

Protocolo Intra-Hospitalar para Abordagem da Doença COVID-19 no Adulto

Intrahospital Protocol for the Management of COVID-19 Disease in Adults



Ivo BARREIRO^{1,2}, Marta MATOS³, Miguel de OLIVEIRA⁴, Diogo GUERRA⁵, Tomás FONSECA³, Miguel ABREU⁵, Sara MORAIS⁴, Gustavo BARBOSA¹✉
Acta Med Port 2022 Jul-Aug;35(7-8):593-603 • <https://doi.org/10.20344/amp.18236>

RESUMO

A pandemia de COVID-19 é, atualmente, responsável por mais de 526 milhões de infeções e mais de 6,3 milhões de mortes. Como nova doença, é extenso o número de publicações sobre o tema, motivando uma considerável heterogeneidade na sua abordagem. Apesar de existirem terapêuticas com benefício comprovado, continuam a ser propostas novas intervenções e estratégias, algumas das quais carecendo ainda de suporte científico, dificultando assim uma abordagem uniforme e consensual. Este documento tem como objetivo uniformizar, baseando-se na melhor e mais atualizada evidência científica disponível, a prestação de cuidados aos doentes adultos com COVID-19 moderada a crítica, desde o serviço de urgência até à hospitalização, quer em enfermarias gerais, quer em enfermarias de cuidados intensivos de nível 2 e 3. Este protocolo apresenta recomendações para a estratificação da doença COVID-19, critérios de hospitalização, meios complementares de diagnóstico adequados à admissão e durante a hospitalização, medidas terapêuticas gerais e terapêutica farmacológica dirigida, gestão de complicações como pneumonia organizativa e sobreinfeção bacteriana, trombotoprofilaxia, considerações especiais na gravidez e amamentação, e possíveis opções terapêuticas futuras.

Palavras-chave: COVID-19/complicações; COVID-19/tratamento; Hospitalização; Protocolos Clínicos

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is currently responsible for over 526 million infections and over 6.3 million deaths. As a new disease, the number of papers on the subject is extensive, motivating considerable heterogeneity in its approach. Despite some medicines having sound evidence of benefit, new interventions and strategies continue to be proposed, and some still lack scientific evidence, which hinders a uniform and consensual approach. This article aims to standardize healthcare to adult patients with moderate-to-critical COVID-19, from the emergency department to hospitalization, either in a general ward or in level 2 or level 3 intensive care units, based on the best and most updated scientific evidence available. This protocol presents recommendations for the stratification of adult patients with COVID-19 disease, adequate workup at admission and during hospitalization, inpatient treatment criteria, general treatment measures, pharmacological treatment, management of complications such as organizing pneumonia and bacterial superinfection, thromboprophylaxis, special considerations on pregnancy and breastfeeding and possible future therapies.

Keywords: Clinical Protocols; COVID-19/diagnosis; COVID-19/therapy; Hospitalization

INTRODUÇÃO

A COVID-19, acrónimo de *coronavirus disease* 2019, é uma doença causada por um novo coronavírus denominado *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). As infeções originadas por este vírus cursam desde doença totalmente assintomática até pneumonia bilateral grave com síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) e insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório mecânico.

A 11 de março de 2020, a COVID-19 foi classificada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Até à data de redação deste documento, estão descritos mais de 526 milhões de casos e mais de seis milhões de mortes.¹

Como resposta a esta pandemia, assistimos a uma produção massiva de pesquisa científica sem precedentes, direcionada sobretudo para a abordagem da doença e a determinação de tratamento dirigido com impacto significativo

na mortalidade. Apesar de já existirem opções terapêuticas com benefício comprovado em ensaios randomizados, continuam a ser propostas alternativas – novas classes farmacológicas, posologias ou esquemas terapêuticos – que carecem ainda de suporte científico, dificultando uma abordagem uniforme e consensual a nível mundial.

Este documento foi redigido com base na evidência científica disponível mais atualizada, no intuito de melhorar a prestação de cuidados aos doentes adultos, desde a sua abordagem inicial até ao internamento a nível hospitalar, quer em enfermarias gerais, quer em enfermarias de medicina intensiva de níveis 2 e 3.

Apesar do contexto inicial intra-hospitalar, este documento pode aplicar-se a qualquer hospital que preste cuidados ao doente com COVID-19 e as recomendações aqui apresentadas poderão ser adaptadas às realidades de outros hospitais.

1. Serviço de Cuidados Intensivos. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna. Hospital Distrital da Figueira da Foz. Figueira da Foz. Portugal.

3. Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

4. Unidade de Trombose e Hemostase. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

5. Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Gustavo Barbosa. gustavomendesbarbosa@gmail.com

Recebido/Received: 09/03/2022 - **Aceite/Accepted:** 16/05/2022 - **Publicado/Published:** 01/07/2022

Copyright © Ordem dos Médicos 2022



A evidência estudada é relativa à população adulta com infecção por COVID-19, pelo que a informação e as recomendações contidas neste documento são aplicáveis apenas a esta população e não deverão ser extrapoladas para a população pediátrica, dadas as particularidades desse grupo etário.

MATERIAL E MÉTODOS

Este protocolo foi redigido após revisão da literatura publicada na PubMed, sendo excluídos os estudos não disponíveis em inglês ou português. Foram também consultados os resumos de características do medicamento de todos os fármacos referidos, bem como os alertas e recomendações da Agência Europeia do Medicamento (EMA).

O protocolo divide-se em recomendações para o diagnóstico e estratificação do doente COVID-19; medidas gerais em doente hospitalizado por COVID-19; tratamento dirigido à COVID-19, incluindo nesta secção recomendações específicas para corticoterapia (quer na doença COVID-19 aguda, quer na pneumonia organizativa secundária à COVID-19), anacinra, tocilizumab, remdesivir e tromboprolaxia; abordagem do doente com suspeita de sobreinfecção bacteriana; considerações especiais na gravidez e amamentação; e futuras modalidades terapêuticas.

A versão integral deste documento pode ser consultada no Apêndice 1 (Apêndice 1: https://www.actamedica-portuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/18236/Appendice_01.pdf).

Protocolo de atuação em doentes hospitalizados por COVID-19

A Fig. 1 sistematiza, em fluxograma, todas as recomendações presentes neste protocolo, para uma fácil interpretação e consulta em qualquer contexto clínico.

