



SNS  
SERVIÇO NACIONAL  
DE SAÚDE

GHU  
Porto

**CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO**  
**PROTOCOLO INTRA-HOSPITALAR PARA ABORDAGEM DA DOENÇA COVID-19 NO**  
**ADULTO**

**Ivo Barreiro<sup>1</sup>, Marta Matos<sup>2</sup>, Miguel de Oliveira<sup>3</sup>, Diogo Guerra<sup>4</sup>, Tomás Fonseca<sup>2</sup>, Miguel Abreu<sup>4</sup>, Sara  
Morais<sup>3</sup>, Gustavo Barbosa<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup>Serviço de Cuidados Intensivos, <sup>2</sup>Serviço de Medicina Interna, <sup>3</sup>Serviço de Hematologia Clínica, <sup>4</sup>Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar Universitário do Porto

## Índice

1.	INTRODUÇÃO.....	4
2.	RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DO DOENTE COVID-19.....	5
3.	RECOMENDAÇÕES PARA MEDIDAS GERAIS EM DOENTE HOSPITALIZADO POR COVID-19 .....	9
4.	RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DIRIGIDO À COVID-19.....	10
4.1.	PROTOCOLO DE ATUAÇÃO EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19.....	10
4.2.	RECOMENDAÇÕES PARA DEXAMETASONA EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 ....	12
4.3.	RECOMENDAÇÕES PARA DOSES ALTERNATIVAS DE CORTICOTERAPIA EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19.....	14
4.3.1.	RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO DA PNEUMONIA ORGANIZATIVA SECUNDÁRIA A COVID-19.....	15
4.4.	RECOMENDAÇÕES PARA ANACINRA EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19.....	16
4.5.	RECOMENDAÇÕES PARA TOCILIZUMAB EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 .....	18
4.6.	RECOMENDAÇÕES PARA REMDESIVIR EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19.....	20
4.7.	RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM DA SUSPEITA DE SOBREENFEÇÃO BACTERIANA .....	22
4.8.	RECOMENDAÇÕES PARA TROMBOPROFILAXIA EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19.....	24
4.8.1	DOSES E MONITORIZAÇÃO DE ANTICOAGULANTES.....	28
5.	RECOMENDAÇÕES NA GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19.....	29
5.1	CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DIRIGIDO .....	30
6.	FUTURAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS.....	32
6.1	BARICITINIB .....	32
7.	BIBLIOGRAFIA.....	33

## GLOSSÁRIO

ADR-SU – Área Dedicada Respiratória – Serviço De Urgência	LSN – Limite Superior do Normal
ALT – Alanina Aminotransferase	MNM – Marcadores de Necrose Miocárdica
AngioTC – Angiotomografia Computorizada	NICE – <i>National Institute For Health And Care Excellence</i>
aPTT – Tempo de Tromboplastina Parcial Activado	NIH – <i>National Institute Of Health</i>
ARDS – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda	OMS – Organização Mundial de Saúde
AST – Aspartato Aminotransferase	PaO <sub>2</sub> – Pressão Arterial de O <sub>2</sub>
AT – Antitrombina	PC – Proteína C
CK – Creatinina Kinase	PCR – Proteína C Reactiva
CMV – Citomegalovírus	PCT - Procalcitonina
COVID-19 – <i>Coronavirus Disease 2019</i>	PEEP – Pressão Positiva Final Expiração
CSP – Cuidados de Saúde Primários	PJ – <i>Pneumocystis Jirovecii</i>
DGS – Direção Geral de Saúde	PO – <i>Per Os</i>
DOAC – Anticoagulantes Oraís Directos	POrg – Pneumonia Organizativa
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	ProBNP - Péptido Natriurético tipo B
DRC – Doença Renal Crónica	PS – Proteína S
DvW – Doença de von Willebrand	RCM – Resumo das Características do Medicamento
ECMO – Membrana de Oxigenação Extracorpórea	SAF – Síndrome Antifosfolípideo
EMA – Agência Europeia do Medicamento	SARS-CoV2 – <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
EPAP – Pressão Positiva Expiratória da Via Aérea	SC – Subcutâneo
EV – Endovenoso	SF – Soro Fisiológico
FA – Fosfatase Alcalina	SpO <sub>2</sub> – Saturação Periférica de O <sub>2</sub>
FC – Frequência Cardíaca	SU II – Exame Sumário de Urina II
FIO <sub>2</sub> – Fracção Inspirada O <sub>2</sub>	suPAR – Receptor do Activador do Plasminogénio da Uroquinase Solúvel
FR – Frequência Respiratória	TC – Tomografia Computorizada
GGT – Gama Glutamil Transferase	TEV – Tromboembolismo Venoso
HBPM – Heparina de Baixo Peso Molecular	TFG – Taxa de Filtração Glomerular
IDSA – <i>Infectious Diseases Society Of America</i>	TNF – Fator de Necrose Tumoral
IM – Intramuscular	TP – Tempo de Protrombina
INF – Interferão	UI – Unidades Internacionais
INR – Rácio Internacional Normalizado	VHB – Vírus Hepatite B
IR – Insuficiência Respiratória	VHS – Vírus <i>Herpes Simplex</i>
ISTH – <i>International Society Of Thrombosis And Haemostasis</i>	VS – Velocidade De Sedimentação
JAK – <i>Janus associated Kinase</i>	VSR – Vírus Sincicial Respiratório
LDH – Lactato Desidrogenase	VZV – Vírus <i>Varicella Zoster</i>
LPS – Lipopolisacárideo	β-HCG – Gonadotrofina Coriónica Humana Beta

## 1. 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-CoV2)*. 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 COVID-19 foi, a 11 de março de 2020, classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como pandemia. Até à data de redação deste documento, estão descritos mais de 425 milhões de casos e mais de 6 milhões de mortes <sup>(1)</sup>.

Como resposta a esta pandemia, assistimos a uma inaudita, e sem precedentes, produção de pesquisa científica em massa, sobretudo direcionada à abordagem da doença e à 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, redigido para profissionais, no contexto da Pandemia por COVID-19, tem como principal intuito uniformizar, baseando-se na evidência científica disponível mais atualizada, os procedimentos no Centro Hospitalar Universitário do Porto e permitir melhorar celeremente a prestação de cuidados aos doentes adultos nesta instituição, desde a sua abordagem inicial, até ao internamento a nível hospitalar, quer em enfermarias gerais, quer em enfermarias de níveis 2 e 3.

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

## 2. RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DO DOENTE COVID-19

A abordagem de qualquer doente com suspeita de infeção por SARS-CoV-2 deve seguir as orientações da Norma nº 004/2020 da Direção Geral de Saúde (DGS) <sup>(2)</sup>.

Após a confirmação de infeção por SARS-CoV-2, quer por teste rápido de antigénio, quer por teste molecular, deverá proceder-se à estratificação de gravidade da doença conforme os critérios de gravidade de apresentação clínica (Tabela 1), tendo igualmente em conta as comorbilidades do doente, com especial realce nas patologias/condições consideradas fatores de risco para progressão de doença grave (Tabela 2).

Os critérios de gravidade são baseados nos critérios presentes na norma, com ligeiras adaptações. Recomenda-se que os doentes devam ser considerados moderados mesmo se não apresentarem pneumonia radiologicamente comprovada mas apresentarem hipoxemia. Os doentes com hipoxemia que apresentem SpO<sub>2</sub> inferior a 94% apesar de oxigenoterapia suplementar deverão ser considerados graves e todos os doentes com instabilidade hemodinâmica sejam considerados doentes críticos. Assim, sugere-se a seguinte classificação adaptada da norma.

