhecida ou suspeita à HNF, incluindo HIT;
3. Reação adversa ou alergia ao tocilizumabe;
4. Uso de qualquer um dos seguintes tratamentos:
 - HNF para manejo de evento trombótico dentro de 12 horas antes da inclusão;
 - HBPM em dose terapêutica dentro de 12 horas antes da inclusão;
 - Varfarina dentro de 7 dias antes da inclusão ou se INR maior que 2;
 - Terapia trombolítica dentro de 3 dias antes da inclusão;
 - Uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa dentro de 7 dias anteriores.

5. Indicação absoluta de anticoagulação por fibrilação atrial ou por evento tromboembólico diagnóstico;
6. Gestante ou lactante;
7. Recusa dos familiares e/ou paciente;
8. Tuberculose ativa;
9. Infecção bacteriana confirmada por cultura;
10. Neutropenia (< 1.000 neutrófilos/mm³);
11. Uso de outra terapia imunossupressora (exceto corticosteroide);
12. Choque séptico.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O ensaio clínico HEPMAB-COVID trial foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o parecer nº 4.119.201, emitido em 28 de junho de 2020 (Anexo A), e também aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), do centro coordenador por meio da *Academic Research Organization* (ARO) e dos centros participantes. O protocolo do estudo seguiu 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.

A presente análise retrospectiva foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMUSP, por meio de parecer consubstanciado nº 5.645.963, em 15 de setembro de 2022 (Anexo B). No estudo original, todos os participantes ou seus responsáveis legais forneceram TCLE (Anexo C). Contudo, para a presente análise, que utiliza exclusivamente dados já existentes, sem qualquer intervenção adicional ou novo contato com os participantes, a dispensa de aplicação de novo TCLE foi aceita pelo CEP do InCor/HCFMUSP (Anexo B).

4.6 RANDOMIZAÇÃO

A randomização dos participantes do HEPMAB-COVID Trial foi realizada após a verificação dos critérios de inclusão e exclusão e a assinatura do TCLE. Utilizou-se uma lista de alocação gerada eletronicamente, baseada em blocos permutados com tamanhos variáveis (2, 4 e 6), com estratificação por centro de pesquisa, a fim de garantir o balanceamento entre os grupos. A alocação foi centralizada e seguiu uma razão de 1:1 entre os quatro grupos do estudo. O processo foi conduzido de forma velada tanto aos participantes quanto aos pesquisadores responsáveis pela avaliação dos desfechos.

4.7 INTERVENÇÕES DO ESTUDO

As intervenções do HEPMAB-COVID Trial foram sintetizadas na Figura 13. Os participantes foram randomizados entre 4 grupos de tratamentos:

- **Grupo 1 (Heparina terapêutica):**
 - HNF intravenosa iniciada na dose de 18 UI/kg/h, ajustada de acordo com nomograma para atingir TTPa de 1,5 a 2,0 vezes o valor de referência;
OU
 - HBPM subcutânea - enoxaparina 1mg/kg por dose a cada 12 horas.
- **Grupo 2 (Heparina profilática):**
 - HNF subcutânea 5.000 UI a cada 8 horas;
OU
 - HBPM subcutânea - enoxaparina 40mg ao dia.
- **Grupo 3 (Heparina terapêutica + tocilizumabe):**
 - Tocilizumabe: Infusão de tocilizumabe intravenosa em dose única de acordo com dosagem ajustada ao peso corpóreo conforme ilustrado na Figura 13.
E
 - Heparina:
 - HNF intravenosa iniciada na dose de 18 UI/kg/h, ajustada de acordo com nomograma para atingir TTPa de 1,5 a 2,0 vezes o valor de referência;**OU**
 - HBPM subcutânea - enoxaparina 1mg/kg por dose a cada 12 horas.

– **Grupo 4 (Heparina profilática + tocilizumabe):**

- Tocilizumabe: Infusão de tocilizumabe intravenosa em dose única de acordo com dosagem ajustada ao peso corpóreo conforme Figura 13.

E

- Heparina:

- HNF subcutânea 5.000 UI a cada 8 horas;

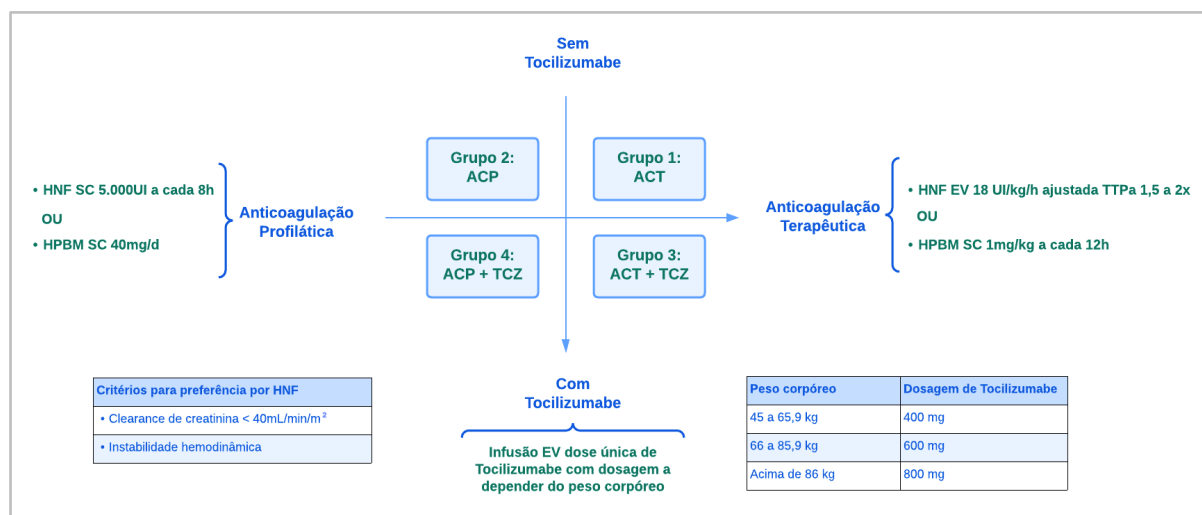
OU

- HBPM subcutânea - enoxaparina 40mg ao dia.

A escolha entre o tipo de heparina baseou-se na avaliação conjunta de estabilidade hemodinâmica e clearance de creatinina. Na presença de redução do clearance de creatinina $< 40 \text{ mL/min/m}^2$ ou de instabilidade hemodinâmica (uso de norepinefrina para controle hemodinâmico), foi dada preferência à heparina não fracionada.

O tocilizumabe foi administrado por via endovenosa em dose única de acordo com o peso corpóreo do paciente, conforme ilustrado na Figura 13.

Figura 13 - Intervenções do estudo HEPMAB-COVID Trial



Abreviaturas: ACP: anticoagulação profilática; ACT: anticoagulação terapêutica; TCZ: tocilizumabe; HNF: heparina não fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; SC: subcutâneo;

4.8 DESFECHOS

4.8.1 Desfecho primário

- Incidência do desfecho composto de eventos adversos de especial interesse em 30 dias, incluindo:
 - Incidência de choque séptico;
 - Incidência de hemorragia significativa;
 - Incidência de trombocitopenia induzida por heparina.

4.8.2 Desfechos secundários

- Incidência do desfecho composto de eventos adversos em 30 dias, incluindo:
 - Incidência de óbitos;
 - Incidência de choque séptico;
 - Incidência de insuficiência renal aguda dialítica;
 - Incidência de insuficiência hepática;
 - Incidência de hemorragia significativa;
 - Incidência de coagulopatia;
 - Incidência de neutropenia idiopática;
 - Incidência de trombocitopenia induzida por heparina;
 - Incidência de trombose venosa profunda;
 - Incidência de arritmias atriais;
 - Incidência de arritmias ventriculares;
 - Incidência de infarto agudo do miocárdio;
 - Incidência de choque cardiogênico;
 - Incidência de miocardite;
 - Incidência de barotrauma;
 - Incidência de fístula brônquica;
 - Incidência de acidente vascular cerebral isquêmico;
 - Incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico;
 - Incidência de anafilaxia.

- Impacto dos desfechos compostos nos seguintes desfechos:
 - Tempo de internação hospitalar;
 - Tempo de internação em UTI;
 - Duração das drogas vasoativas.

4.9 DEFINIÇÕES DOS DESFECHOS

4.9.1 Evento adverso composto

O evento adverso composto contabiliza o número de pacientes com ao menos 1 evento adverso, que inclui óbito, disfunções orgânicas (choque séptico, insuficiência renal aguda dialítica e insuficiência hepática), eventos hematológicos (hemorragia significativa, coagulopatia, neutropenia idiopática e trombocitopenia induzida por heparina), eventos cardiovasculares (trombose venosa profunda, arritmias atriais, arritmias ventriculares, infarto agudo do miocárdio, choque cardiogênico e miocardite), eventos respiratórios (barotrauma e fístula brônquica), eventos neurológicos [acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e AVC hemorrágico] e anafilaxias.

4.9.2 Evento adverso composto de especial interesse

O evento adverso composto de especial interesse engloba o número de pacientes com ao menos 1 evento adverso de especial interesse, que inclui choque séptico, hemorragia significativa e trombocitopenia induzida por heparina. Esses eventos adversos foram escolhidos em virtude da forte associação com os fármacos administrados e a relevância clínica de tais eventos.

4.9.3 Disfunções orgânicas

Entre as disfunções orgânicas foram incluídos choque séptico, lesão renal aguda dialítica e insuficiência hepática. Choque séptico foi definido como necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média $65 \geq$ mmHg e por lactato sérico > 2 mmol/L, apesar da adequada ressuscitação volêmica¹¹².

Lesão renal aguda foi definido com base na classificação de AKIN, cuja definição baseia-se em uma lesão renal aguda caracterizada por elevação absoluta de creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dL em 72h; ou aumento percentual de creatinina sérica de pelo menos 50% dos valores basais; ou redução do débito urinário (oligúria inferior a 0,5 mL/kg por hora por mais de 6 horas)¹¹³.

A definição de insuficiência hepática não foi descrita no protocolo original do estudo. Na literatura, a definição de insuficiência hepática aguda baseia-se em injúria hepática severa potencialmente reversível associada a encefalopatia de início em 8 semanas desde os primeiros sintomas de insuficiência hepática na ausência de doenças hepáticas prévias¹¹⁴.

4.9.4 Distúrbios hematológicos

Entre os distúrbios hematológicos, foram considerados os desfechos de hemorragia significativa, trombocitopenia induzida por heparina, coagulopatia e neutropenia idiopática.

Hemorragia significativa foi definido através de 3 critérios: sangramento fatal; hemorragia sintomática em órgãos críticos, incluindo sangramentos intracranianos, intraespinhais, intraoculares, retroperitoneal, intra-articular, pericárdico ou intramuscular com síndrome compartimental; ou sangramento com queda do nível de hemoglobina de pelo menos 2g/dL ou com a necessidade de transfusão de pelo menos duas unidades de concentrado de hemácias¹¹⁵.

A definição de trombocitopenia induzida por heparina empregada durante o estudo foi de queda na contagem de plaquetas de pelo menos 50%, frequentemente atingindo níveis $< 150.000/\text{mm}^3$ associado a sinais, sintomas e/ou anticorpos contra complexos de heparina-PF4 presentes, ocorrendo pelo menos 5 dias do início do tratamento com heparina após exclusão de outras causas¹¹⁶.

A definição de coagulopatia baseou-se em alterações de parâmetros laboratoriais¹¹⁷.

4.9.5 Complicações cardiovasculares

As complicações cardiovasculares envolveram miocardite, infarto agudo do miocárdio, choque cardiogênico, arritmias ventriculares e atriais e trombose venosa profunda.

Miocardite foi definido como inflamação do miocárdio, identificada por meio de manifestações clínicas, resultados laboratoriais e técnicas de imagem, como a ressonância magnética cardíaca¹¹⁸.

A definição de infarto agudo do miocárdio baseou-se na alteração de biomarcadores cardíacos associado a evidências de isquemia aguda miocárdica através de alterações eletrocardiográficas ou no ecocardiograma¹¹⁹.

Choque cardiogênico foi definido como falência circulatória aguda decorrente de disfunção cardiovascular¹²⁰.

As arritmias cardíacas incluíram arritmias supraventriculares e ventriculares diagnosticadas através de critérios eletrocardiográficos ou telemetria^{121,122}.

O diagnóstico de trombose venosa profunda baseou-se na suspeita clínica em associação com exames de imagem, na ausência de fluxo venoso ao *Doppler*¹²³.

4.9.6 Complicações respiratórias

A definição de barotrauma baseou-se em suspeita clínica e achados de exames de imagem. O diagnóstico de fístula brônquica pode ser realizado através de exames de imagem e achados de broncoscopia.

4.9.7 Complicações neurológicas

As complicações neurológicas envolveram acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e vasculares, cuja definição não foi abordada no protocolo do ensaio clínico original. Na literatura, os acidentes vasculares cerebrais baseiam-se em critérios de neuroimagem^{124,125}.

4.9.8 Reações de hipersensibilidade

Na literatura, reações anafiláticas são definidas através de dois critérios: 1. doença de início agudo acometendo a pele, mucosa ou ambas simultaneamente associado com redução da pressão arterial, sintomas gastrointestinais graves (como cólicas servers ou vômitos repetitivos) ou comprometimento respiratório (incluindo broncoespasmo, estridor ou hipoxemia); 2. Hipotensão de início agudo, broncoespasmo ou envolvimento laríngeo após a exposição de produto alérgeno para o paciente, mesmo em ausência de envolvimento cutâneo¹²⁶.

4.10 CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo do tamanho amostral do ensaio clínico randomizado HEPMAB-COVID Trial foi fundamentado na hipótese de que a combinação de heparina em dose terapêutica com tocilizumabe promoveria melhora clínica em 50% dos pacientes, em comparação a uma taxa de 30% nos demais grupos. Considerando um poder estatístico de 80% e um nível de significância (alfa) de 0,05, estimou-se a necessidade de 70 participantes por grupo. Com uma previsão de até 10% de perdas ou descontinuações, a amostra total foi ajustada para 308 pacientes. Não foi realizado cálculo do tamanho amostral especificamente para a presente análise retrospectiva focada em eventos adversos.

Uma análise das características da amostra foi realizada de forma descritiva. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de médias e desvios padrão ou mediana e intervalo interquartilico a depender do padrão de distribuição da amostra. Para identificar variáveis candidatas a serem incluídas no modelo de regressão logística, foi realizada uma análise univariada. Para comparações entre os grupos, utilizou-se o teste t de Student quando a distribuição dos dados foi normal. Em casos de distribuição não normal, aplicaram-se testes não paramétricos apropriados. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado; quando mais de 20% das células das tabelas de contingência apresentaram frequências esperadas inferiores a 5, foram utilizados o teste exato de Fisher ou a razão de verossimilhança.

No modelo de regressão logística multivariada, foram incluídas variáveis selecionadas na análise univariada. Variáveis com dados ausentes em parte da amostra foram excluídas, a fim de preservar a validade do modelo. Os resultados foram expressos em *odds ratio* em conjunto com seus respectivos intervalos de confiança de 95% e os valores de p. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com valores de p inferiores a 0,05.

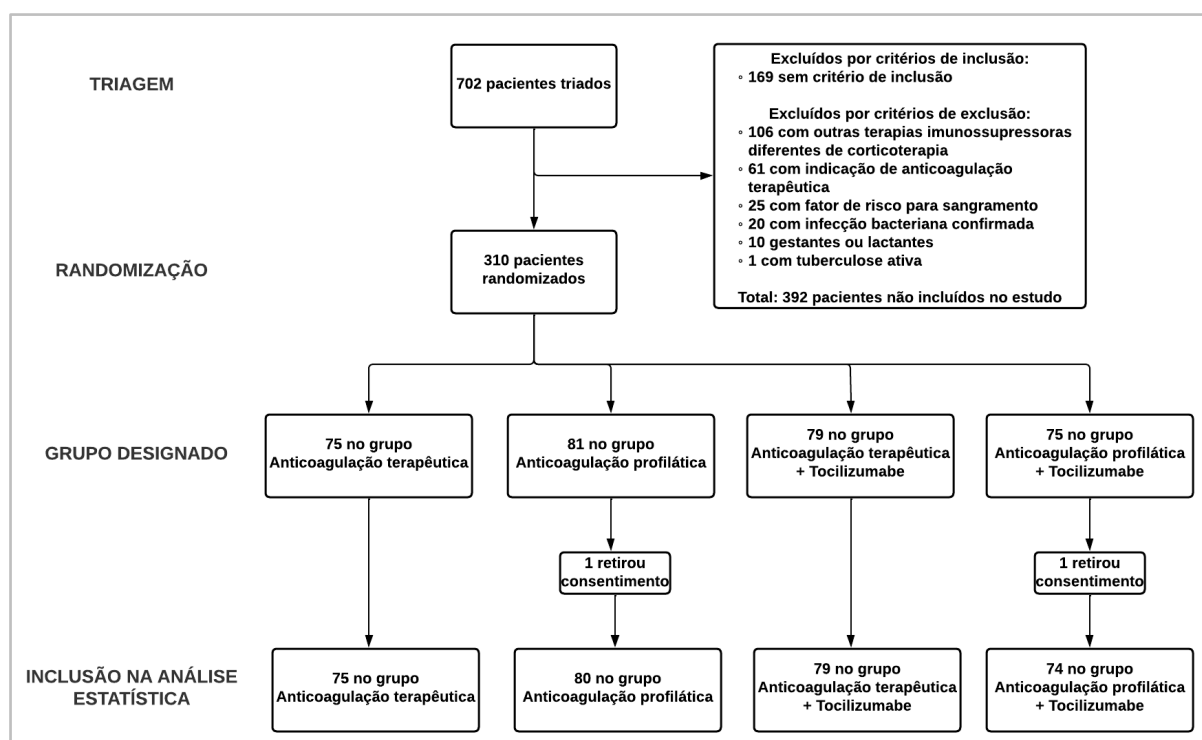
4.11 FINANCIAMENTO DO ESTUDO

O ensaio clínico HEPMAB-COVID trial foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), instituição vinculada ao Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil, sob o processo CNPq número 403241/2020-0. Esse financiamento foi obtido pela chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit nº 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves (Anexo D), com termo de outorga aprovado em 25 de agosto de 2020 (Anexo E). Adicionalmente, o financiamento do atual estudo foi realizado pela Fundação de Amparo e Apoio à Pesquisa (FAPESP), sob o processo número 2022/02084-6, com termo de outorga aprovado em 15 de agosto de 2022 (Anexo F). As agências de fomento à pesquisa não tiveram nenhum papel na concepção do estudo, análise de dados ou redação do relatório.

5 RESULTADOS

Entre novembro de 2020 e agosto de 2021, 702 pacientes foram triados para inclusão no estudo, assim como ilustrado no fluxograma da Figura 14. Na triagem, 169 pacientes não preencheram os critérios de inclusão e 223 preencheram algum critério de exclusão. O uso de terapias imunossupressoras com exceção da corticoterapia e a indicação basal de anticoagulação terapêutica foram os critérios de exclusão mais prevalentes. Após triagem, foram randomizados 310 pacientes, dos quais 2 retiraram consentimento. Dessa forma, na análise estatística, foram incluídos 74 pacientes no grupo de anticoagulação profilática em associação com tocilizumabe, 79 pacientes no grupo de anticoagulação terapêutica associado ao tocilizumabe, 80 pacientes no grupo de anticoagulação profilática isolada e 75 pacientes no grupo de anticoagulação terapêutica isolada.

Figura 14 - Fluxograma do estudo



5.1 DESFECHO PRIMÁRIO

A incidência de cada evento incluído no composto de evento adverso de especial interesse está reportada na Tabela 1. A incidência total do desfecho composto de eventos adversos de especial interesse foi de 66 pacientes, correspondendo majoritariamente à ocorrência de choque séptico.

Tabela 1 - Incidência de eventos adversos de especial interesse

Eventos adversos de especial interesse	n=308	%
Composto de eventos adversos de especial interesse	66	21,4
Choque séptico	60	19,5
Hemorragia significativa	10	3,2
Trombocitopenia induzida por heparina	1	0,3

*Hemorragia significativa: queda do nível de hemoglobina $\geq 2\text{g/dL}$ ou transfusão de ≥ 2 unidades de concentrado de hemácias.

Os dados demográficos estão detalhados na Tabela 2. O sexo masculino foi mais prevalente em ambos os grupos, com prevalência maior entre os pacientes com eventos adversos (55,8% vs. 72,7%; $p = 0,01$). A raça branca (64,5% vs. 59,1%; $p = 0,39$) foi mais prevalente tanto entre pacientes sem eventos e com eventos, porém sem diferença significativa entre grupos. Entre as comorbidades avaliadas, dislipidemia (4,1% vs. 16,7%; $p = 0,001$) e doença arterial coronariana (2,9% vs. 12,1%; $p = 0,01$) foram mais prevalentes no grupo com eventos adversos de especial interesse, enquanto hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, câncer, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, tabagismo e etilismo foram reportados de modo equilibrado entre os grupos.

Quanto à gravidade clínica medida pela escala ordinal modificada da OMS de 7 pontos, observou-se maior proporção de escores elevados entre os pacientes que apresentaram eventos adversos, em especial no escore 6 (15,7% vs. 45,5%).

