



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

HEPARINA PARA COVID-19.

Revisão sistemática. Atualização 15/06/2020

Esta revisão sistemática foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL), a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV).

Autores:

- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Maicon Falavigna - Pesquisador, NATS-HMV
- Verônica Colpani - Pesquisadora, NATS-HMV
- Cínara Stein - Pesquisadora, NATS-HMV

Citar como: Riera R, Bagattini AM, Pachito DV, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Oliveira Jr HÁ, Falavigna M, Colpani V, Stein C. Heparina para Covid-19). Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/17/heparinas-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

Agradecimentos: Os autores agradecem as duas instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa.

São Paulo, 15 de junho de 2020.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

RESUMO

Contexto: A heparina tem mostrado propriedades antiinflamatórias ao reduzir a liberação e a atividade biológica da interleucina 6 (IL-6). **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos das heparinas em pacientes com Covid-19. **Métodos:** Revisão sistemática com busca realizada em 2 de junho de 2020. **Resultados:** Quatro coortes históricas com resultados disponíveis e 19 ensaios clínicos em andamento foram identificados. Os coortes incluíram 889 adultos hospitalizados com Covid-19, e compararam exposição à heparina *versus* tratamento de suporte (3 estudos) ou heparina em dose terapêutica *versus* profilática (um estudo). O risco de viés destes estudos foi considerado crítico. Os achados sugeriram que a exposição à heparina parece (a) se associar a menores níveis de dímero D e IL-6, (b) se associar à maior concentração de linfócitos e (c) não se associar com o tempo de hospitalização ou mortalidade. A exposição à dose terapêutica parece estar associada a: (a) menor mortalidade aos 35 dias, (b) tempo total de hospitalização e de permanência em UTI mais longo. Não foi observada associação entre dose terapêutica e maior frequência de eventos adversos, mais devido à imprecisão, esses achados precisam ser interpretados com cuidado. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos analisados. **Conclusão:** Considerando a limitação metodológica importante dos estudos disponíveis até o momento e a imprecisão de seus resultados, nenhuma estimativa sobre a eficácia e a segurança da heparina para Covid-19 pode ser assumida. O uso de heparina em dose terapêutica deve ser feito com cautela, em um cenário de pesquisa. O uso de heparina em dose profilática deve seguir a recomendação habitual de acordo com os fatores de risco associados à condição clínica do paciente, independente do diagnóstico de Covid-19. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos em andamento possam reduzir as incertezas para orientar a tomada de decisão.

PROSPERO Database: CRD42020190255.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; Anticoagulantes; Heparina.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

CONTEXTO

Estudos recentes têm observado a presença de alteração no sistema de coagulação, linfopenia e aumento de citocinas pró-inflamatórias, particularmente a interleucina-6 (IL-6), em quadros graves de infecção por SARS-CoV-2 [Chen 2020; Huang 2020; Li 2020; Tang 2020a; Wan 2020]. O efeito potencial de alguns medicamentos no controle da coagulopatias, como a coagulação intravascular disseminada, e na redução da tempestade de citocinas em pacientes com covid-19 tem sido investigado.

Para além de sua ação anticoagulante, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) tem mostrado propriedades anti-inflamatórias ao reduzir a liberação e a atividade biológica da IL-6 [Liu 2019; Qian 2014; Tan 2020]. No entanto, a eficácia clínica e a segurança da HBPM e de outras heparinas na covid-19 precisam ser avaliadas para permitir recomendações sobre o seu uso no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança da heparina no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19).

Pergunta estruturada (acrônimo PICO):

P (população): participantes com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19)

I (intervenção): heparina de qualquer tipo, em dose terapêutica ou profilática, em qualquer esquema de administração.

C (comparador): placebo, tratamento de suporte (com ou sem heparina profilática), diferentes doses de heparina.

O (*outcomes* ou desfechos): desfechos de eficácia e segurança (detalhados adiante)



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão sistemática desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) em colaboração com o Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV).

A revisão foi conduzida de acordo com o AMSTAR-2 (Assessing the Methodological quality of Systematic reviews) [Shea 2017], que apesar de ser uma ferramenta desenvolvida para avaliar a qualidade metodológica, tem sido adotada informalmente como um *checklist* para o planejamento e o desenvolvimento de revisões sistemáticas. Esta revisão foi relatada seguindo as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [Moher 2009]. O registro desta versão foi feito de modo prospectivo na PROSPERO Database, sob número CRD42020190255, disponível em:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020190255 [Riera 2020].

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19), independente da gravidade.

(b) Tipos de intervenção

Heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular), em dose terapêutica ou profilática, considerando qualquer esquema ou tempo de administração. Estudos incluindo participantes em uso de heparina e anticoagulantes orais em um mesmo grupo seriam considerados apenas se os dados e resultados do subgrupo recebendo heparina fossem apresentados separadamente.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Como comparadores, foram considerados: nenhum tratamento, placebo, terapia de suporte, diferentes doses de heparina ou anticoagulantes orais.

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte e estudos caso-controle. Estudos sem um grupo comparador não foram considerados.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem, conforme relatados pelos estudos incluídos e priorizando os seguintes:

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 (covid-19);
- Eventos adversos graves;
- Síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2 (covid-19).

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas);
- Internação em unidade de terapia intensiva;



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Eventos adversos não graves;
- Qualidade de vida.

Terciários:

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem;
- Tempo de internação hospitalar;
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

- WHO Trial Registry Network: COVID-19 studies from the ICTRP database (https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table)

- International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), World Health Organization (WHO). No momento da elaboração desta revisão, a busca nesta base de registros encontrava-se indisponível.

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de estudos ainda não publicados:

- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>).

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 2 de junho de 2020.

Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes, e todas as divergências resolvidas por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016].

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como abaixo apresentado:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I [Stern 2016]
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Stern 2016].

Apresentação dos resultados

Quando os resultados de estudos clínicos e metodologicamente homogêneos estavam disponíveis, foi realizada síntese quantitativa dos dados por meio de metanálises, com modelos de efeitos randômicos, utilizando o software Review Manager 5.4 (RevMan 5.4). Para estimar o tamanho do efeito de variáveis dicotômicas, contínuas ou do tipo 'tempo para o evento', foi utilizado o risco relativo (ou *odds ratio* para estudos retrospectivos), diferença de médias e *hazard ratio*, respectivamente. Um intervalo de confiança de 95% foi considerado para todas as estimativas.

Quando isso não foi possível, os resultados foram relatados considerando-se, sempre que disponível, a estimativa de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard*



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

ratio, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p).

Para as conclusões sobre os efeitos da heparina em cada desfecho, seriam considerados, preferencialmente, os resultados dos ensaios clínicos randomizados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, foram considerados outros estudos comparativos, como detalhado nos critérios de inclusão.

Para as conclusões sobre segurança da heparina foram considerados todos os desenhos de estudos comparativos, de acordo com a qualidade metodológica e o risco de viés dos mesmos.

