INTRODUÇÃO

A doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) recebeu grande atenção em consequência de sua capacidade de provocar quadro grave em considerável proporção dos pacientes infectados.\(^1\),\(^2\) Cerca de 20% dos pacientes

---

**Qualidade de vida e desfechos em longo prazo após hospitalização por COVID-19: Protocolo para um estudo de coorte prospectivo (Coalização VII)**

**RESUMO**

**Introdução:** Os efeitos provocados pela COVID-19 em longo prazo são desconhecidos. O presente estudo tem como objetivo avaliar os fatores associados com a qualidade de vida relacionada à saúde e os desfechos em longo prazo sobreviventes à hospitalização por COVID-19 no Brasil.

**Métodos:** Este será um estudo multicêntrico de coorte prospectivo, aninhado em cinco ensaios clínicos randomizados desenhados para avaliar os efeitos dos tratamentos específicos para COVID-19 em mais de 50 centros no Brasil. Pacientes adultos sobreviventes à hospitalização por infecção por SARS-CoV-2 serão seguidos por um período de 1 ano, por meio de entrevistas telefônicas estruturadas.

O desfecho primário é o escorre de utilidade para qualidade de vida relacionada à saúde após 1 ano, avaliado segundo a escala visual analógica do EuroQol-5D3L. Os desfechos secundários incluirão mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares graves, rehospitalizações, retorno ao trabalho ou estudo, condição funcional física avaliada pelo instrumento Lawton-Brody Instrumental Activities of Daily Living.

**Descritores:** COVID-19; SARS-CoV-2; Qualidade de vida; Medidas de resultados relatados pelo paciente
hospitalizados por COVID-19 desenvolvem complicações severas, incluindo insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque, delírium e disfunção de múltiplos órgãos. Além disso, pacientes críticos com COVID-19 frequentemente apresentam grande dependência de terapias de suporte a órgãos com ventilação mecânica prolongada e longas permanências na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital. Tais fatores podem resultar em diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em razão de incapacidades físicas, cognitivas e mentais associadas à doença crítica.

Nesse contexto, estudos observacionais em sobreviventes a doenças críticas e em geral têm demonstrado ocorrência mais elevada de incapacidades, como dependência para atividades da vida diária, disfunções cognitivas, ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), assim como menor qualidade de vida e sobrevivência em longo prazo quando comparados à população em geral.

Embora se encontrem disponíveis estudos observacionais relacionados ao impacto da COVID-19 em desfechos agudos e centrados na doença, são escassos os dados relativos aos resultados em longo prazo, e essa falta de evidência pode constituir uma barreira para a compreensão das necessidades dos pacientes sobreviventes a formas graves de COVID-19.

O objetivo primário deste estudo é avaliar os fatores associados com a QVRS após 1 ano entre pacientes adultos sobreviventes à hospitalização por COVID-19. Objetivos secundários incluem avaliar a ocorrência e fatores associados com mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares maiores, reospitalizações, retorno ao trabalho ou estudo, condição de função física, dispneia, necessidade de suporte ventilatório em longo prazo, sintomas de ansiedade, sintomas de depressão, sintomas de transtorno do estresse pós-traumático e autoavaliação da condição de saúde em 3, 6, 9 e 12 meses.

MÉTODOS E ANÁLISE

Delineamento do estudo

O presente estudo foi delineado como uma coorte prospectiva multicêntrica que incluirá pacientes de cinco ensaios clínicos randomizados, originalmente delineados para avaliação dos efeitos de tratamentos específicos para COVID-19 no Brasil (Coalizão COVID-19 Brasil, figura 1). Pacientes adultos com necessidade de hospitalização por infecção confirmada ou suspeita pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) serão seguidos por meio de entrevistas telefônicas estruturadas e centralizadas que serão conduzidas aos 3, 6, 9 e 12 meses após a inclusão. O protocolo deste estudo foi registrado em Clinicaltrials.gov (número de registro NCT04376658).

