



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

## HEPARINAS PARA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 (COVID-19)

### Revisão sistemática rápida. Atualização 01/05/2020

*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, NATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Maicon Falavigna - Pesquisador, NATS-HMV
- Cínara Stein - Pesquisadora, NATS-HMV
- Verônica Colpani - 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, Stein C, Colpani V. Heparinas para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/heparinas-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistemica-rapida2/>. 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 três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa.

São Paulo, 1º. de maio 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 no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), com busca realizada em 30 de abril de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, seis estudos foram identificados: dois estudos de coorte histórico e quatro ensaios clínicos randomizados em andamento. Os dois estudos de coorte eram heterogêneos, incluíram 491 adultos internados com infecção por SARS-CoV-2, que receberam ou não heparina em doses e por durações variadas, em adição ao tratamento de suporte (com ou sem antiviral). O risco de viés destes estudos foi considerado crítico. Os achados sugeriram que o uso de heparina parece (a) reduzir os níveis de dímero D e IL-6, (b) aumentar a concentração de linfócitos e (c) não alterar o tempo de internação hospitalar e a mortalidade. **Conclusão:** 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, envolvendo pelo menos 1.100 participantes, possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; 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 dos anticoagulantes 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, qualquer tipo, dose ou esquema de administração

C (comparador): placebo ou melhor tratamento de suporte

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

## MÉTODOS

### Desenho e local

Esta foi uma revisão sistemática rápida [Tricco 2017, Schünemann 2015] desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) em colaboração com a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV).

### 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 qualquer dose, esquema ou tempo de administração. Estudos comparando diferentes doses de heparina e que não incluíram um terceiro grupo comparador com placebo ou terapia padrão não foram considerados.

#### *(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



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

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;
- 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.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

## 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>)
- WHO Trial Registry Network: COVID-19 studies from the ICTRP database ([https://clinicaltrials.gov/ct2/who\\_table](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 manual na seguinte base e relatos de estudos ainda não publicados em periódico indexados:

- COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv (<https://connect.medrxiv.org/relate/content/181>, <https://www.medrxiv.org/>).



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

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 30 de abril 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 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]



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Stern 2016].

## Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

## Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

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

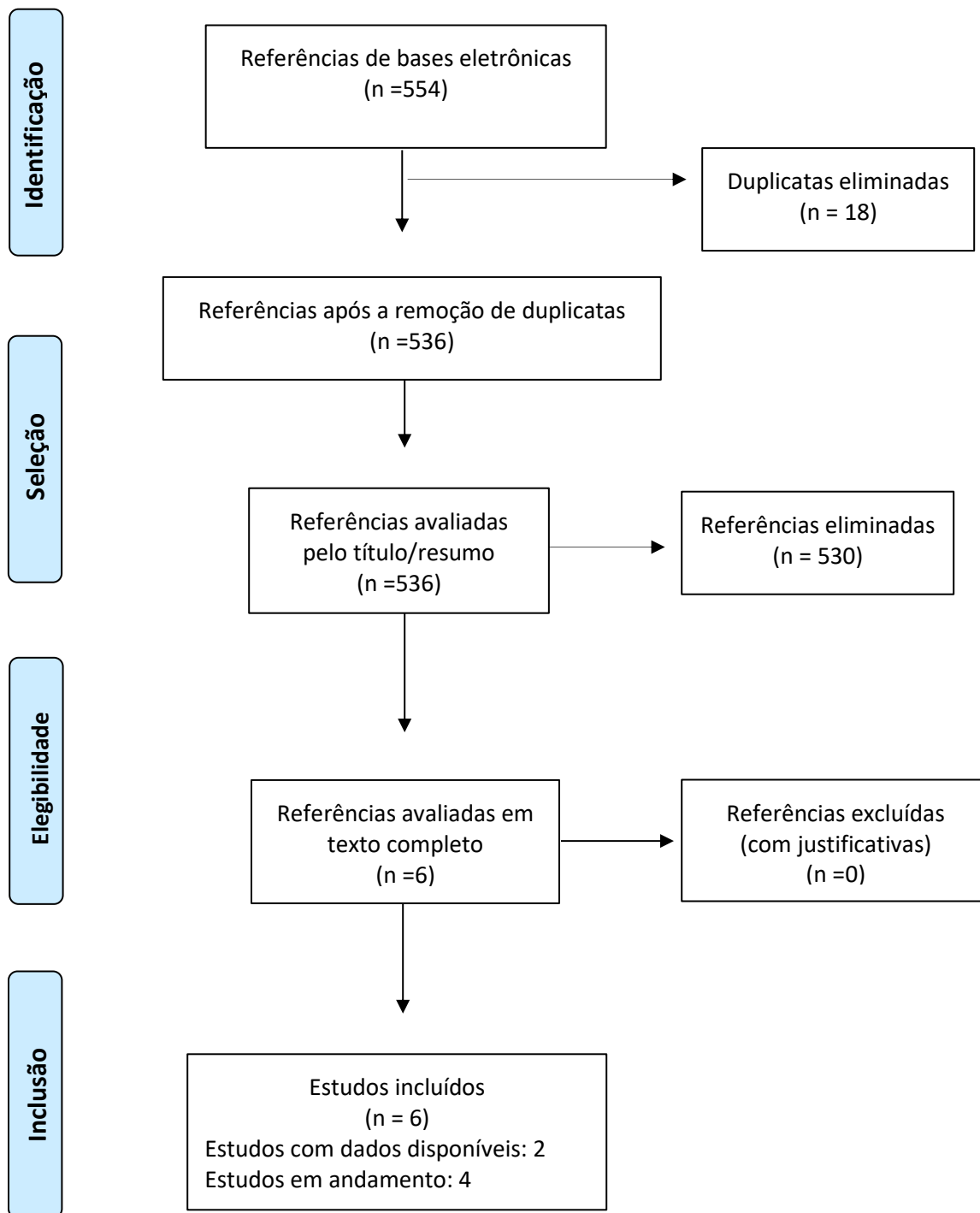
As estratégias de busca recuperaram 554 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 18 referências duplicadas (referências idênticas) e 530 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa).