**Tabela 1 – Critérios de Gravidade de apresentação Clínica**

Gravidade da apresentação clínica	
<b>Doença ligeira ou assintomática</b>	Ausência de sintomas ou sintomas ligeiros sem evidência de pneumonia ou hipoxemia
<b>Doença moderada</b>	Pneumonia (febre, tosse, dispneia, taquipneia) ou hipoxemia mas SpO <sub>2</sub> superior a 90% em ar ambiente
<b>Doença grave</b>	Pneumonia e, pelo menos, um dos seguintes critérios: a. Taquipneia superior a 30 ciclos por minuto; b. SpO <sub>2</sub> inferior a 90% em ar ambiente; c. SpO <sub>2</sub> inferior a 94% sob oxigenoterapia suplementar
<b>Doença crítica</b>	Síndrome de dificuldade respiratória aguda ou PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <100 ou instabilidade hemodinâmica/choque

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

**Tabela 2 - Fatores de risco para progressão de doença COVID-19 grave**

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 <sub>2</sub> <94% em FiO <sub>2</sub> 21%	LDH > 245 UI/L
Doença ou condição crónica: DPOC, asma, insuficiência cardíaca, diabetes, cirrose hepática, doença renal crónica em hemodiálise, drepanocitose, obesidade	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <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

A indicação para internamento deve basear-se na apresentação clínica e fatores de risco.

Assim:

- Todos os doentes com doença ligeira, exceto os que não reúnem condições de habitabilidade e exequibilidade do isolamento no domicílio, deverão realizar isolamento no domicílio com vigilância por parte dos Cuidados de Saúde Primários (CSP) - deverão ser rapidamente reavaliados presencialmente em Área Dedicada Respiratória – Serviço Urgência (ADR-SU) caso haja qualquer sinal de agravamento clínico;
- Ponderar internamento em doentes com doença moderada, especialmente nos doentes com múltiplos fatores de risco, saturação periférica em ar ambiente entre 92-94% ou com 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;
- Todos os doentes com doença crítica devem ser hospitalizados em unidades nível 3.

Nos doentes com infeção por SARS-CoV-2 com critérios de internamento propõe-se a realização dos exames complementares explicitados na tabela 3. Estes exames são recomendados pois permitem monitorizar a evolução da doença, são marcadores independentes de gravidade ou prognóstico, avaliam indicação para tratamento ou despistam complicações ou comorbilidades potencialmente tratáveis <sup>(3)</sup>.

**Tabela 3 - Exames complementares recomendados à admissão para todos os doentes hospitalizados com COVID-19**

Hemograma com leucograma	Creatinina kinase (CK); Mioglobina; Lactato desidrogenase (LDH); Troponina T; proBNP
Creatinina; Ureia; Ionograma completo	Proteína C reactiva; Velocidade de Sedimentação; Ferritina; Procalcitonina
Bilirrubina total, directa e indirecta Alanina aminotransferase (ALT); Aspartato aminotransferase (AST); Fosfatase alcalina (FA) e Gama glutamil transferase (GGT)	Electrocardiograma
Recetor do ativador do plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)	Tempo de protrombina (TP); Rácio internacional normalizado (INR); Tempo de tromboplastina parcial activada (aPTT); Fibrinogénio; D-dímeros
Gasimetria arterial	Radiografia do tórax
Pesquisa de vírus respiratórios (Influenza A e B; VSR; Adenovírus; Metapneumovírus; Enterovírus; Vírus Parainfluenza 1-4; Bocavírus; Rinovírus e outros Coronavírus)	Exame sumário de urina II; Antigenúrias <i>Pneumococo</i> e <i>Legionella</i>

Outros exames a considerar em populações específicas:

- Exames culturais (cultura de expetoração, hemoculturas, urocultura) se suspeita de sobreinfeção bacteriana ou doente com sépsis à admissão;
- $\beta$ -HCG se suspeita de gravidez e necessário internamento;
- Serologias hepatite B se doente com indicação para corticoterapia.

Sugere-se o doseamento da procalcitonina (PCT) à admissão, pelo seu elevado valor preditivo negativo, ou seja, na exclusão de sobreinfecção bacteriana <sup>(4)</sup>. A PCT não deve ser doseada por rotina após a admissão do doente. De acordo com a evidência publicada <sup>(5)</sup>, os doentes COVID-19 têm, habitualmente, níveis baixos de PCT à admissão, aumentando com a evolução natural da doença, mesmo sem evidência de infeção bacteriana.

O recetor do ativador do plasminogéneo da uroquinase solúvel (suPAR) deverá ser doseado à admissão no SU, ou antes da admissão do doente em enfermaria, pois o valor deste marcador biológico específico irá alterar o tratamento do doente em internamento.

Todos os doentes com doença grave ou crítica devem realizar angio-TC torácica para despiste de tromboembolia pulmonar e estratificação imagiológica da doença. Esta deverá ser feita antes da admissão dos doentes nas unidades de internamento nível 2 e 3.



### 3. RECOMENDAÇÕES PARA MEDIDAS GERAIS EM DOENTE HOSPITALIZADO POR COVID-19

Em todos os doentes hospitalizados 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 SpO<sub>2</sub> alvo entre 92% e 96%, administrada de forma convencional ou em alto fluxo por cânula nasal, ou por sistemas de administração por Pressão positiva no final da expiração ou Pressão positiva expiratória na via aérea (PEEP/EPAP) com válvula de resistência calibrada;
- Terapêutica por via inalatória, sem nebulização;
- Suporte ventilatório precoce, nos casos seleccionados, com falência da oxigenoterapia;
- Suporte vital por Oxigenação por Membrana Extracorporal (ECMO) em casos seleccionados de insuficiência respiratória aguda grave refratária a suporte ventilatório otimizado.

Os doentes devem realizar estudo analítico seriado, em dias alternados (ou diário, no caso de doentes em unidades de nível 2 e 3) ou caso a situação clínica o justifique com:

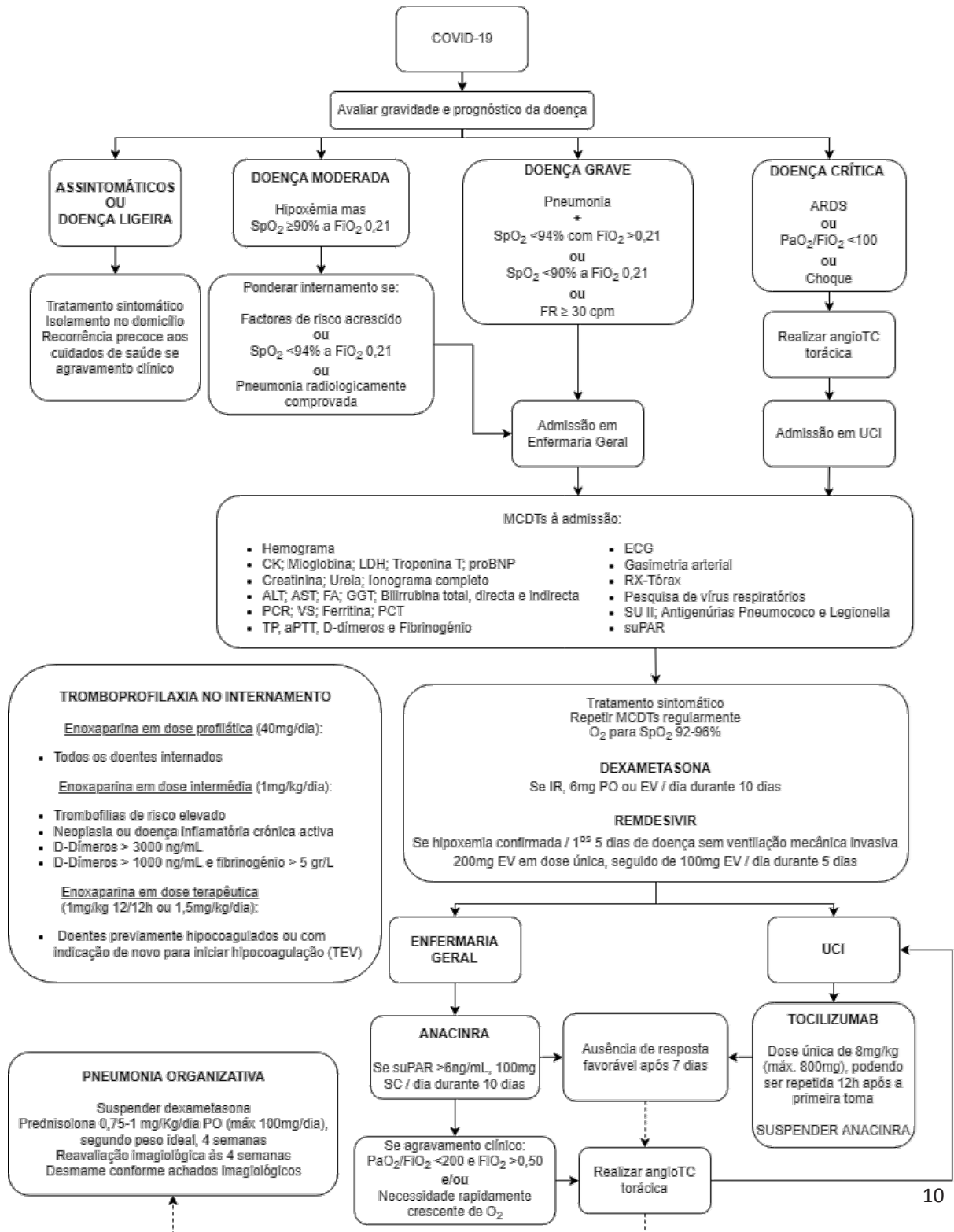
Hemograma com leucograma	Troponina T e Mioglobina, se alteradas à admissão
Creatinina, Ureia e Ionograma completo	PCR
ALT; AST; FA e GGT	Ferritina
Bilirrubina total, directa e indirecta	Fibrinogénio, D-dímeros
CK e LDH	Gasimetria arterial

Em caso de agravamento clínico ou ausência de resposta favorável ao tratamento após 7 dias de terapêutica, todos os doentes devem:

- Ser sinalizados para admissão em unidade de nível 2-3, se aplicável;
- Repetir controlo imagiológico com angio-TC tórax, para exclusão de tromboembolia pulmonar e/ou evolução para pneumonia organizativa;
- Excluir qualquer outra patologia que possa contribuir para o agravamento do quadro e iniciar tratamento dirigido, se aplicável.

#### 4. RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DIRIGIDO À COVID-19

##### 4.1. PROTOCOLO DE ATUAÇÃO EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19



**Tabela 4 - Resumo de posologia, indicação clínica e principais advertências dos fármacos recomendados para o tratamento dirigido à COVID-19**

FÁRMACO	SITUAÇÃO CLÍNICA	INDICAÇÃO CLÍNICA	NOTAS/ ADVERTÊNCIAS
<b>Dexametasona</b> 6mg PO ou EV/dia 10 dias ou até alta clínica	Doentes hospitalizados com IR e doença COVID-19 grave ou crítica	Doentes hospitalizados com doença COVID-19 grave que requerem oxigenoterapia. Evitar corticosteróides em doentes com doença ligeira-moderada (sem oxigenoterapia) a não ser que exista outra indicação.	Não iniciar Dexametasona na ausência de IR; Vigiar risco de hiperglicemia; Ver recomendações para grávidas
<b>Prednisolona</b> 0,75-1mg/Kg/dia PO durante 4 semanas -> reduzir para 0,5-0,75mg/kg/dia PO se melhoria durante 6 semanas	Doentes com evolução para pneumonia organizativa comprovada por TC torácica	O desmame da corticoterapia deverá ser realizado conforme melhoria clínica e imagiológica, pelo que os doentes devem ter seguimento em consulta após internamento	Vigiar efeitos secundários de corticoterapia de longa duração
<b>Tocilizumab</b> Dose única 8mg/kg EV até máximo de 800mg Possível repetir nova toma com a mesma posologia 12h após a primeira dose	Doentes hospitalizados com COVID-19 grave ou crítica em progressão sob dexametasona	Doentes com agravamento clínico rápido já sob Dexametasona: -PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200 com FiO <sub>2</sub> >50% e/ou necessidade rapidamente crescente de O <sub>2</sub>	Administrar o mais precocemente possível (em enfermaria geral, se necessário); Ponderar admissão em Unidade de Cuidados Intensivos.
<b>Remdesivir</b> 200mg EV em dose única seguida por 100mg EV/dia 5 dias Cada dose deverá ser infundida durante 30-120 minutos em até 250mL de SF	Doentes nos primeiros 5 dias de doença	Doentes sob oxigenoterapia suplementar, nos primeiros 5 dias de doença e em risco de progressão para doença grave, mas ainda sem ARDS Sem necessidade de ventilação mecânica invasiva	Obter níveis basais de TFG e de AST/ALT previamente à administração; Não recomendado para TFG inferior a 30mL/min; Contraindicação se ALT superior a 5x o LSN; Necessária uma avaliação diária das transaminases; Não testado em grávidas
<b>Anacinra</b> 100mg SC/dia 10 dias ou até alta clínica	Doentes com COVID-19 moderado a grave, com suPAR ≥6ng/mL	COVID-19 com pneumonia (mesmo se sem insuficiência respiratória) com necessidade de internamento e suPAR ≥6ng/mL (medido no SU ou admissão enfermaria) Em enfermaria geral e de forma precoce	Se progressão de doença e necessidade de tocilizumab, suspender Anacinra

#### 4.2. RECOMENDAÇÕES PARA DEXAMETASONA EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

A corticoterapia é, de todas as terapêuticas disponíveis, aquela cujo benefício no doente com COVID-19 está mais bem estabelecido, sendo por isso o fármaco mais utilizado na prática clínica.

**Indicação:** Em doentes hospitalizados com COVID-19 que requerem oxigenoterapia (incluindo ventilação mecânica invasiva ou não invasiva ou ECMO). Pode ser administrado por via endovenosa em caso de impossibilidade por via oral. Não há evidência de benefício em dose baixa de corticoterapia em doentes sem necessidade de oxigenoterapia suplementar. <sup>(6, 7)</sup>

**Posologia:** 6mg PO ou EV/dia, durante 10 dias ou até alta clínica. Não existem dados a suportar o prolongamento além dos 10 dias, mesmo em caso de ausência de melhoria.