Elegibilidade dos pacientes

Serão incluídos pacientes com 18 anos de idade ou mais, com necessidade de hospitalização por infecção por SARS-CoV-2 comprovada ou suspeita, que preencham critérios de elegibilidade para os estudos randomizados Coalizão I (NCT04322123), Coalizão II (NCT04321278), Coalizão III (Codex; NCT04327401), Coalizão IV (Action; NCT04394377) e Coalizão VI (Toibras; NCT04403685) (tabela 1). Pacientes com resultado de

![Figura 1 - Cronograma de inscrição, avaliações e seguimento.](ECR - ensaio controlado randomizado; TEPT - transtorno de estresse pós-traumático.)
exames de reação em cadeia da polimerase positivo para SARS-CoV-2 serão considerados casos comprovados. Casos suspeitos serão definidos segundo os fatores a seguir e incluídos na definição do Ministério da Saúde brasileiro: presença de febre e pelo menos um dos sinais ou sintomas respiratórios (tosse seca ou produtiva, falta de ar, congestão nasal ou conjuntival, dificuldade para deglutir, dor de garganta, dor de cabeça, dor nas costas), necessidade de suplementação de oxigênio para manter SpO2 > 93%, uso de cânula nasal de alto fluxo, uso de ventilação não invasiva por pressão positiva ou uso de ventilação mecânica dentro de 48 horas do cumprimento dos critérios para SDRA moderada a grave. As medidas secundárias de desfecho incluem a mortalidade por todas as causas após 1 ano, eventos cardiovasculares maiores (acidente vascular cerebral não fatal, infarto do miocárdio não fatal e morte por causa cardiovascular), rehospitalizações, condição funcional física avaliada por meio do instrumento Lawton-Brody Instrumental Activities of Daily Living (IADL), dispneia avaliada segundo a escala de dispneia do Medical Research Council, necessidade de suporte ventilatório em longo prazo (oxigênio, ventilação não invasiva, ou ventilação mecânica), sintomas de ansiedade e depressão avaliados por meio doquestionário EQ-5D3L (EQ-5D3L). O EQ-5D3L compõe um sistema descritivo com cinco dimensões de QVRS (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/ desconforto e ansiedade/depressão) e uma Escala Visual Analógica (EVA) de autoavaliação da saúde pelo paciente. O escore de utilidade derivado do sistema descritivo para a população brasileira varia entre -0,176 (indicando o pior estado de saúde; problemas graves em todos os domínios) a 1,0 (indicando a melhor condição de saúde; sem qualquer problema). As estimativas mínimas clinicamente importantes do EQ-5D3L variam entre 0,03 e 0,52.

Desfechos secundários

As medidas secundárias de desfecho incluem a mortalidade por todas as causas após 1 ano, eventos cardiovasculares maiores (acidente vascular cerebral não fatal, infarto do miocárdio não fatal e morte por causa cardiovascular), rehospitalizações, condição funcional física avaliada por meio do instrumento Lawton-Brody Instrumental Activities of Daily Living (IADL), dispneia avaliada segundo a escala de dispneia do Medical Research Council, necessidade de suporte ventilatório em longo prazo (oxigênio, ventilação não invasiva, ou ventilação mecânica), sintomas de ansiedade e depressão avaliados por meio do questionário EQ-5D3L.

