Protocolo de Tratamento Farmacológico da Infecção Aguda por SARS-CoV-2 (COVID-19)

1. PROPÓSITO

O presente protocolo pretende servir de suporte a decisões médicas relativas ao diagnóstico, monitorização e tratamento de doentes infectados com o vírus SARS-CoV-2, no Centro Hospitalar Universitário de São João. Estão excluídas do protocolo considerações sobre a população pediátrica.

O propósito deste documento é estabelecer critérios unificados de actuação por parte das equipas médicas nos diferentes serviços hospitalares, servindo de guia para a prática clínica, não pretendendo substituir o juízo e a experiência clínica tomadas para cada caso individual por parte do médico assistente.

A informação disponível baseia-se no maior grau de evidência apresentado à data, permitindo-se um maior grau de plasticidade no grau de recomendações face às necessidades de resposta exigidas pelo contexto de pandemia. A generalidade das intervenções propostas beneficiaria de contexto de ensaio clínico ou estudo observacional, de acordo com as directrizes **MEURI** (*Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions*), em estrita observância dos desejos do doente e das recomendações da Comissão de Ética para a Saúde.

É ainda objectivo deste protocolo constituir-se como uma ferramenta institucional para uniformizar procedimentos de monitorização activa de *outcomes* e garantir a necessária farmacovigilância.

Índice

1. PROPÓSITO 1

2. ENQUADRAMENTO 3

3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA 4

4. DIAGNÓSTICO 7

5. MONITORIZAÇÃO E TRATAMENTO 8

6. CRITÉRIOS DE ALTA E DE CURA 16

7. PROFILAXIA 17

8. NOTAS ADICIONAIS 18

9. SIGLAS E ACRÓNIMOS 19

10. ANEXOS 20

11. REFERÊNCIAS 21

2. ENQUADRAMENTO

Em Dezembro de 2019 surgiu na China um novo coronavírus, SARS-CoV-2, com capacidade de infectar o ser humano e de provocar um Síndrome Respiratório Agudo Severo (SARS) de modo semelhante a outros vírus precedentes, o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV, levando ao surgimento e classificação de uma nova entidade nosológica, a COVID-19. A rápida disseminação entre humanos e a inexistência de terapêutica específica levaram a que, rapidamente, se progredisse para um estado de pandemia (declarada pela OMS em 11 de Março de 2020), com casos documentados em quase todos os países do mundo.

Com sintomas típicos de febre, tosse, astenia, mialgias e rinorreia, cerca de 80% dos casos apresenta apenas sintomas ligeiros com possibilidade de tratamento em ambulatório com medidas de alívio sintomático e vigilância. Os restantes 20% terá necessidade de internamento hospitalar, um quarto destes em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

A combinação destes dois factores, facilidade da disseminação do vírus entre humanos e elevada necessidade de hospitalização, na ausência de uma terapêutica dirigida eficaz, resultarão numa sobrecarga crescente dos sistemas de saúde, com repercussões negativas na taxa de mortalidade global, muito à custa de doentes com comorbilidades (doença cardiovascular, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença neoplásica, etc.) e dos indivíduos mais idosos, identificados em estudos observacionais como os grupos de risco.

Do ponto de vista de saúde pública, as medidas de isolamento social e as alterações comportamentais individuais (uso de máscaras, lavagem das mãos e distanciamento social) parecem ser as medidas mais efectivas no controlo da propagação do vírus mas que, além da difícil aplicação, acarretam consequências sociais e económicas importantes.

Estas particularidades inerentes à pandemia SARS-CoV-2 tornam premente a necessidade de terapêutica eficaz dirigida.

O baixo nível de evidência da maioria da literatura disponível (ensaios *in vitro*, estudos de afinidade molecular e relatos esporádicos ou séries de casos) não consegue fornecer opções com elevado grau de recomendação, pelo que, a nível mundial, estão a ser realizados estudos com os agentes que se vislumbram como os mais promissores, nomeadamente fármacos antivíricos e imunomoduladores.[1-3]

3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

3.1. A apresentação da COVID-19 é heterogénea, desde casos assintomáticos até morte por ARDS.

3.2.1. Na maioria dos casos a doença apresenta bom prognóstico e cursa com febre, tosse, mialgias, fadiga ou dispneia, podendo estar ainda presentes cefaleia, diarreia, hemoptises, coriza, anosmia e disgeusia.[4]
3.2.2. Os casos mais graves podem apresentar complicações como pneumonia, síndrome respiratório agudo, arritmias, choque, lesão renal, lesão cardíaca aguda e lesão hepática secundária à infecção.[5]

3.3. Não estando esclarecida a totalidade dos mecanismos fisiopatológicos associados à infecção por SARS-CoV-2, estudos epidemiológicos têm descrito um carácter evolutivo por fenótipos decorrentes de **a)** infecção activa do vírus, e **b)** resposta auto-imune, tendo-se apresentado a seguinte divisão por fases pelo *Department of Internal Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School* [6]:

- **Estadio I** (vias aéreas superiores):
  - decorre da replicação vírica com efeito citopático directo e da activação de resposta imune inata;
  - caracterizado por estabilidade clínica com sintomas ligeiros (ex. tosse, febre, astenia, cefaleia, mialgias);
  - associado a linfopenia e a elevação dos D-Dímeros/ DHL.

  Neste estadio, a terapêutica antivírica tem probabilidade máxima de eficácia.

- **Estadio II** (pulmonar):
  - decorre da activação da resposta imune adaptativa que resulta em redução da virémia, mas inicia cascata inflamatória que pode causar lesão tecidular;
  - caracterizado por agravamento do quadro respiratório, condicionando insuficiência respiratória aguda;
  - associado a agravamento da linfopenia e elevação moderada da PCR e transaminases.