A leitura do texto completo das seis referências selecionadas confirmou a elegibilidade de todas elas, na segunda etapa de seleção. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na

**Figura 1.**



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos



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

- Dois estudos de coorte histórico com dados publicados [Shi 2020; Tang 2020b].
- Quatro estudos clínicos em andamento: ChiCTR2000030700, ChiCTR2000030701, NCT04344756 e ACTRN12620000517976.

### Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos dois estudos incluídos. Os detalhes dos três estudos em andamento estão apresentados no **Anexo 2**.

Os dois estudos com dados publicados apresentaram heterogeneidade clínica e metodológica, o que torna sínteses quantitativas de seus resultados (metanálises) inapropriadas.

**Quadro 1.** Aspectos metodológicos e principais achados dos dois estudos incluídos

Característica /Estudo	Shi 2020	Tang 2020b
País	China	China
Delineamento	Coorte histórico	Coorte histórico
População (n)	<p><i>Inclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade <math>\geq</math> 18 anos.</li> <li>• Diagnóstico de pneumonia por SARS-Cov-2, de acordo com National Health Commission of China.</li> <li>• Dispneia com FR <math>\geq</math> 30 ipm, minuto; SatO<sub>2</sub> em repouso <math>\leq</math> 93% OU PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <math>\leq</math> 300</li> </ul>	<p><i>Inclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade <math>\geq</math> 18 anos.</li> <li>• Diagnóstico de SARS-Cov-2, de acordo com a Organização Mundial de Saúde.</li> </ul> <p>(n= 449)</p>