Diagnóstico e estratificação da doença COVID-19

A abordagem inicial de qualquer adulto com suspeita de infecção por SARS-CoV-2 deve seguir as orientações da Norma nº 004/2020 da Direção Geral de Saúde.²

Após confirmação da infecção, deverá proceder-se à estratificação de gravidade da doença conforme os critérios de gravidade de apresentação clínica, tendo igualmente em conta os fatores de risco para progressão de doença grave (Tabela 1).

A indicação para hospitalização deve basear-se na apresentação clínica e fatores de risco:

- Todos os doentes com doença ligeira ou assintomática deverão realizar isolamento no domicílio – e rapidamente reavaliados presencialmente em serviço de urgência caso haja qualquer sinal de agravamento clínico;
- Ponderar hospitalização em doentes com doença moderada, especialmente perante a existência de múltiplos fatores de risco, saturação periférica em ar ambiente entre 92% e 94% ou pneumonia radiologicamente comprovada;
- Todos os doentes com doença grave devem ser

hospitalizados – doentes com múltiplos fatores de risco ou necessidade de suporte de órgão deverão ser sinalizados/admitidos precocemente em unidades de nível 2 ou 3;

- Todos os doentes com doença crítica devem ser hospitalizados em unidades de nível 3.

Nos doentes com critérios de hospitalização recomenda-se a realização dos exames complementares explicitados na Tabela 2. Estes exames permitem monitorizar a evolução da doença, constituindo marcadores independentes de gravidade ou de prognóstico, avaliando a indicação para tratamento ou despistando complicações ou comorbilidades potencialmente tratáveis.³

Os doentes com doença grave ou crítica devem realizar angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) torácica para despiste de tromboembolia pulmonar e estratificação imagiológica da doença. Esta deverá ser feita antes da admissão nas unidades de nível 2 e 3.

Medidas gerais em doente hospitalizado por COVID-19

Devem, conforme avaliação clínica individualizada, ser realizadas as seguintes medidas gerais de suporte:

- Tratamento sintomático, de suporte e das comorbilidades e doenças crónicas descompensadas;
- Oxigenoterapia suplementar para SpO₂ alvo entre 92% e 96%, administrada de forma convencional; em alto fluxo por cânula nasal; por sistemas de administração por pressão positiva no final da expiração; ou pressão positiva expiratória na via aérea com válvula de resistência calibrada;
- Terapêutica por via inalatória, sem nebulização;
- Suporte ventilatório precoce, nos casos selecionados, com falência da oxigenoterapia;
- Suporte vital por oxigenação por membrana extracorporal em casos selecionados de insuficiência respiratória aguda grave refratária a suporte ventilatório otimizado.

Os doentes devem realizar estudo analítico seriado regularmente, caso a situação clínica o justifique, com:

- Hemograma com leucograma;
- Creatinina, ureia e ionograma completo;
- ALT; AST; FA e GGT;
- Bilirrubina total, direta e indireta;
- Troponina T e mioglobina, se alteradas à admissão;
- PCR;
- Ferritina;
- Fibrinogénio, D-dímeros;
- Gasometria arterial.

Em caso de agravamento clínico ou ausência de qualquer resposta favorável ao tratamento após sete dias de terapêutica, as seguintes três medidas devem ser realizadas:

- Sinalização para admissão em unidade de cuidados intensivos de nível 2 - 3, se aplicável;
- Repetição de controlo imagiológico com angio-TC tórax, para exclusão de tromboembolia pulmonar e/ou evolução para pneumonia organizativa;
- Exclusão de qualquer outra patologia que possa