- **Estadio III** (hiper-inflamatório):
  - decorre de resposta imune desregulada, condicionando um "*cytokine storm syndrome*";
  - caracterizado por disfunção multi-orgânica fulminante, com frequente agravamento do envolvimento pulmonar;
  - síndrome tipo-hemofagocítico, potencialmente identificado através do *Score H*, onde uma pontuação > 169 é altamente sugestiva. (Anexo 1)

  Nesta fase as terapêuticas dos estadios I e II podem ser continuadas, mas terapêuticas imunomoduladoras podem ser úteis.

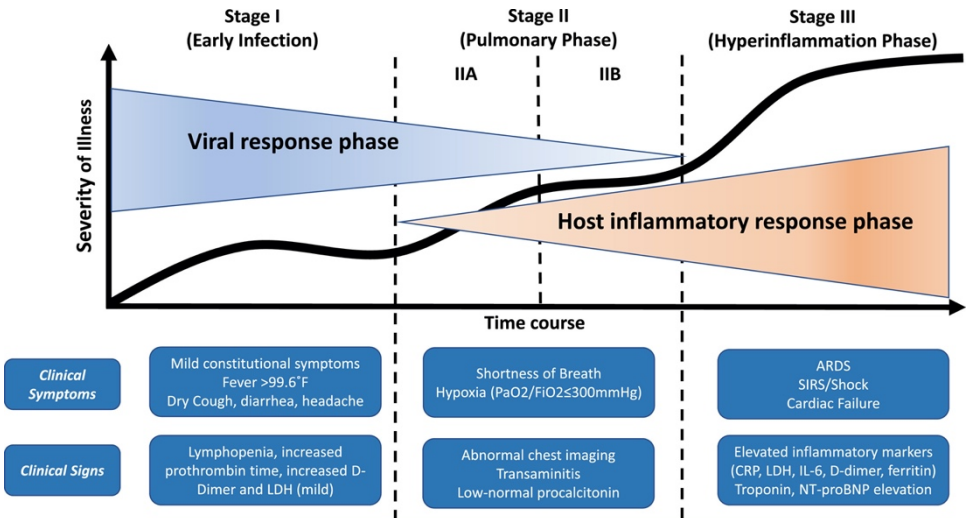


Figura 1 - Representação esquemática e classificação por estadios COVID-19 com características clínicas e laboratoriais, retirado de: Hasan K. Siddiqi MD, M., Mandeep R. Mehra MD, MSc, COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020.

3.4. Alguns grupos de pessoas apresentam particular susceptibilidade à doença e maior risco de prognóstico adverso. Entre os factores de risco mais relevantes encontram-se [7]:

- Idade superior a 65 anos;
- Qualquer uma das seguintes condições médicas:
  - Doenças cardiovasculares;
  - Doença pulmonar crónica, incluindo asma;
  - Diabetes com HbA1c > 7.5%
  - Doença renal em estadio terminal;
  - Doença hepática em estadio avançado;
  - Distúrbios sanguíneos (ex: doença falciforme)
  - Após transplante de órgão sólido sob terapêutica imunomoduladora;
  - Sob quimioterapia ou imunoterapia para doença oncológica;
  - Até 1 ano após transplante de células estaminais;
  - A fazer tratamento para doença do enxerto vs. hospedeiro;
  - Com infecção HIV com contagem de células CD4 < 200 cópias/mm^3.
- Qualquer um dos seguintes achados clínicos:
  - Saturação O2 < 94% em ar ambiente; < 90% se patologia pulmonar conhecida;
  - Necessidades de oxigénio suplementar;
  - Frequência respiratória > 24 ciclos por minuto.
- Achados laboratoriais:
  - D-Dímeros > 1 µg/mL

EVIDÊNCIA

Os dados referentes aos sintomas e grupos de risco derivam de estudos epidemiológicos, na sua maioria chineses, com elevado nível de evidência. Dados preliminares da população europeia parecem corroborar na sua maioria os primeiros estudos.

A classificação em estadios é uma proposta apresentada pelo *Department of Internal Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School,* projectado com base em dados epidemiológicos e estudos moleculares, que apresentam ainda muitas lacunas relativamente aos mecanismos fisiopatológicos definitivos.

O *Score H* ainda não foi validado nem adaptado para os casos de COVID-19.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. O diagnóstico de COVID-19 é efectuado através da presença de clínica compatível associada a detecção do vírus SARS-CoV-2 por biologia molecular (RT-PCR) em zaragatoa nasal e orofaríngea ou de secreções respiratórias baixas.

4.2. A TC de tórax nestes doentes detecta frequentemente padrão em vidro despolido bilateralmente e áreas de consolidação, podendo ser usado na avaliação da gravidade da doença. Estes achados na TC não são específicos do SARS-CoV-2, havendo outros agentes patogénicos que provocam alterações semelhantes, sendo o valor preditivo positivo elevado apenas quando a probabilidade pré-teste também o é.[8]

ENFERMARIA GERAL	UCI
▪ Hemograma ▪ Velocidade de sedimentação ▪ Creatinina/ ureia ▪ Sódio, potássio, magnésio e fosfato ▪ AST/ ALT/ FA/ GGT ▪ Bilirrubina total e directa ▪ Albumina e proteínas totais ▪ Proteína C reactiva ▪ Procalcitonina	▪ Hemograma ▪ Velocidade de sedimentação ▪ Creatinina/ ureia ▪ Sódio, potássio, magnésio e fosfato ▪ AST/ ALT/ FA/ GGT ▪ Bilirrubina total e directa ▪ Albumina e proteínas totais ▪ Proteína C reactiva ▪ Procalcitonina ▪ Hemoculturas, uroculturas, Influenza e antigenúrias ▪ D-Dímeros ▪ Provas de coagulação

Tabela 1- Estudo analítico a solicitar previamente ao internamento

5. MONITORIZAÇÃO E TRATAMENTO

5.1. Critérios de alocação dos doentes com COVID-19

Os doentes sem critérios de internamento (tabela 2) têm indicação para tratamento em ambulatório, devendo ficar em isolamento no domicílio, sendo acompanhados telefonicamente pela equipa da USF/ UCSP. Os doentes que devem ficar internados são depois estratificados, sendo alocados à enfermaria ou a UCI.