**Esquemas alternativos:** Podem ser utilizadas alternativas à dexametasona, em doentes hospitalizados com COVID-19 com insuficiência respiratória, com contraindicação para dexametasona, nomeadamente:

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

**Efeitos adversos:** Vigiar o risco de hiperglicemia, em particular doentes com Diabetes Mellitus tipo 2. Maior suscetibilidade para infeções bacterianas, fúngicas e por parasitas. Considerar risco de insuficiência adrenal após desmame. Dexametasona é um indutor de CYP3A4: rever potenciais interações farmacológicas antes de instituição. Não existe evidência de risco aumentado para eventos adversos importantes. <sup>(6)</sup>

**Contraindicações:** Hipersensibilidade prévia; Infeção fúngica não controlada.

**Reativação de infeções:** A administração de corticosteróides está associada à reativação de infeções latentes, nomeadamente vírus da hepatite B (VHB), herpes-vírus, *M. tuberculosis* e, não tão frequente, parasitas como *Strongyloides*.

- VHB: todos os doentes devem fazer o rastreio de VHB ativo à admissão com HBsAg. Considerar Tenofovir ou Entecavir profiláticos.
- Profilaxias para vírus herpes (VHS, CMV, VZV), para já, não estão recomendadas.
- *Pneumocystis Jirovecii* (PJ): Considerar profilaxia para PJ se tratamento com corticoide prolongado (indicação em caso de 15mg/dia de prednisolona ou dose equivalente por um período igual ou superior a 3 semanas).
- *Strongyloides*: inquirir sobre antecedentes de viagens, nomeadamente países endémicos de *Strongyloides* antes de iniciar imunossupressor. Em caso de risco, indicação para Ivermectina 200mcg/kg/dia durante dois dias.

### 4.3. RECOMENDAÇÕES PARA DOSES ALTERNATIVAS DE CORTICOTERAPIA EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Apesar de não constar em *guidelines* internacionais como as da *National Institute of Health* (NIH) ou da OMS, com exceção das doses bio-equivalentes a 6mg de dexametasona, têm sido publicados múltiplos estudos sob outros esquemas de tratamento com outros corticóides sistémicos.

Em setembro de 2020, *Edalatifard et al.* <sup>(8)</sup> publica um ensaio clínico randomizado que comprova o impacto significativo na mortalidade com um esquema de 250mg/dia, durante 3 dias, de metilprednisolona em comparação com doentes não tratados com corticoterapia, algo que não se verificou em estudos como GLUCOVID <sup>(9)</sup> e METCOVID <sup>(10)</sup>, que utilizaram doses mais baixas de metilprednisolona. Após este estudo, e apesar das suas limitações, foram publicados vários outros estudos com diferentes esquemas de altas doses de metilprednisolona, desde 1mg/kg/dia até esquemas de pulsos de metilprednisolona com doses até 1000mg/dia <sup>(11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)</sup>.

Destes estudos, a sua grande maioria retrospectivos, nenhum conseguiu mostrar superioridade na diminuição da mortalidade em comparação com o esquema de dexametasona recomendado. Além disso, *Yakoob et al.* <sup>(18)</sup>, em setembro de 2021, comparou retrospectivamente esquemas de 1-2 mg/Kg/dia de metilprednisolona vs esquemas com 1000 mg/dia vs 0 mg de corticóide, onde foram verificados melhores *outcomes* nos doentes tratados com doses de 2 mg/Kg/dia do 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 trombóticas, infecciosas e falência renal.

Portanto, de acordo com a literatura publicada à data, poderá haver algum benefício em esquemas de altas doses de metilprednisolona, sem benefício em esquemas de pulsos, sendo este benefício maior nos subgrupos de doentes ventilados. Até à data não existem ensaios clínicos randomizados ou meta-análises onde se verifique benefício adicional de metilprednisolona na mortalidade em comparação com dexametasona.

Mais recentemente, foi também publicado o estudo COVID STEROID 2 <sup>(19)</sup> que também falhou em demonstrar benefício adicional significativo na sobrevivência aos 28 dias em doentes com 12mg/dia de dexametasona vs a dose de 6mg/dia.

Assim, face à evidência atualmente disponível, não existe benefício na administração de doses mais elevadas ou esquemas alternativos de corticoterapia, sendo que esta deverá ser dexametasona 6 mg PO ou EV de 24/24h durante 10 dias ou até alta hospitalar, se esta se confirmar antes do 10º dia de tratamento. A exceção será nos doentes com evolução para pneumonia organizativa, cujo tratamento será explicado na próxima secção.

#### **4.3.1. RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO DA PNEUMONIA ORGANIZATIVA SECUNDÁRIA A COVID-19**

A pneumonia por COVID-19 pode evoluir para Pneumonia Organizativa (POrg). Nos doentes com evolução para POrg há benefício comprovado de um curso prolongado com prednisolona. Dado não existir evidência para tratamento de pneumonia organizativa secundária à COVID-19, o seguinte esquema é extrapolado do tratamento da Pneumonia Organizativa Criptogénica.<sup>(20)</sup>

**Indicação:** Em doentes com COVID-19 com evidência imagiológica por TC de evolução para POrg.

**Posologia:** 0,75 a 1 mg/Kg/dia PO, segundo peso ideal - isto é,  $50 + [0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)]$  nos homens e  $45,5 + [0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)]$  nas mulheres- até um máximo de 100 mg/dia; durante 4 semanas. Repetir estudo imagiológico por TC torácica às 4 semanas. Se resolução imagiológica, suspender corticoterapia após desmame; se manutenção de imagens sugestivas, reduzir para 0,5 a 0,75 mg/kg/dia PO, durante 6 semanas. Nova reavaliação imagiológica e ponderar suspensão se melhoria franca ou prolongar desmame até 6 meses de tratamento.

**Efeitos adversos:** Dado o tempo prolongado de corticoterapia com doses superiores a 5 mg/dia neste tratamento, todos os efeitos adversos da corticoterapia a longo prazo devem ser tidos em conta.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade prévia; infeção fúngica não controlada. Estados psicóticos não controlados. Vacinação com agentes vivos atenuados.

#### 4.4. RECOMENDAÇÕES PARA ANACINRA EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Recentemente foi publicado um ensaio clínico controlado e randomizado de fase 3 (SAVE-MORE) com mais de 600 doentes hospitalizados que evidenciou benefício na utilização de Anacinra. Trata-se de uma abordagem mais personalizada, através da estratificação de risco via determinação do valor sérico do biomarcador suPAR. Já está bem determinado que o seu aumento é mais precoce que os marcadores clássicos de inflamação (PCR, D-Dímeros, ferritina, Interleucina-6) e identifica progressão para fase inflamatória da doença. <sup>(20, 21)</sup>

O valor superior a 6 ng/mL permitiu estratificar os doentes de maior risco para progressão da doença e verificou-se que a adição do Anacinra ao *standard of care* levou à redução na progressão da doença (determinada pela escala ordinal de progressão clínica da OMS) e na mortalidade relativa (superior a 50% quando comparado com placebo). <sup>(22)</sup> A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu recentemente um parecer a recomendar a aprovação do fármaco na COVID-19 grave. <sup>(23)</sup>

**Indicação:** COVID-19 moderada ou grave (pneumonia em estudo imagiológico, mesmo sem necessidade de oxigenoterapia suplementar) com necessidade de internamento e suPAR superior a 6ng/mL (medido em SU ou à admissão no internamento). Deve ser administrado de forma precoce em enfermaria geral.