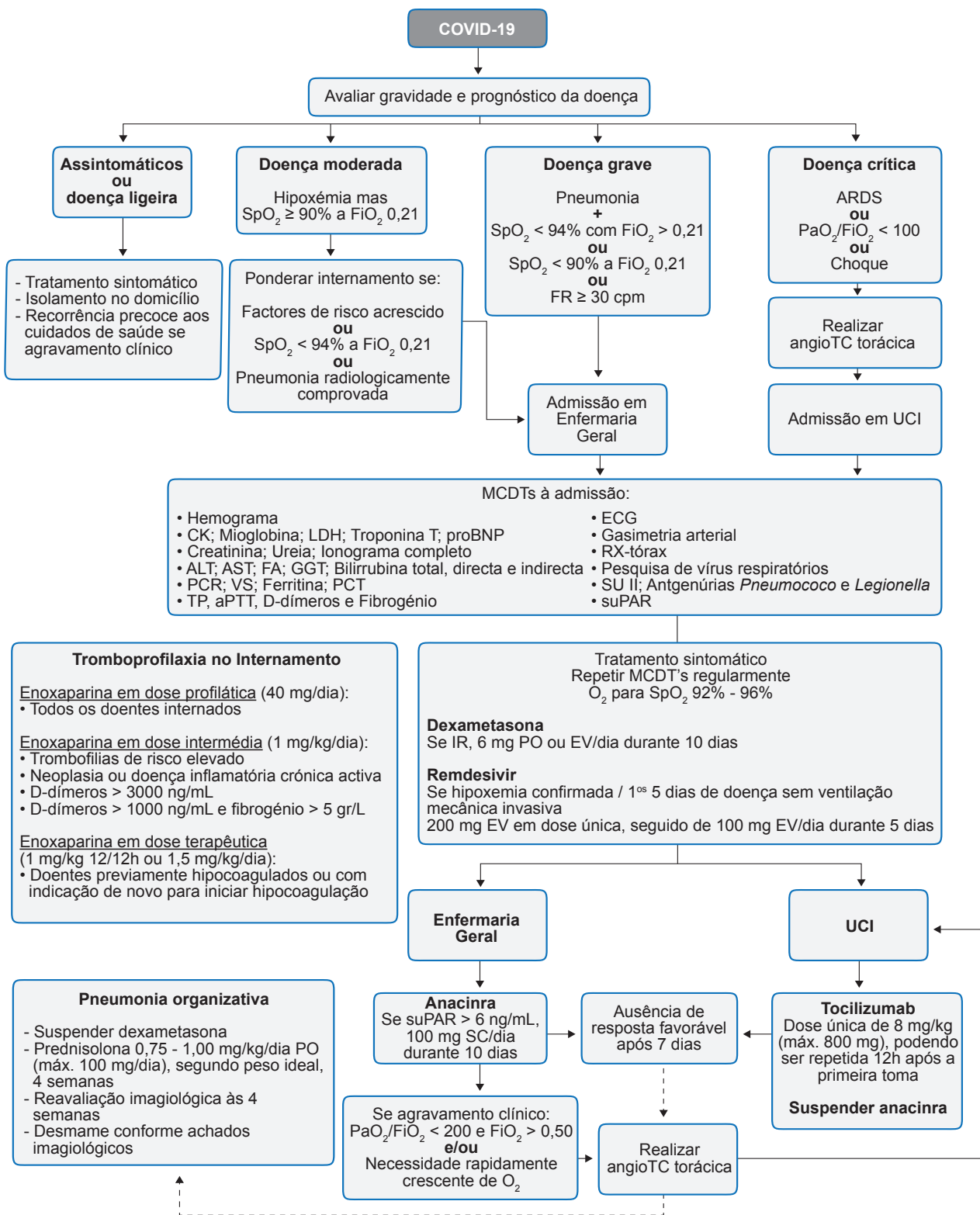


Figura 1 – Fluxograma de atuação na abordagem do doente COVID-19

ALT: alanina aminotransferase; angioTC: angiotomografia computadorizada; aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativado; ARDS: síndrome de dificuldade respiratória aguda; AST: aspartato aminotransferase; CK: creatinina quinase; ECG: electrocardiograma; EV: endovenoso; FA: fosfatase alcalina; FiO_2 : fração inspirada de oxigénio; FR: frequência respiratória; GGT: gama glutamil transferase; INR: rácio internacional normalizado; IR: insuficiência respiratória; LDH: lactato desidrogenase; MCDTs: meios complementares de diagnóstico e terapêutica; PaO_2 : pressão arterial de oxigénio; PCR: proteína C reativa; PCT: procalcitonina; PO: per os; ProBNP: péptido natriurético tipo B; SC: subcutânea; SpO_2 : saturação periférica de oxigénio; SU II: exame sumário de urina II; suPAR: receptor do ativador do plasminogénio da uroquinase solúvel; TEV: tromboembolismo venoso; TP: tempo de protrombina; UCI: unidade de cuidados intensivos; VS: velocidade de sedimentação

contribuir para o agravamento do quadro e iniciar tratamento dirigido, se aplicável.

Tratamento dirigido à COVID-19

O tratamento dirigido à COVID-19 baseia-se em quatro fármacos principais: a corticoterapia (com dexametasona ou prednisolona de acordo com a situação clínica), o anacina, o tocilizumab e o remdesivir. Na Tabela 3 estão descritas as posologias, indicações, contraindicações e advertências de cada um dos fármacos recomendados.

Dexametasona em doentes hospitalizados por COVID-19

Entre todas as terapêuticas disponíveis, a corticoterapia é aquela cujo benefício no doente com COVID-19 está mais bem estabelecido, sendo por isso o fármaco mais utilizado na prática clínica,^{4,5} em particular nos doentes que requerem oxigenoterapia (incluindo ventilação mecânica invasiva ou não invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea). Pode ser administrado por via endovenosa em caso de impossibilidade por via oral. Não há evidência

Tabela 1 – Critérios de gravidade de apresentação clínica e fatores de risco para progressão de doença COVID-19 grave

Gravidade da apresentação clínica	Critérios	
Doença ligeira ou assintomática	Ausência de sintomas ou sintomas ligeiros sem evidência de pneumonia ou hipoxemia	
Doença moderada	Pneumonia (febre, tosse, dispneia, taquipneia) ou hipoxemia mas SpO ₂ superior a 90% em ar ambiente	
Doença grave	Pneumonia e, pelo menos, um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia superior a 30 ciclos por minuto • SpO₂ inferior a 90% em ar ambiente • SpO₂ inferior a 94% sob oxigenoterapia suplementar 	
Doença crítica	Síndrome de dificuldade respiratória aguda ou PaO ₂ /FiO ₂ <100 ou instabilidade hemodinâmica/choque	
Fatores epidemiológicos	Fatores clínicos	Fatores laboratoriais
Idade superior a 60 anos	Taquipneia com FR > 24 cpm	D-dímeros > 1000 ng/mL
Gravidez	Taquicardia com FC > 125 bpm	CK > 2x LSN
Imunodepressão	SpO ₂ < 94% em FiO ₂ 21%	LDH > 245 UI/L
Doença ou condição crónica: DPOC, asma, insuficiência cardíaca, diabetes, cirrose hepática, doença renal crónica em hemodiálise, drepanocitose, obesidade	PaO ₂ /FiO ₂ < 300	Linfócitos < 800/μL
Neoplasia maligna ativa, particularmente sob quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia/biológicos		Ferritina > 500 ng/mL
		Elevação de MNM

Adaptado a partir da Norma nº 004/2020 da Direção Geral de Saúde

CK: creatinina kinase; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; FiO₂: fração inspirada de oxigénio; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; LDH: lactato desidrogenase; LSN: limite superior ao normal; MNM: marcadores de necrose miocárdica; PaO₂: pressão arterial de oxigénio; SpO₂: saturação periférica de oxigénio

Tabela 2 – Exames complementares recomendados à admissão para todos os doentes hospitalizados com COVID-19

Exames complementares
Hemograma com leucograma
Creatinina; ureia; ionograma completo
Bilirrubina total, direta e indireta, ALT, AST, FA, GGT
suPAR
Gasimetria arterial
Pesquisa de vírus respiratórios (influenza A e B; VSR; adenovírus; metapneumovírus; enterovírus; vírus parainfluenza 1-4; bocavírus; binovírus e outros coronavírus)
CK; mioglobina; LDH; troponina T; proBNP
PCR; VS; ferritina; PCT
Eletrocardiograma
TP; INR; aPTT; fibrinogénio; D-dímeros
Radiografia do tórax
Exame sumário de urina II; antigenúrias <i>Pneumococo</i> e <i>Legionella</i>

ALT: alanina aminotransferase; aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativado; AST: aspartato aminotransferase; CK: creatinina kinase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamyl transferase; INR: rácio internacional normalizado; LDH: lactato desidrogenase; PCR: proteína C reativa; PCT: procacitonina; ProBNP: péptido natriurético tipo B; suPAR: recetor do ativador do plasminogénio da uroquinase solúvel; TP: tempo de protrombina; VS: velocidade de sedimentação; VSR: vírus sincicial respiratório

de benefício em dose baixa de corticoterapia em doentes sem necessidade de oxigenoterapia suplementar.