Avaliação da certeza do conjunto final das evidências

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida, foi utilizada a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

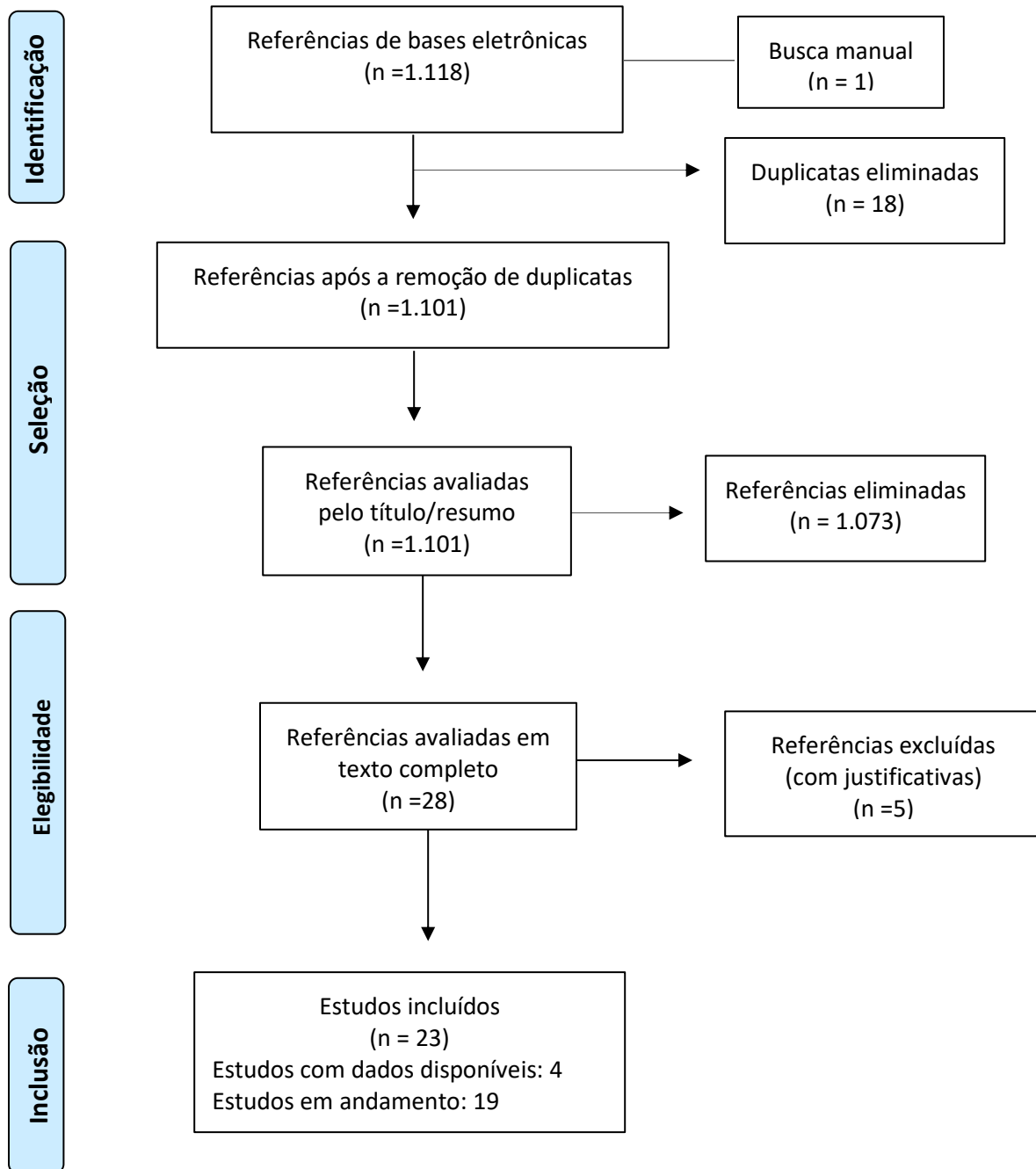
Resultados das buscas

As estratégias de busca recuperaram 1.119 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 18 referências duplicadas (referências idênticas) e 1.073 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa).

A leitura do texto completo das 28 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 23 elas, na segunda etapa de seleção. Cinco referências foram excluídas (**Anexo 2**). O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**.



Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos





SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Após o processo de seleção, os seguintes estudos foram identificados:

- Quatro coortes históricas [Liu 2020; Shi 2020; Tang 2020b, Trinh 2020].
- Dezenove ensaios clínicos em andamento (**Anexo 3**)

Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos quatro estudos incluídos e com dados disponíveis. Seguem os resultados resumidos para cada comparação.

Comparação 1: (Heparina + terapia de suporte) versus (terapia de suporte)

Os dois estudos (disponíveis em versão *preprint*), que avaliaram esta comparação [Liu 2020; Shi 2020], apresentaram heterogeneidade clínica e metodológica importantes, o que tornou inapropriado realizar sínteses quantitativas (metanálises) de seus resultados.

Tempo de hospitalização

Um estudo avaliou este desfecho [Shi 2020] e não identificou diferença entre o grupo com e sem heparina na duração da hospitalização ($p = 0,41$; 42 participantes).

Negativação da carga viral

Um estudo avaliou este desfecho [Shi 2020] e não identificou diferença entre o grupo com e sem heparina no tempo até a negativação da carga viral ($p = 0,46$; 42 participantes)

Exames laboratoriais gerais



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Um estudo avaliou este desfecho [Shi 2020] considerando a mudança, a partir da linha de base, da dosagem sérica de dímero D, IL-6 e linfócitos. Foi identificada uma redução mais acentuada dos níveis séricos de dímero D e IL-6 e aumento dos linfócitos no grupo exposto à heparina.

Eventos adversos

Um estudo avaliou a incidência de plaquetopenia [Liu 2020] e identificou maior incidência associada com a exposição à heparina entre os participantes internados em UTI, mas não entre participantes internados em outras unidades.

Comparação 2: (Heparina + antiviral + terapia de suporte) versus (antiviral + terapia de suporte)

Um estudo, com 449 participantes, avaliou esta comparação [Tang 2020b].

Mortalidade

Não foi identificada diferença na mortalidade entre o grupo com e sem heparina (RR: 1,22; IC 95%: 0,90 a 1,66). As análises de subgrupo considerando participantes com escore SIC ou dímero D elevados, sugeriram uma associação entre o uso de heparina e menor taxa de morte.

Comparação 3: Heparina em dose terapêutica versus dose profilática

Um estudo (disponível em versão *preprint*), com 244 participantes, avaliou esta comparação em pacientes internados em UTI com Covid-19 e recebendo ventilação mecânica [Trinh 2020].

Mortalidade

A mortalidade aos 35 dias foi menor no grupo heparina em dose terapêutica tanto na análise primária (RR: 0,49; IC 95% :0,40 a 0,60) quanto na análise ajustada para fatores confundidores (RR: 0,58; IC 95%: 0,47 a 0,72).

Tempo de permanência em UTI



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

O tempo de internação em UTI foi maior no grupo heparina em dose terapêutica (DM: 7,20; IC 95%: 5,26 a 9,14; $p < 0,001$).

Tempo de hospitalização

O tempo de hospitalização foi maior no grupo heparina em dose terapêutica (DM: 7,60; IC 95%: 5,35 a 9,85; $p < 0,001$).

Eventos adversos

Não foi identificada diferença estatística entre a exposição à heparina em dose terapêutica ou profilática quanto à frequência dos seguintes eventos adversos:

- Acidente vascular cerebral (RR 0,62; IC 95%: 0,19 a 1,97). Este resultado foi impreciso, o intervalo de confiança foi amplo e incluiu tanto uma redução (cl clinicamente importante) de risco quanto um aumento (cl clinicamente importante) do risco associado com a exposição á heparina em dose terapêutica.
- Sangramento (RR: 1,55; IC 95%: 0,96 a 2,50).
- Falência hepática (RR: 0,77; IC 95%: 0,13 a 4,54). Este resultado foi impreciso, o intervalo de confiança foi amplo e incluiu tanto uma redução (cl clinicamente importante) de risco quanto um aumento (cl clinicamente importante) do risco associado com a exposição á heparina em dose terapêutica.
- Falência renal (RR: 1,38; IC 95%: 0,95 a 2,01).