CRITÉRIOS DE INTERNAMENTO
▪ Ausência de condições de habitabilidade ou de exequibilidade do Isolamento, no domicílio; ▪ Presença de comorbilidades (DPOC, asma, insuficiência cardíaca, diabetes, doença hepática crónica, doença renal crónica, neoplasia maligna activa, imunossupressão); ▪ Febre alta (temperatura > 38.0°C) persistente com mais de 48-72h ou reaparecimento de febre após apirexia; ▪ Alteração do estado de consciência; ▪ Instabilidade hemodinâmica; ▪ Dispneia em repouso ou para pequenos esforços; ▪ Frequência respiratória ≥ 30cpm; ▪ Saturação periférica de 02 ≤ 94% (em ar ambiente), na ausência de outra causa; ▪ Hemoptises; ▪ Vómitos persistentes ou diarreia grave; ▪ Pneumonia com documentação radiológica; ▪ Trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, na ausência de outra causa.
Tabela 2- Critérios de internamento dos doentes com COVID-19, Norma 004/2020 da DGS

ADMISSÃO NA UCI	
Presença de ▪ 1 critério major ou ▪ 3 critérios minor	
Critérios Major	**Critérios Minor**
1. Choque séptico com necessidade de vasopressores; 2. Insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica invasiva.	1. Frequência respiratória > 30 com; 2. PaO2/FiO2 < 250; 3. Pneumonia com envolvimento multilobar; 4. Alteração do estado de consciência; 5. Ureia > 42 mg/ dL 6. Leucopenia < 4000/ mm^3 (na ausência de outra causa) 7. Trombocitopenia < 100000/ mm^3 (na ausência de outra causa) 8. Hipotermia < 36ºC 9. Hipotensão com necessidade de fluidoterapia intensiva
Tabela 3 - Critérios de admissão na UCI, Norma 004/2020 da DGS	

5.2. Ambulatório

Está preconizado que os doentes em ambulatório façam vigilância activa dos sintomas, nomeadamente de sinais de alarme. Para além disso, se se verificarem queixas álgicas ou febre, deve-lhes ser prescrito paracetamol ou um AINE, de acordo com esquema terapêutico próprio e habitual.

5.3. Enfermaria geral

Os doentes internados em enfermaria geral devem realizar:

1. Tratamento de suporte;
2. Terapêutica dirigida com hidroxicloroquina (de acordo com a DGS).

HIDROXICLOROQUINA	
Posologia	1º dia — 400 mg 12/ 12h oral 2 ao 5º dia — 200 mg 12/ 12h oral Em caso de evolução desfavorável —> ponderar prolongar tratamento até 10 dias Dose máxima 6.5 mg/ Kg/ dia
Contra-indicações e precauções	Contra-indicações absolutas: 1) Reacção alérgica à substância activa ou excipientes 2) QTc > 500 ms Contraindicações relativas: 3) Epilepsia 4) Miastenia gravis 5) Retinopatia/ maculopatia 6) Psoríase e porfiria cutânea Deve ser usado com precaução se: 7) Défice da glicose-6-fosfato desidrogenase 8) Doença hepática 9) Doença renal 10) Doença hematológica Interações farmacológicas: Deve ser usado com precaução com fármacos que prolonguem o intervalo QT (ex: macrólidos)

Efeitos adversos possíveis	**Cardíacos** Aumento do intervalo QT e alterações da morfologia da onda T, vasodilatação com hipotensão, arritmias, bloqueio de ramo e hipertensão pulmonar **Oculares e Otológicos** Retinopatia e ototoxicidade irreversíveis podem existir com doses diárias > 250 mg que possam levar a acumulação total de mais de 1g por Kg de peso. **Hematológicos** Pancitopenias. **Gastrintestinais** Intolerância gastrointestinal, alterações analíticas de função hepática. **Neurológicos** Neuromiopatia, ataxia, suicídio, alucinações. **Hipoglicemia** Doses elevadas administradas rapidamente podem levar a intoxicação aguda com consequências fatais. Neste caso a administração imediata de adrenalina e diazepam devem ser realizada para reversão do quadro.

Tabela 4- Características farmacológicas da hidroxicloroquina e posologia

EVIDÊNCIA

No contexto da pandemia COVID-19, um estudo relatou eficácia do uso de cloroquina em modelos celulares *in vitro*, alertando para o possível interesse deste fármaco no tratamento da infecção por SARS-CoV-2.[9] A OMS, os *Centers for Disease and Control and Prevention* dos EUA e o *National Health System* britânico não incluíram nas suas indicações de actuação na COVID-19 nenhum papel para os antipalúdicos de síntese em contexto de tratamento agudo ou profilático. Não obstante, face aos resultados *in vitro* [10-12] e aos relatos de sucesso clínico, algumas entidades admitiram já o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina no tratamento de doentes infectados com SARS-CoV-2, não só em contexto de UCI, mas também em contexto de pneumonias menos graves. Pela maior probabilidade de eficácia aliada a perfil de efeitos adversos mais favorável, a hidroxicloroquina deve ser preferida à cloroquina.

De notar que o efeito promissor da hidroxicloroquina enquanto antivírico contra outros tipos de coronavírus *in vitro* não se verificou na transposição para modelos humanos, sendo evidenciados até efeitos deletérios.