Em doentes hospitalizados com COVID-19 com insuficiência respiratória, com contra-indicação para dexametasona, podem ser utilizadas alternativas à dexametasona, nomeadamente:

- Hidrocortisona 50 mg EV 8/8 horas
- Metilprednisolona 32 mg PO ou EV de 24/24 horas
- Prednisolona 40 mg PO ou EV de 24/24 horas

Doses alternativas de corticoterapia em doentes hospitalizados por COVID-19

Têm sido publicados múltiplos estudos sobre outros esquemas de tratamento com outros corticóides sistémicos.

Edalatifard *et al*⁶ publicou um ensaio clínico randomizado que comprovou impacto significativo na mortalidade com esquema de metilprednisolona, 250 mg/dia, durante três dias, em comparação com doentes não tratados com

corticoterapia, ao contrário dos estudos GLUCOVID⁷ e METCOVID,⁸ que utilizaram doses mais baixas de metilprednisolona.

Após a divulgação deste estudo, outros foram publicados com diferentes esquemas de altas doses de metilprednisolona.⁹⁻¹⁵ Contudo, nenhum conseguiu demonstrar diminuição da mortalidade em comparação com o esquema de dexametasona recomendado. Em setembro de 2021, Yakoob *et al*¹⁶ comparou retrospectivamente esquemas de 1 - 2 mg/kg/dia de metilprednisolona *versus* esquemas com 1000 mg/dia *versus* 0 mg de corticóide, onde foram verificados melhores *outcomes* nos doentes tratados com doses de 1 - 2 mg/kg/dia que nos doentes tratados com doses mais elevadas, onde se verificaram mais complicações associadas ao tratamento. O mesmo se verificou nos restantes estudos com doses superiores a 250 mg/dia de metilprednisolona – sem benefício adicional pelo aumento marcado de complicações.

Tabela 3 – Resumo de posologia, indicação clínica e principais advertências dos fármacos recomendados para o tratamento dirigido à COVID-19

Fármaco e posologia	Indicação clínica	Contra-indicações	Notas/ advertências
Dexametasona 6 mg PO ou EV/dia 10 dias ou até alta clínica	Doentes hospitalizados com doença COVID-19 grave que requerem oxigenoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Doença ligeira-moderada, sem oxigenoterapia a não ser que exista outra indicação • Hipersensibilidade prévia • Infecção fúngica não controlada 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de reativação de infeções latentes • Risco de hiperglicemia • Ver recomendações para grávidas
Prednisolona 0,75 - 1 mg/kg/dia PO durante 4 semanas, depois reduzir para 0,5 - 0,75 mg/kg/dia PO se melhoria durante 6 semanas	Doente com pneumonia organizativa comprovada por TC torácica	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade prévia • Infecção fúngica não controlada • Estados psicóticos não controlados • Vacinação com agentes vivos atenuados 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigiar efeitos secundários de corticoterapia de longa duração • Desmame conforme melhoria clínica e imagiológica
Anacinra 100 mg SC/dia 10 dias ou até alta clínica	COVID-19 com pneumonia (mesmo se sem insuficiência respiratória) com necessidade de hospitalização e suPAR ≥ 6 ng/mL (medido no SU ou na admissão à enfermaria)	<ul style="list-style-type: none"> • Associados ao RCM do fármaco • PaO₂/FiO₂ inferior a 150 • Necessidade de ventilação mecânica (não crónica) • Terapêutica anti-citocina nos últimos 30 dias • Falência hepática • Doença renal crónica terminal ou sob diálise • Gravidez ou amamentação 	<ul style="list-style-type: none"> • Início em enfermaria geral e de forma precoce • Se necessidade de tocilizumab, suspender anacinra
Tocilizumab Dose única 8 mg/kg EV até máximo de 800 mg Possível repetir nova toma com a mesma posologia 12h após a primeira dose	Doentes com agravamento clínico rápido, sob dexametasona, com pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • PaO₂/FiO₂ < 200 com FiO₂ > 50% • Necessidade rapidamente crescente de O₂ 	<ul style="list-style-type: none"> • Associadas ao RCM • Infecção bacteriana não controlada 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de reativação de infeções latentes • Administrar o mais precocemente possível (em enfermaria geral, se necessário) • Ponderar admissão em Unidade de Cuidados Intensivos
Remdesivir 200 mg EV em dose única seguida por 100 mg EV/dia 5 dias	Doentes sob oxigenoterapia suplementar, apenas nos primeiros cinco dias de doença e em risco de progressão para doença grave	<ul style="list-style-type: none"> • Doentes com mais de cinco dias de sintomas • TFG inferior a 30 mL/min/1,73m² • ALT superior a 5x o LSN • Necessidade de ventilação mecânica invasiva • ARDS 	<ul style="list-style-type: none"> • Obter níveis basais de TFG e de AST/ALT previamente à administração • Necessária avaliação diária das transaminases

ALT: alanina aminotransferase; ARDS: síndrome de dificuldade respiratória aguda; AST: aspartato aminotransferase; EV: endovenoso; FiO₂: fração inspirada de oxigénio; LSN: limite superior ao normal; PaO₂: pressão arterial de oxigénio; PO: *per os*; RCM: resumo das características do medicamento; SC: subcutânea; SU: serviço de urgência; suPAR: recetor do ativador do plasminogénio da uroquinase solúvel; TC: tomografia computadorizada; TFG: taxa de filtração glomerular

Assim, de acordo com a literatura publicada até à data, não existem ensaios clínicos randomizados ou meta-análises onde se verifique benefício adicional de metilprednisolona na mortalidade em comparação com a dexametasona.

Mais recentemente, foi publicado o estudo COVID STEROID 2¹⁷ que também não demonstrou benefício adicional significativo na sobrevida aos 28 dias em doentes com 12 mg/dia de dexametasona *versus* a dose recomendada de 6 mg/dia.

Assim, face à evidência atualmente disponível, parece não existir benefício na administração de doses mais elevadas ou esquemas alternativos de corticoterapia. A exceção será nos doentes com evolução para pneumonia organizativa.