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVAÇÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO



SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL
MOINHOS DE VENTO**Quadro 1.** Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos

Característica /Estudo	Liu 2020	Shi 2020	Tang 2020b	Trinh 2020
Status	Preprint	Preprint	Publicado	Preprint
País	China	China	China	Estados Unidos
Delineamento	Coorte histórico	Coorte histórico	Coorte histórico	Coorte histórico
Tamanho amostral	154	42	449	244
População	<p><i>Participantes internados em UTI (n = 61):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico confirmado de Covid-19 • Internação em UTI com duração igual a superior a 3 dias • Pelo menos 3 contagens plaquetárias. <p><i>Participantes internados fora da UTI (n = 93):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico confirmado de Covid-19 	<p><i>Inclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade ≥ 18 anos. • Diagnóstico de pneumonia por Covid-19, de acordo com National Health Commission of China. • Dispneia com FR ≥ 30 ipm, minuto; SatO₂ em repouso $\leq 93\%$ OU PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg OU imagem pulmonar mostrando progressão significativa da lesão em $> 50\%$ em 24 a 48 horas, com quadro classificado como grave. • Ausência de história de bronquiectasias, asma brônquica ou outras doenças respiratórias. • Uso de imunossupressor 	<p><i>Inclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade ≥ 18 anos. • Diagnóstico de Covid-19, de acordo com a Organização Mundial de Saúde. <p><i>Exclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diátese hemorrágica • Internação hospitalar <7 dias • Falta de informações sobre parâmetros de coagulação e medicamentos. 	<p><i>Inclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade ≥ 18 anos. • Diagnóstico de Covid-19 • Internação em UTI • Em ventilação mecânica <p><i>Exclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetopenia • AVC no último ano • Trombocitopenia induzida por heparina • Qualquer outra contra-indicação ao uso de heparina • Morte antes de completar 5 dias de internação em UTI



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

		<p>ou corticoide durante o tratamento para COVID-19.</p> <p><i>Exclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doenças sistêmicas graves e outras doenças infecciosas agudas ou crônicas. • Insuficiência hepática e renal ou cardiopatia congênita. • Uso de HBPM nos três meses anteriores • Histórico de doença mental. • Grávidas ou lactantes • Pacientes classificados clinicamente como graves ou críticos, internado em unidade de terapia intensiva. • Alergia ou contraindicação de HBPM. 		
Intervenção/exposição	<p>Tratamento de suporte + heparina (dose e duração de tratamento não informados) (n = 90)</p>	<p>Tratamento de suporte + enoxaparina ou nadroparina, doses variadas, por 1 a 22 dias (média: 10,3) (n = 21)</p>	<p>Tratamento de suporte + antiviral + enoxaparina 40 a 60 mg/dia ou heparina 10.000 a 15.000 UI/dia por pelo menos 7 dias (n = 99)</p>	<p>Dose terapêutica por pelo menos 5 dias de uma das opções (n = 161):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparina: infusão de 15u/kg/h ou maior com ou sem dose em <i>bolus</i> de 80 U/kg com o objetivo de alcançar um TAP = 70-100 segundos. • Enxoparina: 1mg/kg



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHO DE VENTO

				2x/dia se TFG >30ml/min ou 1x/dia se TFG ≤30ml/min.
Comparador	Tratamento de suporte (n = 48)	Tratamento de suporte (n=21)	Tratamento de suporte + antiviral + enoxaparina 40 a 60 mg/dia ou heparina 10.000 a 15.000 UI/dia por menos de 7 dias ou ausência de tratamento com heparinas (n = 350)	<p>Dose profilática por pelo menos 5 dias de uma das opções (n = 83):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparina: 5.000U SC 2 a 3x/dia. • Enoxaparina: 40mg 2x/dia se TFG >30ml/min ou 40mg 1x0dia se TFG ≤30ml/min. • Apixabana 2,5mg ou 5mg 2x/dia.
Mortalidade	Avaliada no contexto do uso ou não de terapia dialítica substitutiva, mas não comparando o uso ou não de heparina.	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • Em 28 dias: sem diferença entre os grupos (p=0,910). <ul style="list-style-type: none"> ○ 30,3%(36/99) no grupo heparina ○ 29,7% (104/350) no grupo controle • Em 28 dias em pacientes com SIC score ≥ 4 (n = 97): menor no grupo heparina (p=0,029). <ul style="list-style-type: none"> ○ 40% no grupo heparina ○ 64,2% no grupo controle. • Em 28 dias em pacientes com dímero D > 6 vezes o limite superior de normalidade: 	<ul style="list-style-type: none"> • Em 35 dias: menor no grupo dose terapêutica (p<0,001) <ul style="list-style-type: none"> ○ 42% (67/161) no grupo heparina terapêutica ○ 86% (71/83) no grupo heparina profilática • Em 35 dias (análise ajustada com escore de propensão): menor no grupo dose terapêutica (p<0,001) <ul style="list-style-type: none"> ○ 43% (70/161) no grupo heparina terapêutica ○ 75% (62/83) no grupo heparina profilática



SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

			<p>menor no grupo heparina ($p=0,017$).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 32,8% no grupo heparina ○ 52,4% no grupo controle 	
Negativação da carga viral	Não avaliado	<p>Tempo até a negativação da carga viral (da admissão até a negativação, em dias) (mediana, IIQ): sem diferença entre os grupos ($p = 0,46$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 20 (IQR 11 a 310) no grupo heparina ○ 19 (IQR 12 a 30) no grupo controle 	Não avaliado	Não avaliado
Tempo de permanência em UTI (dias)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	<p>Maior no grupo dose terapêutica ($p<0,001$):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ $17,9\pm 8,4$ dias no grupo heparina terapêutica ○ $10,7\pm 6,7$ dias no grupo heparina profilática
Tempo de hospitalização (dias)	Não avaliado	<p>Sem diferença entre os grupos (mediana, IIQ) ($p = 0,41$):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 29 (17 a 42) no grupo heparina ○ 27 (24 a 31) no grupo controle 	Não avaliado	<p>Maior no grupo dose terapêutica ($p<0,001$):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ $23,3\pm 7,7$ dias no grupo heparina terapêutica ○ $15,7\pm 8,9$ dias no grupo heparina profilática
Eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetopenia (plaquetas $\leq 50 \times 10^3$/microL + queda acima de 50% em relação aos valores basais) 	Não avaliado	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • AVC: sem diferença entre os grupos ($p = 0,41$) <ul style="list-style-type: none"> ○ 3,7% (6/161) no grupo heparina terapêutica



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOÍNHOS DE VENTO

	<p>Participantes internados em UTI: mais frequente no grupo que recebeu heparina (p = 0,0343)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 33,3% (9/27) no grupo heparina ○ 5,5% (1/18) no grupo controle <p>Participantes internados fora da UTI: sem diferença entre os grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 1,6% (1/63) no grupo heparina ○ 0% (0/30) no grupo controle 			<ul style="list-style-type: none"> ○ 6% (5/83) no grupo heparina profilática • Sangramento: sem diferença entre os grupos (p = 0,07) <ul style="list-style-type: none"> ○ 31,7% (51/161) no grupo heparina terapêutica ○ 20,5% (17/83) no grupo heparina profilática • Falência hepática: sem diferença entre os grupos (p = 1,00) <ul style="list-style-type: none"> ○ 1,9% (3/161) no grupo heparina terapêutica ○ 2,4% (2/83) no grupo heparina profilática • Falência renal: sem diferença entre os grupos (p = 0,08) <ul style="list-style-type: none"> ○ 42,7% (67/161) no grupo heparina terapêutica ○ 30,9% (25/83) no grupo heparina profilática
Exames laboratoriais	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • Dímero D (ng/dl), avaliado pela redução a partir da linha de base: favoreceu heparina (p = 0,002). 	Não avaliado	Não avaliado