Na admissão, proporcionalmente mais pacientes sem eventos adversos faziam uso de glicocorticoides sistêmicos (76% vs. 60,6%; $p = 0,01$) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (9,1% vs. 1,5%; $p = 0,04$). Os fármacos que estavam sendo proporcionalmente mais administrados entre os pacientes com eventos adversos foram os antibióticos (37,6% vs. 68,2%; $p < 0,001$), os betabloqueadores (6,6% vs. 16,7%; $p = 0,01$) e os antiagregantes plaquetários (3,7% vs. 12,1%; $p = 0,01$). Os anticoagulantes, os bloqueadores de receptor de angiotensina e as estatinas estavam balanceados entre os grupos.

O grupo com eventos adversos apresentou uma mediana do escore SOFA estatisticamente superior (3 [2 - 7] vs. 5 [2 - 9]; $p = 0,04$).

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas dos grupos com e sem eventos adversos de especial interesse

Variável	Evento adverso de especial interesse		P
	Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Idade (Anos)	53 (41 - 62)	62 (49 - 69)	<0,001 ^d
IMC	30,7 (27,1 - 35)	29,9 (27,1 - 33,2)	0,49 ^d
Sexo	135 (55,8%)	48 (72,7%)	0,01 ^a
Raça			0,39 ^b
Branco	156 (64,5%)	39 (59,1%)	
Negro	17 (7,0%)	3 (4,5%)	
Multirracial	67 (27,7%)	24 (36,4%)	
Asiático	2 (0,8%)	0 (0%)	
Comorbidades			
Hipertensão arterial	99 (40,9%)	27 (40,9%)	1,00 ^a
Diabetes	45 (18,6%)	16 (24,2%)	0,31 ^a
Obesidade	80 (33,1%)	18 (27,3%)	0,37 ^a
Dislipidemia	10 (4,1%)	11 (16,7%)	0,001 ^a
Câncer	2 (0,8%)	1 (1,5%)	0,52 ^c
Doença renal crônica	3 (1,2%)	2 (3,0%)	0,29 ^c
Doença arterial coronariana	7 (2,9%)	8 (12,1%)	0,01 ^c
Insuficiência cardíaca	1 (0,4%)	2 (3,0%)	0,12 ^c
DPOC	2 (0,8%)	2 (3,0%)	0,20 ^c
Asma	6 (2,5%)	2 (3,0%)	0,68 ^c
Tabagismo	2 (0,8%)	3 (4,5%)	0,07 ^c
Etilismo	3 (1,2%)	2 (3,0%)	0,29 ^c
Escala Ordinal modificada de 7 pontos da OMS			<0,001 ^a
4	45 (18,6%)	4 (6,1%)	
5	159 (65,7%)	32 (48,5%)	
6	38 (15,7%)	30 (45,5%)	
Drogas concomitantes			
Anticoagulantes	192 (79,3%)	48 (72,7%)	0,25 ^a
Corticoide sistêmico	184 (76,0%)	40 (60,6%)	0,01 ^a
Antibiótico	91 (37,6%)	45 (68,2%)	<0,001 ^a
BRA	39 (16,1%)	8 (12,1%)	0,42 ^a
Betabloqueador	16 (6,6%)	11 (16,7%)	0,01 ^a
Estatina	13 (5,4%)	7 (10,6%)	0,16 ^a
iECA	22 (9,1%)	1 (1,5%)	0,04 ^a
Antiagregantes plaquetários	9 (3,7%)	8 (12,1%)	0,01 ^a
Escore SOFA	3 (2 - 7)	5 (2 - 9)	0,04 ^d

a: teste qui-quadrado de Pearson; b: teste de razão de verossimilhança; c: teste exato de Fisher; d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; OMS: Organização Mundial da Saúde; p: valor de p (significância estatística).

Os sintomas reportados à admissão estão detalhados na Tabela 3. Os mais frequentes foram os sintomas respiratórios, em especial tosse (66,5% vs. 65,2%; $p = 0,83$) e dispneia (74,8% vs. 83,3%; $p = 0,15$), e os sintomas sistêmicos, como febre (55% vs. 51,5%; $p = 0,62$) e mialgia (37,2% vs. 34,8%; $p = 0,73$).

Tabela 3 - Sintomas à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse

Sintomas à admissão, No. (%)	Evento adverso de especial interesse		P
	Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Sintomas sistêmicos			
Febre	133 (55,0%)	34 (51,5%)	0,62 ^a
Mialgia	90 (37,2%)	23 (34,8%)	0,73 ^a
Cefaleia	60 (24,8%)	14 (21,2%)	0,55 ^a
Náuseas	19 (7,9%)	3 (4,5%)	0,43 ^a
Sintomas respiratórios			
Tosse	161 (66,5%)	43 (65,2%)	0,83 ^a
Odinofagia	27 (11,2%)	6 (9,1%)	0,63 ^a
Dispneia	181 (74,8%)	55 (83,3%)	0,15 ^a
Coriza	24 (9,9%)	7 (10,6%)	0,87 ^a
Sintomas sensoriais			
Disfunção olfatória	25 (10,3%)	9 (13,6%)	0,45 ^a
Disfunção gustativa	31 (12,8%)	9 (13,6%)	0,86 ^a
Sintomas gastrointestinais			
Diarreia	31 (12,8%)	7 (10,6%)	0,63 ^a

a: teste qui-quadrado de Pearson.

Abreviaturas: p: valor de p (significância estatística).

Unidades de medida: unidades de paciente.

Os sinais vitais à admissão hospitalar estão detalhados na Tabela 4. O grupo sem eventos adversos apresentou uma média de pressão arterial diastólica estatisticamente superior em comparação ao grupo com eventos adversos (77 ± 13 mmHg vs. 73 ± 13 mmHg; $p = 0,01$). A média de frequência cardíaca entre o grupo sem eventos adversos foi inferior à do grupo com eventos adversos (85 ± 15 bpm vs. 89 ± 17 bpm; $p = 0,04$). Ademais, os grupos estavam balanceados quanto aos demais sinais vitais, incluindo pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e temperatura corporal. Adicionalmente, não foram constatados desbalanços quanto aos parâmetros de oxigenação.

Tabela 4 - Sinais vitais à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse

Sinais vitais à admissão, média ± DP	Evento adverso de especial interesse		P
	Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Sinais vitais			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	127 ± 19	126 ± 20	0,68 ^e
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77 ± 13	73 ± 13	0,01 ^e
Frequência cardíaca (bpm)	85 ± 15	89 ± 17	0,04 ^e
Temperatura corporal (°C)	36,3 ± 2,2	35,8 ± 4,5	0,16 ^e
Parâmetros de oxigenação			
Saturação periférica de oxigênio (%)	93 ± 3	92 ± 5	0,12 ^e
Pressão arterial de oxigênio (mmHg)	0,85 ± 0,36	0,77 ± 0,42	0,16 ^e

e: teste t de Student.

Abreviaturas: DP: desvio padrão; p: valor de p (significância estatística).

Unidades de medida: pressão arterial sistólica, diastólica e de oxigênio: milímetros de mercúrio; frequência cardíaca: batimentos por minuto; temperatura: graus celsius; Saturação periférica de oxigênio: percentual.

A proporção de pacientes com necessidade de suporte respiratório está detalhada na Tabela 5. À admissão e no D3, a maior parcela dos pacientes apresentou necessidade de suporte respiratório. Entretanto, no D7, o grupo sem eventos adversos apresentou uma proporção significativamente menor de pacientes com necessidade de suporte respiratório (186/202 [92,1%] vs. 57/57 [100%]; p = 0,03).

Tabela 5 - Necessidade de suporte respiratório à admissão, no D3 e no D7 segundo ocorrência de evento adverso de especial interesse

		Evento adverso de especial interesse		p
		Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Proporção de pacientes com necessidade de suporte respiratório, No. (%)	D1	237/238 (99,6%)	66/66 (100%)	1 ^c
	D3	230/235 (97,9%)	61/61 (100%)	0,59 ^c
	D7	186/202 (92,1%)	57/57 (100%)	0,03 ^c

c: teste exato de Fisher.

Abreviaturas: p: valor de p (significância estatística).

A proporção de pacientes que utilizou cada modalidade de suporte de oxigênio ao longo do estudo está detalhada na Tabela 6. As modalidades mais frequentemente utilizadas foram a máscara de oxigênio entre o grupo sem eventos adversos e a ventilação mecânica entre o grupo com eventos adversos de especial interesse. O uso do cateter nasal de oxigênio foi mais incidente entre os pacientes sem eventos (39/237 [16,5%] vs. 4/66 [6,1%]; p = 0,03), enquanto ventilação mecânica foi mais incidente entre os pacientes com eventos adversos (39/237 [16,5%] vs. 30/66 [45,5%]; p < 0,001).

Tabela 6 - Modalidade do suporte respiratório ao longo do estudo entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse

Modalidade do suporte respiratório, No. (%)	Evento adverso de especial interesse		p
	Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Cateter nasal de oxigênio	39/237 (16,5%)	4/66 (6,1%)	0,03 ^a
Cateter nasal de alto fluxo	54/237 (22,8%)	10/66 (15,2%)	0,18 ^a
Máscara de oxigênio	93/237 (39,2%)	19/66 (28,8%)	0,12 ^a
BIPAP	24/237 (10,1%)	9/66 (13,6%)	0,42 ^a
Ventilação mecânica	39/237 (16,5%)	30/66 (45,5%)	<0,001 ^a

a: teste qui-quadrado de Pearson.

Abreviaturas: BIPAP: Pressão Positiva Bifásica nas Vias Aéreas; p: valor de p (significância estatística).

Os biomarcadores inflamatórios e cardíacos à admissão no estudo estão reportados na Tabela 7. Entre os biomarcadores inflamatórios, a média de ferritina demonstrou-se estatisticamente superior entre os pacientes com eventos adversos (1068 [580 - 1517] ng/mL vs. 1393 [981 - 1896] ng/mL; $p = 0,001$). Não foram constatados desbalanços nos valores da proteína C reativa e interleucina 6.

Quanto aos biomarcadores cardíacos, os pacientes com eventos adversos apresentaram níveis mais elevados de troponina (0,005 [0,003 - 0,012] pg/mL vs. 0,013 [0,005 - 0,052] pg/mL; $p < 0,001$) e dímero D (1241 [740 - 2918] ng/mL vs. 2303 [1171 - 12874] ng/mL; $p < 0,001$). Não houve diferença significativa nos valores de NT-proBNP.

Tabela 7 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse

Biomarcadores inflamatórios e cardíacos, mediana (IIQ)	Evento adverso de especial interesse		P
	Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Biomarcadores Inflamatórios			
Proteína C reativa (mg/mmol)	102 (54 - 155)	104 (49 - 192)	0,61 ^d
Interleucina 6 (pg/mL)	14 (6 - 52)	29 (5 - 123)	0,54 ^d
Ferritina (ng/mL)	1068 (580 - 1517)	1393 (981 - 1896)	0,001 ^d
Biomarcadores Cardíacos			
Troponina (pg/mL)	0,005 (0,003 - 0,012)	0,013 (0,005 - 0,052)	<0,001 ^d
NT-proBNP (pg/mL)	121 (53 - 413)	568 (79 - 1063)	0,08 ^d
Dímero D (ng/mL)	1241 (740 - 2918)	2303 (1171 - 12874)	<0,001 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IIQ: intervalo interquartilico; p: valor de p (significância estatística); NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B.

A Tabela 8 detalha as dosagens de biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D3. O grupo com eventos adversos apresentou níveis mais elevados de ferritina (905 [534 - 1451] ng/mL vs. 1517 [960 - 1874] ng/mL; $p < 0,001$), troponina (3 [2,5 - 9] pg/mL vs. 9,5 [3 - 69] pg/mL; $p < 0,001$), NT-proBNP (78 [24 - 296] pg/mL vs. 487 [46

- 1500] pg/mL; $p = 0,03$) e Dímero D (1425 [741 - 3361] ng/mL vs. 3947 [1883 - 15781] ng/mL; $p < 0,001$).

Tabela 8 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D3 entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse

Biomarcadores inflamatórios e cardíacos, mediana (IIQ)	Evento adverso de especial interesse		P
	Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Biomarcadores Inflamatórios			
Proteína C reativa (mg/mmol)	36 (18 - 78)	49 (28 - 120)	0,08 ^d
Interleucina 6 (pg/mL)	40 (11 - 160)	81 (19 - 3688)	0,14 ^d
Ferritina (ng/mL)	905 (534 - 1451)	1517 (960 - 1874)	<0,001 ^d
Biomarcadores Cardíacos			
Troponina (pg/mL)	3 (2,5 - 9)	9,5 (3 - 69)	<0,001 ^d
NT-proBNP (pg/mL)	78 (24 - 296)	487 (46 - 1500)	0,03 ^d
Dímero D (ng/mL)	1425 (741 - 3361)	3947 (1883 - 15781)	<0,001 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IIQ: intervalo interquartilico; p: valor de p (significância estatística); NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B.

Os biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D7 estão detalhados na Tabela 9. Assim como no D3, a dosagem de ferritina (846 [495 - 1237] ng/mL vs. 1371 [921 - 1947] ng/mL; $p < 0,001$), troponina (0,006 [0,003 - 0,018] pg/mL vs. 0,05 [0,01 - 0,34] pg/mL; $p < 0,001$), NT-proBNP (78 [25 - 297] pg/mL vs. 530 [81 - 1552] pg/mL; $p = 0,01$) e dímero D (1419 [599 - 2644] ng/mL vs. 3470 [1692 - 7300] ng/mL; $p < 0,001$) se mantiveram mais elevadas no grupo com eventos adversos. Adicionalmente, no D7, a dosagem de proteína C reativa também estava mais elevada no grupo com eventos adversos (6,6 [2,7 - 25,5] mg/mmol vs. 14,9 [3,7 - 78,2] mg/mmol; $p = 0,02$).

Tabela 9 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D7 entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse

Biomarcadores inflamatórios e cardíacos, mediana (IIQ)	Evento adverso de especial interesse		P
	Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Biomarcadores Inflamatórios			
Proteína C reativa (mg/mmol)	6,6 (2,7 - 25,5)	14,9 (3,7 - 78,2)	0,02 ^d
Interleucina 6 (pg/mL)	25,4 (6,6 - 112,1)	8,3 (2,9 - 15,1)	0,07 ^d
Ferritina (ng/mL)	846 (495 - 1237)	1371 (921 - 1947)	<0,001 ^d
Biomarcadores Cardíacos			
Troponina (pg/mL)	0,006 (0,003 - 0,018)	0,05 (0,01 - 0,34)	<0,001 ^d
NT-proBNP (pg/mL)	78 (25 - 297)	530 (81 - 1552)	0,01 ^d
Dímero D (ng/mL)	1419 (599 - 2644)	3470 (1692 - 7300)	<0,001 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IIQ: intervalo interquartilico; p: valor de p (significância estatística); NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B.

A Tabela 10 aborda o percentual de pacientes com a dosagem de biomarcadores disponíveis. Entre todos os marcadores, a interleucina 6 e o NT-proBNP foram os marcadores com os menores percentuais de dosagens disponíveis.

Tabela 10 - Proporção de pacientes com dosagem de biomarcadores inflamatórios e cardíacos entre pacientes com e sem eventos adversos de especial interesse

Proporção de pacientes com dosagem de biomarcadores, No. (%)		Evento adverso de especial interesse	
		Não (n = 242)	Sim (n = 66)
Biomarcadores Inflamatórios			
Proteína C reativa	D1	209 (85,4%)	52 (78,8%)
	D3	218 (90,1%)	52 (78,8%)
	D7	183 (75,6%)	47 (71,2%)
Interleucina 6	D1	53 (21,9%)	15 (22,7%)
	D3	60 (24,8%)	10 (15,2%)
	D7	46 (19%)	8 (12,1%)
Ferritina	D1	217 (89,7%)	53 (80,3%)
	D3	214 (88,4%)	51 (77,3%)
	D7	187 (77,3%)	47 (71,2%)
Biomarcadores Cardíacos			
Troponina	D1	208 (86%)	51 (77,3%)
	D3	217 (89,7%)	52 (78,8%)
	D7	182 (75,2%)	46 (69,7%)
NT-proBNP	D1	61 (25,2%)	13 (19,7%)
	D3	65 (26,9%)	14 (21,2%)
	D7	52 (21,5%)	12 (18,2%)
Dímero D	D1	216 (89,3%)	54 (81,8%)
	D3	216 (89,3%)	49 (74,2%)
	D7	185 (76,4%)	47 (71,2%)

Os resultados da regressão logística dos fatores preditores de eventos adversos de especial interesse estão apresentados na Tabela 11. Entre as comorbidades, dislipidemia mostrou-se preditor de eventos, com pacientes portadores apresentando 5,6 vezes mais chances de ocorrência de eventos em comparação àqueles sem dislipidemia (OR 5,61; IC95% 1,844 a 17,081; $p = 0,002$). O dímero D e a ferritina demonstraram-se biomarcadores relevantes na predição de eventos, com aumento da probabilidade de ocorrência de eventos de 0,9% a cada 100 unidades de dímero D (OR 1,01; IC95% 1,004 a 1,014; $p = 0,001$) e 0,3% a cada 10 unidades de ferritina (OR 1,00; IC95% 1,001 a 1,005; $p = 0,01$). À admissão, foi evidenciado efeito preditivo protetor dos glicocorticoides sistêmicos (OR 0,30; IC95% 0,124 a 0,708; $p = 0,01$), enquanto os antibióticos foram associados a aumento da chance de eventos adversos (OR 6,68; IC95% 2,933 a 15,207; $p < 0,001$).

Tabela 11 - Regressão logística de fatores associados com eventos adversos de especial interesse

Regressão logística múltipla					
Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	OR	IC95%	P
Comorbidades					
Dislipidemia	1,725	0,568	5,61	1,84 a 17,08	0,002
Biomarcadores					
Dímero D	0,009	0,003	1,01	1,00 a 1,01	0,001
Ferritina	0,003	0,001	1,00	1,00 a 1,01	0,01
Medicações concomitantes					
Corticoide sistêmico	-1,218	0,445	0,30	0,12 a 0,71	0,01
Antibiótico	1,899	0,420	6,68	2,93 a 15,21	< 0,001
Constante	-2,624	0,450			

Abreviaturas: OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Quanto à análise do impacto dos desfechos clínicos, detalhado na Tabela 12, foi observado internação hospitalar mais prolongada entre os pacientes com eventos adversos (10 [6-18] dias vs. 13 [8-28] dias; $p = 0,02$). Entretanto, não houve impacto dos eventos em internação em unidades de terapia intensiva e na duração de drogas vasoativas.

Tabela 12 - Desfechos clínicos entre grupos com e sem eventos adversos de especial interesse

Desfechos clínicos, mediana (IIQ) (dias)	Eventos adversos de especial interesse		P
	Não (n = 242)	Sim (n = 66)	
Tempo de internação em UTI	11 (6 - 24)	17 (9 - 32)	0,20 ^d
Tempo de internação hospitalar	10 (6 - 18)	13 (8 - 28)	0,02 ^d
Duração das drogas vasoativas	5 (1 - 10)	9 (3 - 14)	0,26 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IIQ: intervalo interquartil; UTI: unidade de terapia intensiva; p: valor de p (significância estatística).

Unidades de medida: todos desfechos relatados em dias.

5.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

A incidência de cada evento adverso está reportada na Tabela 13. No total, 94 pacientes (30,5%) apresentaram o composto dos eventos adversos. O principal evento adverso foi o óbito, que ocorreu em 66 pacientes (21,4%). Foram reportadas incidências expressivas de disfunções orgânicas, em especial choque séptico (60 pacientes) e insuficiência renal aguda dialítica (25 pacientes). Entre os eventos hematológicos, 12 pacientes apresentaram hemorragia significativa (3,9%) e os demais eventos apresentaram incidências pouco notórias, restringindo-se a apenas 1 evento de coagulopatia, 1 evento de neutropenia idiopática e 1 evento de trombocitopenia induzida por heparina. Entre os eventos cardiovasculares, trombose venosa profunda foi o mais incidente (10 pacientes, 3,2% dos pacientes), seguido de arritmias atriais (7 pacientes, 2,3% do total), infarto agudo do miocárdio (5 pacientes, 1,6%), arritmias ventriculares (5 pacientes, 1,6% do total) e choque cardiogênico (4 pacientes, 1,3%). Não houve incidência de miocardite no estudo.

Entre os eventos respiratórios, 6 pacientes (1,9%) apresentaram barotrauma e 1 paciente (0,3%) apresentou fístula brônquica. 4 pacientes apresentaram acidente vascular isquêmico e 1 paciente apenas apresentou um acidente vascular hemorrágico. No estudo, apenas 1 evento anafilático foi identificado.

Tabela 13 - Incidência de eventos adversos

Eventos adversos	n = 308	%
Composto de eventos adversos	94	30,5
Óbito	66	21,4
Disfunções orgânicas		
Choque séptico	60	19,5
Insuficiência renal aguda dialítica	25	8,1
Insuficiência hepática	2	0,6
Eventos hematológicos		
Hemorragia significativa	12	3,9
Coagulopatia	1	0,3
Neutropenia idiopática	1	0,3
HIT	1	0,3
Eventos cardiovasculares		
Trombose venosa profunda	10	3,2
Arritmias atriais	7	2,3
Infarto agudo do miocárdio	5	1,6
Arritmias ventriculares	5	1,6
Choque cardiogênico	4	1,3
Miocardite	0	0
Eventos respiratórios		
Barotrauma	6	1,9
Fístula brônquica	1	0,3
Eventos neurológicos		
AVC isquêmico	4	1,3
AVC hemorrágico	1	0,3
Reações de hipersensibilidade		
Anafilaxia	1	0,3

*Hemorragia significativa: queda do nível de hemoglobina $\geq 2\text{g/dL}$ ou transfusão de ≥ 2 unidades de concentrado de hemácias.