Tratamento da pneumonia organizativa secundária a COVID-19

A pneumonia por COVID-19 pode evoluir para pneumonia organizativa, havendo, nestes doentes, benefício comprovado de curso prolongado com prednisolona. Dado não existir evidência para tratamento específico de pneumonia organizativa secundária à COVID-19, o tratamento é extrapolado do tratamento da pneumonia organizativa criptogénica.¹⁸

Anacinra em doentes hospitalizados por COVID-19

Um ensaio clínico randomizado de fase 3 (SAVE-MORE) com mais de 600 doentes hospitalizados evidenciou benefício na utilização de anacinra. Trata-se de uma abordagem através da estratificação de risco via determinação do valor sérico do biomarcador suPAR, cujo aumento é mais precoce que os marcadores clássicos de inflamação (PCR, D-dímeros, ferritina, interleucina-6) e identifica progressão para fase inflamatória da doença.^{19,20}

O valor superior a 6 ng/mL permitiu estratificar os doentes de maior risco para progressão da doença, verificando-se que a adição do anacinra ao *standard of care* levou a menor progressão da doença e mortalidade relativa.²¹ Face a estes resultados, a EMA emitiu recentemente um parecer a recomendar a aprovação do fármaco para o tratamento da COVID-19 grave.²²

Deve ser administrado de forma precoce em enfermaria geral.

Tocilizumab em doentes hospitalizados por COVID-19

Os estudos randomizados REMAP-CAP e RECOVERY^{23,24} e uma meta-análise publicada no *Journal of the American Medical Association*²⁵ mostram um claro benefício do uso de tocilizumab, um inibidor da interleucina-6, na redução de progressão para ventilação mecânica invasiva e na redução da mortalidade aos 28 dias, em doentes hospitalizados com COVID-19 grave. Com base nestes estudos, a OMS²⁶ e múltiplas sociedades científicas (como a Infectious Diseases Society of America)²⁷ ou entidades oficiais de Saúde (como o NIH)²⁸ atualizaram recentemente as suas linhas orientadoras para incluir este fármaco.

Apesar de, no ensaio randomizado RECOVERY,²⁴ uma

das indicações consideradas ser um valor de PCR igual ou superior a 75 mg/L, optou-se por não considerar este parâmetro como critério de elegibilidade ou exclusão para instituição de tocilizumab, partindo da assunção de que doentes com doença grave ou crítica com agravamento da doença estarão indissociavelmente em progressão para estado hiper-inflamatório, conforme descrito no REMAP-CAP,²³ onde esta indicação não foi considerada critério de inclusão.

Remdesivir em doentes hospitalizados por COVID-19

Com base na evidência disponível, que inclui uma robusta meta-análise,²⁹ o benefício do remdesivir parece estar limitado a doentes na fase inicial da doença, não sendo inequívoco o seu impacto na mortalidade avaliada aos 28 dias.

Por esse motivo, a administração do remdesivir tem sido cada vez menos comum, uma vez que o doente com critérios de hospitalização já se encontra habitualmente fora da janela da doença onde tem maior benefício e, conseqüentemente, o número de doentes que podem beneficiar deste fármaco é muito reduzido. Apesar disso, a sua prescrição não deve ser excluída *a priori*, sendo que, nos doentes com indicação para tal, deve decorrer de uma avaliação clínica individualizada, com ponderação dos riscos e benefícios para o doente e de acordo com o resumo das características do medicamento.

Além disso, com base num estudo randomizado e duplamente cego recentemente publicado,³⁰ entende-se que o remdesivir poderá ser considerado em doentes com aquisição nosocomial de COVID-19 e fatores de risco para progressão para doença COVID-19 grave.

Abordagem da suspeita de sobreinfecção bacteriana

O diagnóstico de sobreinfecção bacteriana, principalmente a respiratória, em doentes com COVID-19, é um desafio com complexidade. A administração de antibioterapia em doentes sem infeção bacteriana é uma fonte importante de iatrogenia, com custos adicionais e sem benefício para o doente e vai selecionar estirpes mais resistentes de gémenes patogénicos.

No caso particular da COVID-19, os valores à admissão de proteína C-reativa e a contagem total de leucócitos e neutrófilos são bons marcadores de coinfeção bacteriana,³¹ mas é impossível estabelecer *cut-offs* claros por existirem poucos estudos nessa área.

A procalcitonina (PCT) será mais útil para excluir uma infeção bacteriana à admissão. Segundo o PRORATA *Trial*, em doentes críticos com infeções do trato respiratório inferior, níveis de PCT inferiores a 0,25 µg/L indicam etiologia bacteriana como muito improvável, enquanto valores superiores a 1 µg/L indicam elevada probabilidade de etiologia bacteriana.³²

De acordo com estudos recentes, o SARS-CoV-2, ao contrário de outros vírus, detém proteínas inibidoras do interferão e do STAT-1, ocorrendo uma ativação compensatória do STAT-3 o que leva, por sua vez, à elevação da PCT,

mesmo na ausência de coinfeção bacteriana.³³⁻³⁵

Por outro lado, existe evidência de alterações da função monocitária na COVID-19 secundária à sua fisiopatologia, sendo que, de acordo com Martinez *et al*,³⁶ a perda da função monocitária e a desregulação da sua capacidade secretora resultam num aumento da produção de PCT na COVID-19.

Assim, doentes com COVID-19 têm, habitualmente, níveis baixos de PCT à admissão. No entanto, os seus valores aumentam com a evolução natural da doença, constituindo um bom marcador de gravidade.³²

As *guidelines* do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) advogam que a evidência é escassa no que toca a utilizar a PCT na COVID-19 para guiar o uso de antibioterapia.³⁷

Assim, a PCT nos doentes com COVID-19 tem utilidade apenas na admissão hospitalar pelo seu elevado valor preditivo negativo. Não deve ser doseada por rotina durante a hospitalização do doente COVID-19, e o aumento da PCT durante a evolução da doença COVID-19 não deve ser a única justificação para iniciar terapêutica antibiótica.³⁸ Esta deverá ser iniciada apenas nos casos de forte suspeita clínica de sobreinfeção respiratória bacteriana, nos casos de coinfeção não respiratória e/ou nos casos de isolamento microbiológico em amostras adequadas.

Tromboprofilaxia em doentes hospitalizados por COVID-19

Dados preliminares de fevereiro de 2020 já indiciavam a associação de infeção por COVID-19 a coagulopatia, com alterações analíticas que se traduziam sobretudo no aumento de D-dímeros.³⁹ As taxas excecionalmente elevadas de tromboembolismo venoso (TEV) levantaram precocemente questões relativas ao estado pró-coagulante inerente a esta infeção face outras infeções, bem como sobre o papel da tromboprofilaxia na redução de eventos trombóticos.