**Posologia:** 100mg subcutâneo/dia durante 10 dias ou até alta clínica.

**Efeitos adversos:** O estudo supracitado mostrou inclusivé redução dos efeitos adversos graves, como co-infeções, quando comparado com o braço do *standard of care*. A vigiar sintomas gastrointestinais (vómitos, diarreia), reação local de injeção, citopenias (nomeadamente neutropenia e trombocitopenia) e aumento de enzimas hepáticas.



**Precauções:** ter em consideração e ponderar caso a caso:

- Suspeita de infeção bacteriana
- Imunodeficiência primária ou adquirida
- Neoplasia estadio IV
- Neutrófilos  $\leq 1500$  células/mm<sup>3</sup>
- Corticoterapia superior a 0.4mg/kg superior a 15 dias

**Contraindicações:**

- Associados ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) do fármaco
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 150
- Necessidade de ventilação mecânica (não crónica)
- Terapêutica anti-citocina (inclusive inibidores da JAK (Janus associated Kinase)) nos últimos 30 dias
- Falência hepática
- Doença renal crónica terminal (estadio 5) ou sob diálise
- Gravidez ou amamentação

#### 4.5. RECOMENDAÇÕES PARA TOCILIZUMAB EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Os estudos randomizados recentes REMAP-CAP e RECOVERY<sup>(25,26)</sup> e a recente meta-análise publicada na *Journal of the American Medical Association*<sup>(27)</sup> mostram claro benefício no uso de tocilizumab, um inibidor da interleucina-6, na redução de progressão para ventilação mecânica invasiva e na redução da mortalidade aos 28 dias nos doentes hospitalizados com COVID-19 grave. Baseados nestes estudos, a OMS<sup>(28)</sup> e múltiplas Sociedades Científicas (como a *IDSA – Infectious Diseases Society of America*)<sup>(29)</sup> ou entidades oficiais de Saúde (como a *NIH*)<sup>(30)</sup> atualizaram recentemente as suas linhas orientadoras para incluir este fármaco.

**Os critérios de inclusão (baseados nas recomendações supracitadas) para se considerar esta terapêutica no doente hospitalizado com COVID-19 são:**

- Doença grave ou crítica em enfermaria geral ou unidades nível 2-3;
- Internamento recente, nas primeiras 24h de agravamento de doença, com necessidades crescentes de oxigenoterapia suplementar (precipitado pela doença COVID-19 e não por outra entidade clínica) OU progressão para oxigenoterapia de alto fluxo ou ventilação mecânica;
- Utilização combinada de dexametasona (ou equivalente) em dose recomendada;
- Ausência de infeção bacteriana não controlada determinada pelo clínico e/ou baseada em estudos microbiológicos.

Apesar de, no ensaio randomizado RECOVERY<sup>(26)</sup>, 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, sendo doentes com doença grave ou crítica com agravamento da doença, estarão indissociavelmente em progressão para estado hiper-inflamatório, conforme descrito no REMAP-CAP<sup>(25)</sup>, onde esta indicação não foi considerada critério de inclusão.

**Posologia:** Dose única de 8mg/kg EV, até um máximo de 800mg, diluído em 100mL de SF 0,9% administrado em perfusão EV durante 1 hora.

**Esquemas alternativos:** Até à data de publicação do presente protocolo, poderá ser repetida segunda dose 12h após a primeira toma.

**Precauções:** Especial atenção nos seguintes casos:

- Doentes imunossuprimidos;
- Infecção vírica, bacteriana ou fúngica não controlada;
- Elevação de AST/ALT acima de 5 vezes o limite superior da normalidade;
- Neutropenia inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup>;
- Trombocitopenia inferior a 50000/L;
- Doentes com risco de perfuração intestinal.

**As contraindicações a considerar são:**

- Associadas ao RCM do fármaco e doente em particular <sup>(31)</sup>;
- Doença ligeira;
- Doença grave estável, sob oxigenoterapia suplementar em baixa dose (abaixo ou igual a FiO<sub>2</sub> estimado de 35%) e com SpO<sub>2</sub> acima de 92%;
- Doença grave estável, em fase de recuperação apesar de ainda estar com oxigenoterapia suplementar.

**Reativação de infeções:** Doentes com história de tuberculose latente, sem doença ativa, não estão excluídos do uso *off-label* de Tocilizumab. Tal como dexametasona, há maior risco para infeções por herpes-virus, VHB e *Strongyloides*.

#### 4.6. RECOMENDAÇÕES PARA REMDESIVIR EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Com base na evidência disponível, que inclui uma robusta meta-análise<sup>(32)</sup>, o benefício de Remdesivir parece estar limitado apenas a doentes na fase inicial da doença, sob oxigenoterapia e em risco de progressão para doença grave, mas ainda sem ARDS com necessidade de suporte ventilatório invasivo, benefício esse que, até ao momento, não se revelou inequivocamente ao nível da mortalidade avaliada aos 28 dias, nos ensaios clínicos.

Por esse motivo, pelo facto de que o doente com critérios de internamento habitualmente já se encontra fora da janela na qual o remdesivir tem maior benefício e consequentemente o número de doentes que podem beneficiar deste fármaco é muito reduzido, a sua administração tem sido cada vez menos comum. Assim, 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 RCM.

No entanto, com base num estudo randomizado e duplamente cego recentemente publicado<sup>(33)</sup>, considera-se que o remdesivir poderá ser considerado em doentes intrahospitalares, com aquisição nosocomial da infecção e factores de risco para progressão para doença COVID-19 grave.

**Indicação:** Doentes hospitalizados por pneumonia por SARS-CoV-2 e hipoxemia confirmada, com um máximo de 5 dias de sintomas até iniciar a terapêutica, sem necessidade de ventilação mecânica invasiva.

**Posologia:** 200mg EV em dose única, seguida por 100mg EV 24/24h durante 5 dias. Cada dose deverá ser infundida durante 30 – 120 minutos em 250mL de soro fisiológico.

- Em todos os doentes deverão ser obtidos os níveis basais de TFG e de AST/ALT basais, previamente à introdução de Remdesivir.

**Efeitos adversos:** Os mais comuns são o aumento das transaminases e o aumento do tempo de protrombina (TP), pelo que a monitorização das enzimas deverá ser diária e descontinuar o fármaco se os doentes apresentarem valores superiores a cinco vezes o limite superior da normalidade. Nos estudos não foi observada diferença de eventos hemorrágicos nos doentes, pelo que o aumento da TP não é indicação para descontinuar o fármaco. Outros efeitos adversos conhecidos são bradicardia, cefaleias, náuseas e erupções cutâneas.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade ao fármaco ou aos seus excipientes. Em doentes com Insuficiência Renal, o Remdesivir não foi testado. Segundo os resultados publicados em ensaios clínicos, não foi demonstrado aumento do risco de efeitos adversos na função renal em doentes submetidos a Remdesivir comparado ao grupo placebo. Para TFG  $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  não está recomendada a sua utilização por risco de acumulação de sulfobutiléter- $\beta$ -cicloxdina (um excipiente também presente no voriconazol EV). A Sociedade Americana de Nefrologia sugere, no entanto, que doentes sem disfunção hepática e que estão em programa de diálise, contínua ou intermitente, ou que apresentem lesão renal aguda que se perspetive transitória, poderão receber tratamento com Remdesivir de forma segura. Em doentes com insuficiência hepática, não se sabe se um ajuste de dose será ou não necessário. O Remdesivir não deverá ser utilizado em doentes com ALT superior a cinco vezes o limite superior da normalidade. Será necessária uma avaliação diária das transaminases.