	<p>mmHg OU imagem pulmonar mostrando progressão significativa da lesão em &gt; 50% em 24 a 48 horas, com quadro classificado como grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de história de bronquiectasias, asma brônquica ou outras doenças respiratórias.</li> <li>• Uso de imunossupressor ou corticoide durante o tratamento para COVID-19.</li> </ul> <p><i>Exclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doenças sistêmicas graves e outras doenças infecciosas agudas ou crônicas.</li> <li>• Insuficiência hepática e renal ou cardiopatia congênita.</li> <li>• Uso de HBPM nos três meses anteriores</li> <li>• Histórico de doença mental.</li> <li>• Grávidas ou lactantes</li> <li>• Pacientes classificados clinicamente como graves ou críticos, internado em unidade de terapia intensiva.</li> <li>• Alergia ou contraindicação de HBPM.</li> </ul> <p>(n= 42)</p>	<p><i>Exclusão</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diátese hemorrágica</li> <li>• Internação hospitalar &lt;7 dias</li> <li>• Falta de informações sobre parâmetros de coagulação e medicamentos.</li> </ul>
<b>Intervenção</b>	<p>Tratamento de suporte + Enoxaparina ou nadroparina, doses variadas, por 1 a 22 dias (média: 10,3) (n = 21)</p>	<p>Tratamento de suporte mais antiviral + Enoxaparina 40 a 60 mg/dia ou heparina 10.000 a 15.000 UI/dia por pelo menos 7 dias (n = 99)</p>
<b>Comparador</b>	<p>Tratamento de suporte (n=21)</p>	<p>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>



<b>Principais resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dímero D (ng/dl), avaliado pela redução a partir da linha de base: favoreceu heparina (p = 0,002). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -2,85 ± 3,9 no grupo heparina</li> <li>○ -0,05 ± 0,85 no grupo controle</li> </ul> </li> <li>● IL-6 (pg/mL), avaliada pela redução a partir da linha de base: favoreceu heparina (p=0,031) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ -32,46 ± 65, 97 no grupo heparina.</li> <li>○ 14,96 ± 151,09 no grupo controle.</li> </ul> </li> <li>● Linfócitos (%), avaliado pela elevação após o tratamento: favoreceu heparina (p = 0,011) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 11,1 ± 9,50 no grupo heparina</li> <li>○ 3,08 ± 9,66 no grupo controle</li> </ul> </li> <li>● Tempo de internação hospitalar (dias): sem diferença entre os grupos (p = 0,41) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 29 (17 a 42) no grupo heparina</li> <li>○ 27 (24 a 31) no grupo controle</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mortalidade em 28 dias: sem diferença entre os grupos (p=0,910). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30,3% no grupo heparina</li> <li>○ 29,7% no grupo controle</li> </ul> </li> <li>● Mortalidade em 28 dias em pacientes com SIC escore ≥ 4 (n = 97): menor no grupo heparina (p=0,029). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 40% no grupo heparina</li> <li>○ 64,2% no grupo controle.</li> </ul> </li> <li>● Mortalidade em 28 dias em pacientes com dímero D &gt; seis vezes o limite superior de normalidade: menor no grupo heparina (p=0,017). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 32,8% no grupo heparina</li> <li>○ 52,4% no grupo controle</li> </ul> </li> </ul>
<b>Financiamento</b>	<p>National Natural Science Foundation of China (No. 81603037 to SC) 272</p> <p>National Key Research and Development Plan of China (2017YFC0909900).</p>	<p>National Mega Project on Major infectious Disease Prevention of China (No.2017ZX10103005-007</p>
<b>Risco de viés</b>	Risco crítico de viés	Risco crítico de viés

*FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio; FR: Frequência respiratória; HBPM: Heparina de baixo peso molecular; IL-6: Interleucina 6; ipm: incursões por minuto; PaO<sub>2</sub>: pressão arterial de oxigênio; SatO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio; SIC: Sepsis-induced coagulopathy (coagulopatia induzida por sepse)*

## 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]



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

Domínio / estudos	Shi 2020	Tang 2020b
Viés devido a fatores de confusão	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>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.</p>	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>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.</p>
Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>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 e isso não pôde ser ajustado nas análises.</p>	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>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 quanto ao desfecho e isso não pôde ser ajustado nas análises.</p>
Viés na classificação das intervenções	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>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.</p>	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>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.</p>
Viés devido a desvio das	<p><b>Risco crítico de viés</b></p>	<p><b>Risco crítico de viés</b></p>



intervenções	Este foi um estudo retrospectivo, com alto risco de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções, à implementação da intervenção e à adesão.	Este foi um estudo retrospectivo, com alto risco de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções, à implementação da intervenção e à adesão.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	<b>Risco baixo de viés</b> Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	<b>Risco baixo de viés</b> Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	<b>Risco crítico de viés</b> É muito provável que a avaliação do desfecho tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.	Risco moderado de viés É provável que a avaliação do desfecho (morte) tenha sido minimamente influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	<b>Risco crítico de viés</b> As coortes foram selecionadas de um grupo maior de participantes e não é possível excluir viés relacionado ao relato dos desfechos.	<b>Risco crítico de viés</b> As coortes foram selecionadas de um grupo maior de participantes e não é possível excluir viés relacionado ao relato dos desfechos.
Viés geral	<b>Risco crítico de viés</b>	<b>Risco crítico de viés</b>