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

		<ul style="list-style-type: none"> ○ $-2,85 \pm 3,9$ no grupo heparina ○ $-0,05 \pm 0,85$ no grupo controle • IL-6 (pg/mL), avaliada pela redução a partir da linha de base: favoreceu heparina ($p=0,031$) <ul style="list-style-type: none"> ○ $-32,46 \pm 65,97$ no grupo heparina. ○ $14,96 \pm 151,09$ no grupo controle. • Linfócitos (%), avaliado pela elevação após o tratamento: favoreceu heparina ($p = 0,011$) <ul style="list-style-type: none"> ○ $11,1 \pm 9,50$ no grupo heparina ○ $3,08 \pm 9,66$ no grupo controle 		
Financiamento	National Major Research and Development Program of China (No.2016CB02400 e 2017YFC1201103)	National Natural Science Foundation of China (No. 81603037 to SC) 272 National Key Research and Development Plan of China (2017YFC0909900).	National Mega Project on Major infectious Disease Prevention of China (No.2017ZX10103005-007)	Não declarado

AVC: Acidente vascular cerebral; FiO₂: fração inspirada de oxigênio; FR: Frequência respiratória; HBPM: Heparina de baixo peso molecular; IIQ: intervalo interquartil; IL-6: Interleucina 6; ipm: incursões por minuto; PaO₂: pressão arterial de oxigênio; SatO₂: saturação arterial de oxigênio; SC: Subcutânea; SIC: Sepsis-induced coagulopathy (coagulopatia induzida por sepsis); TAP: Tempo de ativação de protrombina; TFG: Taxa de filtração glomerular; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.



Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos, bem como suas justificativas, está apresentado no **Quadro 2**.

Quadro 2. Risco de viés dos estudos incluídos (ferramenta ROBINS-I) * [Stern 2016]

Domínio / estudos	Liu 2020	Shi 2020	Tang 2020b	Trihn 2020
Viés devido a fatores de confusão	Risco crítico É muito provável que uma ou mais variáveis prognósticas estejam presentes de modo desbalanceado entre os grupos comparados. Não foram apresentadas análises comparativas em relação aos fatores prognósticos entre os grupos expostos e não expostos.	Risco crítico É muito provável que uma ou mais variáveis prognósticas estejam presentes de modo desbalanceado entre os grupos comparados. Foi apresentado um quadro mostrando um balanço na ocorrência de algumas características dos dois grupos na linha de base. No entanto, características importantes, como tempo de início dos sintomas, não foram comparadas.	Risco crítico É muito provável que uma ou mais variáveis prognósticas estejam presentes de modo desbalanceado entre os grupos comparados. Não foi apresentado um quadro comparando as características dos dois grupos na linha de base. O grupo comparador incluiu participantes que usaram heparina por menos tempo, ou não usaram. É possível que estes participantes sejam menos graves do que aqueles do grupo intervenção.	Risco moderado Para tentar minimizar o impacto da ausência de randomização, foi realizada uma análise com escores de propensão considerando fatores confundidores demográficos, clínicos, laboratoriais e uso de medicamentos
Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Risco crítico Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Não ficou claro se a coorte de participantes com quadro crítico foi constituída por todos os pacientes atendidos no hospital, ou se houve algum método de seleção. Para a coorte com internação não UTI, faz-se menção à randomização no processo	Risco crítico Os participantes incluídos nos dois grupos foram selecionados de um mesmo hospital, mas como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho	Risco crítico Estudo retrospectivo Os participantes incluídos nos dois grupos foram selecionados de um mesmo hospital, mas como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção	Risco moderado Os participantes incluídos nos dois grupos foram selecionados de um mesmo hospital. Para a seleção, foram considerados todos os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão atendidos em um determinado período.



	de escolha de participantes, porém não está claro como o processo de randomização foi realizado.	e isso não pôde ser ajustado nas análises.	quanto ao desfecho e isso não pôde ser ajustado nas análises.	
Viés na classificação das intervenções	Risco crítico Há um alto risco de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas, em termos de dosagens ou momento de aplicação.	Risco crítico Há um alto risco de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas. Há alto risco de erros de classificação diferencial pois as informações sobre o <i>status</i> das intervenções foram obtidas retrospectivamente.	Risco crítico Como este foi um estudo retrospectivo, há um alto risco de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas. Adicionalmente, o grupo comparador também incluiu pacientes que usaram heparina por menos de 7 dias. Esta proximidade com a definição de caso para o grupo intervenção aumenta o risco de erro na classificação dos participantes. Além disso, o grupo comparador considerou dois tipos bem diferentes de intervenção.	Risco crítico Há um alto risco de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas. Há alto risco de erros de classificação diferencial pois as informações sobre o <i>status</i> das intervenções foram obtidas retrospectivamente.
Viés devido a desvio das intervenções	Risco crítico Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos exposto e não exposto, quanto aos fatores prognósticos e cointervenções.	Risco crítico Este foi um estudo retrospectivo, com alto risco de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, implementação da intervenção e à adesão.	Risco crítico Este foi um estudo retrospectivo, com alto risco de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, implementação da intervenção e à adesão.	Risco crítico Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, implementação das intervenções e à adesão ao tratamento. Isso foi inclusive apontado pelos próprios autores.
Viés devido à perda de informação (relato)	Risco baixo Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	Risco baixo Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	Risco baixo Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	Risco baixo Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.



incompleto dos desfechos)				
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Risco sério É provável que a avaliação do desfecho de plaquetopenia tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.	Risco sério É provável que a avaliação de um dos desfechos (tempo de internação) tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.	Risco moderado É pouco provável que a avaliação do desfecho (morte) tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.	Risco sério É provável que a avaliação de alguns desfechos (eventos adversos e tempo de internação) tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco crítico O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés.	Risco crítico O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés.	Risco crítico O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés.	Risco crítico O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés.
Viés geral	Risco crítico de viés	Risco crítico de viés	Risco crítico de viés	Risco crítico de viés

- *Baixo risco de viés: o estudo é comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco moderado de viés: o estudo é bom para um estudo não randomizado, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco sério de viés: o estudo tem limitações importantes*
- *Risco de viés crítico: o estudo é muito problemático para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção.*
- *Sem informações: não há informações suficientes para permitir o julgamento.*

Certeza no conjunto final das evidências

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse da comparação heparina *versus* terapia de suporte [Guyatt 2008]. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido ao risco de viés e à imprecisão. A ausência de estratégias de controle para fatores de confusão nos estudos que contribuíram para a análise não permitiu aumento da pontuação para os estudos observacionais. Isso quer dizer que, até o momento, os efeitos da heparina para pessoas com Covid-19 continuam incertos (**Anexos 4, 5 e 6**).



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

DISCUSSÃO

Esta revisão rápida identificou quatro coortes históricas (retrospectivos), que avaliaram 889 adultos internados com Covid-19 (com pneumonia ou não) e confirmada por diferentes critérios:

- Em três estudos, participantes que receberam heparina, enoxaparina ou nadroparina (doses e durações de tratamento variados) associadas à terapia de suporte foram comparados com participantes que receberam apenas a terapia de suporte. A terapia de suporte em alguns casos incluiu a utilização de agentes antivirais, no grupo tratado com heparinas e no grupo controle. Diferenças clínicas e metodológicas impediram que os resultados dos três estudos fossem agrupados por meio de metanálises.
- Em um estudo, participantes que receberam heparina em dose terapêutica foram comparados com participantes que receberam dose profilática.