#### 4.7. RECOMENDAÇÕES PARA A ABORDAGEM DA SUSPEITA DE SOBREINFEÇÃO 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 infecção bacteriana é não só uma fonte importante de iatrogenia, como acarreta custos adicionais sem benefício para o doente e vai selecionar estirpes mais resistentes de gérmens patogénicos.

No caso particular da COVID-19, valores à admissão de Proteína C reativa, contagem total de leucócitos e neutrófilos são bons marcadores de co-infecção bacteriana <sup>(34)</sup>, no entanto existem poucos estudos sobre a temática e com alguns resultados discordantes, pelo que é impossível estabelecer *cut-offs* claros.

A Procalcitonina (PCT) será mais útil para excluir infecção bacteriana à admissão. Segundo o PRORATA trial, em doentes críticos com infeções do trato respiratório inferior, níveis de PCT <0,25 µg/L indicam etiologia bacteriana como muito improvável, enquanto que valores >1 µg/L indicam elevada probabilidade de etiologia bacteriana <sup>(5)</sup>.

O racional teórico para estes achados prende-se com o facto de a produção de PCT estar aumentada na presença de citocinas (IL-1β, TNF-α e IL-6) e Lipopolisacárido (LPS), causadas pela infecção bacteriana. Em infeções víricas os níveis de IFN-γ estão elevados levando à inibição da produção de PCT. É a via da fosforilação do STAT-3, na presença de LPS, que promove a produção de PCT. De acordo com estudos recentes o SARS-CoV-2, ao contrário de outros vírus (mas à semelhança do SARS-CoV-1) detém proteínas inibidoras do IFN e de um outro mensageiro intracelular, o STAT-1, ocorrendo uma ativação compensatória do STAT-3 o que leva, por sua vez, à elevação da PCT, mesmo na ausência de co-infecção bacteriana. <sup>(35, 36)</sup>

Para além disto, existe evidência de alterações da função monocitária na COVID-19 devido ao aumento da carga vírica, produção de imunoglobulinas não-neutralizantes, hipóxia, linfopenia e hiperativação de monócitos imaturos. De acordo com *Martinez et al.* <sup>(37)</sup>, a perda da função monocitária e a desregulação da sua capacidade secretora resulta num aumento da produção de PCT na COVID-19.

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 com níveis mais elevados a estarem associados ao aumento da necessidade e duração da ventilação invasiva.

(5)

As *guidelines* da *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 a utilização de antibioterapia.<sup>(38)</sup>

Assim, a PCT nos doentes com COVID-19 tem utilidade apenas à admissão hospitalar, pelo seu elevado valor preditivo negativo. Não deve ser doseada por rotina durante o internamento 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. Esta deverá apenas ser iniciada nos casos de forte suspeita clínica de sobreinfecção respiratória bacteriana, nos casos de co-infecção não respiratória e/ou nos casos de isolamento microbiológico em amostras adequadas.

#### 4.8. RECOMENDAÇÕES PARA TROMBOPROFILAXIA EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Dados preliminares de fevereiro de 2020, já indicavam a associação de infecção por COVID-19 a coagulopatia, com alterações analíticas que se traduziam sobretudo no aumento manifesto de D-Dímeros. <sup>(39)</sup> As taxas excepcionalmente elevadas de Tromboembolismo Venoso (TEV), levantaram precocemente questões relativas ao estado pró-coagulante inerente a esta infecção face outras infeções associadas a ARDS não-COVID, bem como sobre o papel da tromboprofilaxia na redução de eventos trombóticos.

Atualmente sabemos que na infecção por SARS-CoV-2, a coagulopatia é uma complicação frequente e que compromete o curso clínico da doença, estando associada a pior *outcome* e aumento da mortalidade. É reconhecida como um estado pró-trombótico, relevando a importância de definição de estratégias de anti-cogulação para redução da taxa de mortalidade nestes doentes. <sup>(40)</sup>

A prevalência das complicações trombóticas descritas apresenta grande variabilidade entre estudos. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em outubro de 2020, <sup>(41)</sup> referente a 33970 doentes, mostrou uma prevalência global de TEV estimada de 14,1% (40,3% com despiste ecográfico e 9,5% sem despiste); a análise de subgrupos mostrou uma prevalência de 22,7% de TEV em doentes hospitalizados em Unidade de Cuidados Intensivos e de 7,9% em doentes não hospitalizados na UCI. De referir ainda que, doentes que desenvolveram TEV apresentavam níveis mais elevados de D-Dímeros. Embora a prevalência do TEV associada à infecção 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 ARDS não-COVID. <sup>(42)</sup>

É consensual a profilaxia do TEV por rotina a todos os doentes hospitalizados com infecção COVID-19. Esta recomendação é transversal a várias *guidelines* nacionais e de sociedades científicas internacionais (*Anticoagulation Forum, American College of Chest Physicians, American Society of Hematology, International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Italian Society on Thrombosis and Haemostasis*). <sup>(43-47)</sup>



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 2 anos de pandemia, embora alguns estudos apontem um efeito benéfico de doses superiores de profilaxia, <sup>(48-50)</sup> não existe evidência robusta para o uso generalizado de tromboprofilaxia em doses superiores à dose *standard* <sup>(51)</sup>.

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, sendo os D-Dímeros um candidato óbvio nessa identificação e, provavelmente, o mais forte preditor de trombose e mortalidade. <sup>(42)</sup>

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 seu risco hemorrágico;
- Se contra-indicação para profilaxia farmacológica pelo risco hemorrágico (Tabela 5), deve ser efetuada profilaxia mecânica;
- Na ausência de risco hemorrágico, deve ser usada de preferência heparina de baixo peso molecular (HBPM); <sup>(30, 44-46)</sup>
- Se contra-indicação para HBPM (antecedentes de trombocitopenia induzida pela heparina tipo II ou reações de hipersensibilidade à heparina ou álcool benzílico) deve ser usado fondaparinux.

**Tabela 5 – Factores de risco hemorrágico**

Factores de risco hemorrágico
Hemorragia ativa
Acidente vascular cerebral agudo
Hipertensão não controlada
Coagulopatias adquiridas
Trombocitopenia < 50x10 <sup>9</sup> /L
Doenças hemorrágicas congénitas (hemofilias, DvW, doenças plaquetárias)
Punção lombar, anestesia epidural ou espinal nas 4 horas prévias ou a efetuar nas 12h seguintes

**Profilaxia com dose *standard* (Enoxaparina 40 mg/dia SC)**

Em todos os doentes com COVID-19 hospitalizados (após exclusão de risco hemorrágico) e que não se incluem nos grupos a fazer profilaxia com dose intermédia ou anticoagulação terapêutica).<sup>(30,</sup>

39-42, 44-46, 49-50, 51-55)

- Se TFG < 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>, reduzir para 20mg/dia;
- Sem indicação para monitorização de atividade anti-Xa.