- *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.*

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão (listados na seção métodos) [Guyatt 2008]. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido à imprecisão, risco de viés e ausência de estratégias de controle para fatores de confusão nos estudos que



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

contribuíram para a análise. Isso quer dizer que, até o momento, os efeitos da heparina para pessoas com COVID-19 continuam incertos (**Anexos 3 e 4**).

## DISCUSSÃO

Esta revisão rápida identificou dois estudos do tipo coorte histórico (retrospectivo), realizados na China e que avaliaram 491 adultos internados com infecção por SARS-CoV-2 (com pneumonia ou não) e confirmada por critérios diferentes. 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. Os estudos não avaliaram nenhum desfecho em comum. Estas diferenças clínicas e metodológicas impediram que os resultados dos dois estudos fossem agrupados por meio de metanálises.

A síntese qualitativa dos desfechos laboratoriais sugere que o uso de heparina parece: (a) reduzir os níveis de dímero D, de produtos de degradação de fibrinogênio e de interleucina-6 (substâncias relacionadas ao processo inflamatório) e (b) aumentar a concentração de linfócitos.

A síntese qualitativa dos desfechos clínicos sugere que o uso de heparina parece não reduzir o tempo e internação hospitalar e a mortalidade geral após 28 dias. 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 escore) sugerem benefício da heparina na redução da 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.

Os achados resumidos acima são originados de estudos com delineamento observacional e retrospectivo, sujeitos a vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. Ausência de randomização, sigilo de alocação, mascaramento de pacientes, equipe e avaliadores



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ

INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

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 dois estudos foi considerado crítico, o que significa que eles são metodologicamente muito problemáticos para fornecer qualquer evidência confiável sobre os efeitos da heparina em pessoas com infecção por SARS-CoV-2.

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. 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 não foram avaliados.

Como limitações desta revisão, pontua-se que devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Para tentar mitigar o risco de viés de publicação associado à ausência deste registro, o protocolo desta revisão tem seguido os mesmos métodos utilizados na série de revisões sistemáticas rápidas elaboradas pelo mesmo grupo de pesquisadores.

A busca na base de dados WHO-ICTRP não estava disponível no momento da execução da revisão. No entanto, bases específicas para COVID-19 originadas da própria *World Health Organization* foram pesquisadas.

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 independente, minimizando o risco de exclusão de estudos relevantes.

Como implicações para a prática, pontua-se que pelo menos quatro ensaios clínicos randomizados, incluindo 1.100 adultos com diagnóstico de COVID-19, estão sendo conduzidos.





SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

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 dois estudos do tipo coorte histórico (retrospectivos), com risco crítico de viés, incluindo 491 adultos internados com infecção por SARS-CoV-2, e que avaliaram os efeitos da heparina em comparação com o tratamento de suporte. 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, envolvendo pelo menos 1.100 participantes, possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

## REFERÊNCIAS

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 28 de abril 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,



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ

INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

2019. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). [Acessado em 28 de abril 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- $\kappa$ 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.

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.

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.

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 28 de abril de 2020].

Schünemann HJ, Moja L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. *Syst Ver* 2015; 4(4).

Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-4>. [Acessado em 28 de abril 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.

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; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>. Disponível em:



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20046144v2>. [Acessado em 16 de abril 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 28 de abril 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 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print]. [Tang 2020b]

Tricco AC, Langlois E V, Straus SE, Research A for HP and S, Organization WH. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258698>. [Acessado em 28 de abril 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].

Wells GA, Shea B, O'Connell D, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses.2012. Disponível em: [http://ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm). [Acessado em 28 de abril de 2020].