O ensaio clínico *"Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*", apresenta-se com um desenho de estudo problemático onde se incluem a ausência de randomização, ausência de grupo controlo com placebo, perdas importantes de *follow-up* no grupo de intervenção e *outcome* primário de natureza analítica; não obstante, parece evidenciar que os doentes em enfermaria a realizar tratamento com o fármaco têm uma eliminação vírica mais precoce.

Não apresentando assim evidência de eficácia clínica inequívoca, apesar de possuir mecanismo de acção antivírico *in vitro* e resultados preliminares favoráveis avançados por estudos em curso, é admissível o uso de hidroxicloroquina em enfermaria, idealmente em contexto de ensaio clínico ou estudo observacional.

5.4. Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Os doentes internados em UCI devem realizar:

1. Tratamento de suporte;
2. Terapêutica dirigida com hidroxicloroquina, de igual forma aos doentes internados em enfermaria geral.

Outros fármacos a considerar são:

- **Tocilizumab**

  Apenas para doentes em estadio III, em estado hiper-inflamatório, excluída infecção bacteriana activa e idealmente em contexto de ensaio clínico (considerando o uso *off-label*).

TOCILIZUMAB	
Critérios de administração	Terão de ser cumpridos os seguintes critérios na totalidade: ▪ Pneumonite com PaO2/FiO2 < 200 e necessidade de suporte vasopressor; ▪ PCR > 300 ▪ Ferritina > 700 ng/ ml ou *Score H* > 169 ▪ Ausência de evidência clínica ou microbiológica de infeção bacteriana, fúngica ou vírica para além da COVID-19 ▪ PCT < 0,5 ng/ ml ▪ Ausência de hipersensibilidade ao fármaco ou excipientes ▪ Ausência de plaquetas < 50 000/ µl ou leucócitos < 2000/ µl de causa não relacionada com o síndrome hemofagocítico
Posologia	8 mg/ kg de peso corporal (dose máxima de 800 mg) dose única por via intravenosa, perfusão lenta Repetir após 12 horas se resposta incompleta (num máximo de duas doses)
Tabela 5 – Tocilizumab - Posologia e critérios de administração	

- **Remdesivir**

Apenas COVID-19 em estadio II/ III, com insuficiência respiratória, idealmente integrado em protocolo de ensaio clínico, ou nessa impossibilidade, em uso compassivo.

REMDESIVIR	
Critérios de administração	Terão de ser cumpridos os seguintes critérios na totalidade: ▪ Pneumonite com PaO2/FiO2 <300 ou Saturação O_2 ≤ 94% em ar ambiente ▪ Menos de 12 dias de doença ▪ Depuração de creatinina > 30 mL/ min ▪ Ausência de suporte renal ▪ Ausência de doença hepática com *score* Child-Pugh C
Posologia	1º dia — 200 mg via intravenosa 2º ao 10º dia — 100 mg/ dia por via intravenosa
Tabela 6 - Remdesivir - Posologia e critérios de administração	

- **Corticoterapia**

Em regra CONTRA-INDICADA, podendo ser admissível em estadio II/III, sem evidência de infecção bacteriana ou vírica persistente.

CORTICOTERAPIA	
Critérios de administração	CONSIDERAR SE presença de todos os critérios: ▪ ARDS grave não responsiva; ▪ Ausência de evidência clínica ou microbiológica de infecção bacteriana; ▪ PCT < 0.5 ng/ml (se disponível); ▪ PCR SARS-CoV-2 em aspirado endotraqueal negativa.
Posologia	1 a 5 dias de metilprednisolona 0.5 a 1 mg/ Kg/ dia (ou equivalente)