**Profilaxia com dose intermédia (Enoxaparina 1 mg/kg/dia SC)<sup>(30, 44-46, 48-55)</sup>**

- Doentes com trombofilia de risco elevado (deficiências 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 D-Dímeros > 3000 ng/mL;
- Doentes com D-Dímeros > 1000 ng/mL e fibrinogénio > 5 gr/L;
- Se TFG < 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>, reduzir para 0,5mg/Kg/dia;
- Sem indicação para monitorização de atividade anti-Xa.

**Anticoagulação terapêutica (Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas ou 1,5 mg/kg/dia SC)<sup>(30, 44-46)</sup>**

- Doentes que faziam previamente anticoagulação para prevenção cardioembólica ou tromboembólica (a fazer previamente dicumarínicos ou Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs);
- Tratamento de episódios de trombose *de novo* durante internamento;
- Em caso de alto grau de suspeição clínica de TEV, apesar de este não poder ser documentado;<sup>(30, 44)</sup>
- Trombose de acessos vasculares ou circuitos extracorpóreos;
- Não indicada monitorização sistemática da atividade anti-Xa; apenas em casos selecionados (doença renal crónica com TFG < 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>, lesão renal aguda grave ou complicações hemorrágicas ou trombóticas);
- Se TFG < 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>, reduzir a dose para 1mg/kg/dia;
- Se TFG < 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> pode estar indicada a heparina não fracionada (HNF).

### **Antiagregação plaquetária**

- Não indicada como tromboprofilaxia;
- Indicado manter a aspirina nos doentes previamente antiagregados. <sup>(30, 44, 53, 56-58)</sup>

## 4.8.1 DOSES E MONITORIZAÇÃO DE ANTICOAGULANTES

Tabela 6 – Doses e monitorização da Enoxaparina

Heparina de Baixo Peso Molecular: Enoxaparina	
Profílixia <i>standard</i> (40 mg/dia) → atividade anti-Xa 0,1 – 0,3 IU/mL	
Profílixia intermédia (1 mg/Kg /dia) → atividade anti-Xa 0,3 – 0,5 IU/mL	
Dose terapêutica (1 mg/Kg 12/12h) → atividade anti-Xa 0,5 – 1,0 IU/mL	
Dose terapêutica (1,5 mg/Kg/dia) → atividade anti-Xa 0,8 – 1,5 IU/mL	
Quando monitorizar:	
Doença renal: TFG < 30mL/min/1,73m <sup>2</sup>	
Complicações hemorrágicas ou trombóticas	
Como monitorizar:	
4 horas após administração de dose terapêutica de 12/12h	
4 – 6 horas após administração de dose terapêutica de 24 horas	
Independentemente da hora de administração se hemorragia grave (despiste de excesso de dose)	

Tabela 7 – Doses e monitorização da Heparina Não Fracionada

Heparina Não Fracionada	
Dose terapêutica:	
Bólus Inicial	80UI/kg/h (máximo 10000UI)
Infusão contínua	18UI/kg/h
Dose profilática:	
5000UI por via subcutânea a cada 8 – 12 horas	
Como monitorizar:	
4 – 6 horas após bólus ou após alteração da dose	Monitorizar com aPTT

Tabela 8 – Doses do Fondaparinux

Fondaparinux (Indicado na trombocitopenia induzida pela heparina)	
Dose terapêutica:	
<50kg	5mg/dia
50-100kg	7,5mg/dia
>100kg	10mg/dia
Dose profilática:	
<50kg	Usar agente alternativo
>50kg	2,5mg/dia
Contra-indicado:	
Doença renal: TFG < 30mL/min/1,73m <sup>2</sup>	
Usar, em alternativa, Argatroban	

## 5. RECOMENDAÇÕES NA GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO EM DOENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

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.<sup>(30)</sup>

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

- O internamento deve ser realizado 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 mesmo do que qualquer adulto. É recomendado que não deverá ser omitido ou protelado 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 discutido com a doente e a sua família, avaliando benefícios do tratamento farmacológico em curso e o impacto da interrupção da amamentação para o lactente e para a família.

## 5.1 CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DIRIGIDO

**Dexametasona:** A exposição fetal à dexametasona pode acarretar efeitos adversos. Assim, em grávidas que cumpram critérios para administração de corticóides devido a doença COVID-19 e contemporaneamente em risco de parto prematuro (normalmente entre as semanas 24 e 34) devem cumprir dexametasona 6mg IM de 12/12h durante 2 dias e posteriormente transitar para hidrocortisona, metilprednisolona ou prednisolona para reduzir a exposição fetal a dexametasona. Em grávidas que cumpram critérios para administração de corticóides devido a doença COVID-19, mas sem requerimento de corticoterapia para benefício fetal (normalmente até semana 24 e após semana 34) estão recomendadas hidrocortisona, metilprednisolona ou prednisolona para minimizar efeitos fetais, já que são corticóides que atingem concentrações menores na circulação fetal.

Em caso de amamentação, este não é contra-indicado, no entanto é recomendado evitar nas 4h após a toma de corticoide.

**Anacinra:** A quantidade de dados sobre a utilização de anacinra em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos. Assim, a utilização de anacinra neste momento está contra-indicada para a população grávida.

Desconhece-se se anacinra e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído haver risco para os lactentes, pelo que a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com anacinra.

**Tocilizumab:** Não existem dados adequados de utilização de tocilizumab em mulheres grávidas. Um estudo com alta dose em animais demonstrou um aumento do risco de abortamento espontâneo e morte embrionária-fetal, no entanto o risco potencial para os seres humanos é desconhecido. Assim, o tocilizumab não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se manifestamente necessário.

Não se sabe se tocilizumab é excretado no leite materno humano. A excreção de tocilizumab no leite não foi estudada em animais. A decisão de manter ou não amamentação após terapêutica com tocilizumab deve ser tomada considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

**Remdesivir:** O remdesivir apenas deverá ser utilizado em grávidas se os benefícios ultrapassarem os riscos para a mãe e para o feto. Em estudos de toxicidade em animais, nenhum efeito adverso no desenvolvimento embrio-fetal foi observado.

Não existem dados quanto à presença de remdesivir no leite materno humano. Em estudos animais tanto o remdesivir como os seus metabolitos foram encontrados no leite das progenitoras. Assim, a decisão de suspender a amamentação ou não administrar remdesivir quando indicado deve ser uma decisão tomada em conjunto com a mãe, baseada nos benefícios do fármaco para a mãe contra os benefícios da amamentação para a própria e para o lactente.

**Tromboprofilaxia:** As recomendações para a tromboprofilaxia no adulto também se aplicam à população de mulheres grávidas <sup>(30)</sup>. Pela complexidade na gestão destas doentes, recomenda-se a colaboração multidisciplinar entre a equipa assistente e as especialidades de Obstetrícia e Imuno-hemoterapia.

Salvaguarda-se que os dicumarínicos e os DOACs estão contraindicados na gravidez, mas durante a amamentação apenas os DOACs estão contraindicados.

## 6. FUTURAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS

Dada a rápida evolução da ciência e publicação progressiva de novos estudos, a bibliografia, bem como as recomendações deste documento poderão ser atualizadas de modo a refletirem o estado da arte do tratamento e abordagem do doente com COVID-19.

Esta secção do documento serve como ponte para terapêuticas que hoje parecem ser promissoras, mas cujo benefício ainda não foi cientificamente comprovado, não existindo evidência suficiente para ser recomendado, ou cuja utilização não é exequível no CHUP.