Abreviaturas: HIT: trombocitopenia induzida por heparina; AVC: acidente vascular cerebral.

A incidência dos eventos adversos de acordo com o grupo de intervenção está detalhadamente ilustrada na Tabela 14.

Tabela 14 - Incidência de eventos adversos segundo grupo de intervenção

	AC terapêutica (n = 75)	AC profilática (n = 80)	AC terapêutica + tocilizumabe (n = 79)	AC profilática + tocilizumabe (n = 74)	p
Óbito	7 (9,3%)	23 (28,8%)	17 (21,5%)	19 (25,7%)	0,02 ^a
Disfunções orgânicas					
Choque séptico	8 (10,7%)	13 (16,3%)	18 (22,8%)	21 (28,4%)	0,03 ^f
Insuficiência renal aguda dialítica	6 (8%)	10 (12,5%)	7 (8,9%)	2 (2,7%)	0,17 ^a
Insuficiência hepática	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)	0,12 ^b
Eventos hematológicos					
Hemorragia significativa	5 (6,7%)	1 (1,3%)	4 (5,0%)	0 (0,0%)	0,02 ^b
Coagulopatia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0,44 ^b
Neutropenia idiopática	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,41 ^b
HIT	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,44 ^b
Eventos cardiovasculares					
Trombose venosa profunda	0 (0,0%)	3 (3,8%)	5 (6,3%)	2 (2,7%)	0,07 ^b
Arritmias atriais	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	4 (5,4%)	0,31 ^b
Infarto agudo do miocárdio	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	3 (4,1%)	0,21 ^b
Arritmias ventriculares	0 (0,0%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0,24 ^b
Choque cardiogênico	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)	0,42 ^b
Miocardite	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Eventos respiratórios					
Barotrauma	1 (1,3%)	0 (0,0%)	4 (5,1%)	1 (1,4%)	0,10 ^b
Fístula brônquica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0,44 ^b
Eventos neurológicos					
AVC isquêmico	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)	0,40 ^b
AVC hemorrágico	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,41 ^b
Reações de hipersensibilidade					
Anafilaxia	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,44 ^b

a: teste qui-quadrado de Pearson; b: teste de razão de verossimilhança; c: teste exato de Fisher; f: teste de Kruskal-Wallis.

Abreviaturas: AC: anticoagulação; HIT: trombocitopenia induzida por heparina; AVC: acidente vascular cerebral.

Os dados demográficos da amostra do estudo estão detalhados na Tabela 15. O sexo masculino foi mais prevalente em ambos os grupos, sem desbalanços de base (56,5% vs. 66%; $p = 0,12$). Os pacientes de raça branca foram mais prevalentes em ambos os grupos (65% vs. 59,6%; $p = 0,19$). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à raça. Entre as comorbidades, diabetes (16,4% vs. 27,7%; $p = 0,02$), dislipidemia (4,2% vs. 12,8%; $p = 0,01$), doença arterial coronariana (1,4% vs. 12,8%; $p < 0,001$) e insuficiência cardíaca (0% vs. 3,2%; $p = 0,03$) foram mais frequentes no grupo com eventos adversos, enquanto hipertensão arterial sistêmica,

obesidade, câncer, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, tabagismo e etilismo foram reportados de forma balanceada entre os grupos.

Quanto à gravidade clínica medida pela escala ordinal modificada da OMS de 7 pontos, pacientes com eventos adversos apresentaram maior proporção de escores mais elevados, especialmente o escore 6 (12,6% vs. 43,6%).

À admissão, proporcionalmente mais pacientes sem eventos adversos estavam recebendo glicocorticoides sistêmicos (76,6% vs. 63,8%; $p = 0,02$), inibidores da enzima conversora de angiotensina (9,3% vs. 3,2%; $p = 0,06$). Os fármacos que estavam sendo proporcionalmente mais administrados entre os pacientes com eventos adversos foram os antibióticos (36,4% vs. 61,7%; $p < 0,001$), os betabloqueadores (6,1% vs. 14,9%; $p = 0,01$), as estatinas (4,7% vs. 10,6%; $p = 0,05$) e os antiagregantes plaquetários (3,3% vs. 10,6%; $p = 0,01$). Os anticoagulantes e os bloqueadores de receptor de angiotensina estavam balanceados entre os grupos.

O grupo com eventos adversos apresentou uma mediana do escore SOFA estatisticamente superior (2 [2 - 4] vs. 7 [4 - 10]; $p < 0,001$).

Tabela 15 - Características demográficas e clínicas da amostra entre grupos com e sem eventos adversos

Variável	Evento adverso composto		P
	Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Idade (Anos)	52 (40 - 60)	62 (49 - 68)	< 0,001 ^d
IMC	30,7 (27,3 - 34,7)	29,9 (26,7 - 34,0)	0,38 ^d
Sexo (Masculino)	121 (56,5%)	62 (66%)	0,12 ^a
Raça			0,19 ^b
Branco	139 (65%)	56 (59,6%)	
Negro	16 (7,5%)	4 (4,3%)	
Multirracial	57 (26,6%)	34 (36,2%)	
Asiático	2 (0,9%)	0 (0%)	
Comorbidades			
Hipertensão arterial	81 (37,9%)	45 (47,9%)	0,10 ^a
Diabetes	35 (16,4%)	26 (27,7%)	0,02 ^a
Obesidade	68 (31,8%)	30 (31,9%)	0,98 ^a
Dislipidemia	9 (4,2%)	12 (12,8%)	0,01 ^a
Câncer	1 (0,5%)	2 (2,1%)	0,22 ^c
Doença renal crônica	2 (0,9%)	3 (3,2%)	0,17 ^c
Doença arterial coronariana	3 (1,4%)	12 (12,8%)	<0,001 ^c
Insuficiência cardíaca	0 (0%)	3 (3,2%)	0,03 ^c
DPOC	2 (0,9%)	2 (2,1%)	0,59 ^c
Asma	5 (2,3%)	3 (3,2%)	0,70 ^c
Tabagismo	2 (0,9%)	3 (3,2%)	0,17 ^c
Etilismo	2 (0,9%)	3 (3,2%)	0,17 ^c
Escala Ordinal modificada de 7 pontos da OMS			<0,001 ^a
4	44 (20,6%)	5 (5,3%)	
5	143 (66,8%)	48 (51,1%)	
6	27 (12,6%)	41 (43,6%)	
Drogas concomitantes			
Anticoagulantes	171 (79,9%)	69 (73,4%)	0,21 ^a
Corticoide sistêmico	164 (76,6%)	60 (63,8%)	0,02 ^a
Antibiótico	78 (36,4%)	58 (61,7%)	<0,001 ^a
BRA	36 (16,8%)	11 (11,7%)	0,25 ^a
Betabloqueador	13 (6,1%)	14 (14,9%)	0,01 ^a
Estatina	10 (4,7%)	10 (10,6%)	0,05 ^a
iECA	20 (9,3%)	3 (3,2%)	0,06 ^a
Antiagregantes plaquetários	7 (3,3%)	10 (10,6%)	0,01 ^a
Escore SOFA	2 (2 - 4)	7 (4 - 10)	<0,001 ^d

a: teste qui-quadrado de Pearson; b: teste de razão de verossimilhança; c: teste exato de Fisher; d: teste de Mann-Whitney

Abreviaturas: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; OMS: Organização Mundial da Saúde; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; p: valor de p (significância estatística).

Os sintomas relatados pelos pacientes foram detalhados na Tabela 16. À admissão, os sintomas respiratórios foram tiveram maior notoriedade, incluindo tosse, odinofagia, dispneia e coriza. Todos foram reportados de forma balanceada entre os grupos.

A prevalência de sintomas sistêmicos, incluindo febre, mialgia e náusea, foi semelhante entre os grupos, com exceção da cefaleia, que foi mais prevalente entre os pacientes sem eventos adversos (27,6% vs. 16%; $p = 0,03$).

Os sintomas sensoriais e gastrointestinais à admissão também estavam balanceados entre os grupos, incluindo disfunção olfatória, gustativa e diarreia.

Tabela 16 - Sintomas à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos

Sintomas à admissão, No. (%)	Evento adverso composto		P
	Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Sintomas sistêmicos			
Febre	121 (56,5%)	46 (48,9%)	0,22 ^a
Mialgia	82 (38,3%)	31 (33%)	0,37 ^a
Cefaleia	59 (27,6%)	15 (16%)	0,03 ^a
Náuseas	18 (8,4%)	4 (4,3%)	0,19 ^a
Sintomas respiratórios			
Tosse	143 (66,8%)	61 (64,9%)	0,74 ^a
Odinofagia	26 (12,1%)	7 (7,4%)	0,22 ^a
Dispneia	161 (75,2%)	75 (79,8%)	0,39 ^a
Coriza	21 (9,8%)	10 (10,6%)	0,83 ^a
Sintomas sensoriais			
Disfunção olfatória	24 (11,2%)	10 (10,6%)	0,88 ^a
Disfunção gustativa	30 (14%)	10 (10,6%)	0,42 ^a
Sintomas gastrointestinais			
Diarreia	28 (13,1%)	10 (10,6%)	0,55 ^a

a: teste qui-quadrado de Pearson.

Abreviaturas: p: valor de p (significância estatística).

Unidades de medida: frequência de pacientes.

Os sinais vitais e os parâmetros de oxigenação dos pacientes durante a admissão hospitalar estão pormenorizados na Tabela 17. A pressão arterial diastólica dos pacientes sem eventos adversos foi superior (78 ± 13 mmHg vs. 73 ± 13 mmHg; $p = 0,001$). Não houve diferença da pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e temperatura corporal entre os grupos.

Quanto aos parâmetros de oxigenação, não houve diferença entre os grupos quanto à saturação periférica e à pressão arterial de oxigênio.

Tabela 17 - Sinais vitais à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos

Sinais vitais à admissão, média ± DP	Evento adverso composto		P
	Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Sinais vitais			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	127 ± 19	127 ± 20	0,87 ^e
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78 ± 13	73 ± 13	0,001 ^e
Frequência cardíaca (bpm)	85 ± 15	87 ± 16	0,35 ^e
Temperatura corporal (°C)	36,3 ± 2,4	36 ± 3,8	0,38 ^e
Parâmetros de oxigenação			
Saturação periférica de oxigênio (%)	93 ± 3	92 ± 5	0,13 ^e
Pressão arterial de oxigênio (mmHg)	0,84 ± 0,36	0,82 ± 0,39	0,61 ^e

e: teste t de Student.

Abreviaturas: DP: desvio padrão; p: valor de p (significância estatística).

Unidades de medida: pressão arterial sistólica, diastólica e de oxigênio: milímetros de mercúrio; frequência cardíaca: batimentos por minuto; temperatura: graus celsius; Saturação periférica de oxigênio: percentual.

Conforme descrito na Tabela 18, à admissão, virtualmente todos os pacientes apresentavam necessidade de suporte respiratório (209/210 [99,5%] vs. 94/94 [100%]; p = 1). No D7, a proporção de pacientes com necessidade de suporte respiratório no grupo com eventos adversos foi significativamente superior do que no grupo sem eventos adversos (161/177 [91%] vs. 82/82 [100%]; p = 0,01).

Tabela 18 - Necessidade de suporte respiratório à admissão, no D3 e no D7 segundo ocorrência de evento adverso composto

		Evento adverso composto		p
		Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Proporção de pacientes com necessidade de suporte respiratório, No. (%)	D1	209/210 (99,5%)	94/94 (100%)	1 ^c
	D3	202/207 (97,6%)	89/89 (100%)	0,33 ^c
	D7	161/177 (91%)	82/82 (100%)	0,01 ^a

a: teste qui-quadrado de Pearson; c: teste exato de Fisher.

Abreviaturas: p: valor de p (significância estatística).

O grupo sem eventos adversos apresentou uma incidência mais elevada de pacientes sob cateter nasal de oxigênio (38/209 [18,2%] vs. 5/94 [5,3%]; p = 0,003) e sob máscara de oxigênio (85/209 [40,7%] vs. 27/94 [28,7%]; p = 0,046). A utilização de ventilação mecânica foi significativamente superior entre os pacientes com eventos adversos (28/209 [13,4%] vs. 41/94 [43,6%]; p < 0,001). As modalidades de suporte respiratório ao longo do estudo estão detalhadas na Tabela 19.

Tabela 19 - Modalidade do suporte respiratório ao longo do estudo segundo ocorrência de evento adverso composto

Modalidade do suporte respiratório, No. (%)	Evento adverso composto		p
	Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Cateter nasal de oxigênio	38/209 (18,2%)	5/94 (5,3%)	0,003 ^a
Cateter nasal de alto fluxo	48/209 (23%)	16/94 (17%)	0,24 ^a
Máscara de oxigênio	85/209 (40,7%)	27/94 (28,7%)	0,046 ^a
BIPAP	22/209 (10,5%)	11/94 (11,7%)	0,76 ^a
Ventilação mecânica	28/209 (13,4%)	41/94 (43,6%)	< 0,001 ^a

a: teste qui-quadrado de Pearson

Abreviaturas: p: valor de p (significância estatística).

As análises dos biomarcadores inflamatórios e cardíacos à admissão estão detalhados na Tabela 20. Entre os biomarcadores inflamatórios, houve diferença estatisticamente significativa apenas nas dosagens de ferritina. O grupo de pacientes com eventos adversos apresentou níveis de ferritina mais elevados (1052 [510 - 1503] ng/mL vs. 1366 [902 - 1806] ng/mL; $p = 0,001$). Não houve diferenças quanto aos níveis de PCR e IL-6. Os pacientes com eventos adversos apresentaram biomarcadores cardíacos mais elevados, incluindo troponina (0,004 [0,003 - 0,009] ng/mL vs. 0,013 [0,005 - 0,057] ng/mL; $p < 0,001$), NT-proBNP (103 [43 - 295] pg/mL vs. 571 [193 - 1422] pg/mL; $p < 0,001$) e dímero D (1193 [730 - 2591] ng/mL vs. 2303 [1092 - 10955] ng/mL; $p < 0,001$).

Tabela 20 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos à admissão hospitalar entre grupos com e sem eventos adversos

Biomarcadores inflamatórios e cardíacos, mediana (IIQ)	Evento adverso composto		P
	Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Biomarcadores Inflamatórios			
Proteína C reativa (mg/mmol)	92 (46 - 154)	110 (55 - 178)	0,18 ^d
Interleucina 6 (pg/mL)	12 (6 - 52)	32 (5 - 84)	0,46 ^d
Ferritina (ng/mL)	1052 (510 - 1503)	1366 (902 - 1806)	0,001 ^d
Biomarcadores Cardíacos			
Troponina (pg/mL)	0,004 (0,003 - 0,009)	0,013 (0,005 - 0,057)	<0,001 ^d
NT-proBNP (pg/mL)	103 (43 - 295)	571 (193 - 1422)	<0,001 ^d
Dímero D (ng/mL)	1193 (730 - 2591)	2303 (1092 - 10955)	<0,001 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IIQ: intervalo interquartilico; p: valor de p (significância estatística); NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B.

As dosagens de biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D3 entre grupos com e sem eventos adversos compostos estão detalhadas na Tabela 21. Entre os biomarcadores inflamatórios, a proteína C reativa (35 [16 - 77] mg/dmL vs. 52 [27 -

109] mg/mmol; $p = 0,01$) e a ferritina (916 [505 - 1452] ng/mL vs. 1379 [804 - 1650] ng/mL; $p < 0,001$) demonstraram-se significativamente mais elevadas no grupo com eventos adversos.

Todos os biomarcadores cardíacos estiveram mais elevados no grupo com eventos adversos, incluindo a troponina (3 [2,5 - 7] pg/mL vs. 9,5 [3 - 67] pg/mL; $p < 0,001$), o NT-proBNP (68 [23-288] pg/mL vs. 263 [103 - 931] pg/mL; $p = 0,01$) e o dímero D (1313 [693 - 2927] ng/mL vs. 4503 [1838 - 14895] ng/mL; $p < 0,001$).

Tabela 21 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D3 entre grupos com e sem eventos adversos

Biomarcadores inflamatórios e cardíacos, mediana (IIQ)	Evento adverso composto		p
	Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Biomarcadores Inflamatórios			
Proteína C reativa (mg/mmol)	35 (16 - 77)	52 (27 - 109)	0,01 ^d
Interleucina 6 (pg/mL)	37 (9 - 151)	74 (14 - 952)	0,13 ^d
Ferritina (ng/mL)	916 (505 - 1452)	1379 (804 - 1650)	<0,001 ^d
Biomarcadores Cardíacos			
Troponina (pg/mL)	3 (2,5 - 7)	9,5 (3 - 67)	<0,001 ^d
NT-proBNP (pg/mL)	68 (23 - 288)	263 (103 - 931)	0,01 ^d
Dímero D (ng/mL)	1313 (693 - 2927)	4503 (1838 - 14895)	<0,001 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IIQ: intervalo interquartilico; p: valor de p (significância estatística); NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B.

As dosagens de biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D7 entre grupos com e sem eventos adversos compostos estão detalhadas na Tabela 22. De forma semelhante aos biomarcadores inflamatórios no D3, o grupo com eventos adversos apresentaram dosagens mais altas de proteína C reativa (5 [2 - 18] mg/mmol vs. 18 [5 - 73] mg/mmol; $p < 0,001$) e de ferritina (815 [454 - 1196] ng/mL vs. 1311 [796 - 1898] ng/mL; $p < 0,001$). Todos os biomarcadores cardíacos também estiveram mais elevados entre os pacientes com eventos, incluindo troponina (0,005 [0,003 - 0,01] pg/mL vs. 0,04 [0,008 - 0,3] pg/mL; $p < 0,001$), NT-proBNP (59 [21 - 143] pg/mL vs. 432 [189 - 687] pg/mL; $p < 0,001$) e dímero D (1180 [570 - 2405] ng/mL vs. 3351 [1692 - 9956] ng/mL; $p < 0,001$).

Tabela 22 - Biomarcadores inflamatórios e cardíacos no D7 entre grupos com e sem eventos adversos

Biomarcadores inflamatórios e cardíacos, mediana (IIQ)	Evento adverso composto		p
	Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Biomarcadores Inflamatórios			
Proteína C reativa (mg/mmol)	5 (2 - 18)	18 (5 - 73)	<0,001 ^d
Interleucina 6 (pg/mL)	21 (6 - 64)	12 (5 - 211)	0,71 ^d
Ferritina (ng/mL)	815 (454 - 1196)	1311 (796 - 1898)	<0,001 ^d
Biomarcadores Cardíacos			
Troponina (pg/mL)	0,005 (0,003 - 0,01)	0,04 (0,008 - 0,3)	<0,001 ^d
NT-proBNP (pg/mL)	59 (21 - 143)	432 (189 - 687)	<0,001 ^d
Dímero D (ng/mL)	1180 (570 - 2405)	3351 (1692 - 9956)	<0,001 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IIQ: intervalo interquartilico; p: valor de p (significância estatística); NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B.

A proporção de pacientes com dosagens disponíveis dos biomarcadores ao longo do estudo está ilustrada na Tabela 23. Nos grupos com e sem eventos adversos totais, as dosagens de interleucina 6 e do NT-proBNP também estiveram disponíveis em proporções menores dos pacientes, assim como na divisão baseada nos eventos adversos de especial interesse.

Tabela 23 - Proporção de pacientes com dosagem de biomarcadores inflamatórios e cardíacos

Proporção de pacientes com dosagem de biomarcadores, No. (%)		Evento adverso composto	
		Não (n = 214)	Sim (n = 94)
Biomarcadores Inflamatórios			
Proteína C reativa	D1	182 (85%)	79 (84%)
	D3	191 (89,3%)	79 (84%)
	D7	158 (73,8%)	72 (76,6%)
Interleucina 6	D1	48 (22,4%)	20 (21,3%)
	D3	53 (24,8%)	17 (18,1%)
	D7	40 (18,7%)	14 (14,9%)
Ferritina	D1	191 (89,3%)	79 (84%)
	D3	189 (88,3%)	76 (80,9%)
	D7	163 (76,2%)	71 (75,5%)
Biomarcadores Cardíacos			
Troponina	D1	182 (85%)	77 (81,9%)
	D3	191 (89,3%)	78 (83%)
	D7	158 (73,8%)	70 (74,5%)
NT-proBNP	D1	54 (25,2%)	20 (21,3%)
	D3	57 (26,6%)	22 (23,4%)
	D7	46 (21,5%)	18 (19,1%)
Dímero D	D1	190 (88,8%)	80 (85,1%)
	D3	190 (88,8%)	75 (79,8%)
	D7	161 (75,2%)	71 (75,5%)

A Tabela 24 sumariza os resultados da regressão logística. Entre as comorbidades, diabetes demonstrou-se preditor robusto de eventos adversos, tendo os pacientes diabéticos 2,57 vezes mais chances de eventos adversos em comparação aos pacientes não portadores de diabetes após ajuste para demais variáveis (OR 2,57; IC95% 1,27 a 5,19; $p = 0,01$). A pressão arterial diastólica mostrou-se fator protetor de eventos adversos, com redução de 3,3% de chance de eventos a cada unidade em milímetros de mercúrio aumentada (OR 0,97; IC95% 0,94 a 0,99; $p = 0,01$). O dímero D apresentou relevância na predição de risco de eventos adversos, com aumento de 1,1% de chances de eventos a cada 100 unidades de dímero D aumentadas (OR 1,01; IC95% 1,01 a 1,02; $p < 0,001$). À admissão, a administração concomitante de glicocorticoides sistêmicos apresentou efeito preditivo protetor (OR 0,25; IC95% 0,12 a 0,51; $p < 0,001$), enquanto antibióticos (OR 4,09; IC95% 2,08 a 8,03; $p < 0,001$) e betabloqueadores (OR 3,06; IC95% 1,14 a 8,20; $p = 0,03$) foram preditores de eventos adversos.