Tabela 7 – Corticoterapia - Posologia e critérios de administração

EVIDÊNCIA

Remdesivir

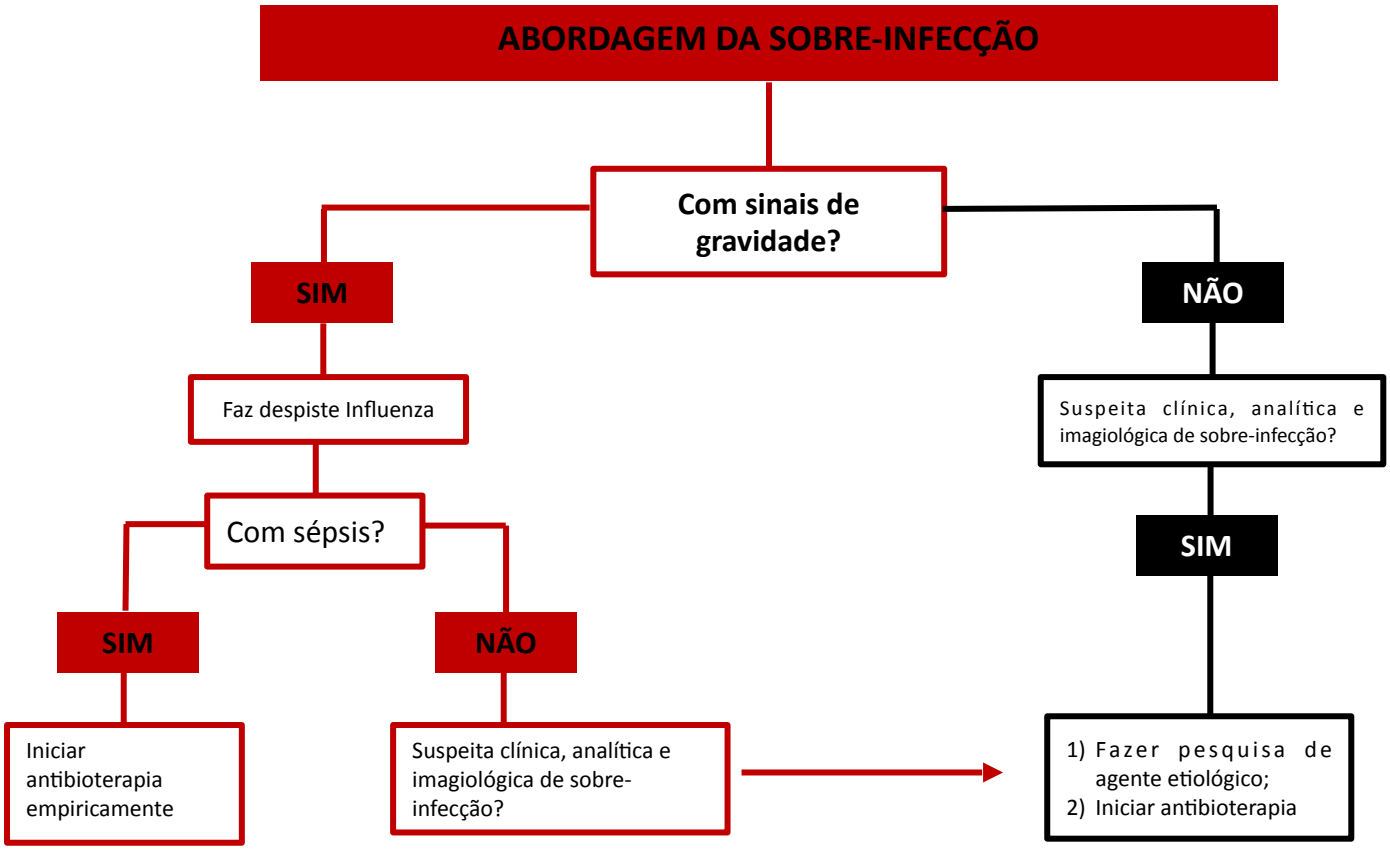
O remdesivir é um novo análogo nucleotídico com actividade contra o SARS-CoV-2 *in vitro* e contra coronavírus relacionados (incluindo SARS e MERS-CoV), tendo nestes últimos demonstrado actividade também em modelos animais.[9, 18] A primeira utilização clínica *off-labe*l de remdesivir na COVID-19 foi descrita num relato de caso de um dos primeiros doentes nos EUA.[19] Vários estudos randomizados estão em curso para avaliar a eficácia clínica do remdesivir na COVID-19 moderada ou grave.[20] Até que sejam reportados os seus resultados, a sua eficácia clínica permanece por caracterizar.[21, 22]

Tocilizumab

Em relação ao tocilizumab, na literatura constam apenas especulações de base teórica em relação à utilidade nas formas graves de COVID-19 (prevenção/ tratamento da "tempestade citocínica" que caracteriza o estadio III).[23] Existem múltiplos estudos em fase de recrutamento em que doentes que cumpram os critérios podem ser incluídos. Pela possibilidade de utilização do fármaco e pela forte possibilidade de eficácia extrapolada pelos ensaios *in vitro*, é admissível a utilização de tocilizumab de acordo com as condições especiais supracitadas. [24, 25]

5.5. Critérios de sobre-infecção e abordagem

5.5.1. A suspeita de sobre-infecção bacteriana deve ser colocada quando existe clínica concordante, e presença de critérios analíticos e imagiológicos que não respeitam o padrão de infecção por SARS-CoV-2, devendo fazer-se pesquisa de agentes etiológicos. Em caso de sobre-infecção bacteriana, adoptar o esquema constante abaixo, de acordo com o local onde decorre o internamento:



5.5.2. TODOS os doentes com suspeita de sépsis devem iniciar antibioterapia empírica.

Local de Tratamento	Antibioterapia	Alternativa
Ambulatório	▪ Amoxicilina 1g q8/8h oral	▪ Claritromicina 500mg 12/12h oral
Enfermaria	▪ Amoxicilina 1g q8/8h oral	▪ Ampicilina 2g q6h IV + Azitromicina 500mg q24 oral/IV
UCI	▪ Amoxicilina/Clavulanato IV 1000/200mg q8h + Azitromicina IV 500mg q24h	▪ Ceftriaxone 1g q24h IV + Azitromicina IV 500mg q24h

Tabela 5 – Proposta terapêutica de tratamento de sobre-infecção por agente bacteriano (protocolo de pneumonia criado pelo SDI — CHUSJ)

5.5.3. Deve ser considerado rastreio de Influenza nos doentes internados em enfermaria e sempre realizado naqueles com critérios de gravidade. Em caso positivo, deve ser adoptado esquema terapêutico com oseltamivir.

EVIDÊNCIA
Em estudos descritivos oriundos da China, há relatos de diversos doentes infectados com SARS-CoV-2 e sobre-infecção, na maioria dos casos com outros tipos de vírus respiratórios, sem que houvesse agravamento concomitante da clínica e sem alterações analíticas ou imagiológicas que permitissem distingui-los. Dados preliminares dos EUA parecem sugerir uma maior percentagem de indivíduos com casos de sobre-infecção vírica do que inicialmente previsto pelo modelo chinês.
A OMS recomenda a integração de terapêutica antibacteriana empírica de largo espectro nos pacientes com suspeita de sépsis. A escolha de antibiótico deve ser regida pelo contexto epidemiológico, pelas resistências locais e recomendações institucionais. Da igual modo a OMS pondera o uso de inibidores da neuroaminidase em **a)** profilaxia de doentes de alto risco, e **b)** tratamento de doentes com influenza.[17, 19, 28]

5.6. Cuidados Paliativos

Mesmo aos doentes nos quais a equipa médica assistente se pronuncie contra uma escalada terapêutica, devem ser providenciadas estratégias de alívio do sofrimento. Nos últimos dias de vida é importante suspender fármacos que já não sejam globalmente necessários (terapêutica fútil), mantendo a medicação que se destina a alívio sintomático. Na tabela seguinte estão explanadas propostas com esse objectivo.