Para a comparação heparina *versus* terapia de suporte, a síntese qualitativa dos desfechos laboratoriais sugere que a exposição à heparina parece estar associada a: (a) menores níveis de dímero D, de produtos de degradação de fibrinogênio e de interleucina-6 (substâncias relacionadas ao processo inflamatório) e (b) maior concentração de linfócitos. Não foi identificada associação entre exposição à heparina e negatização de carga viral, tempo de hospitalização e mortalidade. Análises de subgrupo, considerando apenas os participantes potencialmente mais graves, como aqueles com níveis muito altos de dímero D ou com um alto escore de coagulopatia induzida por sepse (SIC score) sugerem associação entre heparina e menor mortalidade após 28 dias. No entanto estes achados são baseados em análises de subgrupo, provavelmente não planejadas, possivelmente selecionadas pelos resultados positivos e com poucos participantes.

Para a comparação de heparina em dose terapêutica *versus* dose profilática, o único estudo incluído sugere que a exposição à dose terapêutica parece estar associada a: (a) menor



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

mortalidade aos 35 dias, (b) tempo total de hospitalização e de permanência em UTI mais longos. Não foi observada associação entre a dose terapêutica e maior frequência de eventos adversos, porém para algum destes eventos, os intervalos de confiança das estimativas pontuais foram muito amplos e incluíram tanto uma frequência mais elevada quanto mais reduzida do evento possivelmente associada com a exposição à dose terapêutica.

Os achados resumidos acima são originados de estudos com delineamentos observacionais e retrospectivos, sujeitos a vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. Ausência de randomização, sigilo de alocação, mascaramento de pacientes, equipe e avaliadores dos desfechos, além de ausência de um planejamento prospectivo estão associadas aos vieses de seleção, condução, mensuração e relato. Assim, o risco de viés global dos quatro estudos foi considerado crítico, o que significa que eles são metodologicamente muito deficientes para fornecer qualquer evidência confiável sobre os efeitos da heparina em pessoas com Covid-19.

Alguns pontos críticos destes estudos incluem ainda o uso de heparina em diferentes doses e durações de tratamento, limitando a identificação da dose e do tempo ideal de uso da heparina para que os efeitos observados sejam obtidos. Um dos estudos incluiu no grupo comparador tanto participantes que usaram heparina por menos de sete dias quanto participantes que nunca usaram heparina. A exposição a diferentes cointervenções muito provavelmente ocorreu em todos os estudos incluídos. Dados de eventos adversos e desfechos clínicos relevantes como progressão para formas graves, necessidade de uso de ventilação mecânica invasiva ou não invasiva e de internação em unidade de terapia intensiva foram relatados de modo impreciso ou não foram avaliados.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu um alto rigor metodológico em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, foram realizadas buscas adicionais em bases de literatura cinzenta, *pre-print* e busca manual. A seleção e análises dos estudos foram realizadas por dois revisores de modo



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

independente, minimizando o risco de exclusão de estudos relevantes. O protocolo desta versão foi registrado prospectivamente na base PROSPERO.

Como implicações para a prática, devido às incertezas sobre os benefícios e riscos associados, o uso de rotina de heparina em dose terapêutica para todos os pacientes hospitalizados com Covid-19 não pode ser recomendado. Seu uso deve ser feito com cautela, em um cenário de pesquisa. O uso de heparina em dose profilática deve seguir a recomendação habitual de acordo com os fatores de risco associados à condição clínica do paciente, independente do diagnóstico de Covid-19.

Como implicações para a pesquisa, pontua-se que pelo menos 19 ensaios clínicos estão sendo conduzidos. Com os resultados destes estudos, novas evidências poderão ser identificadas e espera-se uma maior confiança em seus resultados no sentido de apoiar a decisão de recomendar ou não recomendar o uso de heparina para pacientes com Covid-19.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática identificou quatro coortes históricas (retrospectivas), com risco crítico de viés, incluindo 889 adultos internados com Covid-19, e que compararam a exposição à heparina *versus* tratamento de suporte, ou a exposição à heparina em dose terapêutica *versus* profilática. Considerando a limitação metodológica destes estudos e a imprecisão dos resultados, nenhuma estimativa sobre a eficácia e a segurança da heparina pode ser assumida. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

Artifoni M, Danic G, Gautier G, *et al.* Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

factors [published online ahead of print, 2020 May 25]. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1-6. doi:10.1007/s11239-020-02146-z.

Chen N, Zhou M, Dong X, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.

Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1998;52:377-84. Disponível em: <https://jech.bmj.com/content/jech/52/6/377.full.pdf>. [Acessado em 10 de maio de 2020].

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*.2008;336:924.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. [Acessado em 10 de maio de 2020].

Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.

Li X, Ma Y, Chen T, Tang J, Ma X. Unfractionated heparin inhibits lipopolysaccharide-induced expression of chemokines in human endothelial cells through nuclear factor- κ B signaling pathway. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2016;28(2):117-121.

Liu Y, Mu S, Li X, Liang Y, Wang L, Ma X. Unfractionated Heparin Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Protecting Tight Junctions. *J Surg Res*. 2019;6(238): 175-185.

Liu X, Zhang X, Xiao Y, *et al*. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *MedRxiv*. 2020.04.23.20076851. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076851>. [Acessado em 10 de maio de 2020].



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ* 2009;339:b2535, doi: 10.1136/bmj.b2535.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 5]. *J Am Coll Cardiol*. 2020;S0735-1097(20)35218-9.

Qian Y, Xie H, Tian R, Yu K, Wang R. Efficacy of low molecular weight heparin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *COPD*. 2014;11(2):171-176.

Riera R, Bagattini A, Pachito P. Heparin for SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Living systematic review. PROSPERO 2020 CRD42020190255 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020190255. [Acessado em 10 de maio de 2020].

Russo V, Di Maio M, Attena E, et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter observational study. *Pharmacological Research*. 200; 159 (2020) 104965. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104965>. [Acessado em 10 de maio de 2020].

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1995 273(5):408–12. Disponível em: <http://jama.amaassn.org/cgi/doi/10.1001/jama.273.5.408>. [Acessado em 10 de maio de 2020].

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, *et al*. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Shi C, Wang C, Wang H, *et al.* The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective clinical study. MedRxiv 2020.03.28.20046144. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20046144v2>. [Acessado em 10 de maio de 2020].

Stern JAC, Hernán MA, Reeves BC, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; BMJ 2016;355@i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>. [Acessado em 10 de maio de 2020].

Tan L, Wang Q, Zhang D, *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a 288 descriptive and predictive study. MedRxiv.2020.03.01.20029074.

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 [published online ahead of print]. [Tang 2020a]

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27. [Tang 2020b]

Tremblay D, van Gerwen M, Alsen M, *et al.* Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study. Blood. 2020; blood.2020006941. [published online ahead of print, 2020 May 27].

Trinh MA, Chang DR, Govindarajulu US, *et al.* Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. MedRxiv. 2020.05.30.20117929. <https://doi.org/10.1101/2020.05.30.20117929>. [Acessado em 10 de maio de 2020].

Wan SX, Yi QJ, Fan SB, *et al.* Characteristics of lymphocyte 292 subsets and cytokines in peripheral 293 blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). MedRxiv. 294 2020[2020-02-24].