Tabela 24 - Regressão logística de fatores associados com eventos adversos

Variável	Regressão logística múltipla				
	Parâmetro estimado	Erro padrão	OR	IC95%	P
Comorbidades					
Diabetes	0,944	0,358	2,57	1,27 a 5,19	0,01
Sinais vitais					
Pressão arterial diastólica	-0,034	0,012	0,97	0,94 a 0,99	0,01
Biomarcadores					
Dímero D	0,011	0,003	1,01	1,01 a 1,02	< 0,001
Medicações concomitantes					
Corticoide sistêmico	-1,403	0,374	0,25	0,12 a 0,51	< 0,001
Antibiótico	1,409	0,344	4,09	2,08 a 8,03	< 0,001
Betabloqueador	1,118	0,503	3,06	1,14 a 8,20	0,03
Constante	1,178	0,975			

Abreviaturas: OR: *odds ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Os eventos adversos impactaram na internação hospitalar (9 [6-17] dias vs. 17 [9-27] dias; $p < 0,001$), assim como abordado na Tabela 25. Não houve diferença quanto à internação em UTI e à duração de drogas vasoativas.

Tabela 25 - Desfechos clínicos entre grupos com e sem eventos adversos

Desfechos clínicos, mediana (IIQ) (dias)	Eventos adversos compostos		P
	Não (n = 214)	Sim (n = 94)	
Tempo de internação em UTI	10 (5 - 21)	17 (10 - 28)	0,12 ^d
Tempo de internação hospitalar	9 (6 - 17)	17 (9 - 27)	<0,001 ^d
Duração das drogas vasoativas	4 (1 - 9)	9 (3 - 15)	0,12 ^d

d: teste de Mann-Whitney.

Abreviaturas: IIQ: intervalo interquartil; UTI: unidade de terapia intensiva; p: valor de p (significância estatística).

Unidades de medida: todos desfechos relatados em dias.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo, realizado através de dados coletados no HEPMAB-COVID Trial, aprofunda os conhecimentos da COVID-19, especificamente acerca de terapias de anticoagulação isolada ou em associação com o tocilizumabe.

Aproximadamente 21,4% dos pacientes experienciaram ao menos um evento adverso de especial interesse. Choque séptico foi o evento adverso mais incidente, em concordância com a literatura, que descreve complicações infecciosas como os principais eventos associados ao uso de antagonistas de IL-6⁸⁹. A etiologia da sepse ainda se mantém dúbia, podendo ser secundária à imunomodulação farmacológica ou consequência direta da própria infecção viral. Foram reportadas apenas 12 ocorrências de hemorragias significativas no estudo, apresentando uma incidência global de 3,9%, condizente com a frequência observada em estudos publicados acerca de anticoagulação em pacientes críticos⁶⁹⁻⁷¹. Apenas 1 caso de trombocitopenia induzida por heparina foi reportado durante o estudo.

Quanto aos fatores preditores, a dislipidemia demonstrou-se um preditor robusto, associando-se a um aumento aproximado de 5.6 vezes na chance de ocorrência de eventos de especial interesse. Esse achado possivelmente reflete a disfunção endotelial crônica e o estado pró-inflamatório sistêmico frequentemente observados em pacientes dislipidêmicos. Estudos prévios identificaram comorbidades metabólicas como importantes determinantes de desfechos clínicos desfavoráveis, corroborando o papel da dislipidemia como marcador de maior vulnerabilidade^{4,5}. Entre os biomarcadores, os níveis séricos de dímero-D e de ferritina associaram-se de forma independente a um risco aumentado de complicações, achados em consonância com dados da literatura^{4,5}. Essas associações podem refletir um estado pró-trombótico mais acentuado, caracterizado por maior inflamação sistêmica e disfunção endotelial - ambas características marcantes da fisiopatologia da COVID-19 grave.

A administração concomitante de antibióticos foi associada a maior risco de eventos adversos. Este achado pode refletir, em parte, a administração empírica de antibióticos em pacientes mais graves, tratando-se possivelmente de um viés de confusão por indicação.

Os glicocorticoides apresentaram efeito preditivo protetor quanto a eventos adversos, o que condiz com resultados da literatura, que respalda o uso da medicação para manejo da infecção pelo coronavírus¹²⁷⁻¹²⁹.

Os eventos adversos apresentaram correlação significativa com a necessidade de suporte respiratório e, entre os pacientes com eventos, foi mais incidente o uso de ventilação mecânica. Já entre aqueles sem eventos adversos, modalidades menos complexas de suplementação de oxigênio foram mais incidentes, como cateter nasal de oxigênio e máscara de oxigênio.

Devido à ausência de dados, alguns biomarcadores não foram incluídos na regressão logística, como NT-proBNP e troponina. Porém, na análise univariada, esses marcadores demonstraram relação com a ocorrência de eventos adversos tanto à admissão como no D3 e no D7, em consonância com dados disponíveis na literatura^{12,42}, apresentando possível aplicabilidade clínica.

Quanto ao impacto clínico, os eventos adversos resultaram em aumento significativo do tempo de internação, com mediana de 13 dias entre os pacientes com eventos e 10 dias entre os pacientes sem eventos. Dessa forma, além do impacto clínico, os eventos adversos também apresentam impactos logísticos em cuidados de saúde na COVID-19.

Quanto ao composto total de eventos adversos, aproximadamente 30,5% dos pacientes experienciaram ao menos um evento adverso grave. Óbito e choque séptico foram os eventos adversos mais incidentes.

Pacientes com diabetes apresentaram aumento aproximado de 2 vezes na probabilidade de ocorrência de eventos adversos, em consonância com a literatura, que sugere maior risco de desfechos desfavoráveis em pacientes com comorbidades cardiovasculares.

Entre os biomarcadores, níveis elevados de dímero D também foram associados com maior probabilidade de ocorrência do composto total.

Pressão arterial diastólica mais elevada foi associada a uma menor incidência de eventos adversos na análise multivariada. Esse achado provavelmente reflete o fato de que pressões diastólicas mais baixas estão associadas a menor tônus vascular e instabilidade hemodinâmica, aumentando o risco de complicações. Dessa forma, a pressão diastólica pode ser um marcador mais sensível de reserva cardiovascular¹³⁰.

Na análise multivariada, a administração concomitante de antibióticos e betabloqueadores foi associada a maior risco de eventos adversos. Novamente, esse achado pode refletir ao viés de confusão por indicação dos antibióticos em pacientes mais graves. Quanto aos betabloqueadores, a associação observada possivelmente

reflete a presença de comorbidades cardiovasculares, identificando uma população de maior vulnerabilidade a complicações.

De forma semelhante ao composto de especial interesse, os glicocorticoides sistêmicos foram identificados como fator preditor protetor do composto total de eventos adversos, o que está de acordo com a literatura, que reforçam o emprego dos glicocorticoides para manejo da COVID-19¹²⁸⁻¹³⁰.

Nos ensaios clínicos acerca do tocilizumabe na COVID-19, os eventos adversos foram avaliados de forma heterogênea e demonstraram grande variabilidade de incidências.

No RECOVERY trial⁸⁷, os eventos adversos não foram reportados com profundidade, tendo sido mencionado apenas 3 ocorrências possivelmente relacionadas ao tocilizumabe: uma otite externa, um abscesso pulmonar e uma bacteremia por *S. aureus*.

Gordon et al.⁸⁸, em seu estudo totalizando 803 pacientes, reportaram 9 eventos adversos sérios entre os pacientes randomizados ao tocilizumabe, incluindo 1 infecção bacteriana secundária, 5 eventos hemorrágicos, 2 eventos cardíacos e 1 deterioração da acuidade visual. No grupo controle, 11 eventos foram reportados, incluindo 4 eventos hemorrágicos e 7 eventos trombóticos. Não houve diferença significativa da incidência de eventos adversos sérios (OR 1,10; IC95% 0,48-2,58).

Rosas et al.⁸⁹ reportaram uma incidência de 34,9% de pacientes com eventos adversos sérios entre os pacientes com tocilizumabe em comparação aos 38,5% no grupo controle. Os principais eventos adversos reportados foram infecção (38,3% vs. 40,6%), choque séptico (2,4% vs. 2,8%), sepse (1% vs. 2,8%), bacteremia (0,7% vs. 2,1%), infarto agudo do miocárdio (1% vs. 1,4%), acidente vascular cerebral (1% vs. 1,4%), sangramentos significativos (4,4% vs. 3,5%).

Enquanto isso, Salama et al.⁸⁶ reportaram uma incidência de eventos adversos em 38 pacientes (15,2%) no grupo com tocilizumabe e em 25 pacientes (19,7%) no grupo placebo. Os principais eventos adversos graves foram quadros infecciosos graves (5,2% vs. 7,1%) e choque séptico (2% vs. 2,4%).

Na metanálise de Ghosn et al.¹⁶, tocilizumabe não foi associado a um aumento no risco de eventos adversos (RR 1,03; IC95% 0,95 a 1,12; Moderado nível de evidência) ou risco de eventos adversos sérios (RR 0,93; IC95% 0,81 a 1,07; Muito baixo nível de evidência).

Nos ensaios clínicos com heparina, os eventos adversos reportados com maior frequência foram os sangramentos. Poucos casos de trombocitopenia induzida por heparina foram reportados entre os pacientes com COVID-19.

Entre pacientes críticos, a anticoagulação terapêutica não resultou em aumento do risco de hemorragias maiores nos estudos do grupo REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC (3,8% vs. 2,3%; DMP 1,1 em pontos percentuais; IC95% -0,6 a 4,4; Probabilidade de superioridade 12,8%; Probabilidade de inferioridade 87,2%)⁶⁹, por Labbé et al.⁷¹ (ACT 4% vs. ACP dose padrão 3%; Diferença absoluta 1 ponto absoluto; IC95% -3,6 a 5,6; $p = 0,72$) e por Bohula et al.⁷⁰ (2,1% vs. 0,5%; HR 3,86; IC95% 0,44 a 34,28; $p = 0,19$). Adicionalmente, Bohula et al.⁷⁰ reportaram 11 sangramentos moderados associados à anticoagulação terapêutica, enquanto nenhum foi reportado na anticoagulação profilática. Não houve comparação formal estatística referente aos sangramentos moderados isoladamente.

Entre os pacientes não críticos, não houve aumento de hemorragias maiores reportados pelos grupos REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC (1,9% vs. 0,9%; Diferença de risco ajustada 0,7; IC95% -0,1 a 2,3; Probabilidade de superioridade 95,5%)⁷², por Sholzberg et al. (0,9% vs. 1,7%; OR 0,52; IC95% 0,09 a 2,85; $p = 0,69$)⁷³ e por Stone et al.⁷⁴ (1,1% vs. 0,4%; Razão de Taxas de Incidência (IRR) 5,33; IC95% 0,64 a 44,31). Não foram reportados casos de trombocitopenia induzida por heparina⁷²⁻⁷⁴.

Quanto aos estudos com inclusão baseada no dímero D^{75,76}, doses terapêuticas de anticoagulação foram associadas a aumento de risco de sangramento maiores (8% vs. 2%; RR 3,64; IC95% 1,61 a 8,27; $p = 0,001$) na amostra de Lopes et al.⁷⁶, diferentemente dos dados reportados por Spyropoulos et al. (4,7% vs. 1,6%; RR 2,88; IC95% 0,59 a 14,02; $p = 0,28$)⁷⁵. Além do sangramento significativo, Spyropoulos et al.⁷⁵ reportaram 1 caso de trombocitopenia sem anticorpos da HIT e 1 caso de hematoma da bainha do reto, ambos na anticoagulação terapêutica.

No INSPIRATION Trial⁷⁷, a anticoagulação profilática em dose intermediária não aumentou o risco global de sangramentos (6,2% vs. 3,1%; OR 2,02; IC95% 0,89 a 4,61; $p = 0,08$), assim como de sangramento maior (2,5% vs. 1,4%; OR 1,83; IC95% 0,53 a 5,93; $p = 0,33$) ou menor (4,3% vs. 1,7%; OR 2,55; IC95% 0,92 a 7,04; $p = 0,07$), estratificados de acordo com a classificação de BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*). Foram reportados 2 casos de sangramento fatal (0,7% vs. 0%; Diferença absoluta 0,7 pontos percentuais; IC95% -0,2 a 1,7; $p = 0,14$) e 1 caso de hemorragia intracraniana (0,4% vs. 0%; Diferença absoluta 0,3 pontos percentuais; IC95% -0,3 a 1,0;

$p = 0,30$), todos reportados na estratégia intermediária e balanceadas entre os grupos. Foram reportados casos de trombocitopenia leve (18,2% vs. 19,9%; OR 0,89; IC95% 0,58 a 1,36; $p = 0,62$) e moderada (5,1% vs. 7,0%; OR 0,71; IC95% 0,35 a 1,44; $p = 0,61$) que ocorreram de forma balanceada entre os grupos, porém as trombocitopenias graves foram reportadas apenas no grupo de dose intermediária (2,2% vs. 0%; Diferença absoluta 2,2 pontos percentuais; IC95% 0,4 a 3,8; $p = 0,01$).

Na metanálise do WHO REACT group¹⁵, houve aumento significativo do risco de sangramentos maiores associado à anticoagulação terapêutica quando comparada à anticoagulação profilática (OR 1,90; IC95% 1,19 a 3,05; $I^2 = 0,0\%$; Moderado nível de evidência devido imprecisão e potencial subjetividade na análise de desfecho). Na comparação entre a dose intermediária e a dose profilática padrão, não houve impacto no risco de sangramento (OR 1,22; IC95% 0,66 a 2,25; $I^2 = 0,0\%$; Moderado nível de evidência devido imprecisão e potencial subjetividade na análise de desfecho).

O presente estudo apresentou algumas limitações. O HEPMAB-COVID Trial foi primordialmente projetado para avaliar a eficácia da anticoagulação e da imunomodulação na COVID grave, enquanto a avaliação de segurança foi inicialmente projetada como uma análise secundária. Dessa forma, as análises específicas dos eventos adversos podem ter uma validade estatística reduzida. Além disso, por se tratar de uma análise retrospectiva, a avaliação se restringiu aos dados que haviam sido coletados. Como o prontuário não havia sido estruturado especificamente para avaliar eventos adversos, dados relevantes de caracterização desses eventos podem estar ausentes ou subnotificados.

Adicionalmente, o estudo restringiu-se aos pacientes críticos, limitando a capacidade de generalizar os achados a espectros menos graves da doença. O HEPMAB-COVID Trial foi um ensaio clínico multicêntrico, ocasionando uma possível heterogeneidade quanto aos cuidados e aos dados reportados.

Além disso, o desenho fatorial 2x2 do ensaio clínico de origem permitiu a avaliação simultânea de anticoagulação e antimodulação, porém a potencial interação entre as duas intervenções pode ter influenciado a interpretação dos resultados.

Cabe destacar como limitação a dificuldade inerente em distinguir eventos adversos atribuíveis às intervenções avaliadas daqueles decorrentes da fisiopatologia e das complicações associadas à COVID-19 grave, o que pode ter impactado a acurácia da caracterização da segurança dos fármacos.

7 CONCLUSÕES

Através da avaliação de eventos adversos de terapias combinada de heparina e tocilizumabe em pacientes com infecção grave pela COVID-19, foram observados os seguintes desfechos:

- Houve incidência de eventos adversos em aproximadamente 30,5% dos pacientes, majoritariamente representados por óbito e choque séptico;
- Entre os eventos adversos de especial interesse, foram identificados 60 casos de choque séptico (19,5%), 10 casos de hemorragia significativa (3,2%) e 1 caso de trombocitopenia induzida por heparina (0,3%);
- Quanto aos eventos adversos de especial interesse:
 - pacientes com dislipidemia apresentaram aproximadamente 6 vezes mais chance de eventos;
 - foi observado aumento de aproximadamente 0,9% da probabilidade de ocorrência de eventos a cada aumento de 100 ng/mL de dímero D;
 - foi observado aumento de aproximadamente 0,3% da probabilidade de ocorrência de eventos a cada aumento de 10 ng/mL de ferritina;
 - a administração de glicocorticoides foi identificado como fator preditor protetor, com redução de aproximadamente 70% da probabilidade de ocorrência de eventos;
 - antibioticoterapia foi associada com aumento de aproximadamente 4 vezes na probabilidade de ocorrência de eventos;
- Quanto à totalidade de eventos adversos:
 - pacientes com diabetes apresentaram 2,5 vezes mais chance de ocorrência de eventos adversos;
 - foi identificado um aumento de aproximadamente 1,1% de chance de eventos a cada 100 ng/mL de dímero D elevado;
 - pressões diastólicas mais elevadas foram identificadas como fator preditor protetor, com redução de aproximadamente 3,3% de chance de eventos a cada aumento de 1 mmHg de PAD aumentado;
 - a administração de glicocorticoides foi identificado como fator preditor protetor, com redução de aproximadamente 75% da probabilidade de ocorrência de eventos;
 - a administração de antibióticos foi identificada como fator preditor de eventos, com aumento de aproximadamente 4 vezes da probabilidade de ocorrência de eventos;

- a administração de betabloqueadores foi associada com probabilidade de ocorrência de eventos aproximadamente 3 vezes superior em comparação aos pacientes sem betabloqueadores;
- Houve associação significativa entre ocorrência de eventos adversos e internações mais prolongadas.

Dessa forma, através da avaliação de fatores de risco de eventos adversos em pacientes com COVID-19 grave manejados com heparina e tocilizumabe, é possível realizar uma estratificação de risco a fim de individualizar condutas aplicáveis a perfis específicos de pacientes. Assim, este estudo amplia o conhecimento sobre a segurança do manejo terapêutico da COVID-19 grave e fornece subsídios para otimizar protocolos assistenciais e reduzir a incidência de complicações.

REFERÊNCIAS¹

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

1. Pan American Health Organization. WHO declares Public Health Emergency on novel coronavirus - PAHO/WHO [internet]. 2020 [citado em 2025 ago 29]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>.
2. World Health Organization. Statement on the Fifteenth Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. [internet]. 2023 [citado em 2025 ago 29]. Disponível em: <[https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)>.
3. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, Monneret G, Venet F, Bauer M, Brunkhorst FM, Weis S, Garcia-Salido A, Kox M, Cavaillon JM, Uhle F, Weigand MA, Flohé SB, Wiersinga WJ, Almansa R, de la Fuente A, Martin-Loeches I, Meisel C, Spinetti T, Schefold JC, Cilloniz C, Torres A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ferrer R, Girardis M, Cossarizza A, Netea MG, van der Poll T, Bermejo-Martín JF, Rubio I. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):622-642.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
6. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. Author Correction: COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):448.
7. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255-2273.
8. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):681-686.
9. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 15;173(12):1030.
10. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020 Jun;50(4):382-383.

11. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, Ding J, Li F. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1937-1942.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
13. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Fernández-Díaz C, Alcaraz-Serna A, Mateu-Albero T, Rodríguez-Cortes P, Sánchez-Cerrillo I, Esparcia L, Martínez-Fleta P, López-Sanz C, Gabrie L, Del Campo Guerola L, Suárez-Fernández C, Ancochea J, Canabal A, Albert P, Rodríguez-Serrano DA, Aguilar JM, Del Arco C, de Los Santos I, García-Fraile L, de la Cámara R, Serra JM, Ramírez E, Alonso T, Landete P, Soriano JB, Martín-Gayo E, Fraile Torres A, Zurita Cruz ND, García-Vicuña R, Cardeñoso L, Sánchez-Madrid F, Alfranca A, Muñoz-Calleja C, González-Álvaro I; REINMUN-COVID Group. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):72-80.e8.
14. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, Lavin Y, Swartz TH, Madduri D, Stock A, Marron TU, Xie H, Patel M, Tuballes K, Van Oekelen O, Rahman A, Kovatch P, Aberg JA, Schadt E, Jagannath S, Mazumdar M, Charney AW, Firpo-Betancourt A, Mendu DR, Jhang J, Reich D, Sigel K, Cordon-Cardo C, Feldmann M, Parekh S, Merad M, Gnajatic S. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1636-1643.
15. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Vale CL, Godolphin PJ, Fisher DJ, Higgins JPT, McAleenan A, Spiga F, Tritschler T, de Barros E Silva PGM, Berg DD, Berger JS, Berry LR, Bikdeli B, Blondon M, Bohula EA, Cattaneo M, Colombo R, Coluccio V, DeSancho MT, Farkouh ME, Fuster V, Girardis M, Hochman JS, Jensen TP, Jha V, Jüni P, Kirtane AJ, Lawler P, Le Gal G, Lecumberri R, Lentz SR, Lopes RD, Lorenzi E, Marietta M, Miranda CH, Morici N, Morpeth SC, Morrow DA, McQuilten ZK, Muñoz-Rivas N, Neal MD, Pant S, Parikh SA, Perepu U, Sadeghipour P, Sethi S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Stone GW, Talasaz AH, Tong S, Totterdell J, Venkatesh B, Wu MA, Zarychanski R, Zuily S, Viry J, Rylance J, Adhikari NKJ, Diaz JV, Marshall JC, Sterne JAC, Murthy S. Anticoagulation Among Patients Hospitalized for COVID-19 : A Systematic Review and Prospective Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2025 Jan;178(1):59-69.