GERAL	Objectivo: ▪ Conforto - controlo de sintomas em final de vida ▪ Evitar entradas desnecessárias nos quartos, preferindo assim medicação em infusão continua, através de bombas infusoras ou DIB.		
DISPNEIA TOSSE	**Morfina**	▪ Dose inicial: 1 mg IV (em 10 mL de SF) ou 2.5 mg SC a cada 4H. ▪ Se 1as duas doses toleradas e eficazes, inicia perfusão: 15 mg/SC/ 24h (em 50 mL de SF). ▪ A dose deve ser ajustada consoante necessidade. ▪ Dispneia grave ou intensa com necessidade de mais de 30 mg/ 24h: administrar a cada 4H e ajustar doses consoante resposta e efeitos adversos. ▪ Dose de SOS: administrar quantidade correspondente a 10% da dose total em 24H ou, nos doentes a fazer administrações a cada 4H, fazer uma toma extra.	Vigiar neurotoxicidade: alucinações, sedação intensa, mioclonias, confusão. Caso ocorram: reduzir dose de morfina em 50% e hidratação, se tolerar
BRONCORREIA	▪ Butilescopolamina: 20 mg SC ou IV a cada 6-8 horas ou perfusão continua - dose máxima: 180 mg/ dia. 2ª linha: Atropina, colírio – 3 gotas cada 6-8h, sublingual **EVITAR** ASPIRAÇÃO DE SECREÇÕES, POR POTENCIAR A HIPER-SECREÇÃO		

FEBRE	▪ Paracetamol – 1g a cada 6 a 8H Alternativas: Metamizole 2 g/100 mL SF, IV ou Diclofenac SC, de 12/12H
ALUCINAÇÕES OU DELÍRIOS	▪ Haloperidol 1-2 mg (IV ou SC) cada 8/8h, ou até cada 2/2h (dose máxima 20 mg) ▪ Olanzapina 2.5 mg PO cada 24 horas antes de deitar, ou até cada 2/2h (dose máxima 20 mg)
INSÓNIA OU AGITAÇÃO	▪ Quetiapina 25 mg PO antes de deitar, podendo repetir mais 2 doses de 25mg durante a noite (dose máxima 600 mg) • Levomepromazina 6 mg (PO, SC ou IV) antes de deitar, podendo repetir até 2 vezes a dose durante a noite (Dose máxima 300 mg)

Tabela 6 - Abordagem por sintoma ao doente paliativo Infectado por SARS-CoV-2 adaptado de GUIAS SINTÉTICOS DE APOIO E CONTROLO SINTOMÁTICO EM SITUAÇÕES DE COVID 19, traduzidas e revistas pela Associação Portuguesa de Cuidados Paliativos

5.7. Monitorização da resposta ao tratamento

A UFC sugere que a monitorização da resposta aos tratamentos experimentais seja feita com base na seguinte tabela, adaptada de um estudo com desenho e qualidade razoáveis, e como tal recomendada pela OMS.[27]

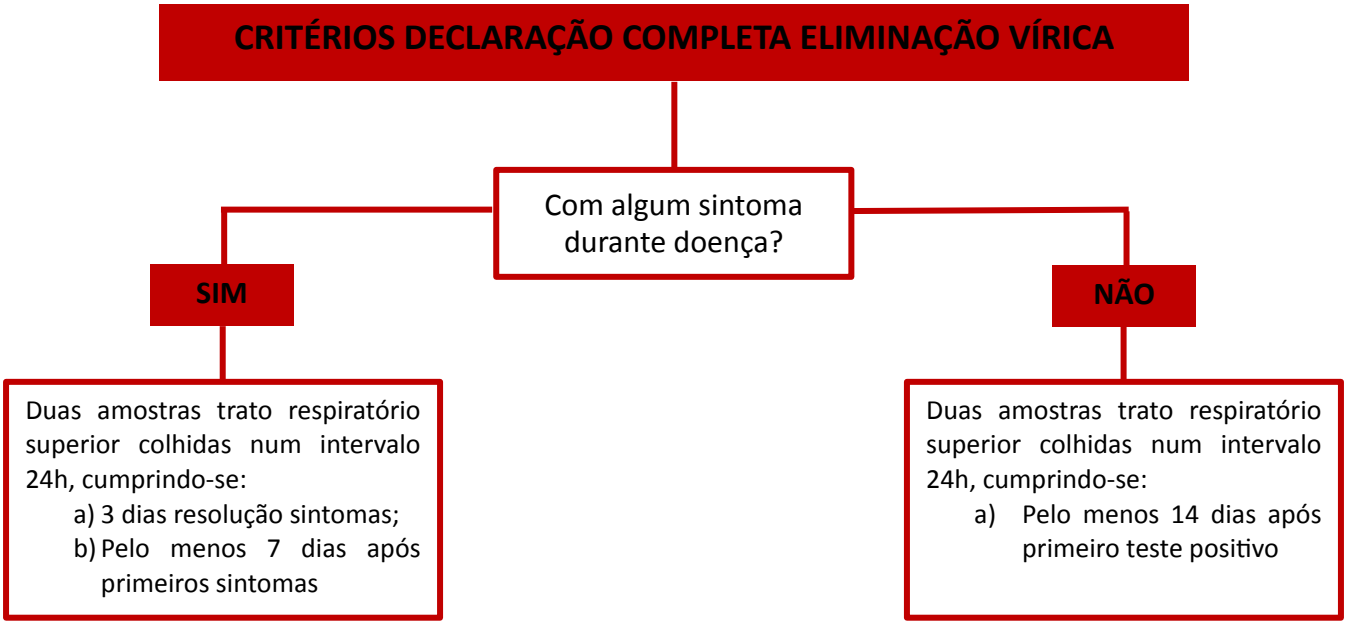
SCORE	DESCRIÇÃO
1	Doente não hospitalizado, com retoma das actividades da vida diária
2	Doente não hospitalizado, mas incapaz de retomar as actividades da vida diária
3	Doente hospitalizado, sem necessidade de oxigénio suplementar
4	Doente hospitalizado, necessitando de oxigénio suplementar
5	Doente hospitalizado, necessitando de oxigenoterapia nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou ambas
6	Doente hospitalizado, exigindo ECMO, ventilação mecânica invasiva ou ambos
7	Morte