Tabela 1 - Ensaios clínicos randomizados controlados da Coalizão COVID-19 Brasil

| Nome do estudo (registro) | População | Intervenções | Número real ou estimado de participantes |
|--------------------------|-----------|--------------|-----------------------------------------|
| Coalizão I (NCT04322123) | Pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 comprovada ou suspeita Sem necessidade de oxigênio ou no máximo suplementação com 4L/minuto 14 ou menos dias desde o início dos sintomas | Braço 1: HCQ  
Braço 2: HCQ + AZM  
Braço 3: TP | 667 (real) |
| Coalizão II (NCT04321278) | Pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada ou suspeita Pelo menos um dos seguintes critérios de severidade: uso de suplementação de oxigênio acima de 4L/minuto, uso de cânula nasal de alto fluxo, uso de ventilação não invasiva por pressão positiva ou uso de ventilação mecânica 14 ou menos dias desde o início dos sintomas | Braço 1: AZM + TP  
Braço 2: TP | 447 (real) |
| Coalizão III (NCT04327401) | Pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmingada ou suspeita Em uso de ventilação mecânica dentro de 48 horas do cumprimento dos critérios para SDRA moderada a grave segundo a definição de Berlim* | Braço 1: dexametasona  
Braço 2: TP | 299 (real) |
| Coalizão IV (NCT04394377) | Pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 Início dos sintomas que levaram à hospitalização < 14 dias Dímero D ≥ 3 vezes o limite superior do normal | Braço 1: anticoagulação total  
Braço 2: TP | 600 (estimado) |
| Coalizão VI (NCT04403685) | Pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 Mais de 3 dias de sintomas relacionados à COVID-19 Tomografia computadorizada (ou radiografia do tórax) com alterações compatíveis com COVID-19 Necessidade de suplementação de oxigênio para manter SpO2 > 93%, ou necessidade de ventilação mecânica por menos de 24 horas antes da randomização Pelo menos 2 dos seguintes testes de inflamação acima do ponto de corte: dímero D > 1.000ng/mL, proteína C-reactiva > 5mg/dL, ferritina > 300mg/dL, desidrogenase láctica > nível superior do normal | Braço 1: tocilizumabe  
Braço 2: TP | 150 (estimado) |

SARS-CoV-2 - coronavírus da síndrome respiratória grave aguda; HCQ - hidroxicloroquina; AZM - azitromicina; TP - tratamento padrão; SDRA - síndrome do desconforto respiratório agudo; SpO2 - saturação de oxigênio. * Insuficiência respiratória dentro de 1 semana do insulto clínico ou nova piora dos sintomas respiratórios E imagem do tórax com opacidades bilaterais não completamente explicadas por derrames pleurais, colapso lobar/pulmonar ou nódulos E insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos E pressão expiratória final positiva de 5cmH2O ou mais E proporção entre a pressão parcial arterial de oxigênio sanguíneo para a fração inspirada de oxigênio de 200 ou menos.
meio da Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS),\(^{(24)}\) sintomas de TEPT avaliados por meio da escala Impact of Event Scale-Revised (IES-R)\(^{(25)}\) e autoavaliação da saúde segundo a EVA do EQ-5D3L. Todos os desfechos secundários serão avaliados em quatro momentos (3, 6, 9 e 12 meses após a inclusão no estudo).

**Fatores associados**

Serão avaliados cinco conjuntos de variáveis como fatores potencialmente associados com QVRS e os desfechos secundários: 1 - características demográficas (idade e sexo), 2 - condição pré-mórbida de saúde (comorbidades, condição funcional física 1 mês antes da hospitalização, uso prévio de medicações, como corticosteroides, bloqueadores da angiotensina II ou inibidores da enzima conversora), 3 - características da doença aguda (manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais de COVID-19, necessidade de admissão à UTI, necessidade de suporte ventilatório, necessidade de bloqueadores neuromusculares, necessidade de vasopressor, necessidade de terapia de substituição renal, tempo de permanência na UTI e tempo de hospitalização), 4 - tratamento específicos para COVID-19 recebidos (hidrocloxicloroquina, azitromicina, dexametasona e tocilizumabe) e 5- variáveis pós-alta atualizadas em função do tempo (QVRS, condição funcional física e sintomas de ansiedade, depressão e TEPT).

**Seguimento**

O estudo inicia na data de inclusão para ensaios clínicos randomizados da Coalizão COVID-19 Brasil. Os pacientes serão seguidos por entrevistas telefônicas estruturadas realizadas aos 3, 6, 9 e 12 meses após a inscrição, com janela de 30 dias (15 dias antes e 15 dias depois da data estimada). As chamadas telefônicas de seguimento serão centralizadas em um único local, composto de pesquisadores treinados no uso de entrevistas telefônicas padronizadas e cegos quanto aos tratamentos específicos para COVID-19. Para pacientes com dificuldades de comunicação, as entrevistas de seguimento serão realizadas com um responsável, que poderá responder às questões relacionadas aos seguintes desfechos do paciente: mortalidade, rehospitalização, retorno ao trabalho ou estudo, condição funcional física, necessidade de suporte ventilatório em longo prazo e QVRS. Para cada contato telefônico de seguimento (aos 3, 6, 9 e 12 meses), o paciente será classificado como perda de seguimento após dez tentativas de contato sem sucesso, em momentos diferentes de diferentes dias dentro da janela de tempo permitida.