Na infeção por SARS-CoV-2, a coagulopatia é uma complicação frequente que compromete o curso clínico da doença, estando associada a piores *outcomes* e aumento da mortalidade. É reconhecida como um estado pró-trombótico, o que salienta a importância de definição de estratégias de anticoagulação na redução da taxa de mortalidade destes doentes.⁴⁰

A prevalência das complicações trombóticas descritas apresenta grande variabilidade entre estudos. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em outubro de 2020,⁴¹ referente a 33 970 doentes, mostrou uma prevalência global de TEV estimada de 14,1%; a análise de subgrupos mostrou uma prevalência de 22,7% de TEV em doentes hospitalizados em unidade de cuidados intensivos (UCI) e de 7,9% em doentes não hospitalizados neste serviço. Doentes que desenvolveram TEV apresentavam níveis mais elevados de D-dímeros. Embora a prevalência do TEV associada à infeção grave por COVID-19 seja elevada, sobretudo nos doentes em UCI, esta não é, no entanto, superior à prevalência do TEV associada a outras

infeções associadas a síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) não-COVID.⁴²

A profilaxia do TEV por rotina a todos os doentes hospitalizados com infeção COVID-19 é consensual. Esta recomendação é transversal a várias *guidelines* nacionais e de sociedades científicas internacionais.⁴³⁻⁴⁷

A intensidade da anticoagulação tem sido alvo de amplo debate e as opiniões divergem entre estratégias de prevenção com doses *standard* de profilaxia (American College of Chest Physicians, American Society of Hematology) ou prevenção com doses intermédias ou mesmo terapêuticas de anticoagulação, com múltiplos estudos a abordarem o uso de doses superiores à dose profilática *standard*. Após mais de dois anos de pandemia, embora alguns estudos apontem um efeito benéfico de doses superiores de profilaxia,⁴⁸⁻⁵⁰ não existe evidência robusta para o uso generalizado de tromboprofilaxia em doses superiores à *standard*.⁵¹

Como alternativa, o foco na intensificação da profilaxia deve estar nos doentes com doença grave e potencialmente fatal, que desenvolveram ou estão a desenvolver insuficiência respiratória, sendo importante identificar os doentes em risco e com maior probabilidade de benefício. O aumento dos D-dímeros é um candidato óbvio nessa identificação e, provavelmente, o mais forte preditor de trombose e mortalidade.⁴²

A evidência disponível permite emitir as seguintes recomendações:

- Todos os doentes com COVID-19 hospitalizados devem ser avaliados em relação ao seu risco trombótico e risco hemorrágico;
- Se existir contraindicação para profilaxia farmacológica pelo risco hemorrágico, deve ser efetuada profilaxia mecânica;
- Na ausência de risco hemorrágico, deve ser usada de preferência heparina de baixo peso molecular (HBPM)^{29,44-46};
- Se existir contraindicação para HBPM (antecedentes de trombocitopenia induzida pela heparina tipo II ou reações de hipersensibilidade à heparina ou álcool benzílico) deve ser usado fondaparinux.

Relativamente à posologia e monitorização da terapêutica anticoagulante (Tabela 4), os doentes com COVID-19 hospitalizados (após exclusão de risco hemorrágico), sem indicação para outras doses, devem realizar profilaxia com enoxaparina na dose *standard* de 40 mg/dia por via subcutânea (SC), com ajuste renal se aplicável e sem necessidade de monitorização da atividade anti-Xa.^{29,39-42,44-46,49,50-55}

Doentes com trombofilias de risco elevado (deficiência de antitrombina, proteína C ou proteína S, homozigotias ou duplas heterozigotias para fator V Leiden e PT20210A, síndrome antifosfolípídico, presença de neoplasia ou doenças inflamatórias crónicas ativas) que não faziam previamente anticoagulação; doentes com níveis de D-dímeros superiores a 3000 ng/mL ou doentes com níveis de D-dímeros superiores a 1000 ng/mL e de fibrinogénio superior a 5 g/mL têm indicação para profilaxia com dose intermédia de enoxaparina 1 mg/kg/dia de 24/24 horas SC, com ajuste renal

Tabela 4 – Fatores de risco hemorrágico, doses e monitorização da anticoagulação

Fatores de risco hemorrágico	
Hemorragia ativa	
Acidente vascular cerebral agudo	
Hipertensão não controlada	
Coagulopatias adquiridas	
Trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	
Doenças hemorrágicas congénitas (hemofilias, doença de von Willebrand, doenças plaquetárias)	
Punção lombar, anestesia epidural ou espinal nas quatro horas prévias ou a efetuar nas 12 horas seguintes	
Heparina de baixo peso molecular: enoxaparina	
Profilaxia standard (40 mg/dia) → atividade anti-Xa 0,1 – 0,3 UI/mL	
Profilaxia intermédia (1 mg/kg/dia) → atividade anti-Xa 0,3 – 0,5 UI/mL	
Dose terapêutica (1 mg/kg 12/12 horas) → atividade anti-Xa 0,5 – 1,0 IU/mL	
Dose terapêutica (1,5 mg/kg/dia) → atividade anti-Xa 0,8 – 1,5 UI/mL	
Quando monitorizar:	
Doença renal: TFG < 30 mL/min/1,73m ²	
Complicações hemorrágicas ou trombóticas	
Como monitorizar:	
4 horas após administração de dose terapêutica de 12/12 horas	
4 – 6 horas após administração de dose terapêutica de 24 horas	
Independentemente da hora de administração se hemorragia grave (despiste de excesso de dose)	
Heparina não fraccionada	
Dose terapêutica:	
Bólus Inicial	80 UI/kg/h (máximo 10 000 UI)
Infusão contínua	18 UI/kg/h
Dose profilática:	
5000 UI por via subcutânea a cada 8 – 12 horas	
Como monitorizar:	
4 – 6 horas após bólus ou após alteração da dose	
Monitorizar com aPTT	
Fondaparinaux	
Dose terapêutica:	
< 50 kg	5 mg/dia
50 – 100 kg	7,5 mg/dia
> 100 kg	10 mg/dia
Dose profilática:	
< 50 kg	Usar agente alternativo
> 50 kg	2,5 mg/dia
Contraindicado	
Doença renal: TFG < 30 mL/min/1,73m ²	
Usar, em alternativa, argatroban	

aPTT: tempo de tromboplastina parcial ativado; TFG: taxa de filtração glomerular; UI: unidade internacional

se aplicável e sem necessidade de monitorização da atividade anti-Xa.^{29,44-46,48-55}

Doentes que faziam previamente anticoagulação para prevenção cardioembólica ou tromboembólica [dicumarínicos ou anticoagulantes orais diretos (DOACs)]; doentes com episódio intrahospitalar de trombose *de novo* ou alto grau de suspeição clínica deste apesar de não poder ser

documentado^{29,44}; ou com trombose de acessos vasculares ou circuitos extracorpóreos, têm indicação para dose terapêutica de enoxaparina, 1 mg/kg/dia de 12/12 horas ou 1,5 mg/kg/dia 24/24 horas SC, com ajuste renal se aplicável, e indicação para monitorização da atividade anti-Xa apenas em casos selecionados.