## ANEXOS

## ANEXO 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

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>	258
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>	39
MedRxiv	"Heparin OR enoxaparin OR anticoagulant OR anticoagulants" (Abstract or Title)	99



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 Clethane 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>	56
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>	24
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	---	554



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

**ANEXO 2.** Características e detalhes metodológicos dos estudos clínicos em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos	Financiamento
ACTRN126 200005179 76	Ainda não recrutando	21 maio 2020 / 25 julho 2021	ECR	CoVID-19 confirmada ou suspeita  ≥18 anos  Tubo endotraqueal em posição adequada  Intubação no mesmo dia ou no dia anterior Relação PaO2 / FIO2 ≤ 300 enquanto intubado	Heparina nebulizada	Tratamento usual	Tempo até término da ventilação invasiva  Tempo até alta da UTI  Taxa de traqueostomia  Taxa de reinternação em UTI  Sobrevida	Victorian Medical Research Acceleration Fund



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

				Opacidades agudas na imagem do tórax em pelo menos um quadrante pulmonar (n = 172)				
ChiCTR200030701	Ainda não recrutando	10 março 2020 / 30 março 2021	ECR aberto	≥ 18 anos hospitalizados com COVID-19 (n = 60)	Enoxaparina sódica	Tratamento usual	Tempo para eliminação do vírus  Progressão para quadro grave  Tempo para remissão das manifestações clínicas	The Third People's Hospital of Shenzhen
ChiCTR200030700	Ainda não recrutando	9 março 2020 / 30 setembro 2020	ECR aberto	COVID-19 (n = 60)	Tratamento de suporte +	Tratamento de suporte	Tempo para eliminação do vírus	Union Hospital afiliado ao Tongji Medical College



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

					Enoxaparina sódica		Progressão para quadro grave  Tempo de remissão dos sintomas	da Universidade de Ciência e Tecnologia Huazhong
NCT04344 756	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

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; UTI: Unidade de Terapia Intensiva





SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ  
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL  
MOINHOS DE VENTO

## ANEXO 3. Resumo dos achados e GRADE

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

Paciente ou população: infecção por SARS-CoV-2 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 <sup>a,b,c,d</sup>	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)
Dímero D avaliado com: Variação a partir da linha de base, ng/dL	não combinado	não combinado	-	42 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b,c,d</sup>	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).
Interleucina 6 avaliado com: Variação a partir da linha de base, pg/mL	não combinado	não combinado	-	42 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b,c,d</sup>	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 grupo controle (p=0,031)
Linfócitos avaliado com: Variação a partir da linha de base, %	não combinado	não combinado	-	42 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b,c,d</sup>	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).

**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 crítico de viés pela



SÍRIO-LIBANÊS



ROBINS-I. Redução de dois níveis (-2); b. Estudo único, com pequeno tamanho amostral. Redução de dois níveis (-2); c. Estudo retrospectivo, sem controle de fatores de confusão. Redução de dois níveis (-2); d. Gradiente resposta não avaliado. Redução de um nível (-1)

## ANEXO 4. 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:** infecção por SARS-CoV-2 **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)	20,9 por 100 (29/99 = 0,29)	RR = 0,97 (IC95% 0,69 -1,37)	449 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b,c,d</sup>	Os autores relataram mortalidade de 30,3% no grupo heparina versus 29,7% no grupo controle (p=0,910).
Mortalidade após 28 dias, participantes com dímero D > seis vezes o limite superior de normalidade	52,4%	32,8% (n <sup>os</sup> . absolutos não disponíveis)	RR = 0,62	No. participantes não relatado (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,b,c,d</sup>	Os autores relataram mortalidade de 32,8% no grupo heparina versus 52,4% no grupo controle: (p=0,017).
Mortalidade após 28 dias, pacientes com escore SIC (coagulopatia induzida por sepse) ≥ 4	64,2%	40% (n <sup>os</sup> . absolutos não disponíveis)	RR=0,62	97 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,c,d,e</sup>	Os autores relataram mortalidade de 40% no grupo heparina versus 64,2% no grupo controle (p=0,029).

#### 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 crítico de viés pela ROBINS-I. Redução de dois níveis (-2); b. Estudo único. Redução de dois níveis (-2); c. Estudo retrospectivo, sem controle de fatores de confusão. Redução de dois níveis (-2); d. Gradiente resposta não avaliado. Redução de um nível (-1) e. Estudo único. Pequeno tamanho amostral. Redução de dois níveis (-2)