**Procedimentos para garantir a qualidade dos dados**

Serão realizados os seguintes procedimentos para garantir a qualidade dos dados:

1. Para assegurar a padronização dos procedimentos do estudo, os investigadores serão treinados e cegos quanto aos tratamentos específicos para COVID-19. Os arquivos em áudio serão armazenados de forma anônima em um servidor que cumpra as mesmas normas de segurança utilizadas para os dados dos registros clínicos eletrônicos. O acesso a esses arquivos, que é restrito à equipe do estudo, demandará a identificação do usuário e senha.

2. As entrevistas telefônicas serão gravadas e auditadas para verificar a consistência no preenchimento dos questionários.

**Tamanho da amostra**

O tamanho da amostra do presente estudo será determinado pelo número de pacientes incluídos nos ensaios clínicos randomizados da Coalizão COVID-19 Brasil que receberem alta do hospital. Considerando a taxa de mortalidade hospitalar dos estudos publicados da coalizão (3% a 60%)\(^{(14-16)}\) e uma estimativa de sobrevivência de 1 ano após a hospitalização devida à pneumonia adquirida na comunidade de 66%,\(^{(27)}\) o presente estudo terá um poder de 80% para detectar diferença de 0,05 utilidade (dentro de uma faixa de diferença minimamente clínicamente importante; 0,03 a 0,52)\(^{(27)}\) entre dois grupos de igual tamanho aos 12 meses, com desvio-padrão.
de 0,28 para valores de utilidade (estimado com base em publicação prévia)\(^{(10)}\) e nível de alfa de 0,05.

**Tratamento dos dados faltantes**

Os valores faltantes para as variáveis que compõem a HADS e IES-R serão inseridos, com substituição dos itens faltantes pela média dos itens respondidos na mesma subescala, se pelo menos metade da subescala tiver sido respondida.

**Análise estatística**

Examinaremos a normalidade dos dados por inspeção visual de histogramas e pela utilização do teste de Shapiro-Wilk para normalidade. Na avaliação inicial, as variáveis contínuas serão expressas como média e desvio-padrão ou como mediana e intervalos interquartis. As variáveis categóricas serão expressas como contagens e percentuais.

O resultado ajustado do desfecho primário (índice de utilidade pelo EQ-5D3L) será resumido para cada grupo de comparação utilizando tendência central e medidas de dispersão, juntamente da diferença média ou mediana como medida do tamanho do efeito. A mortalidade por todas as causas, os eventos cardiovasculares graves, a rehospitalização e o retorno ao trabalho ou estudo serão relatados como razão de incidência.

Análise estatística

**Compartilhamento de dados**

Os autores encorajam terceiros interessados a entrar em contato com o autor correspondente com relação a solicitações de compartilhamento, para acesso a dados adicionais não publicados.

**DISCUSSÃO E SITUAÇÃO DO ESTUDO**

O presente estudo tem o potencial de esclarecer o possível impacto da COVID-19 na QVRS e nos desfechos em longo prazo. Após a alta do hospital, os pacientes afetados por doenças graves podem desenvolver transtornos físicos, cognitivos e/ou psiquiátricos que levam a recuperação prolongada, maior consumo de recursos de saúde e possível comprometimento da qualidade de vida.\(^{(31,32)}\) Em uma revisão sistemática de 53 estudos, os sobreviventes de doença crítica relataram, de forma consistente, uma qualidade de vida inferior à dos controles saudáveis, mesmo após ajustes quanto à idade e ao sexo.\(^{(33)}\) Embora
a associação entre COVID-19 e QVRS e desfechos em longo prazo seja plausível, é escasso o número de estudos registrados que avaliaram a associação entre COVID-19 e desfechos em longo prazo centrados no paciente.