Tabela 7 - Escala ordinal de sete categorias para monitorização da evolução clínica

O *outcome* primário sugerido é o tempo para melhoria em dois pontos na escala ordinal de sete categorias (tabela 7) ou o tempo para alta hospitalar (o que ocorrer primeiro).

6. CRITÉRIOS DE ALTA E DE CURA

6.1. Os critérios necessários para declaração completa de eliminação vírica são os explicitados no seguinte esquema:



6.2. Os critérios para alta precoce exigem a presença dos seguintes factores:

- Evolução clínica favorável;
- Apirexia sustentada há pelo menos 2 dias;
- Ausência de agravamento imagiológico;
- Possibilidade de cumprimento das condições de isolamento no domicílio.

6.2.1. Para cumprimento das condições de isolamento no domicílio é necessário:

- Contacto telefónico facilmente acessível;
- Termómetro;
- Quarto separado ou cama individual para o doente (se não disponível, o doente deve usar máscara cirúrgica);
- Acesso a casa de banho individual, se possível;
- Água e sabão para higiene das mãos e produtos de limpeza doméstica;
- Presença de cuidador, formal ou informal, de acordo com a situação clínica;
- Não partilhar residência com pessoas imunodeprimidas ou grávidas.

EVIDÊNCIA

Pode-se obter testes positivos 2 dias previamente ao início dos sintomas e até 7 a 12 dias após resolução de casos moderados e até 2 semanas em casos graves, segundo relatórios da OMS que avaliaram o contexto epidemiológico na China. A possibilidade de transmissão, pela persistência do vírus na nasofaringe após resolução sintomática, levou a que medidas preventivas como a exigência de testes espaçados no tempo façam parte das recomendações sustentadas pelo ECDC e pela DGS.

Na ausência de testes serológicos aprovados, a colheita nasofaríngea e de fluidos do trato respiratório superior continua a ser o melhor método de documentação de negativização da carga vírica.[29, 30]

7. PROFILAXIA

Não se recomenda qualquer tipo de tratamento farmacológico profilático para a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, quer em regime de pré- ou de pós-exposição.

EVIDÊNCIA

À data não há estudos com grau de evidência adequado que suportem o uso de qualquer tipo de quimioprofilaxia em contexto de pré- ou pós-exposição ao vírus SARS-CoV-2.

Modelos *in vitro* relatam a possível eficácia de alguns fármacos, entre eles a cloroquina e a hidroxicloroquina, numa fase precoce da replicação vírica, colocando a hipótese do seu interesse enquanto terapêutica profilática.[9, 31] Esta premissa fez com que diversos ensaios clínicos randomizados fossem desenhados para testar tal hipótese, todos ainda em curso e sem divulgação de qualquer tipo de informação, tendo inclusive motivado autoridades de saúde, como o *Indian Council for Medical Research*, a antecipar directrizes para o uso profiláctico destes fármacos.[7, 32, 33]

Pelo exposto, a presença única de estudos *in vitro* e farmacodinâmicos (de actividade molecular) não são suficientes para recomendar o uso de qualquer tipo de agente farmacológico em regime de profilaxia.

8. NOTAS ADICIONAIS

8.1. Não existe evidência científica que o uso de ibuprofeno previamente ou durante a infecção por SARS-CoV-2 agrave ou altere o curso clínico da doença pelo que o seu uso, se necessário, não deve ser protelado, salvaguardadas eventuais contra-indicações de outra ordem.

8.2. Pelo mesmo motivo, não se pode recomendar a interrupção de IECA ou ARA em doentes a fazer tratamento crónico para o tratamento da hipertensão arterial, nem tão pouco sustentar o início de terapêutica com aqueles fármacos com o propósito único de prevenir a infecção ou limitar a sua progressão.

EVIDÊNCIA

Relativamente ao uso de ibuprofeno e o agravamento da infecção por SARS-CoV-2 existe uma hipótese puramente baseada em mecanismos fisiopatológicos, sem tradução sequer em estudos *in vitro*. Quer o INFARMED, quer a EMA, já manifestaram em público que assegurarão vigilância apertada sobre tal hipótese e reiteraram que não existe, de momento, qualquer tipo de evidência a suportar esta afirmação.[34-36]

A Sociedade Portuguesa de Cardiologia, num parecer extenso e ponderado com revisão de literatura, afirma que *"se bem que não se possa excluir a existência de relação entre HTA e aumento da morbilidade e mortalidade nos doentes chineses infetados pelo coronavírus, o facto de, nos estudos epidemiológicos, a análise dos resultados não ter sido ajustada aos vários confundidores, suscita dúvidas legítimas; a possibilidade desta relação ser mediada pelo tratamento com IECA e ARA II não é actualmente sustentável",* acrescentando que, à data da evidência disponível, a descompensação clínica dos valores da pressão arterial seria um factor mais preponderante no mau prognóstico da doença que o uso dos fármacos supracitados. [37]

9. SIGLAS E ACRÓNIMOS

AINE — Anti-inflamatório não esteróide
ARA II — Antagonista dos receptores da angiotensina II
CHUSJ — Centro Hospitalar Universitário de São João
DGS — Direcção-Geral da Saúde
ECDC — European Center for Disease Control
EMA — European Medicines Agency
IECA — Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
INFARMED — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
OMS — Organização Mundial de Saúde
SDI — Serviço de Doenças Infecciosas do CHUSJ
SMI — Serviço de Medicina Intensiva do CHUSJ
UCI — Unidade de Cuidados Intensivos
UFC — Unidade de Farmacologia Clínica do CHUSJ
USF — Unidade de Saúde Familiar
UCSP — Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

A elaboração, revisão e actualização do presente protocolo está a cargo da Unidade de Farmacologia Clínica (UFC) do Centro Hospitalar Universitário de São João em colaboração com o Serviço de Doenças Infecciosas (SDI) e o Serviço de Medicina Intensiva (SMI).