16. Ghosn L, Assi R, Evrenoglou T, Buckley BS, Henschke N, Probyn K, Riveros C, Davidson M, Graña C, Bonnet H, Jarde A, Ávila C, Nejstgaard CH, Menon S, Ferrand G, Kapp P, Breuer C, Schmucker C, Sguassero Y, Nguyen TV, Devane D, Meerpohl JJ, Rada G, Hróbjartsson A, Grasselli G, Tovey D, Ravaud P, Chaimani A, Boutron I. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 1;6(6):CD013881.
17. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4871-9.
18. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1883-4.
19. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gómez-Reino J, Sebba A, Pilson R, Williams S, Van Vollenhoven R. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):768-80.
20. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141.
21. World Health Organization. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard [internet]. 2025 [acesso em 2025 ago 29]. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=o>.
22. World Health Organization. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. 2025 [acesso em 2025 ago 29]. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.
23. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
24. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):275-299.
25. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021 Mar 1;29(1):20-36.
26. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1967-76.

27. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1953-66.
28. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, Al-Omari A, Hajeer AH, Senga M, Denison MR, Nguyen-Van-Tam JS, Shindo N, Bermingham A, Chappell JD, Van Kerkhove MD, Fowler RA. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):584-594.
29. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20.
30. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):586-590.
31. King J, Kosinski-Collins M, Sundberg E. Coronavirus Structure, Vaccine and Therapy Development. *MIT Faculty Newsletter*. 2020 Mar./Apr.;32(4).
32. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020 Sep;41(9):1141-1149.
33. 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.
34. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):457-460.
35. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Apr;14(2):185-192.
36. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793.
37. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, Elbatarny HS, Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood*. 2007 Apr 1;109(7):2832-9.
38. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, Farahzadi R, Ghasemnejad T. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J*. 2022 May 26;19(1):92.

39. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2202-2205.
40. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y, Chen Y. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 May 1;11:827.
41. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):533-535.
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062..
43. Qi H, Liu B, Wang X, Zhang L. The humoral response and antibodies against SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022 Jul;23(7):1008-1020.
44. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422.
45. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418.
46. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847.
47. Mechtcheriakova D, Wlachos A, Holzmüller H, Binder BR, Hofer E. Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood*. 1999 Jun 1;93(11):3811-23.
48. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res*. 2022 Mar;387(3):391-398.
49. Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost*. 2005 Aug;3(8):1590-6.
50. Knight R, Walker V, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, Denholm R, Akbari A, Abbasizanjani H, Torabi F, Omigie E, Hollings S, North TL, Toms R, Jiang X, Angelantonio ED, Denaxas S, Thygesen JH, Tomlinson C, Bray B, Smith CJ, Barber M, Khunti K, Davey Smith G, Chaturvedi N, Sudlow C, Whiteley WN, Wood AM, Sterne JAC; CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT Consortium and the Longitudinal Health and Wellbeing COVID-19 National Core Study. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation*. 2022 Sep 20;146(12):892-906.

51. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000 Jul 6;343(1):37-49.
52. Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med*. 2021 Jul;53(7):1116-1123.
53. Albornoz EA, Amarilla AA, Modhiran N, Parker S, Li XX, Wijesundara DK, Aguado J, Zamora AP, McMillan CLD, Liang B, Peng NYG, Sng JDJ, Saima FT, Fung JN, Lee JD, Paramitha D, Parry R, Avumegah MS, Isaacs A, Lo MW, Miranda-Chacon Z, Bradshaw D, Salinas-Rebolledo C, Rajapakse NW, Wolvetang EJ, Munro TP, Rojas-Fernandez A, Young PR, Stacey KJ, Khromykh AA, Chappell KJ, Watterson D, Woodruff TM. SARS-CoV-2 drives NLRP3 inflammasome activation in human microglia through spike protein. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul;28(7):2878-2893.
54. Zhu C, Xu S, Jiang R, Yu Y, Bian J, Zou Z. The gasdermin family: emerging therapeutic targets in diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Apr 8;9(1):87.
55. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-1023.
56. Woo P, Humphries SE. IL-6 polymorphisms: a useful genetic tool for inflammation research? *J Clin Invest*. 2013 Apr;123(4):1413-4.
57. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990 Feb 1;265(3):621-36.
58. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010 Jul;40(7):1830-5.
59. Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, Suzuki M, Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Feb;122(4):143-59.
60. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med*. 1991 May 30;324(22):1565-74.
61. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S.
62. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin iii and by gel filtration. *Thromb Res*. 1976 Dec;9(6):575-83.
63. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost*. 1992 Jun 1;67(6):639-43.
64. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, Anderson D, Johnson M. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med*. 1994 Jan 10;154(1):49-56.

-
65. Danielsson A, Raub E, Lindahl U, Björk I. Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem*. 1986 Nov 25;261(33):15467-73.
 66. Hirsh J. Low-molecular-weight heparin : A review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. *Circulation*. 1998 Oct 13;98(15):1575-82.
 67. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1996 Dec 12;335(24):1816-28.
 68. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 9;2(2):CD001100.
 69. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, Carrier M, Reynolds HR, Kumar A, Turgeon AF, Kornblith LZ, Kahn SR, Marshall JC, Kim KS, Houston BL, Derde LPG, Cushman M, Tritschler T, Angus DC, Godoy LC, McQuilten Z, Kirwan BA, Farkouh ME, Brooks MM, Lewis RJ, Berry LR, Lorenzi E, Gordon AC, Ahuja T, Al-Beidh F, Annane D, Arabi YM, Aryal D, Baumann Kreuziger L, Beane A, Bhimani Z, Bihari S, Billett HH, Bond L, Bonten M, Brunkhorst F, Buxton M, Buzgau A, Castellucci LA, Chekuri S, Chen JT, Cheng AC, Chkhikvadze T, Coiffard B, Contreras A, Costantini TW, de Brouwer S, Detry MA, Duggal A, Džavík V, Effron MB, Eng HF, Escobedo J, Estcourt LJ, Everett BM, Fergusson DA, Fitzgerald M, Fowler RA, Froess JD, Fu Z, Galanaud JP, Galen BT, Gandotra S, Girard TD, Goodman AL, Goossens H, Green C, Greenstein YY, Gross PL, Haniffa R, Hegde SM, Hendrickson CM, Higgins AM, Hindenburg AA, Hope AA, Horowitz JM, Horvat CM, Huang DT, Hudock K, Hunt BJ, Husain M, Hyzy RC, Jacobson JR, Jayakumar D, Keller NM, Khan A, Kim Y, Kindzelski A, King AJ, Knudson MM, Kornblith AE, Kutcher ME, Laffan MA, Lamontagne F, Le Gal G, Leeper CM, Leifer ES, Lim G, Gallego Lima F, Linstrum K, Litton E, Lopez-Sendon J, Lothar SA, Marten N, Saud Marinez A, Martinez M, Mateos Garcia E, Mavromichalis S, McAuley DF, McDonald EG, McGlothlin A, McGuinness SP, Middeldorp S, Montgomery SK, Mouncey PR, Murthy S, Nair GB, Nair R, Nichol AD, Nicolau JC, Nunez-Garcia B, Park JJ, Park PK, Parke RL, Parker JC, Parnia S, Paul JD, Pompilio M, Quigley JG, Rosenson RS, Rost NS, Rowan K, Santos FO, Santos M, Santos MO, Satterwhite L, Saunders CT, Schreiber J, Schutgens REG, Seymour CW, Siegal DM, Silva DG Jr, Singhal AB, Slutsky AS, Solvason D, Stanworth SJ, Turner AM, van Bentum-Puijk W, van de Veerdonk FL, van Diepen S, Vazquez-Grande G, Wahid L, Wareham V, Widmer RJ, Wilson JG, Yuriditsky E, Zhong Y, Berry SM, McArthur CJ, Neal MD, Hochman JS, Webb SA, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777-789.

70. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, Chaudhry SP, Chopra A, Ginete W, Jeong MH, Katz JN, Kim EY, Kuder JF, Mazza E, McLean D, Mosier JM, Moskowitz A, Murphy SA, O'Donoghue ML, Park JG, Prasad R, Ruff CT, Shahrour MN, Sinha SS, Wiviott SD, Van Diepen S, Zainea M, Baird-Zars V, Sabatine MS, Morrow DA; COVID-PACT Investigators. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation*. 2022 Nov;146(18):1344-1356.
71. Labbé V, Contou D, Heming N, Megarbane B, Razazi K, Boissier F, Ait-Oufella H, Turpin M, Carreira S, Robert A, Monchi M, Souweine B, Preau S, Doyen D, Vivier E, Zucman N, Dres M, Fejjal M, Noel-Savina E, Bachir M, Jaffal K, Timsit JF, Picos SA, Mariotte E, Martis N, Juguet W, Melica G, Rondeau P, Audureau E, Mekontso Dessap A; ANTICOVID Investigators. Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia: The ANTICOVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023 Jun 1;183(6):520-531.
72. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, Gong MN, Carrier M, Rosenson RS, Reynolds HR, Turgeon AF, Escobedo J, Huang DT, Bradbury CA, Houston BL, Kornblith LZ, Kumar A, Kahn SR, Cushman M, McQuilten Z, Slutsky AS, Kim KS, Gordon AC, Kirwan BA, Brooks MM, Higgins AM, Lewis RJ, Lorenzi E, Berry SM, Berry LR, Aday AW, Al-Beidh F, Annane D, Arabi YM, Aryal D, Baumann Kreuziger L, Beane A, Bhimani Z, Bihari S, Billett HH, Bond L, Bonten M, Brunkhorst F, Buxton M, Buzgau A, Castellucci LA, Chekuri S, Chen JT, Cheng AC, Chkhikvadze T, Coiffard B, Costantini TW, de Brouwer S, Derde LPG, Detry MA, Duggal A, Džavík V, Effron MB, Estcourt LJ, Everett BM, Fergusson DA, Fitzgerald M, Fowler RA, Galanaud JP, Galen BT, Gandotra S, García-Madrona S, Girard TD, Godoy LC, Goodman AL, Goossens H, Green C, Greenstein YY, Gross PL, Hamburg NM, Haniffa R, Hanna G, Hanna N, Hegde SM, Hendrickson CM, Hite RD, Hindenburg AA, Hope AA, Horowitz JM, Horvat CM, Hudock K, Hunt BJ, Husain M, Hyzy RC, Iyer VN, Jacobson JR, Jayakumar D, Keller NM, Khan A, Kim Y, Kindzelski AL, King AJ, Knudson MM, Kornblith AE, Krishnan V, Kutcher ME, Laffan MA, Lamontagne F, Le Gal G, Leeper CM, Leifer ES, Lim G, Lima FG, Linstrum K, Litton E, Lopez-Sendon J, Lopez-Sendon Moreno JL, Lothar SA, Malhotra S, Marcos M, Saud Martinez A, Marshall JC, Marten N, Matthay MA, McAuley DF, McDonald EG, McGlothlin A, McGuinness SP, Middeldorp S, Montgomery SK, Moore SC, Morillo Guerrero R, Mouncey PR, Murthy S, Nair GB, Nair R, Nichol AD, Nunez-Garcia B, Pandey A, Park PK, Parke RL, Parker JC, Parnia S, Paul JD, Pérez González YS, Pompilio M, Prekker ME, Quigley JG, Rost NS, Rowan K, Santos FO, Santos M, Olombrada Santos M, Satterwhite L, Saunders CT, Schutgens REG, Seymour CW, Siegal DM, Silva DG Jr, Shankar-Hari M, Sheehan JP, Singhal AB, Solvason D, Stanworth SJ, Tritschler T, Turner AM, van Bentum-Puijk W, van de Veerdonk FL, van Diepen S, Vazquez-Grande G, Wahid L, Wareham V, Wells BJ, Widmer RJ, Wilson JG, Yuriditsky E, Zampieri FG, Angus DC, McArthur CJ, Webb SA, Farkouh ME, Hochman JS, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):790-802.

73. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, Alomran F, Alayed K, Alsheef M, AlSumait F, Pompilio CE, Sperlich C, Tangri S, Tang T, Jaksa P, Suryanarayan D, Almarshoodi M, Castellucci LA, James PD, Lillicrap D, Carrier M, Beckett A, Colovos C, Jayakar J, Arsenault MP, Wu C, Doyon K, Andreou ER, Dounaevskaia V, Tseng EK, Lim G, Fralick M, Middeldorp S, Lee AYY, Zuo F, da Costa BR, Thorpe KE, Negri EM, Cushman M, Jüni P; RAPID trial investigators. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021 Oct 14;375:n2400.
74. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, Tinuoye E, Dressler O, Moreno PR, Palacios IF, Goodman SG, Esper RB, Abizaid A, Varade D, Betancur JF, Ricalde A, Payro G, Castellano JM, Hung IFN, Nadkarni GN, Giustino G, Godoy LC, Feinman J, Camaj A, Bienstock SW, Furtado RHM, Granada C, Bustamante J, Peyra C, Contreras J, Owen R, Bhatt DL, Pocock SJ, Fuster V; FREEDOM COVID Anticoagulation Strategy Randomized Trial Investigators. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May 9;81(18):1747-1762.
75. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, Mignatti A, Gianos E, Cohen M, Sharifova G, Lund JM, Tafur A, Lewis PA, Cohoon KP, Rahman H, Sison CP, Lesser ML, Ochani K, Agrawal N, Hsia J, Anderson VE, Bonaca M, Halperin JL, Weitz JI; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1612-1620.
76. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Aveiro Morata J, Ramacciotti E, de Aquino Martins P, de Oliveira AL, Nunes VS, Ritt LEF, Rocha AT, Tramujas L, Santos SV, Diaz DRA, Viana LS, Melro LMG, de Alcântara Chaud MS, Figueiredo EL, Neuenschwander FC, Dracoulakis MDA, Lima RGSD, de Souza Dantas VC, Fernandes ACS, Gebara OCE, Hernandes ME, Queiroz DAR, Veiga VC, Canesin MF, de Faria LM, Feitosa-Filho GS, Gazzana MB, Liporace IL, de Oliveira Twardowsky A, Maia LN, Machado FR, de Matos Soeiro A, Conceição-Souza GE, Armaganijan L, Guimarães PO, Rosa RG, Azevedo LCP, Alexander JH, Avezum A, Cavalcanti AB, Berwanger O; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263.

77. INSPIRATION Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH, Payandemehr P, Dabbagh A, Moghadam KG, Jamalkhani S, Khalili H, Yadollahzadeh M, Riahi T, Rezaeifar P, Tahamtan O, Matin S, Abedini A, Lookzadeh S, Rahmani H, Zoghi E, Mohammadi K, Sadeghipour P, Abri H, Tabrizi S, Mousavian SM, Shahmirzaei S, Bakhshandeh H, Amin A, Rafiee F, Baghizadeh E, Mohebbi B, Parhizgar SE, Aliannejad R, Eslami V, Kashefzadeh A, Kakavand H, Hosseini SH, Shafaghi S, Ghazi SF, Najafi A, Jimenez D, Gupta A, Madhavan MV, Sethi SS, Parikh SA, Monreal M, Hadavand N, Hajighasemi A, Maleki M, Sadeghian S, Piazza G, Kirtane AJ, Van Tassell BW, Dobesh PP, Stone GW, Lip GYH, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Bikdeli B. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630.
78. McQuilten ZK, Venkatesh B, Jha V, Roberts J, Morpeth SC, Totterdell JA, McPhee GM, Abraham J, Bam N, Bandara M, Bangi AK, Barina LA, Basnet BK, Bhally H, Bhusal KR, Bogati U, Bowen AC, Burke AJ, Christopher DJ, Chunilal SD, Cochrane B, Curnow JL, Das SK, Dhungana A, Di Tanna GL, Dotel R, DSouza H, Dummer J, Dutta S, Foo H, Gilbey TL, Giles ML, Goli K, Gordon A, Gyanwali P, Haksar D, Hudson BJ, Jani MK, Jevaji PR, Jhawar S, Jindal A, John MJ, John M, John FB, John O, Jones M, Joshi RD, Kamath P, Kang G, Karki AR, Karmalkar AM, Kaur B, Koganti KC, Koshy JM, Krishnamurthy MS, Lau JS, Lewin SR, Lim LL, Marschner IC, Marsh JA, Maze MJ, McGree JM, McMahon JH, Medcalf RL, Merriman EG, Misal AP, Mora JM, Mudaliar VK, Nguyen V, O'Sullivan MV, Pant S, Pant P, Paterson DL, Price DJ, Rees MA, Robinson JO, Rogers BA, Samuel S, Sasadeusz J, Sharma D, Sharma PK, Shrestha R, Shrestha SK, Shrestha P, Shukla U, Shum O, Sommerville C, Spelman T, Sullivan RP, Thatavarthi U, Tran HA, Trask N, Whitehead CL, Mahar RK, Hammond NE, McFadyen JD, Snelling TL, Davis JS, Denholm JT, Tong SYC. Anticoagulation Strategies in Non-Critically Ill Patients with Covid-19. *NEJM Evid*. 2023 Feb;2(2):EVIDoa2200293.
79. Higuchi T, Nakanishi T, Takada K, Matsumoto M, Okada M, Horikoshi H, Suzuki K. A case of multicentric Castleman's disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *J Korean Med Sci*. 2010 Sep;25(9):1364-7.
80. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, Caporali R, Edwards CJ, Hyrich KL, Pope JE, de Souza S, Stamm TA, Takeuchi T, Verschueren P, Winthrop KL, Balsa A, Bathon JM, Buch MH, Burmester GR, Buttgerit F, Cardiel MH, Chatzidionysiou K, Codreanu C, Cutolo M, den Broeder AA, El Aoufy K, Finckh A, Fonseca JE, Gottenberg JE, Haavardsholm EA, Iagnocco A, Lauper K, Li Z, McInnes IB, Mysler EF, Nash P, Poor G, Ristic GG, Rivelles F, Rubbert-Roth A, Schulze-Koops H, Stoilov N, Strangfeld A, van der Helm-van Mil A, van Duuren E, Vliet Vlieland TPM, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):3-18.

81. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, Becker ML, Cron RQ, Feldman BM, Ferguson PJ, Gewanter H, Guzman J, Kimura Y, Lee T, Murphy K, Nigrovic PA, Ombrello MJ, Rabinovich CE, Teshler M, Twilt M, Klein-Gitelman M, Barbar-Smiley F, Cooper AM, Edelheit B, Gillispie-Taylor M, Hays K, Mannion ML, Peterson R, Flanagan E, Saad N, Sullivan N, Szymanski AM, Trachtman R, Turgunbaev M, Veiga K, Turner AS, Reston JT. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):553-569.
82. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, Hatemi G, Hollinger N, Mahr A, Mollan SP, Mukhtyar C, Ponte C, Salvarani C, Sivakumar R, Tian X, Tomasson G, Turesson C, Schmidt W, Villiger PM, Watts R, Young C, Luqmani RA. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):19-30.
83. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):32-40.
84. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):24-31.
85. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schrager H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Yinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobni ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333-2344.
86. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, Criner GJ, Kaplan-Lewis E, Baden R, Pandit L, Cameron ML, Garcia-Diaz J, Chávez V, Mekebebe-Reuter M, Lima de Menezes F, Shah R, González-Lara MF, Assman B, Freedman J, Mohan SV. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30.

-
87. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645.
 88. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buzgau A, Cheng AC, Detry MA, Duffy EJ, Estcourt LJ, Fitzgerald M, Goossens H, Haniffa R, Higgins AM, Hills TE, Horvat CM, Lamontagne F, Lawler PR, Leavis HL, Linstrom KM, Litton E, Lorenzi E, Marshall JC, Mayr FB, McAuley DF, McGlothlin A, McGuinness SP, McVerry BJ, Montgomery SK, Morpeth SC, Murthy S, Orr K, Parke RL, Parker JC, Patanwala AE, Pettilä V, Rademaker E, Santos MS, Saunders CT, Seymour CW, Shankar-Hari M, Sligl WI, Turgeon AF, Turner AM, van de Veerdonk FL, Zarychanski R, Green C, Lewis RJ, Angus DC, McArthur CJ, Berry S, Webb SA, Derde LPG. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502.
 89. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516.
 90. U.S. Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? [internet]. 2023 [citado em 29 out 2025]. Disponível em: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>.
 91. Morabia A. Heparin doses and major bleedings. *Lancet*. 1986 May 31;1(8492):1278-9.
 92. Walker AM, Jick H. Predictors of bleeding during heparin therapy. *JAMA*. 1980 Sep 12;244(11):1209-12.
 93. Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1987 Apr;82(4):703-13.
 94. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Jul;82-A(7):929-38.
 95. Zidane M, Schram MT, Planken EW, Molendijk WH, Rosendaal FR, van der Meer FJ, Huisman MV. Frequency of major hemorrhage in patients treated with unfractionated intravenous heparin for deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a study in routine clinical practice. *Arch Intern Med*. 2000 Aug 14-28;160(15):2369-73.
 96. Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E, Laporte S. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2203-10.

97. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 9;162(16):1833-40.
98. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24;160(2):181-8.
99. Dumaine R, Borentain M, Bertel O, Bode C, Gallo R, White HD, Collet JP, Steinhubl SR, Montalescot G. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007 Dec 10;167(22):2423-30.
100. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1330-5.
101. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-e530S.
102. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 21;4(4):CD007557.
103. Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Focus on Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jan;41(1):141-152.
104. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res*. 2008;122(3):293-8.
105. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 24;20(21):5275.
106. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2612-2617.
107. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, Aringer M, Meißner Y, Zink A, Listing J. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):504-510.