ANEXOS

Anexo 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas (2 de junho de 2020)

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 Review or Trials</p>	533
Embase	<p>#1 'coronaviridae'/exp OR 'coronavirus' OR 'coronaviridae' OR 'covid-19' OR covid OR coronavirus OR 'sars cov 2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12'</p> <p>#2 'anticoagulant agent'/exp OR anticoagulants OR anticoagulant OR (Anticoagulation Agents) OR (Agents, Anticoagulation) OR (Anticoagulant Agents) OR (Agents, Anticoagulant) OR (Anticoagulant Drugs) OR (Drugs, Anticoagulant) OR (Indirect Thrombin Inhibitors) OR (Inhibitors, Indirect Thrombin) OR (Thrombin Inhibitors, Indirect)</p> <p>#3 'heparin'/exp OR heparin OR (Unfractionated Heparin) OR (Heparin, Unfractionated) OR (Heparinic Acid) OR Liquaemin OR (Sodium Heparin) OR (Heparin, Sodium) OR (Heparin Sodium) OR (alpha-Heparin) OR (alpha Heparin)</p> <p>#4 'low molecular weight heparin'/exp OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Heparin, Low Molecular Weight) OR 'lmwh' OR (Low Molecular Weight Heparin) OR (Low-Molecular-Weight Heparin)</p> <p>#5 'enoxaparin'/exp OR enoxaparin OR enoxaparine OR 'pk-10,169' OR 'pk 10,169' OR 'pk10,169' OR 'pk-10169' OR 'pk 10169' OR 'pk10169' OR 'emt-967' OR 'emt 967' OR 'emt967' OR lovenox OR clexane OR 'emt-966' OR 'emt 966' OR 'emt966'</p> <p>#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5</p> <p>#7 #1 AND #6</p> <p>#8 #7 AND [embase]/lim NOT (([embase]/lim AND [medline])/lim)</p>	99
MedRxiv	"Heparin OR enoxaparin OR anticoagulant OR anticoagulants" (Abstract or Title)	197



MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#2 "Anticoagulants"[Mesh] OR Anticoagulants OR Anticoagulant OR (Anticoagulation Agents) OR (Agents, Anticoagulation) OR (Anticoagulant Agents) OR (Agents, Anticoagulant) OR (Anticoagulant Drugs) OR (Drugs, Anticoagulant) OR (Indirect Thrombin Inhibitors) OR (Inhibitors, Indirect Thrombin) OR (Thrombin Inhibitors, Indirect)</p> <p>#3 "Heparin"[Mesh] OR Heparin OR (Unfractionated Heparin) OR (Heparin, Unfractionated) OR (Heparinic Acid) OR Liquaemin OR (Sodium Heparin) OR (Heparin, Sodium) OR (Heparin Sodium) OR (alpha-Heparin) OR (alpha Heparin)</p> <p>#4 "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Heparin, Low Molecular Weight) OR "LMWH" OR (Low Molecular Weight Heparin) OR (Low-Molecular-Weight Heparin)</p> <p>#5 "Enoxaparin"[Mesh] OR Enoxaparin OR Enoxaparine OR "PK-10,169" OR "PK 10,169" OR "PK10,169" OR "PK-10169" OR "PK 10169" OR "PK10169" OR "EMT-967" OR "EMT 967" OR "EMT967" OR Lovenox OR Clexane OR "EMT-966" OR "EMT 966" OR "EMT966"</p> <p>#6 "Nadroparin"[Mesh] OR Nadroparine OR "Nadroparin Calcium" OR "Calcium, Nadroparin" OR Fraxiparin OR Fraxiparine</p> <p>#7 "Dalteparin"[Mesh]" OR Tedelparin OR "Dalteparin Sodium" OR "Sodium, Dalteparin" OR Fragmin OR Fragmine</p> <p>#8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #1 AND #8</p>	160
Opengrey	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR "SARS-CoV-2" OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "SARS CoV 2"	75
ClinicalTrials	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 (Anticoagulants) OR Heparin OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Enoxaparin)</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	51
WHO Trial Registry Network COVID-19	<p>#1 (Anticoagulants) OR (Anticoagulant)</p> <p>#2 Heparin</p> <p>#3 (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR Enoxaparin</p> <p>#4 #3 OR #2 OR #1</p>	3
Total	---	1.118



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Anexo 2. Estudos excluídos e razões para exclusão

	Estudo	Razão para exclusão
1	Artifoni 2020	Estudo de braço único
2	Paranjpe 2020	O grupo intervenção recebeu heparina ou anticoagulantes orais e os autores não apresentaram resultados separados para o subgrupo que recebeu heparina.
3	Russo 2020	Incluiu participantes que já usavam anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários para tratamento de uma outra condição clínica prévia ao diagnóstico de Covid-19.
4	Trembley 2020	Incluiu participantes que já usavam anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários para tratamento de uma outra condição clínica prévia ao diagnóstico de Covid-19.
5	NCT04393805	Coorte retrospectivo comparando dose profilática em pacientes internados em unidade de terapia intensiva <i>versus</i> outras unidades de internação.



SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL
MOINHOS DE VENTO**Anexo 3.** Características e detalhes metodológicos dos ensaios clínicos em andamento.

	Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos	Financiamento
1	ACTRN12620000517976	Ainda não recrutando	21 maio 2020 / 25 julho 2021	ECR aberto	<p>Covid-19 confirmada ou suspeita</p> <p>≥18 anos</p> <p>Tubo endotraqueal em posição adequada</p> <p>Intubação no mesmo dia ou no dia anterior</p> <p>Relação PaO₂ / FIO₂ ≤ 300 enquanto intubado</p> <p>Opacidades agudas na imagem do tórax em pelo menos um quadrante pulmonar (n = 172)</p>	Heparina nebulizada	Tratamento usual	<p>Tempo de ventilação mecânica invasiva</p> <p>Tempo de permanência em UTI</p> <p>Traqueostomia</p> <p>Reinternação em UTI</p> <p>Sobrevida</p>	Victorian Medical Research Acceleration Fund
2	ChiCTR2000030701	Ainda não recrutando	10 março 2020 / 30 março	ECR aberto	≥ 18 anos hospitalizados	Enoxaparina sódica	Tratamento usual	Tempo para eliminação do	The Third People's Hospital of



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

			2021		com Covid-19 (n = 60)			vírus Progressão para quadro grave Tempo para remissão das manifestações clínicas	Shenzhen
3	ChiCTR2000030700	Ainda não recrutando	9 março 2020 / 30 setembro 2020	ECR aberto	Covid-19 (n = 60)	Tratamento de suporte + Enoxaparina	Tratamento de suporte	Tempo para eliminação do vírus Progressão para quadro grave Tempo de remissão dos sintomas	Union Hospital afiliado ao Tongji Medical College da Universidade de Ciência e Tecnologia Huazhong
4	NCT04344756	Ainda não recrutando	20 abril 2020/ 30 setembro 2020	ECR aberto	Covid-19, hospitalizados (n = 808)	Tratamento de suporte + heparina ou heparina não fracionada	Tratamento de suporte	Sobrevida sem ventilação mecânica Sobrevida global Tempo de internação hospitalar Tempo de internação em UTI	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
5	NCT04359277	Recrutando	16 abril 2020/16 abril	ECR aberto	Covid-19, hospitalizados	Enoxaparina alta dose	Anticoagulante em dose	Mortalidade por todas as causas	NYU Langone Health



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

			2021		(n = 1.000)		profilática	Parada cardiorrespiratória IAM TEV Embolia Pulmonar Tromboembolismo arterial Choque hemodinâmico Falência renal Dias com hipoxemia	
6	NCT04366960	Recrutando	14 maio 2020/novembro 2020	EC aberto	≥ 18 anos recém hospitalizados com Covid-19 (n=2.712)	Enoxaparina dose terapêutica 40 mg 2x/dia	Enoxaparina dose profilática 40 mg 1x/dia	TEV Complicações graves Falência de órgãos Proteína C reativa, IL-6, D-dímeros Tempo de hospitalização	Niguarda Hospital



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVAÇÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