10. ANEXOS

Anexo 1. *Score H*, probabilidade de Síndrome de Linfohistiocitose Hemofagocítica Secundária

	Number of points
Temperature	
<38·4°C	0
38·4–39·4°C	33
>39·4°C	49
Organomegaly	
None	0
Hepatomegaly or splenomegaly	23
Hepatomegaly and splenomegaly	38
Number of cytopenias*	
One lineage	0
Two lineages	24
Three lineages	34
Triglycerides (mmol/L)	
<1·5 mmol/L	0
1·5–4·0 mmol/L	44
>4·0 mmol/L	64
Fibrinogen (g/L)	
>2·5 g/L	0
≤2·5 g/L	30
Ferritin ng/ml	
<2000 ng/ml	0
2000–6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	50
Serum aspartate aminotransferase	
<30 IU/L	0
≥30 IU/L	19
Haemophagocytosis on bone marrow aspirate	
No	0
Yes	35
Known immunosuppression†	
No	0
Yes	18

11. REFERÊNCIAS

1. Chatterjee, P., et al., The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence. Indian J Med Res, 2020.
2. Zhai, P., et al., The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. Int J Antimicrob Agents, 2020: p. 105955.
3. Lu, R., et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet, 2020. 395(10224): p. 565-574.
4. Adhikari, S.P., et al., Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. Infect Dis Poverty, 2020. 9(1): p. 29.
5. Guo, Y.R., et al., The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res, 2020. 7(1): p. 11.
6. Hasan K. Siddiqi MD, M., Mandeep R. Mehra MD, MSc, COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020.
7. Paul G. Auwaerter, M., MD; Edina Avdic, PharmD., MBA; Robin Avery, MD; Richard, et al. JHMI Clinical Guidance for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19. 2020 [cited 2020 4 abril]; Available from: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub?cmd=repview&type=479-1112&name=3_538747_PDF.
8. Hope, M.D., et al., *A role for CT in COVID-19? What data really tell us so far.* Lancet, 2020.
9. Wang, M., et al., *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.* Cell Res, 2020. **30**(3): p. 269-271.
10. Vincent, M.J., et al., *Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.* Virol J, 2005. **2**: p. 69.
11. Kono, M., et al., *Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK.* Antiviral Res, 2008. **77**(2): p. 150-2.
12. Barnard, D.L., et al., *Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice.* Antivir Chem Chemother, 2006. **17**(5): p. 275-84.
13. Park, S.Y., et al., *Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.* J Hosp Infect, 2019. **101**(1): p. 42-46.
14. Young, B.E., et al., *Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.* Jama, 2020.
15. Roques, P., et al., *Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection.* Viruses, 2018. **10**(5).
16. Guastalegname, M. and A. Vallone, *Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?* Clin Infect Dis, 2020.
17. Organization, W.H., *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected.* . 2020.
18. Sheahan, T.P., et al., *Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.* Sci Transl Med, 2017. **9**(396).

19. Holshue, M.L., et al., *First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.* N Engl J Med, 2020. **382**(10): p. 929-936.
20. Gilead, *Gilead Sciences Statement on the Company's Ongoing Response to the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)*. 2020.
21. de Wit, E., et al., *Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2020. **117**(12): p. 6771-6776.
22. Organization, W.H., *Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection*. 2020, World Health Organization.
23. Keyaerts, E., et al., *In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine.* Biochem Biophys Res Commun, 2004. **323**(1): p. 264-8.
24. Mehta, P., et al., *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.* Lancet, 2020. **395**(10229): p. 1033-1034.
25. Xu, K., et al., *[Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience].* Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2020. **49**(1): p. 0.
26. Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.* JAMA Intern Med, 2020.
27. Cao, B., et al., *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.* N Engl J Med, 2020.
28. Wu, X., et al., *Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China.* Emerg Infect Dis, 2020. **26**(6).
29. Prevention, E.-E.C.f.D.C.a., *Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases – When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation?* . 2020.
30. Saúde, D.G., *COVID 19 - Diagnóstico laboratorial*, D.G.d. Saúde, Editor. 2020.
31. Yao, X., et al., *In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).* Clin Infect Dis, 2020.
32. Research, I.C.o.M. *Advysory on the use of Hydrixychloroquine for prophylaxys for SARS-CoV-2 Infection*. 2020 [cited 2020 4 abril]; Available from: https://www.mohfw.gov.inpdfAdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf.
33. Pagliano, P., et al., *Is Hydroxychloroquine a possible post-exposure prophylaxis drug to limit the transmission to health care workers exposed to COVID19?* Clin Infect Dis, 2020.
34. Agency, E.M., *EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19*. 2020.
35. Fang, L., G. Karakiulakis, and M. Roth, *Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?* Lancet Respir Med, 2020. **8**(4): p. e21.
36. Day, M., *Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.* Bmj, 2020. **368**: p. m1168.
37. Cardiologia, S.P., *Fundamentação Científica da Posição da Sociedade Portuguesa de Cardiologia sobre a utilização de IECA e ARA II no contexto da pandemia do COVID-19,* 2020.