108. Gout T, Ostör AJ, Nisar MK. Lower gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis patients treated with conventional DMARDs or tocilizumab: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1471-4.
109. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):458-69.
110. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3):222-32.
111. Park EH, Lee EY, Shin K, Kim HA. Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2020 May;40(5):791-798.
112. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
113. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
114. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013 Dec 26;369(26):2525-34.
115. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005 Apr;3(4):692-4.
116. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2671-83.
117. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig*. 2020 Jun;40(6):511-518.
118. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira AC Jr, Rabischoffsky A, Ianni BM, Rochitte CE, Mady C, Mesquita CT, Azevedo CF, Bocchi EA, Saad EB, Braga FG, Fernandes F, Ramires FJ, Bacal F, Feitosa GS, Figueira HR, Souza Neto JD, Moura LA, Campos LA, Bittencourt MI, Barbosa Mde M, Moreira Mda C, Higuchi Mde L, Schwartzmann P, Rocha RM, Pereira SB, Mangini S, Martins SM, Bordignon S, Salles VA; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4 Suppl 1):1-36.
119. Thygesen K. 'Ten Commandments' for the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018. *Eur Heart J*. 2019 Jan 14;40(3):226.

120. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
121. Brugada J, Katriotis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardiaThe Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Feb 1;41(5):655-720.
122. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):e91-e220.
123. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):e463-654.
124. Powers WJ. Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):252-260.

125. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, Srinath A, Romanos S, Awad IA, Sansing LH. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circ Res*. 2022 Apr 15;130(8):1204-1229.
126. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472.
127. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
128. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Möller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341.
129. Covello RD, Pasin L, Fresilli S, Tóth K, Damiani C, Hajjar LA, Zangrillo A, Landoni G. Meta-Analysis of Glucocorticoids for Covid-19 Patients Not Receiving Oxygen. *NEJM Evid*. 2023 May;2(5):EVIDoa2200283.
130. Ospina-Tascón GA, Teboul JL, Hernandez G, Alvarez I, Sánchez-Ortiz AI, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Quiñones E, Madriñan-Navia HJ, Ruiz JE, Aldana JL, Bakker J. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2020 Apr 16;10(1):41.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação do HEPMAB-COVID Trial pela CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 4

CAAE: 31893020.8.1001.0068

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

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.119.201

Apresentação do Projeto:

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

INTRODUÇÃO

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: 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: BRASILIA

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, seps 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 sobrevivência desses pacientes.

A heparina é uma medicação utilizada rotineiramente na prevenção e no tratamento do tromboembolismo venoso. A heparina não-fractionada 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, Iote 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 x 10³ / L sem eventos hemorrágicos associados [...]". Diante do exposto, seguem as considerações:

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

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 4.119.201

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

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

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

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

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

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

brevemente o procedimento em linguagem clara e acessível.

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

RESPOSTA: Adicionado um celular 24h no TCLE.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

administração do tocilizumabe; ou grupo 4 - tratamento do grupo 2 associado a administração do tocilizumabe.". Solicita-se descrever no TCLE TODOS os procedimentos que serão realizados na pesquisa, com o DETALHAMENTO DOS MÉTODOS a serem utilizados (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a).
RESPOSTA: A assinatura/informações para o responsável legal foram inseridos no TCLE principal do estudo, sendo assim, este arquivo deverá ser desconsiderado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3.2. Solicita-se que conste em ambas as vias do TCLE os contatos telefônicos dos responsáveis pela pesquisa, em caso de emergência, disponível 24 horas (Item IV.5.d, da Resolução CNS nº 466 de 2012).
RESPOSTA: A assinatura/informações para o responsável legal foram inseridos no TCLE principal do estudo, sendo assim, este arquivo deverá ser desconsiderado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Em relação ao projeto de pesquisa detalhado:

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

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.119.201

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

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

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

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

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

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

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

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

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, Iote 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, Iote 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

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, Iote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

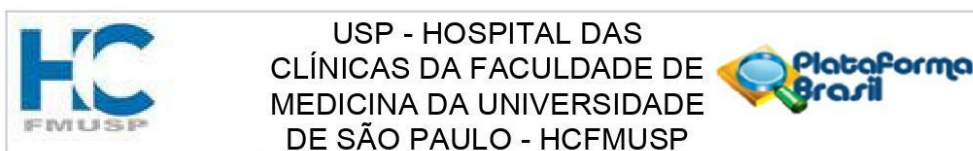
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Anexo B - Aprovação do presente estudo pelo CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise dos eventos adversos da terapia combinada de Heparina e Tocilizumabe em pacientes com infecção grave pela COVID-19

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58916422.2.1001.0068

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.645.963

Apresentação do Projeto:

As informações constantes nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1843672.pdf" postados na plataforma Brasil em 28/07/2022.

Introdução:

A doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19), primariamente identificada apenas como uma "pneumonia de causa desconhecida" em Wuhan no final de 2019, deu rapidamente origem a uma pandemia mundial sem precedentes, que, atualmente, já totaliza aproximadamente 4,7 milhões de mortes no mundo. Apesar da comum manifestação pulmonar aguda na infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), manifestações extrapulmonares também têm sido observadas, com acometimento dos sistemas cardiovascular, hematológico, renal, gastrointestinal, neurológico, oftalmológico e endocrinológico. Embora a fisiopatologia ainda não esteja totalmente esclarecida, recentes estudos sugerem um estado de desregulação imunoinflamatória e de hipercoagulabilidade como mecanismos centrais da fisiopatologia da COVID-19, caracterizado pelo aumento da concentração de D-dímero circulante e de fibrogênio e pela elevação de citocinas como IL-6, IL-10, IL-1 e TNF-alfa5, principalmente nas formas graves da doença. Como

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

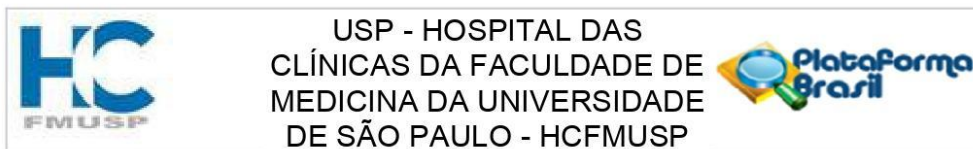
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

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



Continuação do Parecer: 5.645.963

consequência da ativação dessas citocinas pró-inflamatórias, há tanto uma ativação desregulada da cascata de coagulação, relacionada com múltiplos fenômenos de macro e micro-trombozes, como também ocorre um aumento da permeabilidade vascular, ocasionando infiltração pulmonar, o que culmina em óbito por falência de múltiplos órgãos nas formas mais graves da doença. Nas formas mais severas, estudos observaram uma elevação significativa da interleucina 6 (IL-6), chegando a ser constatado um aumento em 10 vezes nos valores dessa citocina em pacientes com formas graves da COVID-19 em relação aos pacientes com formas mais brandas da doença^{9,12}. Além disso, foi observada uma significativa correlação entre os níveis séricos de IL-6 com a severidade da manifestação da doença. Os conhecimentos atuais da fisiopatologia da COVID-19, marcadamente associada com elevação sérica do dímero-D, de ferritina, de proteína C e de citocinas pró-inflamatórias, permitem identificar os pacientes com infecções graves por COVID-19 como uma população de maior risco e que poderia se beneficiar de terapias anticoagulantes e anti-inflamatórias inibidoras da ação da interleucina 6. Dentro desse contexto, as evidências atuais têm associado a utilização de Tocilizumabe, um anticorpo monoclonal antagonista do receptor de interleucina 6, com melhores desfechos em casos severos da COVID-19¹³, com diminuição do risco de necessidade de ventilação mecânica invasiva e da mortalidade intrahospitalar entre os pacientes sob administração de Tocilizumabe, apesar da recomendação quanto à essa terapia não ser algo ainda solidificado. Adicionalmente, em virtude do estado trombogênico na fisiopatologia da COVID-19, estudos recentes também apontam um benefício da administração de heparina, um anticoagulante cuja ação se baseia na potencialização da antitrombina III, em determinadas populações de paciente com COVID-19. Estudos relatam que pacientes com D-dímero elevados (> 6 vezes maior do que o limite superior do normal) ou com escores elevados de coagulopatia induzida por sepse são os mais beneficiados com a administração de heparina. Embora existam evidências de benefícios, a administração dessas terapias não está isenta de riscos e, nesse contexto, é válido analisar a ocorrência, gravidade e relevância dos eventos adversos nesses pacientes. Por definição, o termo “eventos adversos” refere-se a sinais, sintomas e outras condições médicas indesejáveis associadas temporalmente à utilização de drogas e procedimentos terapêuticos, que podem ou não estar relacionados a tais terapias. No caso da terapia anticoagulante com heparina, o sangramento é o efeito adverso mais comum e a trombocitopenia induzida por heparina (TIH) é um evento adverso conhecido associado ao uso da HNF com incidência entre 0,5 a 5%. A incidência de sangramento varia consideravelmente de acordo com o tipo de heparina administrada e de acordo com a indicação clínica. No caso da infecção pelo SARS-CoV-2, estudos prévios relataram uma incidência de

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



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



Continuação do Parecer: 5.645.963

sangramentos de 3% em pacientes sob administração de doses terapêuticas de heparina em comparação com 1,9% nos pacientes que não estavam sob a administração do fármaco. Outros efeitos adversos de menor gravidade associados à administração de heparina são: (I) lesões dermatológicas associadas à heparina; (II) reações alérgicas e anafiláticas à heparina; (III) elevação de enzimas hepáticas. A longo prazo, a heparina também está associada com o aumento da incidência de osteoporose. 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, cefaleia e reações cutâneas; (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 lipídico (colesterol total, LDL, triglicérides). Dessa forma, apesar de haver benefícios que justifiquem a utilização desses medicamentos, os riscos inerentes são significativos, podendo culminar em deficiência ou incapacidade persistente, prolongamento ou necessidade de hospitalização e, nos casos mais graves, em óbito. Assim, uma maior avaliação dos eventos adversos em pacientes com COVID-19 na forma grave sob administração de Heparina em associação ou não com Tocilizumabe é de extrema relevância e urgência no contexto atual.

Hipótese:

Aumento da incidência e da gravidade de eventos adversos associados à administração de Heparina e Tocilizumabe e piora no curso clínico e prognóstico dos pacientes que apresentarem eventos adversos.

Metodologia Proposta:

Os eventos adversos observados nos pacientes durante qualquer momento do estudo serão registrados pelos investigadores em formulários de relato de casos, que serão armazenados no banco de dados do estudo HEPMAB. Durante o preenchimento dos formulários, será realizada uma análise dos eventos levando em consideração os seguintes aspectos: as datas de início e término dos episódios; a avaliação dos eventos quanto à intensidade e aos critérios de gravidade, que serão mais explorados logo em seguida; as considerações acerca do nível de associação dos eventos aos medicamentos da pesquisa; as ações tomadas quanto ao evento adverso, que podem estar relacionadas tanto aos fármacos da pesquisa (alteração da dose ou cessação da administração dos medicamentos) como podem referir-se a outras intervenções (administração de

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

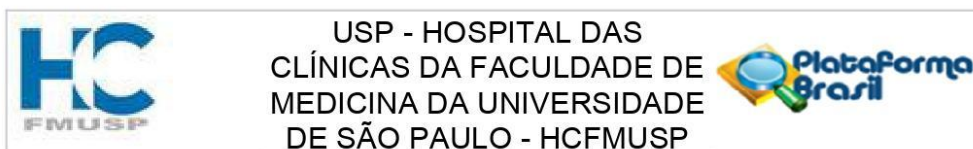
UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

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



Continuação do Parecer: 5.645.963

outros fármacos, prolongamento da hospitalização ou outros procedimentos); e os desfechos dos eventos adversos, que podem ser descritos como recuperação, não recuperação, recuperação com sequelas ou óbito.

Dada a severidade da COVID-19 nos pacientes do estudo, os eventos adversos não graves observados poderão, de forma facultativa, ser reportados, sendo a obrigatoriedade do registro restrita aos eventos adversos que preencham algum dos seguintes critérios de gravidade:

- Resultou em óbito;
- Pode ser fatal;
- Necessária internação ou prolongamento da internação existente; • Resultou em parcial ou total incapacidade;
- Resultou em anomalias congênitas; e/ou
- É julgado como um importante evento médico.

Será formado um comitê de classificação de eventos clínicos (CEC), composto por três pesquisadores independentes, para avaliação e posterior classificação dos eventos reportados nas seguintes categorias 19:

- Evento adverso grave: reações que, segundo o julgamento dos investigadores, preencham algum dos critérios de gravidade previamente abordados.
- Evento adverso não grave: qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave.
- Evento adverso ameaçador à vida: eventos que, ao julgamento dos investigadores, ponham o paciente em risco de vida.
- Evento adverso inesperado: eventos que não tenham sido listados no protocolo como um evento esperado ou que apresentem uma severidade diferente da esperada.

- Reação adversa suspeita: efeitos adversos que apresentem uma possibilidade razoável de serem causados pelos medicamentos estudados, ou

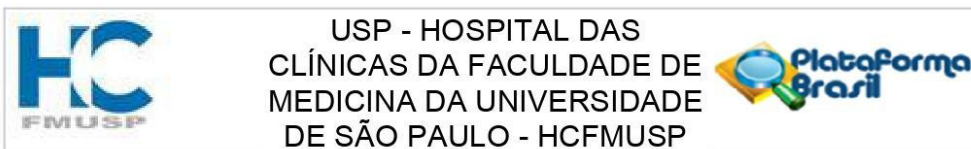
seja, que haja evidências sugestivas quanto a ligação causal entre o fármaco e o evento adverso.

Além disso, o processo de atribuição, referente à análise do grau de associação do evento adverso aos medicamentos estudados, será realizada pelos investigadores da pesquisa e revista pelo CEC.

Critério de Inclusão:

1. Idade 18 anos;
2. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente ou responsável ou por áudio com o responsável (adicionar a gravação);
3. Resultado positivo para COVID-19 em PCR (reação em cadeia da polimerase) em swab

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



Continuação do Parecer: 5.645.963

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); 4. Necessidade de 4 L de oxigênio suplementar para manter saturação periférica de oxigênio igual ou superior a 93% OU necessidade de ventilação mecânica invasiva.

Critério 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, INR > 2 ou TTPA > 50s;

- Reação adversa conhecida ou suspeita à 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; 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 da glicoproteína 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;

- Tuberculose ativa;

- Infecção bacteriana confirmada por cultura;

- Neutropenia (< 1000 neutrófilos/mm³);

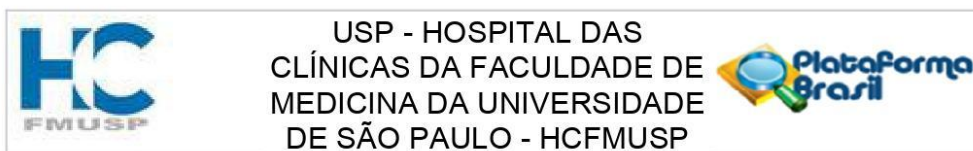
- Uso de outra terapia imunossupressora que não seja corticosteroide;

- Choque séptico.

Metodologia de Análise de Dados:

O tamanho da amostra do presente estudo foi calculado baseado na hipótese de que o tratamento combinado com heparina terapêutica e tocilizumabe resulta em melhora clínica em 50% dos pacientes, em comparação a 30% nos outros grupos. Com poder de 80% e erro alfa de 0,05, serão necessários 70 pacientes em cada grupo. Sendo estimada uma perda de 10%, serão incluídos nesse estudo 308 pacientes. As variáveis quantitativas serão expressas em média e desvio padrão e comparadas entre os grupos com o teste t-Student. Para as variáveis de distribuição não normal, será utilizado o teste não-paramétrico.

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



Continuação do Parecer: 5.645.963

Para analisar as associações entre as variáveis categóricas, será utilizado o teste de qui-quadrado. Nas tabelas de contingência que apresentarem valor esperado menor que 5 em mais de 20% das caselas, os testes Exato de Fisher ou Razão de verossimilhança serão utilizados. Para avaliar a correlação entre variáveis quantitativas, será utilizado o coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman ou o paramétrico de Pearson. Está prevista uma análise interina dos dados, para avaliar segurança, quando atingido 25% e 50% da amostra.

Serão considerados significantes os resultados cujos níveis descritivos de probabilidade (valores de p) sejam inferiores a 0,05.

Desfecho Primário:

Ocorrência de eventos adversos nos pacientes, podendo esses eventos estarem ou não associados à administração da Heparina e do Tocilizumabe.

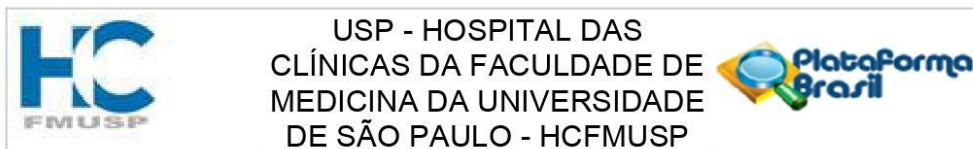
Desfecho Secundário:

- Proporção de pacientes com melhora clínica em 30 dias, definida por alta hospitalar ou redução de pelo menos 2 pontos em relação ao basal na escala ordinal recomendada pela Organização Mundial de Saúde:

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

- Tempo de internação em UTI;
- Tempo de internação hospitalar;
- Taxa de ventilação mecânica invasiva;
- Tempo de ventilação mecânica invasiva;
- Tempo para melhora do padrão radiográfico e tomográfico;
- Tempo de uso de vasopressores;
- SOFA score no 3o e 7o dia de UTI;
- Taxa de diálise em 30 dias;
- Insuficiência renal por critério do AKIN em 30 dias;
- Incidência de cardiotoxicidade em 30 dias;
- Incidência e gravidade da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA);
- Taxa de tromboembolismo venoso em 30 dias;

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



Continuação do Parecer: 5.645.963

- Sangramento em 30 dias;
- Infecção secundária em 30 dias;
- Mortalidade em 30, 60 e em 90 dias.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os eventos adversos de 4 estratégias terapêuticas para a COVID-19 em pacientes graves sob seguimento durante 90 dias:

1. Heparina Terapêutica
2. Heparina Profilática

Objetivo Secundário:

Avaliar as modificações no curso clínico dos pacientes após a ocorrência dos eventos adverso.

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%.

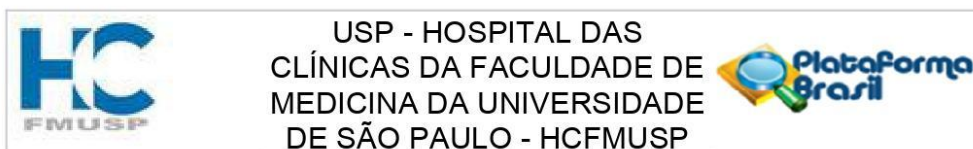
As reações adversas mais reportadas relacionadas ao uso do tocilizumabe são:

- (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;
- (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 lipídico (colesterol total, LDL, triglicérides).

Benefícios:

A mortalidade de pacientes com pneumonia grave pelo COVID-19 está em torno de 40 a 60% nas UTIs de todo o mundo. Não há, até o momento, tratamento específico comprovadamente eficaz para essa doença. Estudos de fisiopatologia da COVID-19 forma pulmonar e forma sistêmica mostram inflamação e trombogênese nessa doença. Portanto, a avaliação da utilização de heparina e de tocilizumabe faz-se necessária baseada nesse racional.

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



Continuação do Parecer: 5.645.963

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional multicêntrico. Tamanho da Amostra no Brasil: 326

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências anteriormente elencadas:

1. Referente ao número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados ou que sofrerão algum tipo de intervenção:

a. Solicita-se um esclarecimento se o número de 326 refere-se apenas ao número de participantes incluídos pelo centro ou por todos os centros.

RESPOSTA: esse número refere-se ao número de participantes incluídos por todos os centros em conjunto.

PENDÊNCIA ATENDIDA

b. É questionado se os pacientes já foram incluídos.

RESPOSTA: Sim, todos os pacientes já foram incluídos no estudo.

PENDÊNCIA ATENDIDA

c. É questionado se a análise dos dados de eventos adversos será realizada a partir de dados coletados em todos os centros.

RESPOSTA: Sim, a análise dos dados de eventos adversos será realizada com os dados coletados em todos os centros, não se restringindo apenas ao centro coordenador.

PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Referente ao projeto:

a. É questionado se a pesquisa trata-se de um sub-projeto de ensaio clínico já aprovado, cujo TCLE já tenha sido coletado.

RESPOSTA: Sim. O presente estudo trata-se de um sub-projeto do HEPMAB-COVID trial, cujo TCLE já foi coletado.

PENDÊNCIA ATENDIDA

b. É questionado se o TCLE já previa consulta de dados digitais.

RESPOSTA: a consulta posterior dos dados não está explícita no TCLE, porém, no protocolo inicial do projeto "mãe", já estava prevista a coleta de dados e a análise referentes a eventos adversos,

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

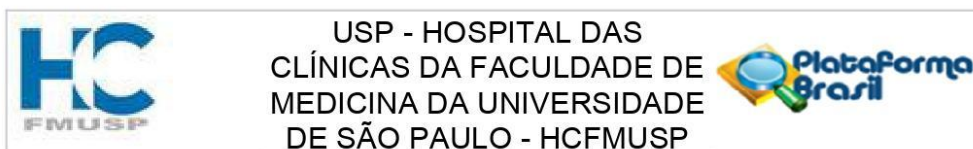
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

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



Continuação do Parecer: 5.645.963

compondo um dos objetivos secundários do projeto principal.