Os pontos fortes deste estudo são seu delineamento prospectivo, a inclusão de uma grande amostra de sobreviventes a formas graves de COVID-19 e a avaliação de desfechos validados centrados no paciente. As potenciais limitações do estudo incluem a incerteza relacionada ao tamanho de amostra necessário para determinar a qualidade de vida e as incapacidades após hospitalização por COVID-19, visto que elevadas taxas de mortalidade e morbidade após uma doença grave podem contribuir para perdas do seguimento e incapacidade dos participantes para responderem efetivamente a entrevistas telefônicas. (34) Além disso, alguns sintomas persistentes de COVID-19, como anosmia, insônia e queixas musculoesqueléticas, não farão parte dessa avaliação em longo prazo.

O delineamento do estudo e o protocolo foram concluídos em março de 2020. Os estudos Coalizão I, II, III e VI já concluíram o recrutamento de participantes. Atualmente, o estudo Coalizão IV está incluindo participantes. O início das ligações telefônicas de seguimento teve início em julho de 2020. Esperamos concluir o seguimento de 1 ano de todos os participantes entre fevereiro e abril de 2022.

AGRADECIMENTOS

Às equipes de coleta de dados dos hospitais participantes e aos pesquisadores do seguimento, no Hospital Moinhos de Vento.

FINANCIAMENTO

O financiamento deste estudo é fornecido por suporte local de membros da Coalizão COVID-19 Brasil (Hospital Israelita Albert Einstein, HCor-Hospital do Coração, Hospital Sírio-Libanês, Hospital Moinhos de Vento, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, HP-A Beneficência Portuguesa, Brazilian Clinical Research Institute e Brazilian Research in Intensive Care Network).

ABSTRACT

Introduction: The long-term effects caused by COVID-19 are unknown. The present study aims to assess factors associated with health-related quality of life and long-term outcomes among survivors of hospitalization for COVID-19 in Brazil.

Methods: This is a multicenter prospective cohort study nested in five randomized clinical trials designed to assess the effects of specific COVID-19 treatments in over 50 centers in Brazil. Adult survivors of hospitalization due to proven or suspected SARS-CoV-2 infection will be followed-up for a period of 1 year by means of structured telephone interviews. The primary outcome is the 1-year utility score of health-related quality of life assessed by the EuroQol-5D3L. Secondary outcomes include all-cause mortality, major cardiovascular events, rehospitalizations, return to work or study, physical functional status assessed by the Lawton-Brody Instrumental Activities of Daily Living, dyspnea assessed by the modified Medical Research Council dyspnea scale, need for long-term ventilatory support, symptoms of anxiety and depression assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale, symptoms of posttraumatic stress disorder assessed by the Impact of Event Scale-Revised, and self-rated health assessed by the EuroQol-5D3L Visual Analog Scale. Generalized estimated equations will be performed to test the association between five sets of variables (1- demographic characteristics, 2- premorbid state of health, 3- characteristics of acute illness, 4- specific COVID-19 treatments received, and 5- time-updated postdischarge variables) and outcomes.

Ethics and dissemination: The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of all participant institutions. The results will be disseminated through conferences and peer-reviewed journals.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Quality of life; Patient-reported outcome measures

REFERÊNCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
2. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. BMJ. 2020;368:m1201.
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-81.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9.
5. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Drun OM, Chen W, Raman R, Simpson BK, Wilson-Linville S, Hinojal Olmedillo B, Valdejo de la Cueva A, van der Jagt M, Navarro Casado R, Ashok S, Dhurghun G, Ferrer Gómez C, Núñez Vázquez K, Piñeiro Otero P, Taccone FS, Gallego Curto E, Cincotta A, Wöien H, Acar GV, O’Neal HR, Peterson SJ, Brummel NE, Girard TD, Ely EW, Pandharipande PP, COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. Lancet Respir Med. 2021 Jan 8:S2213-2600(20)30552-X.
6. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natafian G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-81.

7. Bein T, Bienvenu OJ, Hopkins RO. Focus on long-term cognitive, psychological and physical impairments after critical illness. Intensive Care Med. 2019;45(10):1468-8.

8. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Sadi F, Cooper AB, Guest CB, Mazier CD, Mehna S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS. Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2003;348(8):683-93.