Apesar da antiagregação plaquetária não estar indicada

como tromboprolifaxia, os doentes previamente medicado com aspirina devem mantê-la durante a hospitalização.^{29,44,53,55-57}

COVID-19 na gravidez e amamentação

A gravidez e a amamentação apresentam um especial desafio na abordagem de qualquer patologia grave, pela escassa evidência científica disponível nestes grupos particulares de doentes. No entanto, existem recomendações específicas para a doente grávida com COVID-19.²⁹

A abordagem da grávida com COVID-19, além das medidas gerais aplicáveis a todos os doentes, deve seguir as seguintes considerações:

- A hospitalização deve ser realizada num centro que possua meios para realizar monitorização fetal e materna;
- Deve ser realizada monitorização fetal e das contrações uterinas de acordo com a idade gestacional, se apropriado;
- Deve ser estabelecido um plano individualizado, se apropriado;
- Deve envolver uma equipa multidisciplinar, que envolva obstetras, pediatras, infeciologistas e intensivistas, para elaboração do melhor plano terapêutico.

O tratamento farmacológico da grávida com COVID-19 deve ser, no geral, o seguido por qualquer adulto. É recomendado que não se omita ou proteja qualquer tratamento farmacológico por preocupações de segurança meramente teóricas, principalmente se o benefício estiver comprovado.

A amamentação, se em contexto de administração de fármacos específicos, deve ser sempre discutida com a doente e a sua família, avaliando benefícios do tratamento farmacológico em curso e o impacto da interrupção da amamentação no lactente e na família.

Grávidas que cumpram critérios para administração de corticoides devido a doença COVID-19 e contemporaneamente em risco de parto prematuro (normalmente entre as semanas 24 e 34) devem cumprir dexametasona 6 mg IM de 12/12 horas durante dois dias e posteriormente transitar para hidrocortisona, metilprednisolona ou prednisolona para reduzir a exposição fetal. Em grávidas que cumpram critérios para administração de corticoides devido a doença COVID-19, mas sem requerimento de corticoterapia para benefício fetal (normalmente até à semana 24 e após a semana 34), estão recomendadas hidrocortisona, metilprednisolona ou prednisolona para minimizar efeitos fetais. A amamentação deve ser evitada nas quatro horas após a toma de corticoide.

A quantidade de dados sobre a utilização de anacinra em mulheres grávidas é limitada, pelo que a sua utilização está, neste momento, contraindicada nesta população. Desconhece-se se o anacinra e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído o eventual risco para os lactentes, pelo que a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com anacinra.

Não existem dados adequados de utilização de tocilizumab em mulheres grávidas. Um estudo com alta dose

em animais demonstrou um aumento do risco de aborto espontâneo e morte embrionária-fetal. No entanto, o risco para os seres humanos é desconhecido. Assim, o tocilizumab não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se manifestamente necessário. Não se sabe se o tocilizumab é excretado no leite materno humano. A excreção de tocilizumab no leite não foi estudada em animais. A decisão de manter ou não a amamentação após terapêutica com tocilizumab deve ser tomada considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

O remdesivir apenas deverá ser utilizado em grávidas se os benefícios ultrapassarem os riscos para a mãe e para o feto. Estudos de toxicidade realizados em animais não observaram qualquer efeito adverso no desenvolvimento embrio-fetal. Por outro lado, apesar da presença de remdesivir e dos seus metabolitos no leite de progenitoras em estudos animais ter sido documentada, não existem dados quanto à sua identificação no leite materno humano. Assim, a decisão de suspender a amamentação ou não administrar remdesivir quando indicado deve ser uma decisão tomada em conjunto com a mãe, e baseada nos benefícios do fármaco contra os benefícios da amamentação para a criança e para a mãe.

As recomendações para a tromboprolifaxia no adulto também se aplicam à população de mulheres grávidas.²⁹ Pela complexidade na gestão destas doentes, recomenda-se a colaboração entre a equipa assistente e as especialidades de Obstetrícia e Imunohemoterapia. Salvaguarda-se que os dicumarínicos e os DOACs estão contraindicados na gravidez, mas durante a amamentação apenas os DOACs estão contraindicados.

Futuras modalidades terapêuticas

Dada a rápida evolução da ciência e a publicação progressiva de novos estudos, existem, à data deste documento, terapêuticas que parecem ser promissoras, mas cujo benefício ainda não foi cientificamente comprovado, não existindo evidência suficiente para serem recomendados. Destas terapêuticas, o baricitinib parece ser o fármaco com maior potencial.

O baricitinib é um imunomodulador cujo benefício em doentes COVID-19 está a ser estudado. O estudo COV-BARRIER,⁵⁸ com 1525 doentes, comprovou que o tratamento com baricitinib 4 mg *per os* uma vez por dia durante 14 dias ou até à alta hospitalar, apesar de não atingir o *endpoint* primário combinado de redução da progressão para oxigenoterapia de alto fluxo, ventilação mecânica ou mortalidade aos 28 dias, mostrou um perfil de segurança semelhante ao *standard of care*. Verificou-se igualmente uma mortalidade inferior no braço do baricitinib comparado com o braço do placebo, principalmente no subgrupo de doentes já sob oxigenoterapia de alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva na randomização.

O estudo ACTT-2,⁵⁹ com 1033 doentes, comparou o tratamento com baricitinib e remdesivir *versus* a terapêutica com placebo e remdesivir, concluindo que os doentes do

braço com baricitinib apresentaram menor tempo de recuperação e uma melhoria clínica mais célere. Neste estudo, foram excluídos os doentes sob corticoterapia, o que limita a sua aplicabilidade dado o benefício comprovado da corticoterapia nos doentes com COVID-19.