PENDÊNCIA ATENDIDA

c. É solicitado o envio do TCLE do projeto "mãe" ou número do CAAE. RESPOSTA: o TCLE aplicado durante o projeto "mãe" foi anexado.

PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Referente à adequação do projeto:

a. Foi indicado que os riscos e benefícios que constam no projeto são referentes ao ensaio clínico e não ao sub-projeto apresentado.

RESPOSTA: foi realizada uma adequação dos campos riscos e benefícios no arquivo PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO, para se adequar ao sub-projeto presentemente apresentado.

PENDÊNCIA ATENDIDA

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_1843672.pdf	28/07/2022 07:45:49		Aceito
Outros	TCLE_aplicado_HEPMAB.pdf	28/07/2022 07:45:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	carta_resposta_5_484_000.pdf	28/07/2022 07:45:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	20/05/2022 13:09:01	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

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



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



Continuação do Parecer: 5.645.963

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.docx	20/05/2022 13:08:47	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CECILIA.docx	20/05/2022 13:08:26	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	20/05/2022 13:08:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	ORCAMENTO.docx	20/05/2022 13:08:11	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	LISTA_CENTROS.pdf	20/05/2022 13:08:01	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	LISTA_CENTROS.docx	20/05/2022 13:07:51	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	DADOS_DIGITAIS.pdf	20/05/2022 13:07:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	DADOS_DIGITAIS.docx	20/05/2022 13:07:34	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CNPQ.pdf	20/05/2022 13:07:24	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CRONOGRAMA.doc	20/05/2022 13:07:14	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_com_correcoes.docx	20/05/2022 13:07:02	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_POS.pdf	20/05/2022 13:06:40	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_POS.docx	20/05/2022 13:06:29	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	20/05/2022 13:06:18	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	fr_sgp_assinada.pdf	20/05/2022 13:06:07	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	fr_pb_assinada.pdf	20/05/2022 13:05:53	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

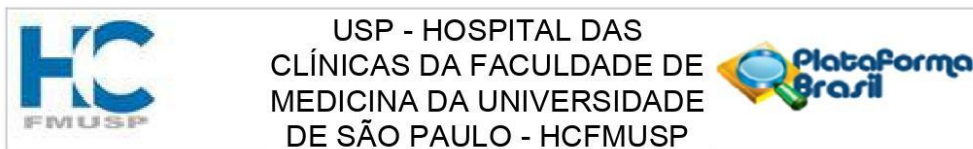
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

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



Continuação do Parecer: 5.645.963

SAO PAULO, 15 de Setembro de 2022

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

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

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido HEPMAB-COVID Trial

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. Ludhmila 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.

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. 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

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

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

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

Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?

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

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

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

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

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

Além da administração dos medicamentos do estudo, serão coletadas diariamente amostras 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.

Página 2 de 6

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

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

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?

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

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. Ludimila Hajjar		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

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

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?

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à participação. Todos os dados serão coletados durante o período de internação hospitalar, e os acompanhamentos após a alta hospitalar serão realizados por contato telefônico apenas para verificar o seu estado de saúde.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Caso necessário, será garantido o direito a assistência integral e gratuita, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário ao participante. Você não será pago para participar do estudo, a sua participação é voluntária. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Apesar de não haver compensação financeira, ao assinar este termo de consentimento você não abrirá mão de nenhum dos seus direitos legais, garantidos na regulamentação brasileira de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo um de seus direitos a solicitação de indenização.

Quem terá acesso aos meus registros médicos? Minhas informações são confidenciais?

Este estudo só pode ser realizado através da coleta e uso das suas informações clínicas. Os registros da sua participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Serão acessados de forma restrita, apenas por pessoas ligadas ao estudo, que irão transferir suas informações clínicas para formulários eletrônicos (que não possuem informações que possam identificá-lo) e verificar se o estudo está sendo realizado apropriadamente. A confidencialidade e privacidade de todas as informações serão asseguradas. Seu nome não será identificado em nenhum relatório ou publicação do estudo.

O que acontecerá com as amostras de sangue?

As amostras de sangue serão utilizadas para a realização dos exames. O material coletado será concedido para o correto gerenciamento e utilização por parte do pesquisador para fins deste estudo e, por isso, ele não terá valor comercial. Além disso, você e seu familiar não receberão qualquer compensação financeira ou de outro tipo de benefício.

Solicitamos seu consentimento para guardar essas amostras durante o período do estudo e para futuros exames e estudos que, porventura possam ser oportunos se aprovadas pelo Comitê de Ética e/ou Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Esse armazenamento será feito em um biorrepositório (local onde são armazenadas as amostras) localizado no Instituto do Coração localizado na Av. Dr. Eneás de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira César, São Paulo – SP.

As amostras sanguíneas serão armazenadas por 5 anos depois da data da assinatura deste termo e depois serão descartadas. O seu consentimento poderá ser retirado a qualquer momento do estudo e a amostra será descartada e neste caso, a solicitação deverá ser realizada por escrito e assinada.

Página 4 de 6

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

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

Contato em caso de dúvidas ou emergência

A Pesquisadora Responsável por este estudo, médica do estudo, é a Profa. Dra. Ludhmila Hajjar, que pode ser encontrada no seguinte endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 44, InCor - HC-FMUSP – bloco I, 1º andar, CEP: 05403-000, Telefone (11) 99319-4401 (24 horas) e pelo e-mail hepmabcovidtrial@gmail.com. Em qualquer fase do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar qualquer desconforto, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Este estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Nacional, CONEP e pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. O objetivo deste comitê é protegê-lo como participante do estudo. O Sistema CEP/CONEP é uma organização independente, de natureza técnico-científica, decisiva na avaliação de projetos de pesquisa. Os projetos que, como esse, envolvem a participação de seres humanos são sempre avaliados, antes do seu início, pelo Comitê de Ética em Pesquisa para garantir a segurança, a integridade e os direitos dos participantes da pesquisa.

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

Eu discuti com a Dra. Ludhmila Hajjar ou com a(s) pessoa(s) por ela delegada(s) sobre a minha decisão em participar nesse 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

Assinatura do participante

Data: ____/____/____

Nome do responsável Legal do Participante da Pesquisa

Página 5 de 6

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

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

Grau de Parentesco _____

Assinatura do responsável legal

Data: ____/____/____

Nome da testemunha (se necessário) _____

Assinatura da testemunha (se necessário) _____

Data: ____/____/____

Nome do pesquisador _____

Assinatura do pesquisador _____

Data: ____/____/____

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

Anexo D - Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit nº 07/2020



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit Nº 07/2020 – Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves.

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

1 – Objeto

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

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

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

1.2.1 – Tratamento

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

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

1.2.2 - Vacinas

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

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

1.2.3 - Diagnóstico

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

1.2.4 – Patogênese e História Natural da Doença

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

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

1.2.5 - Carga de Doença

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

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

1.2.6 - Atenção à Saúde

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

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

1.2.7 - Prevenção e Controle

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



2 – Cronograma

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

3 – Critérios de Elegibilidade

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

3.2 – Quanto ao Proponente e Equipe:

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

c) ser obrigatoriamente o coordenador do projeto;

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

3.3 – Quanto à Instituição de Execução do Projeto:

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

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

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

3.4 – Quanto à Proposta

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

4 – Recursos Financeiros

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

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

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

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 – Itens Financiáveis

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

5.2 – Custeio:

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

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

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

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

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

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

5.3 – Capital:

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

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

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

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

5.4 – Bolsas

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

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

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

MINISTÉRIO DA
SAÚDEMINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES

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

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

5.4.5 – É vedado ao coordenador ser bolsista no projeto.

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

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

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

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

5.5 – São vedadas despesas com:

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

6 – Submissão da Proposta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



g) Informações dos membros da equipe.

6.5.1 – Deverão ser cadastrados previamente ao ato de inscrição:

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

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

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

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

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

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

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

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

6.8 – Será aceita uma única proposta por proponente.

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

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

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

7 – Julgamento

7.1 - Critérios do Julgamento

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

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

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

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

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

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

7.2 – Etapas do Julgamento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MINISTÉRIO DA
SAÚDEMINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.2.5 – Etapa V – Decisão Preliminar do Presidente do CNPq

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

8 – Recurso Administrativo da Decisão Preliminar

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

9 – Etapa VI – Decisão Final do Julgamento pela DEX

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

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

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

10 – Implementação e Execução das Propostas Aprovadas

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

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

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

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

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

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

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

MINISTÉRIO DA
SAÚDEMINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

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

11 – Do Monitoramento e da Avaliação

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



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

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

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

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

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

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

12 – Prestação de Contas/Avaliação Final

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

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

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

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

13 – Impugnação da Chamada

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

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

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



MINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



14 – Publicações

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

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

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

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

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

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

15. Comunicação Social

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

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

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

16 – Disposições Gerais

16.1 – A presente Chamada regula-se pelos preceitos de direito público inseridos no Marco Legal de CT&I (EC 85/2015, Lei nº 10.973/04, Lei nº 13.243/2016 e Decreto nº 9.283/2018) e, em especial, pelas normas internas do CNPq, como a RN 017/2011.

MINISTÉRIO DA
SAÚDEMINISTÉRIO DA
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES

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

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

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

Brasília, ____ de abril de 2020.

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

Anexo E - Termo de Outorga do CNPq

9543309771997292

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

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

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

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

Anexo IB

CONDIÇÕES GERAIS PARA AUXÍLIOS

1. DA CONCESSÃO

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

2. DA PROPRIEDADE INTELECTUAL / CRIAÇÃO PROTEGIDA

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

3. DAS PUBLICAÇÕES E DIVULGAÇÃO

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

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

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

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

5. DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

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

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

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

Anexo F - Termo de Outorga da FAPESP



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE BOLSAS NO PAÍS

PROCESSO 2022/02084-6

Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao(s) OUTORGADO(S), a seguir qualificado(s), Bolsa para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.

1. OUTORGADOS:

1.1 BOLSISTA: Cecília Chie Sakaguchi Barros

CPF: 108.039.544-09

RG: 9067193-SDS/PE

1.2 ORIENTADOR/SUPERVISOR: Ludhmila Abrahão Hajjar

CPF: 833.867.771-04

RG: 7154968-SSP/GO

2. Correspondência:

2.1 BOLSISTA: Rua Teodoro Sampaio, 363 - 710, Pinheiros, São Paulo/SP, CEP

05406-150

cecilia.barros@fm.usp.br

2.2 ORIENTADOR/SUPERVISOR: A/C Dra. Renata do Val, Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, Nº

44 - 1º andar - bloco I - Comissão Científica/ Centro de Pesquisa - A/C

Renata do Val, Cerqueira César, São Paulo/SP, CEP 05403-000

ludhmila@terra.com.br

3. Instituição Sede:

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo/INCOR
Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo/SSSP

4. Projeto de Pesquisa:

Análise dos eventos adversos da terapia combinada de Heparina e
Tocilizumabe em pacientes com infecção grave pela COVID-19

5. Modalidade de Apoio:

Programas Regulares / Bolsas / No País / Doutorado Direto - Programa
MD-PhD

6. Área/Subárea:

Medicina
Clínica Médica

7. Coordenação:

Saúde I

8. Período da Vigência:

01/08/2022 a 31/07/2025

9. Relatórios Científicos:

10/07/2023, 10/07/2024, 10/08/2025

10. Prestações de Contas:

10/07/2023, 10/07/2024, 10/08/2025

11. Entrega da Ata de Defesa:

15/02/2026



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

DEFINIÇÕES

OUTORGANTE: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP, Agência estadual paulista de fomento à pesquisa científica e tecnológica, responsável pela concessão da Bolsa.

OUTORGADOS: Orientador/Supervisor e Bolsista.

BOLSISTA: Beneficiário de bolsa de Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado, Doutorado Direto, Pós-Doutorado, Ensino Público, Jovem Pesquisador, Pequenas Empresas, Capacitação Técnica, Jornalismo Científico e qualquer outra modalidade de bolsa concedida pela OUTORGANTE.

ORIENTADOR: Pesquisador responsável, perante a OUTORGANTE, pela submissão da proposta e pela indicação do BOLSISTA à OUTORGANTE, assumindo o compromisso de zelar pela qualidade científica e ética das atividades de pesquisa desenvolvidas pelo BOLSISTA sob a sua tutela.

SUPERVISOR: Pesquisador responsável, perante a OUTORGANTE, pela submissão da proposta e pela indicação do BOLSISTA de pós-doutoramento à OUTORGANTE, garantindo as condições para a realização do projeto de pesquisa proposto e pela supervisão das atividades do BOLSISTA de pós-doutoramento.

INSTITUIÇÃO SEDE: Instituição de ensino superior ou pesquisa situada no estado de São Paulo, exceto no caso de propostas vinculadas a acordos, convênios e demais parcerias de âmbito nacional.

CLÁUSULA PRIMEIRA - DA NATUREZA DO BENEFÍCIO:

1.1. O presente Termo de Outorga não corresponde a qualquer espécie de relação de trabalho entre os OUTORGADOS e a OUTORGANTE, uma vez que não configura contraprestação de serviços, nem objetiva pagamento de salário, não se estendendo aos OUTORGADOS benefícios exclusivos dos empregados da OUTORGANTE.

1.1.1. A OUTORGANTE não se responsabilizará por cobrir despesas de assistência médica e odontológica de qualquer natureza.

CLÁUSULA SEGUNDA - DA FINALIDADE DO BENEFÍCIO:

2.1. A concessão da Bolsa tem por finalidade apoiar a execução de projeto de pesquisa aprovado.

2.2. Nos casos de Bolsas de Mestrado, Doutorado e Doutorado Direto, a concessão da Bolsa, além da execução do projeto de pesquisa, objetiva a obtenção do título correspondente pelo BOLSISTA.

2.3. As bolsas de Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado, Doutorado Direto e Treinamento Técnico poderão ser canceladas pela OUTORGANTE quando constatado baixo desempenho do BOLSISTA.

CLÁUSULA TERCEIRA - DOS RECURSOS FINANCEIROS DISPONIBILIZADOS:

3.1. A primeira mensalidade será creditada em conta bancária em nome do BOLSISTA até o dia 5 do mês seguinte ao início da vigência da Bolsa. As demais mensalidades serão pagas até o dia 5 de cada mês.

3.1.1. Nas bolsas de Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado, Doutorado Direto e Pós-Doutorado serão concedidos ao BOLSISTA recursos de reserva técnica.

3.1.2. Nas bolsas de Mestrado, Doutorado, Doutorado Direto, Pós-Doutorado e Jovem Pesquisador, além da mensalidade da bolsa a que se refere a cláusula anterior, poderá ser concedida ao BOLSISTA ajuda de custo para cobrir despesas de instalação, de acordo com as regras da OUTORGANTE.

3.1.3. Nas Bolsas de Participação em Curso, níveis 2 e 3, além da mensalidade da Bolsa a que se refere a cláusula 3.1, poderá ser concedida ao BOLSISTA ajuda de custo para cobrir despesas com transporte e taxas



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

escolares, conforme as regras da OUTORGANTE.

3.1.3.1. A Bolsa de Participação em Curso nível 1 não contempla mensalidade.

3.2. No caso de Bolsa de Mestrado, Doutorado e Doutorado Direto, o nível concedido inicialmente será alterado para o nível imediatamente superior a cada ano de Bolsa, conforme Tabela de Bolsas disponível no portal da OUTORGANTE na Internet.

CLÁUSULA QUARTA - DA RESPONSABILIDADE PELO DESENVOLVIMENTO DO PROJETO:

4.1. No caso de Bolsa de Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado e Doutorado Direto, o BOLSISTA desenvolverá o projeto sob a responsabilidade do ORIENTADOR, por intermédio do qual remeterá os Relatórios Científicos, as Prestações de Contas e a Ata de Defesa (exceto no caso de Iniciação Científica), assim como outras eventuais correspondências com a OUTORGANTE.

4.2. Na Bolsa de Pós-Doutorado, a responsabilidade pelo desenvolvimento do projeto é conjunta, BOLSISTA e SUPERVISOR. O SUPERVISOR é responsável pelo envio dos Relatórios Científicos e das Prestações de Contas, assim como de eventuais correspondências com a OUTORGANTE.

4.3. Nas Bolsas Pequena Empresa e Jovem Pesquisador, a responsabilidade pelo desenvolvimento do projeto e das devidas comunicações com a OUTORGANTE é exclusiva do BOLSISTA, uma vez que estas modalidades dispensam a figura do ORIENTADOR ou SUPERVISOR.

4.4. Nas Bolsas de Capacitação Técnica, concedidas como item orçamentário de auxílios, a responsabilidade pelo desenvolvimento do projeto e das devidas comunicações com a OUTORGANTE é do Pesquisador Responsável pelo Auxílio.

4.5. Os OUTORGADOS se obrigam a zelar pelo adequado gerenciamento dos dados produzidos durante o projeto.

CLÁUSULA QUINTA - DO REGIME DE DEDICAÇÃO INTEGRAL À BOLSA DA FAPESP:

5.1. A Bolsa objeto deste Termo de Outorga não poderá ser cumulada com outras bolsas, de quaisquer outras instituições, públicas ou privadas, do Brasil ou do Exterior.

5.1.1. Excepcionalmente, conforme critério da OUTORGANTE, poderá ser autorizada a cumulação da Bolsa objeto deste Termo de Outorga com outra, de caráter assistencial, fornecida pela INSTITUIÇÃO SEDE, e porventura o recebimento de Prêmios Acadêmicos.

5.2. Com exceção das Bolsas de Ensino Público e Participação em Curso, as Bolsas são concedidas em regime de dedicação integral à pesquisa, ficando o BOLSISTA impedido de exercer qualquer outra atividade profissional, conforme descrito no Anexo VII deste Termo de Outorga.

5.2.1. No caso das bolsas de Mestrado, Doutorado, Doutorado Direto, Pós-Doutorado, Jovem Pesquisador, Pesquisa em Pequenas Empresas e Treinamento Técnico, o BOLSISTA, excepcionalmente, poderá ser autorizado pela OUTORGANTE a realizar atividades científicas e profissionais que contribuam para sua formação profissional e que sejam compatíveis com o projeto de pesquisa objeto desta Bolsa, nos termos e nos limites estabelecidos no Anexo VII deste Termo de Outorga.

5.2.2. A não observância de quaisquer das normas do Anexo VII importará no cancelamento da Bolsa, ficando os OUTORGADOS obrigados a restituir à OUTORGANTE o total dos valores recebidos.

5.3. Em se tratando de Bolsa de Iniciação Científica, o BOLSISTA, na vigência deste Termo de Outorga, obriga-se a desenvolver o projeto de pesquisa em ritmo conveniente durante os períodos letivos, e de forma intensificada nos períodos de férias escolares, sempre em comum acordo com o ORIENTADOR.



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

5.4. Na Bolsa de Treinamento Técnico, o bolsista se compromete a dedicar a quantidade de horas semanais estipulada no Anexo I deste Termo de Outorga e Concessão de Bolsa às atividades de treinamento e de apoio ao desenvolvimento do projeto.

5.4.1. Na Bolsa de Treinamento Técnico - Nível 1, o bolsista deverá dedicar no mínimo 15 horas semanais às atividades de treinamento e de apoio ao desenvolvimento do projeto, sem prejuízo de seu desempenho acadêmico.

5.5. O BOLSISTA fica obrigado a comunicar imediatamente à OUTORGANTE, por meio do ORIENTADOR SUPERVISOR, a defesa antecipada da dissertação ou tese (nos casos de Bolsa de Mestrado, Doutorado e Doutorado Direto), a efetivação de qualquer contrato, nomeação para preenchimento de cargo ou designação para exercício de função, gratificada ou não, eventual mudança de residência, bem como qualquer interrupção das atividades de pesquisa. Deverá efetuar a devolução à OUTORGANTE, por transferência eletrônica ou depósito bancário identificado, de valores de mensalidade porventura recebidos a maior.

CLÁUSULA SEXTA - DA PRESTAÇÃO DE CONTAS E DOS RELATÓRIOS CIENTÍFICOS:

6.1. Os OUTORGADOS se obrigam a apresentar os Relatórios Científicos, bem como as Prestações de Contas, nos prazos estipulados neste Termo de Outorga e em conformidade com as normas institucionais da OUTORGANTE, sob pena de, não o fazendo, ter o pagamento da bolsa suspenso e serem acionados administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

6.2. A Prestação de Contas da Bolsa será feita pelos OUTORGADOS em conformidade com as instruções constantes dos Anexos III e V deste Termo de Outorga, nas datas de vencimento indicadas no preâmbulo, devendo, nesse momento, efetuar a devolução à OUTORGANTE, por transferência eletrônica ou depósito bancário identificado, do saldo de Reserva Técnica, se houver.

6.2.1. A aprovação da Prestação de Contas fica condicionada à emissão de parecer favorável pela OUTORGANTE.

6.2.2. Após aprovação da Prestação de Contas final do processo, será emitido o correspondente título de quitação pela OUTORGANTE.

6.2.3. A emissão do título de quitação não impede que o processo seja reaberto para nova análise da documentação apresentada, nos seguintes casos:

6.2.3.1. Irregularidades identificadas por órgãos de fiscalização e controle, aos quais a OUTORGANTE está sujeita;

6.2.3.2. Apuração de denúncias recebidas pela OUTORGANTE;

6.2.3.3. Outras situações que motivem a abertura de diligências no processo.

6.3. Independentemente da Cláusula 6.2, e em conformidade com as normas da respectiva modalidade de Bolsa, os OUTORGADOS se obrigam a apresentar à OUTORGANTE, nas datas indicadas no preâmbulo, os Relatórios Científicos da pesquisa com conclusões sucintas dos resultados obtidos.