								Função ventricular direita Embolia pulmonar	
7	NCT04362085	Recrutando	11 maio 2020/dezembro 2020	ECR aberto	≥ 18 anos hospitalizados com Covid-19 (n=462)	Heparina em dose alta	Terapia de suporte incluindo anticoagulação profilática	Desfecho composto de : admissão na UTI, ventilação não invasiva por pressão positiva, ventilação mecânica invasiva ou morte por todas as causas até 28 dias Tempo de hospitalização Tempos de permanência em UTI Embolia pulmonar Sangramento Morte por todas as causas	St. Michael's Hospital, Toronto
8	NCT04360824	Ainda não recrutando	6 maio 2020/16 abril 2021	ECR aberto	≥ 18 anos hospitalizados com Covid-19 (n = 170)	Enoxaparina terapêutica 1 mg/kg dia	Enoxaparina profilática 40 mg/dia	Mortalidade Sangramento	University of Iowa



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

								<p>Trombose arterial e venosa</p> <p>Admissão UTI</p> <p>Intubação/ventilação mecânica</p> <p>Transfusões</p>	
9	NCT04367831	Recrutando	2 maio 2020/ abril 2021	ECR	≥ 18 anos hospitalizados em UTI com Covid-19 (n=100)	Enoxaparina em dose intermediária a 1mg/kg/dia ou heparina 10UI/kg/h	Enoxaparina em dose profilática 40 a 120 mg/dia ou heparina 5.000 a 7.500UI 8/8h	<p>Eventos trombóticos venosos ou arteriais</p> <p>Tempo de hospitalização-LOS</p> <p>Tempos de permanência emLOS-UTI</p> <p>Sangramento</p> <p>Dialise</p>	Columbia University
10	NCT04345848	Recrutando	28 abril 2020/ 20 novembro 2020	ECR	≥ 18 anos hospitalizados com Covid-19 (n=200)	Enoxaparina em dose terapêutica	Enoxaparina em dose profilática	<p>Desfecho composto: de trombose arterial ou venosa, coagulação intravascular disseminada e mortalidade por todas as causas</p>	University Hospital, Geneva



SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

								<p>Risco de ARDS</p> <p><u>Tempo de hospitalização</u></p> <p><u>Tempos de permanência em UTI</u></p>	
11	NCT04400799	Ainda não recrutando	1º junho 2020/ 14 abril 2021	ECR aberto	≥ 50 anos com Covid-19 em tratamento ambulatorial (n=1.000)	Enoxaparina 40mg/dia por 14 dias	Sem intervenção (controle)	<p>Hospitalizações</p> <p>Morte por todas as causas</p> <p>Eventos cardiovasculares</p>	University of Zurich
12	NCT04373707	Recrutando	Maio 2020/ outubro 2020	ECR simples cego	≥ 18 anos hospitalizados com diagnóstico confirmado ou suspeita de Covid-19 (n = 602)	Enoxaparina dose fixa profilática de 4000UI/dia	<p>Enoxaparina dose profilática ajustada pelo peso</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4000UI 2x/dia se <50kg • 5000UI 2x/dia se 50-70kg • 6000UI 2x/dia se 70-100kg • 7000UI 2x/dia se > 100kg 	<p>TEV profundo</p> <p>Sangramento grave</p> <p>Tromboembolismo venoso</p> <p>Trombose arterial</p> <p>Mortalidade por todas as causas</p> <p>Fatores de risco associados a TEV</p>	Central Hospital, Nancy, France
13	NCT04372589	Recrutando	Maio 2020/janeiro	ECR aberto	≥ 18 anos hospitalizados	Heparina ou heparina de	Enoxaparina profilática por	Intubação/mortalidade	University of Manitoba



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

			2021		há menos de 72h e com diagnóstico confirmado de Covid-19 < 72h (n=3.000)	baixo peso molecular em dose terapêutica por 4 dias (exemplo: enoxaparina 1,5 mg/kg/dia ou 1 mg/kg 2x/dia)	14 dias	Mortalidade por todas as causas Intubação Dias sem internação Dias sem ventilação mecânica Dias fora da UTI Ventilação não-invasiva IAM, AVCi, TVE Sangramento Trombocitopenia induzida por heparina	
14	NCT04377997	Ainda não recrutando	15 maio 2020/01 janeiro 2022	ECR aberto	≥ 18 anos hospitalizados com diagnóstico confirmado e sintomas de Covid-19 Sem síndrome respiratória	Enoxaparina em dose terapêutica	Enoxaparina profilática	Desfecho composto: mortalidade, parada cardiorrespiratória, TVE embolia pulmonar, tromboembolismo arterial, IAM ou choque	Massachusetts General Hospital



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

					aguda grave Dímero D > 1,5g/mL (n=300)			hemodinâmico Eventos hemorrágicos	
15	NCT04406389	Ainda não recrutando	Junho 2020/ Junho 2021	ECR aberto	≥ 18 anos hospitalizados com diagnóstico confirmado de Covid-19 Em suporte respiratório (oxigênio suplementar nasal ou alto fluxo, ou ventilação invasiva ou não invasiva) Dimero D > 700 ng/mL (n=186)	Heparina ou enoxaparina ou fondaparinux em dose terapêutica	Heparina ou enoxaparina ou fondaparinux em dose profilática intermediária	Mortalidade em 30 dias Tempos de permanência em UTI TEV Eventos hemorrágicos	Weill Medical College of Cornell University
16	NCT04401293	Recrutando	26 abril 2020/ 26 abril 2021	ECR duplo cego	≥ 18 anos hospitalizados em diagnóstico confirmado de Covid-19	Enoxaparina dose terapêutica 1mg/Kg 2x/dia	Enoxaparina ou heparina dose dose profilática	Desfecho composto: de eventos tromboembólicos arteriais, TEV e mortalidade por todas as causas	Northwell Health



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

					<p>Uso de oxigênio suplementar</p> <p>SIC escore ≥ 4 ou dímero D > 4</p> <p>$< 72h$ de admissão hospitalar (n=308)</p>			<p>Sangramento</p> <p>Progressão para síndrome respiratória aguda grave</p> <p>Coagulopatia induzida por sepse</p> <p>Intubação</p> <p>Re-hospitalização</p>	
17	NCT04408235	Ainda não recrutando	Junho 2020/ junho 2021	ECR duplo cego	<p>≥ 18 anos hospitalizados em UTI com diagnóstico confirmado de pneumonia por Covid-19</p> <p>Sem ventilação mecânica invasiva</p> <p>Coagulopatia (n=300)</p>	Enoxaparina dose terapêutica 70 UI/kg 2x/dia	Enoxaparina dose profilática 4000 UI/dia	<p>Piora clínica</p> <p>Mortalidade</p> <p>IAM, TEV</p> <p>Tromboembolismo arterial</p> <p>Ventilação mecânica</p> <p>Parâmetros laboratoriais</p>	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
18	NCT04409834	Ainda não recrutando	Junho 2020/ Maio 2021	ECR aberto	<p>≥ 18 anos hospitalizados com</p>	Heparina ou enoxaparina em dose	Comparador de interesse: heparina ou	<p>TEV</p> <p>Tromboembolism</p>	The TIMI Study Group



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

					diagnostico confirmado de Covid-19 Quadro respiratório grave Internação em UTI (n=750)	terapêutica +antiagregante plaquetário	enoxaparina em dose profilática + antiagregante plaquetário	o arterial	
19	NCT04397510	Seleção por convite	1º junho 2020/31 dezembro 2020	ECR simples cego	≥ 18 anos hospitalizados em UTI em ventilação mecânica com diagnostico confirmado de Covid-19 (n=50)	Heparina nebulizada	Soro fisiológico nebulizado	Relação média diária de PaO ₂ /FiO ₂ Tempo de ventilação mecânica Mortalidade Eventos adversos Tempo de permanência em UTI	Frederick Health