9. Wright JC, Plenderleith L, Ridley SA. Long-term survival following intensive care: subgroup analysis and comparison with the general population. Anaesthesia. 2003;58(7):637-42.

10. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, Maclellan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. Crit Care. 2010;14(1):R6.

11. Rosa RG, Falavigna M, Robinson CC, Sanchez EC, Kochhann R, Schneider D, Sganzaer D, Dietrich C, Barbosa MG, de Souza D, Rech GS, Dos Santos RDR, da Silva AP, Santos MM, Dal Lago P, Sharshar T, Bozza FA, Teixeira C. Quality of Life After ICU Study Group Investigators and the BRICNet. Early and late mortality following discharge from the ICU: a multicenter prospective cohort study. Crit Care Med. 2020;48(1):64-72.

12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.

13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052-9.

14. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LPC, Veiga VC, Aveum Z, Dadami LP, Machado FR. Brazilian version of the EQ-5D-3L health state classification system and the EQ-VAS: results from a national survey. Health Qual Life Outcomes. 2016;14(1):91.

15. Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION I): a randomised clinical trial. Lancet. 2020;396(10256):959-67.

16. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Aveum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MV, Baldassarre FP, Costa EL, Moura RA, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Rigby C, Amendola CP, Roepke RM, Freitas DH, Forte DN, Freitas FG, Fernandes CC, Melro LM, Junior GF, Morais DC, Zung S, Machado FR, Zampieri FG, OLIVATO GB, Damiani LP, Moura RA, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Rigby C, Amendola CP, Roepke RM, Freitas DH, Forte DN, Freitas FG, Fernandes CC, Melro LM, Junior GF, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LC, COALITION COVID-19 Brazil I Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDiEx randomized clinical trial. JAMA. 2020;324(13):1307-16.

17. Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, Silva MV, Baldassarre FP, Costa EL, Moura RA, Honorato MO, Costa AN, Cavalcanti AB, Rosa RG, Aveum A, Veiga VC, Lopes RD, Damiani LP, Machado FR, Berwanger O, Azevedo LC, COALITION COVID-19 Brazil I Investigators. COVID-19-associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDiEx): study design and rationale for a randomized trial. Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32(3):354-62.

18. Farias DL, Prats J, Cavalcanti AB, Rosa RG, Machado FR, Berwanger O, et al. Rationale and design of the "Tocilizumab in patients with moderate to severe COVID-19: an open-label multicentre randomized controlled" trial (TOCIRBAS), Rev Bras Ter Intensiva. 2020;32(3):337-47.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Mai 22]. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/08/Diretriz-Covid-19-v4-07-05-20h50pm.pdf.

20. Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al.Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states: results from a saturation study. Med Decis Making. 2016;36(2):253-63.

21. Coretti S, Ruggeri M, McNamara P. The minimum clinically important difference for EQ-SD index: a critical review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014;14(2):221-33.

22. Santos RL, Virtuoso Jr JS. Reliability of the Brazilian version of the Scale of Instrumental Activities of Daily Living. Rev Bras Prom Saúde. 2008;21(4):290-6.

23. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):581-6.

24. Zigmund AS, Snith RF. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiact Scand. 1983;67(6):381-70.

25. Caiuby AV, Lacerda SS, Quintana MI, Tori S, Andreoli SB. [Cross-cultural adaptation of the Brazilian version of the Impact of Events Scale-Revised (IES-R)]. Cad Saúde Pública. 2012;28(3):597-603. Portuguese.

26. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009;42(2):377-81.

27. Restrepo MI, Faverio P, Anzueto A. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2013;26(2):151-8.

28. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2016. [cited 2020 May 22]. Available from: https://www.R-project.org/.

29. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução no 446, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, DF, 2012. [citado 2020 Mai 22]. Disponível em: https://www2012.transparencia.gov.br/brs/saudelegis/cns/2012/res446_12_12_2012.html.

30. ICH Harmonised Tripartite Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Guideline for good clinical practice, E6(R1). 2016. [cited 2021 Feb 5]. Available from: https://ichgcp.net/pct.