6.4. O atraso na apresentação das Prestações de Contas e dos Relatórios Científicos implicará na suspensão do pagamento das mensalidades da Bolsa.

6.4.1. Decorridos três meses do não cumprimento dos prazos dos Relatórios Científicos e das Prestações de



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

Contas estabelecidos no preâmbulo deste Termo de Outorga, as Bolsas serão canceladas retroativamente, ficando os OUTORGADOS solidariamente obrigados a restituir à OUTORGANTE o total dos valores recebidos.

6.5. O efetivo encerramento do projeto está condicionado à aprovação dos Relatórios Científicos e das Prestações de Contas pela OUTORGANTE e, nas Bolsas de Mestrado, Doutorado e Doutorado Direito, do recebimento da Ata de Defesa da dissertação ou tese, registrando a aprovação, e da página de agradecimentos citando o apoio da OUTORGANTE.

6.5.1. O Relatório Científico só será considerado entregue após aprovação pela OUTORGANTE.

CLÁUSULA SÉTIMA - DAS PUBLICAÇÕES E DIVULGAÇÕES:

7.1. Os OUTORGADOS se comprometem a fazer referência ao apoio da OUTORGANTE em todas as formas de divulgação (teses, dissertações, artigos, livros, resumos de trabalhos apresentados em reuniões, páginas da Web e qualquer outra publicação ou forma de difusão de atividades) que resultem, total ou parcialmente, de Auxílio ou Bolsa objeto deste Termo de Outorga.

7.1.1. Os OUTORGADOS deverão, em cada publicação prevista na cláusula 7.1, além do nome FAPESP, o número do processo FAPESP a que se refere este Termo de Outorga, no modelo: processo nº aaaa/nnnn-d, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

7.1.1.1. Os artigos escritos em idioma estrangeiro deverão indicar o apoio da FAPESP em inglês, conforme o seguinte modelo: grant #aaaa/nnnn-d, São Paulo Research Foundation (FAPESP).

7.2. Os OUTORGADOS são responsáveis por garantir que em toda publicitação de materiais (incluindo páginas na Web) que resultem total ou parcialmente da Bolsa objeto deste Termo de Outorga, exceto artigos científicos publicados em revistas científicas ou técnicas com revisão por pares, conste a seguinte declaração de responsabilidade: "As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP".

7.3. Caso o desenvolvimento do projeto de pesquisa objeto deste Termo de Outorga tenha recebido apoio financeiro de qualquer outra fonte de financiamento, pública ou privada, os OUTORGADOS se comprometem a fazer referência a esse apoio, com a identificação clara de sua fonte, em todas as formas de divulgação mencionadas no item 7.1.

CLÁUSULA OITAVA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA POLÍTICA PARA ACESSO ABERTO ÀS PUBLICAÇÕES RESULTANTES DE AUXÍLIOS E BOLSAS:

8.1. Declaram os OUTORGADOS e a INSTITUIÇÃO SEDE estarem cientes das diretrizes constantes da "Política para Acesso Aberto às Publicações Resultantes de Auxílios e Bolsas FAPESP", Anexo VIII deste Termo de Outorga, e que se comprometem a respeitá-las.

8.2. Declaram os OUTORGADOS estarem cientes de que os textos completos de artigos ou outros tipos de comunicação científica, que resultem, total ou parcialmente, de Auxílio ou Bolsa objeto deste Termo de Outorga e que sejam publicados em periódicos internacionais, devem ser depositados em repositório institucional de trabalhos científicos, seguindo-se a política para disponibilização em acesso aberto de cada revista, logo que os manuscritos sejam aprovados para publicação ou em prazo compatível com as restrições de cada revista.

8.3. Declara a INSTITUIÇÃO SEDE que se compromete a disponibilizar serviço de apoio fornecido pelas bibliotecas da Instituição, destinado à gestão, orientação aos pesquisadores, indexação e disponibilização no repositório institucional dos textos completos de artigos ou outros tipos de comunicação científica, originados de pesquisas e projetos apoiados, parcial ou totalmente, pela OUTORGANTE e publicados em periódicos



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

internacionais.

CLÁUSULA NONA - DO TRATAMENTO DA PROPRIEDADE INTELECTUAL:

9.1. Os OUTORGADOS obrigam-se solidariamente a verificar, em tempo hábil, se a execução do projeto produz ou poderá produzir resultado potencialmente, no todo ou em parte, objeto de proteção por Patente de Invenção, Modelo de Utilidade, Desenho Industrial, Software ou qualquer outra forma de proteção dos direitos de Propriedade Intelectual, observadas as normas constantes do Anexo IV deste Termo de Outorga.

9.2. Os OUTORGADOS e a INSTITUIÇÃO SEDE declaram estar cientes de que a titularidade ou cotitularidade dos direitos de Propriedade Intelectual fica estabelecida conforme os critérios especificados na Política para Propriedade Intelectual da FAPESP, Anexo IV deste Termo de Outorga.

CLÁUSULA DÉCIMA - DO COMPROMISSO DE EMISSÃO DE PARECER DE ASSESSORIA EM TEMPO HÁBIL:

10.1. Em decorrência da Bolsa concedida, o ORIENTADOR/SUPERVISOR e, em caso de concessão de Bolsa de Pós-Doutorado ou Jovem Pesquisador, o BOLSISTA, comprometem-se a emitir pareceres técnicos e científicos em assuntos de suas especialidades, quando solicitados pela OUTORGANTE, gratuitamente e dentro do prazo estipulado pela OUTORGANTE.

10.1.1. A não observância do disposto na cláusula 10.1 poderá acarretar bloqueio parcial ou total de recursos de Auxílios e Bolsas sob a responsabilidade dos OUTORGADOS.

10.1.2. O compromisso de emissão de pareceres gratuitamente, quando solicitados pela OUTORGANTE, conforme disposto na cláusula 10.1, vigorará durante a vigência do presente Termo de Outorga e pelo prazo de até vinte e quatro meses após o término desta vigência.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA LEGISLAÇÃO RELATIVA À PROTEÇÃO DA VIDA HUMANA, UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS, MANIPULAÇÃO DE ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS, UTILIZAÇÃO DE MATERIAL NUCLEAR, BIODIVERSIDADE, PESQUISA EM TERRAS INDÍGENAS E CONHECIMENTOS TRADICIONAIS ASSOCIADOS, BEM COMO DAS DEMAIS EXIGÊNCIAS LEGAIS APLICÁVEIS:

11.1. Declaram os OUTORGADOS e a INSTITUIÇÃO SEDE que é de sua exclusiva responsabilidade solicitar, obter, possuir e demonstrar, quando solicitado pela OUTORGANTE, todas as autorizações legais e exigíveis para a boa execução do projeto, que deverão ser emitidas pelos Órgãos de controle e fiscalização atinentes à natureza da pesquisa, quando assim for exigido.

11.2. As declarações a que se refere o item anterior incluem, mas podem não se limitar, àquelas emitidas por: Instituto Brasileiro de Meio Ambiente - IBAMA, Fundação Nacional do Índio - FUNAI, Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA, Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBIO, Comissão Interna de Biossegurança - CIBIO e outras, no caso em que a natureza do projeto exigir.

11.3. Declaram os OUTORGADOS e a INSTITUIÇÃO SEDE que esta obteve os certificados exigidos pela Legislação de Biossegurança, estando apta a manipular Organismos Geneticamente Modificados e seus derivados, na hipótese de execução de projetos dessa natureza, podendo comprovar mediante declaração que o



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

atestado, quando solicitada.

11.4. Se a execução do projeto vier a ser obstada ou inviabilizada pelo descumprimento das obrigações aludidas nesta cláusula, e não havendo prévia anuência da OUTORGANTE, caberá à INSTITUIÇÃO SEDE ressarcir à OUTORGANTE a totalidade dos recursos concedidos para a execução do projeto, sob pena de ser acionada administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DA LEGISLAÇÃO RELATIVA À SEGURANÇA:

12.1. Declaram os OUTORGADOS e a INSTITUIÇÃO SEDE que é de sua exclusiva responsabilidade solicitar, obter, possuir e demonstrar, quando solicitado pela OUTORGANTE, todos os alvarás, licenças e demais autorizações exigidas por lei para o bom funcionamento da INSTITUIÇÃO SEDE quando assim for exigido.

12.2. Declaram os OUTORGADOS e a INSTITUIÇÃO SEDE que esta possui os equipamentos de segurança necessários ao seu funcionamento e à execução do projeto em suas dependências, os quais deverão atender às normas técnicas e às exigências dos órgãos de controle e fiscalização.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA - DO COMPROMISSO DE APOIO INSTITUCIONAL DA INSTITUIÇÃO SEDE DO PROJETO:

13.1. A INSTITUIÇÃO SEDE do projeto especificado no preâmbulo garante todo o apoio institucional necessário para sua realização, segundo informação prévia feita por escrito pelos OUTORGADOS, constante do Anexo II deste Termo de Outorga.

13.2. Em particular, será garantida aos OUTORGADOS permissão de uso de todas as instalações (laboratórios, rede de computação, biblioteca, base de dados etc.) e acesso a todos os serviços técnicos (de laboratório, de oficinas, administrativo, de compras e importações etc.) disponíveis na Instituição e relevantes para sua execução.

13.3. A INSTITUIÇÃO SEDE se compromete a dar todo o seu apoio institucional para garantir e facilitar o acesso aos equipamentos adquiridos pela OUTORGANTE a pesquisadores de Instituições do estado de São Paulo e de fora, para fins de projetos de pesquisa científica qualificados.

13.4. A INSTITUIÇÃO SEDE do projeto assume o compromisso de Aceite de Cessão de Uso e/ou Aceite de Doação dos Equipamentos e Materiais Permanentes adquiridos com recursos do projeto, devendo garantir: o acesso a estes pelos OUTORGADOS e pela equipe do projeto, a manutenção em bom estado e a contratação de seguro para proteção dos equipamentos e materiais durante a vigência do projeto ou pelo período especificado no Termo de Aceite de Cessão de Uso e/ou Aceite de Doação, bem como de suas eventuais prorrogações, por pelo menos 10 anos após o término do projeto no caso de haver doação, exceto quando acordado diferentemente com a autorização da OUTORGANTE.

13.4.1. Em caso de sinistro (roubo, furto, avaria ou outro) nas dependências da INSTITUIÇÃO SEDE envolvendo equipamentos destinados à execução do projeto de pesquisa, a INSTITUIÇÃO SEDE deverá tomar todas as medidas administrativas e judiciais para apurar a ocorrência.

13.4.2. Caso os equipamentos sinistrados não tenham sido segurados pela INSTITUIÇÃO SEDE, eventuais custos de reparo dos danos ou de reposição do equipamento serão suportados exclusivamente pela INSTITUIÇÃO SEDE.

13.5. Em caso de falta ou impedimento do BOLSISTA, seu ORIENTADOR ou SUPERVISOR, cabe à



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

INSTITUIÇÃO SEDE notificar imediatamente a OUTORGANTE.

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA - DO COMPROMISSO DE OBSERVÂNCIA DO CÓDIGO DE BOAS PRÁTICAS CIENTÍFICAS DA OUTORGANTE:

14.1. Declaram os OUTORGADOS e a INSTITUIÇÃO SEDE estar cientes das diretrizes constantes do Código de Boas Práticas Científicas da FAPESP, Anexo VI deste Termo de Outorga, e que se comprometem a respeitá-las.

14.2. Declara a INSTITUIÇÃO SEDE que se compromete a incluir em seu organograma um ou mais órgãos especificamente encarregados da promoção da cultura de integridade ética da pesquisa entre seus pesquisadores e estudantes (mediante a manutenção de programas regulares de educação, disseminação, aconselhamento e treinamento), assim como da prevenção, investigação e punição das más condutas em pesquisa que ocorram em seu âmbito.

14.3. O ORIENTADOR ou SUPERVISOR e a INSTITUIÇÃO SEDE comprometem-se a incluir, entre as atividades acadêmicas obrigatórias do BOLSISTA, a participação em programas de educação e treinamento relativos à integridade ética da pesquisa.

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA - DA DURAÇÃO, DAS ALTERAÇÕES DA CONCESSÃO DA BOLSA E ADITAMENTOS AO TERMO DE OUTORGA:

15.1. O usufruto da Bolsa pelo período de vigência estabelecido no momento da concessão não constitui um direito do BOLSISTA. Em quaisquer circunstâncias, prevalecerá a duração definida pela OUTORGANTE, com base na natureza do projeto em questão e no andamento de sua execução, como evidenciado nos Relatórios Científicos.

15.1.1. Em se tratando de Bolsa de Mestrado, Doutorado e Doutorado Direto, no caso em que o exame da dissertação ou a defesa de tese ocorrer antes do prazo final da Bolsa, esta será encerrada a partir do início do mês seguinte ao referido exame ou defesa.

15.2. As alterações nas cláusulas e condições deste Termo de Outorga que impliquem em alteração do ORIENTADOR/SUPERVISOR e dos valores concedidos só poderão ser implementadas mediante autorização expressa da OUTORGANTE, formalizada por meio de Termo Aditivo a este Termo de Outorga.

CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA - DAS DISPOSIÇÕES GERAIS:

16.1. Os OUTORGADOS declaram que aceitam, sem restrições, esta Bolsa, tal como concedida, e se obrigam solidariamente pelo fiel cumprimento do presente Termo de Outorga em todos os seus itens, cláusulas e condições, e que concordam com qualquer fiscalização que a OUTORGANTE julgar conveniente proceder, de acordo com o inciso III do artigo 3º da Lei nº 5.918, de 18 de outubro de 1960.

16.2. Os OUTORGADOS declaram que têm plenas condições de realizarem as atividades previstas no projeto de pesquisa a ser desenvolvido e que envidarão esforços para que seus objetivos sejam atingidos.

16.2.1. Declaram os OUTORGADOS que deram ciência por escrito às instâncias competentes da INSTITUIÇÃO SEDE das necessidades infraestruturais e do apoio institucional indispensável para o bom andamento do projeto e que recebeu destas a aprovação quanto à garantia deste apoio, nos termos do Anexo II deste Termo de Outorga.

16.3. Em caso de abandono da Bolsa, os OUTORGADOS se comprometem a restituir à OUTORGANTE,



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

imediatamente, todos os recursos concedidos para a execução do projeto, sob pena de serem acionados administrativa e/ou judicialmente pela OUTORGANTE para a devolução dos recursos recebidos, devidamente corrigidos pelos índices legais em vigor e com incidência das demais sanções legais (juros, honorários advocatícios e custas judiciais).

16.4. O descumprimento de qualquer das cláusulas do presente Termo de Outorga importará na imediata suspensão ou cancelamento da Bolsa pela OUTORGANTE.

16.4.1 No caso de cancelamento da Bolsa, os OUTORGADOS obrigam-se solidariamente a ressarcir à FAPESP todo o valor recebido, devidamente corrigido pelos índices legais em vigor, não tendo os OUTORGADOS direito a qualquer indenização.

16.4.2. A OUTORGANTE se reserva o direito de, por decisão devidamente motivada, excluir a responsabilização do BOLSISTA ou do ORIENTADOR/SUPERVISOR, nas seguintes hipóteses:

- a) comprovado que o inadimplemento se deu em razão de caso fortuito ou força maior;
- b) comprovado o esforço e diligência para cumprir, nos limites de sua atuação, as obrigações assumidas;
- c) comprovado que o inadimplemento se deu por culpa de apenas um dos OUTORGADOS.

16.5. Comunicações e solicitações referentes a este Termo de Outorga devem ser apresentadas conforme as instruções para comunicação sobre Bolsas em andamento, disponíveis no portal da FAPESP na Internet.

16.6. Fica eleito o foro da Fazenda Pública da Comarca de São Paulo como competente para resolução de eventuais conflitos.

16.7. Após sua assinatura, o presente Termo de Outorga entrará em vigor na data indicada para início do projeto.

16.8. Integram o presente Termo de Outorga, para todos os efeitos legais, como se nele estivessem transcritas, as normas que regulamentam as modalidades de Bolsas e as instruções constantes dos anexos:

16.8.1. Anexo I: Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos.

16.8.2. Anexo II: Informação aprovada pela Instituição Sede sobre a infraestrutura Institucional.

16.8.3. Anexo III: Normas para Uso de Recursos e Prestação de Contas de Auxílios e Bolsas (Portaria PR nº 58/2021).

16.8.4. Anexo IV: Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Portaria PR nº 77/2022).

16.8.5. Anexo V: Normas para Uso dos Recursos de Reserva Técnica (Portaria PR nº 67/2021).

16.8.6. Anexo VI: Código de Boas Práticas Científicas.

16.8.7. Anexo VII: Normas sobre o regime de dedicação integral às bolsas da FAPESP e sobre o procedimento de autorização para a realização de atividades científicas e didáticas para bolsistas de Mestrado, Doutorado, Doutorado Direto, Pós-Doutorado, Jovens Pesquisadores, Pesquisa em Pequenas Empresas e Treinamento Técnico.

16.8.8. Anexo VIII: Política para Acesso Aberto às Publicações Resultantes de Auxílios e Bolsas FAPESP.

CLÁUSULA DÉCIMA SÉTIMA - DAS DECLARAÇÕES DE CIÊNCIA SOBRE O DISPOSTO NESTE TERMO DE OUTORGA:

17.1. O Dirigente da INSTITUIÇÃO SEDE declara estar ciente de que o descumprimento de quaisquer cláusulas deste Termo de Outorga poderá prejudicar o andamento de futuras solicitações apresentadas à OUTORGANTE por pesquisadores associados à INSTITUIÇÃO SEDE. Declara ainda que leu e teve ciência das condições do presente Termo de Outorga, mediante identificação legível (nome e cargo) e assinatura a seguir.

17.2. Os OUTORGADOS declaram estar cientes de que o descumprimento de quaisquer cláusulas deste Termo de Outorga poderá prejudicar o andamento de futuras solicitações por eles apresentadas à OUTORGANTE.



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

Declaram ainda que leram e tiveram ciência das condições do presente Termo de Outorga, mediante assinatura a seguir.



Para uso exclusivo da FAPESP

Processo: 2022/02084-6

Folha: _____

Volume: _____

Rubrica: _____

ANEXO I: Relação dos Benefícios e Materiais Concedidos

Reserva Técnica no País	
	Reserva técnica equivalente a 20,00% do valor anual da bolsa.
Mensalidade de Bolsas no País	
	36 mensalidades de manutenção para o bolsista, conforme tabela FAPESP. - 12 mensalidades de DD-1 - 12 mensalidades de DD-2 - 12 mensalidades de DD-3
Observações	
	- Concessão improrrogável.



PROTOCOLO DE ASSINATURAS

Hash do Documento Original

2D48A117D7C17573A79826B47633D2873FB80E616BCF56B41757739B5D126891

Outorgado - Bolsista

Cecília Chie Sakaguchi Barros

CPF: 108.039.544-09

Termo de Outorga assinado eletronicamente por meio da internet junto à FAPESP, pelo agente receptor 10.11.0.41(internet.caph.fapesp.br), mediante uso de senha pessoal em 15/08/2022 16:09:58, originário do IP 177.50.15.202 e hash de evidências 8ebbf36167cc1b6d81e03beed3f8f368b69a6e07a3d2baf1d06e2276860439c.

Outorgado - Orientador ou Supervisor

Ludhmila Abrahão Hajjar

CPF: 833.867.771-04

Termo de Outorga assinado eletronicamente por meio da internet junto à FAPESP, pelo agente receptor 10.11.0.41(internet.caph.fapesp.br), mediante uso de senha pessoal em 16/08/2022 10:26:24, originário do IP 143.107.176.138 e hash de evidências ca77f5bc95a1e5f23e9c2e172cc86f8146345f3fd255eee36553a5a4b079defb.

Pela Instituição Sede

Paulo Manuel Pêgo Fernandes

CPF: 032.340.438-33

Termo de Outorga assinado eletronicamente por meio da internet junto à FAPESP, pelo agente receptor 10.11.0.41(internet.caph.fapesp.br), mediante uso de senha pessoal em 16/08/2022 14:49:51, originário do IP 143.107.176.138 e hash de evidências 14d84d45d7fbf81852728ff986b389001a194408e0bc4590e3bf2d73309e585.

Outorgante - Por Procuração

Ricardo Vieira Simplicio

CPF: 175.317.048-62

Termo de Outorga assinado eletronicamente por meio da internet junto à FAPESP, pelo agente receptor 10.11.0.87(intranet.caph.fapesp.br), mediante uso de senha pessoal em 16/08/2022 14:52:01, originário do IP 10.12.2.72 e hash de evidências ef8a30c98f50d3a8a39c5b14dd6e21a65d1bf51465b041ed7c612bc67530df4d.

Outorgante - Diretor Administrativo

Fernando Dias Menezes de Almeida

CPF: 253.506.108-21

Termo de Outorga assinado eletronicamente por meio da internet junto à FAPESP, pelo agente receptor 10.11.0.41(internet.caph.fapesp.br), mediante uso de senha pessoal em 17/08/2022 09:53:53, originário do IP 10.12.4.88 e hash de evidências 9fae4fb46b359823204004c7d10305b24b5d7ea6365054604d502166c73d5116.



Código para verificação: 1221-A4F4-0D01-30DA



Consulta à autenticidade em <http://edoc.fapesp.br?docId=1221-A4F4-0D01-30DA>