Assim, uma vez que o baricitinib é um imunomodulador como o tocilizumab, e não existem estudos a comprovar a superioridade do baricitinib *versus* o tocilizumab, ou estudos de segurança na administração simultânea ou concomitante destes dois fármacos, não existe, neste momento, evidência suficiente para recomendar o baricitinib em detrimento do tocilizumab. No entanto, o baricitinib está, à data de publicação deste protocolo, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como uma alternativa ao tocilizumab nos doentes com contraindicações para a sua utilização, não tendo ainda qualquer recomendação pela EMA.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram de igual forma para o desenho, conceção e revisão do artigo.

REFERÊNCIAS

- Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). [consultado 2022 fev 20]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- Direção Geral da Saúde. Norma n.º 004/2020 de 23/03/2020, atualizada a 05/01/2022. Abordagem do doente com suspeita ou confirmação de COVID-19. [consultado 2022 fev 19]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042020-de-230320201.aspx>.
- Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26:107-8.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
- Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-41.
- Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56:2002808
- Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133:303-11.
- Jeronimo CM, Farias ME, Val FF, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with Coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72:e373-81.
- Dolci G, Cassone G, Venturelli F, Besutti G, Revelli M, Corsini R, et al. High-dose glucocorticoids pulse-therapy for beta-coronaviridae pneumonia: a systematic literature review and case-series of Coronavirus disease-2019. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:1119-25.
- Papamanoli A, Yoo J, Grewal P, Predun W, Hotelling J, Jacob R, et al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2020;00:e13458.
- Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Krasnova TN, Malahov PS, et al. Steroid pulse -therapy in patients with Coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologija*. 2020;60:15-29.
- Hoogveen D, Ketels TJ, Wilbers TJ, Strang AC. Effect of high-dose methylprednisolone in mechanically ventilated ICU patients with COVID-19: a retrospective observational study. *Neth J Crit Care*. 2021;29:91-5.
- Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS One*. 2021;16:e0252057.
- Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021;21:337.
- Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2021;36:673-80.
- Yaqoob H, Greenberg D, Hwang F, Lee C, Vernik D, Mangliani R, et al. Comparison of pulse-dose and high-dose corticosteroids with no corticosteroid treatment for COVID-19 pneumonia in the intensive care unit. *J Med Virol*. 2022;94:349-56.
- COVID STEROID 2 Trial Group, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA*. 2021;326:1807-17. Erratum in: *JAMA*. 2021;326:2333. Erratum in: *JAMA*. 2022;327:286.
- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63:v1-58. Erratum in: *Thorax*. 2008;63:1029.
- Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giannelos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24:187.
- Azam TU, Shadid HR, Blakely P, O'Hayer P, Berlin H, Pan M, et al. Soluble urokinase receptor (SuPAR) in COVID-19-related AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:2725-35.
- Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27:1752-60. Erratum in: *Nat Med*. 2021;27:1850.
- European Medicines Agency News. EMA recommends approval for use of Kineret in adults with COVID-19. [consultado 2021 dez 28]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-kineret-adults-covid-19>.

23. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:1491-502.
24. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397:1637-45.
25. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JP, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2021;326:499-518.
26. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3379. Update in: *BMJ.* 2020;371:m4475. Update in: *BMJ.* 2021;372:n860. Update in: *BMJ.* 2021;374:n1703. Update in: *BMJ.* 2021;374:n2219. Erratum in: *BMJ.* 2022;377:o1045.
27. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. [consultado 2021 nov 21]. Disponível em: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
28. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [consultado 2021 nov 21]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
29. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8:CD014962.
30. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386:305-15.
31. Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, Lanzman M, Stone Z, Mahungu T, et al. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:1323-31.
32. Le Y, Chen T, Xun K, Ding T. Expression of the long intergenic non-coding RNA (lincRNA) of the NED25 gene modulates the microRNA-125b, STAT3, nitric oxide, and procalcitonin signaling pathways in patients with sepsis. *Med Sci Monit.* 2018;24:4555-66.
33. Heer RS, Mandal AK, Kho J, Szawarski P, Csabi P, Grenshaw D, et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann Clin Biochem.* 2021;58:520-7.
34. Sardar R, Satish D, Birla S, Gupta D. Integrative analyses of SARS-CoV-2 genomes from different geographical locations reveal unique features potentially consequential to host-virus interaction, pathogenesis and clues for novel therapies. *Heliyon.* 2020;6:e04658.
35. Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F, Gordon S. Monocyte activation in systemic COVID-19 infection: assay and rationale. *EBioMedicine.* 2020;59:102964.
36. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. London:NICE;2021.
37. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-74.
38. 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;18:844-7.
39. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1094-9.
40. Gomez K, Laffan M, Bradbury C. Debate: should the dose or duration of anticoagulants for the prevention of venous thrombosis be increased in patients with COVID-19 while we are awaiting the results of clinical trials? *Br J Haematol.* 2021;192:459-66.
41. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:1178-91.
42. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:72-81.
43. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158:1143-63.
44. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5:872-88.
45. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1859-65.
46. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Greslele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus.* 2020;18:167-9.
47. Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, Mucci L, Mainquã P, Polenta A, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:286-92.
48. Poulakou G, Dimakakos E, Kollias A, Kyriakoulis KG, Rapti V, Trontzas I, et al. Beneficial effects of intermediate dosage of anticoagulation treatment on the prognosis of hospitalized COVID-19 patients: The ETHRA Study. *In Vivo.* 2021;35:653-61.
49. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: a multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021;19:2225-34.
50. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;385:777-89.
51. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:1620-30.
52. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: a propensity score-matched analysis. *Am J Hematol.* 2021;96:471-9.
53. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Godet J, Poissy J, Garrigue D, et al. French working group on perioperative hemostasis. impact of high-dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest.* 2021;159:2417-27.
54. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic thromboprophylaxis and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19: a pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2021;121:76-85.
55. Yuan S, Chen P, Li H, Chen C, Wang F, Wang DW. Mortality and pre-hospitalization use of low-dose aspirin in COVID-19 patients with coronary artery disease. *J Cell Mol Med.* 2021;25:1263-73.
56. Salah HM, Mehta JL. Meta-analysis of the effect of aspirin on mortality in COVID-19. *Am J Cardiol.* 2021;142:158-9.
57. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs.* 2020;80:1383-96.
58. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. On behalf of the COV-BARRIER Study Group, efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1407-18. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021;9:e102.
59. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:795-807.