AVCi: Acidente Vascular Cerebral isquêmico; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; LOS: tempo de estadia; SIC: sepse-induced coagulopathy (coagulopatia induzida por sepse); TEV: Tromboembolismo Venoso; UTI: Unidade de Terapia Intensiva



SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Anexo 4. Resumo dos achados e GRADE

(Heparina + terapia de suporte) versus (terapia de suporte) para Covid-19

Paciente ou população: Covid-19 Intervenção: Heparina + terapia de suporte Comparação: Terapia de suporte Contexto: Hospitalar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia de suporte	Risco com Heparina + terapia de suporte				
Tempo de internação hospitalar avaliado com: em dias	não combinado	não combinado	-	42 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram tempo de internação hospitalar de 29 dias (17 a 42) no grupo heparina versus 27 dias (24 a 31) no grupo controle (p = 0,41) [Shi 2020].
Tempo até negatificação da carga viral	não combinado	não combinado	-	42 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores não identificaram diferença entre o grupo com e sem heparina no tempo até a negatificação da carga viral (p = 0,46; 42 participantes) [Shi 2020].
Dímero D avaliado com: Variação a partir da linha de base, ng/dL	não combinado	não combinado	-	42 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram variação dos níveis de dímero D de -2,85 ± 3,9 no grupo heparina versus -0,05 ± 0,85 no grupo controle (p = 0,002) [Shi 2020].
Interleucina 6 avaliado com: Variação a partir da linha de base, pg/mL	não combinado	não combinado	-	42 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram variação dos níveis de IL-6 de -32,46 pg/mL ± 65,97 no grupo heparina versus 14,96 pg/mL ± 151,09 no controle (p=0,031) [Shi 2020].
Linfócitos avaliado com: Variação a partir da linha de base, %	não combinado	não combinado	-	42 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram variação na % a partir da linha de base de 11,1 ± 9,50 no grupo heparina versus 3,08 ± 9,66 no grupo controle (p = 0,011) [Shi 2020].



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

GRADE Working Group grades of evidence

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada certeza: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa certeza:** nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa certeza:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações para redução da certeza das evidências:

- a. Risco de viés: Risco crítico de viés pela ROBINS-I. Redução de dois níveis (-2);
 - b. Imprecisão: Estudo único, pequeno tamanho amostral ou frequência baixa de eventos. Redução de dois níveis (-2);
 - c. Controle de fatores de confusão: Estudo retrospectivo, sem controle de fatores de confusão.
 - d. Gradiente dose-resposta: não avaliado.
-



SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Anexo 5. Resumo dos achados e GRADE

Heparina + terapia de suporte + antiviral comparado a terapia de suporte + antiviral para infecção por SARS-CoV-2

Paciente ou população: Covid-19 Intervenção: Heparina + terapia de suporte + antiviral Comparação: Terapia de suporte + antiviral Contexto: hospitalar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia de suporte + antiviral	Risco com heparina + terapia de suporte + antiviral				
Mortalidade após 28 dias, todos os participantes	30 por 100 (106/350 = 0,30)	29 por 100 (29/99= 0,29)	RR = 0,97 (IC95% 0,69 -1,37)	449 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram mortalidade de 30,3% no grupo heparina versus 29,7% no grupo controle (p=0,910) [Tang 2020]
Mortalidade após 28 dias, participantes com dímero D > seis vezes o limite superior de normalidade	52,4%	32,8% (n ^{os} . absolutos não disponíveis)	RR = 0,62	No. participantes não relatado (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram mortalidade de 32,8% no grupo heparina versus 52,4% no grupo controle: (p=0,017) [Tang 2020]
Mortalidade após 28 dias, pacientes com escore SIC (coagulopatia induzida por sepse) ≥ 4	64,2%	40% (n ^{os} . absolutos não disponíveis)	RR=0,62	97 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram mortalidade de 40% no grupo heparina versus 64,2% no grupo controle (p=0,029) [Tang 2020].

GRADE Working Group grades of evidence

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito**Moderada certeza:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa certeza:** nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa certeza:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações para redução da certeza das evidências:

- Risco de viés: risco crítico de viés pela ROBINS-I. Redução de dois níveis (-2);
- Imprecisão: estudo único, pequeno tamanho amostral. Redução de dois níveis (-2);
- Controle de fatores de confusão: estudo retrospectivo, sem controle de fatores de confusão.
- Gradiente dose- resposta: não avaliado.



Anexo 6. Resumo dos achados e GRADE

Heparina em dose terapêutica versus dose profilática para Covid-19

Paciente ou população: Covid-19 Intervenção: Heparina dose terapêutica Comparação: Heparina dose profilática Contexto: hospitalar

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com heparina dose terapêutica	Risco com heparina dose profilática				
Mortalidade	43 por 100 (70/161 = 0,43)	75 por 100 (62/83 = 0,74)	RR = 0,58 (IC95% 0,47 -0,72)	244 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Análise ajustada para fatores confundidores [Shi 2020]
Tempo de permanência em UTI	-	-	-	244 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram média±DP de 17,9±8,4 dias no grupo heparina terapêutica e 10,7±6,7 dias no grupo heparina profilática (DM: 7,20; IC 95%: 5,26 a 9,14) [Shi 2020]
Tempo de hospitalização	-	-	-	244 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Os autores relataram média±DP de 23,3±7,7 dias no grupo heparina terapêutica e 15,7±8,9 dias no grupo heparina profilática (DM: 7,60; IC 95%: 5,35 a 9,85; p<0,001) [Shi 2020]
Eventos adversos - acidente vascular cerebral	3,7 em 100 (6/161= 0,037)	20,5 em 100 (17/83= 0,06)	RR = 0,62 (IC 95% 0,19 a 1,97)	244 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Este resultado foi impreciso, o intervalo de confiança foi amplo e incluiu tanto uma redução (cl clinicamente importante) de risco quanto um aumento (cl clinicamente importante) do risco associado com a exposição á heparina em dose terapêutica.
Eventos adversos - sangramento	31,7 em 100 (51/161= 0,31)	6 em 100 (5/83= 0,20)	RR = 1,5 (IC 95% 0,96 a 2,50)	244 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	-
Eventos adversos - Falência hepática	1,9 em 100 (3/161 = 0,018)	2,4 em 100 (2/83 = 0,024)	RR = 0,77 (IC 95% 0,13 a 4,54)	244 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	Este resultado foi impreciso, o intervalo de confiança foi amplo e incluiu tanto uma redução (cl clinicamente importante) de risco quanto um aumento



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHO DE VENTO

(cl clinicamente importante) do risco associado com a
exposição á heparina em dose terapêutica.

Eventos adversos - Falência
renal

42,7 em 100
(67/161 = 0,41)

30,9 em 100
(25/83 = 0,30)

RR= 1,38
(IC 95%: 0,95 a 2,01)

244
(1 estudo
observacional)

⊕○○○
MUITO
BAIXA^{a,b,c,d}

-

GRADE Working Group grades of evidence

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada certeza: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. **Baixa certeza:** nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. **Muito baixa certeza:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicações para redução da certeza das evidências:

- a. Risco de viés: risco crítico de viés pela ROBINS-I. Redução de dois níveis (-2);
- b. Imprecisão: estudo único, pequeno tamanho amostral ou frequência baixa de eventos. Redução de dois níveis (-2);
- c. Controle de fatores de confusão: estudo retrospectivo, sem controle de fatores de confusão.
- d. Gradiente dose-resposta: não avaliado.