### 6.1 BARICITINIB

O Baricitinib é um imunomodulador cujo benefício em doentes COVID-19 está a ser estudado. O estudo COV-BARRIER<sup>(59)</sup>, com 1525 doentes, comprovou que o tratamento com baricitinib 4mg PO id 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<sup>(60)</sup>, com 1033 doentes, comparou o tratamento com baricitinib + remdesivir vs placebo + remdesivir, concluindo que os doentes do braço com baricitinib apresentaram um menor tempo de recuperação e uma melhoria clínica mais célere do que o braço do placebo. 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, dado o baricitinib ser um imunomodulador como o tocilizumab, e não haver nem estudos a comprovar a superioridade do baricitinib vs tocilizumab, nem estudos de segurança na administração simultânea ou concomitante destes dois fármacos, neste momento não existe evidência suficiente para recomendar baricitinib em detrimento de tocilizumab.

No entanto, pelos resultados que apresenta nos ensaios clínicos publicados, o baricitinib está, à data de publicação deste protocolo, aprovado pela *Food and Drug Administration* como uma alternativa ao tocilizumab nos doentes com contraindicações para a sua utilização, não tendo ainda qualquer recomendação pela EMA.



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, et al. (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource]
2. Norma nº 004/2020 de 23/03/2020 atualizada a 05/01/2022; Abordagem do Doente com Suspeita ou Confirmação de COVID-19; Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042020-de-230320201.aspx>
3. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021 Jun; 26(3):107-108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32934000; PMCID: PMC7493072.
4. 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 Sep;58(5):520-527. doi: 10.1177/00045632211022380. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34018843.
5. 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 Feb 6;375 (9713):463-74. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20097417.
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
7. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., 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 - J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1330-41.
8. Edalatfard 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 doi:10.1183/13993003.02808-2020.

9. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 133, 303–311 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>
10. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, 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(9):e373-e381. doi:10.1093/cid/ciaa1177
11. 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 Sep-Oct;39(5):1119-1125. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33635218.
12. 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. doi:10.1111/eci.13458
13. 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). *Kardiologiai*. 2020;60(6):15–29.
14. D. Hoogeveen, T.J.P. Ketels, T.J. Wilbers, A.C. Strang, Effect of high-dose methylprednisolone in mechanically ventilated ICU patients with COVID-19: a retrospective observational study. *NETH J CRIT CARE - VOLUME 29 - NO 2 - MARCH 2021*
15. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. (2021) Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS ONE* 16(5): e0252057. doi: 10.1371/journal.pone.0252057
16. 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* 21, 337 (2021). doi:10.1186/s12879-021-06045-3
17. 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. *Journal of Intensive Care Medicine*.

- 2021;36(6):673-680. doi:10.1177/0885066621994057
18. Yaqoob H, Greenberg D, Hwang F, Lee C, Vernik D, Manglani 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.* 2021;1-8. doi:10.1002/jmv.27351
  19. COVID STEROID 2 Trial Group, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, Wahlin RR, 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 Nov 9;326(18):1807-1817. doi: 10.1001/jama.2021.18295. Erratum in: *JAMA.* 2021 Dec 14;326(22):2333. Erratum in: *JAMA.* 2022 Jan 18;327(3):286. PMID: 34673895; PMCID: PMC8532039.
  20. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. 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 Sep;63 Suppl 5:v1-58. doi: 10.1136/thx.2008.101691. Erratum in: *Thorax.* 2008 Nov;63(11):1029. multiple author names added. PMID: 18757459.
  21. Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giamarellos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit. Care* 24, 187 (2020).
  22. 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.* 31, 2725–2735 (2021).
  23. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K et al. Early treatment of COVID-19 with anacinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 27, 1752–1760 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>
  24. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-use-kineret-adults-covid-19>, accessed 28 Dec 2021
  25. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021

- Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461
26. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial RECOVERY Collaborative Group\*. *Lancet* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 30];397:1637–45.
27. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330. PMID: 34228774; PMCID: PMC8261689.
28. Rochwerg B, Agarwal A, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, et al. RAPID RECOMMENDATIONS A living WHO guideline on drugs for covid-19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3379>
29. 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. *Infectious Diseases Society of America* 2021; Version 5.6.0. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed 21/11/2021
30. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
31. Roactemra INN-tocilizumab, Product Information, available at [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf)
32. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 8. Art. No.: CD014962. DOI: 10.1002/14651858.CD014962. Accessed 29 December 2021.
33. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al, GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22. PMID:

- 34937145; PMID: PMC8757570.
34. 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 Apr 13;76(5):1323-1331. doi: 10.1093/jac/dkaa563. PMID: 33463683; PMID: PMC7928909.
  35. 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. doi: 10.12659/MSM.907496.
  36. Sardar R, Satish D, Birla S, Gupta D. Comparative analyses of SAR-CoV2 genomes from different geographical locations and other coronavirus family genomes reveals unique features potentially consequential to host-virus interaction and pathogenesis. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.001586.
  37. Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F, Siamon Gordon S. Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: assay and rationale. *EBioMedicine* 2020;59:102964.
  38. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Nov 3. PMID: 34181371.
  39. 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(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
  40. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817
  41. 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 Feb;192(3):459-466. doi: 10.1111/bjh.17241. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33236402; PMID: PMC7753713.
  42. 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 Sep 25;4(7):1178-1191. doi: 10.1002/rth2.12439.

43. 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* 50, 72–81 (2020). doi:10.1007/s11239-020-02138-z
44. 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 Sep;158(3):1143-1163. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502594; PMCID: PMC7265858.
45. 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 Feb 9;5(3):872-888. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763. PMID: 33560401; PMCID: PMC7869684.
46. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 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 Aug;18(8):1859-1865. doi: 10.1111/jth.14929. PMID: 32459046; PMCID: PMC7283841.
47. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus*. 2020 May;18(3):167-169. doi: 10.2450/2020.0083-20. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32281926; PMCID: PMC7250682.
48. Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, Mucci L, Mainquà P, Polenta A, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Feb;51(2):286-292. doi: 10.1007/s11239-020-02243-z. PMID: 32794132; PMCID: PMC7426007.
49. 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 Jan-Feb;35(1):653-661. doi: 10.21873/invivo.12305. PMID: 33402523; PMCID: PMC7880792.
50. 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 Sep;19(9):2225-2234. doi: 10.1111/jth.15450. Epub 2021 Jul 18. PMID: 34236768; PMCID: PMC8420176.
51. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34351722; PMCID: PMC8362592.
52. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M 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 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 33734299; PMCID: PMC7974835.
53. 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 Apr 1;96(4):471-479. doi: 10.1002/ajh.26102. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33476420; PMCID: PMC8013588.
54. 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 Jun;159(6):2417-2427. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.017. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465342; PMCID: PMC7832130.
55. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2021 Jan;121(1):76-85. doi: 10.1055/s-0040-1721664. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378787;
56. 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 Jan;25(2):1263-1273. doi: 10.1111/jcmm.16198.
57. Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am J Cardiol.* 2021;142:158-159. doi:10.1016/j.amjcard.2020.12.073
58. 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(14):1383-1396. doi:10.1007/s40265-020-01365-1

59. 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, *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 9, Issue 12, 2021, Pages 1407-1418, ISSN 2213-2600, doi:10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
60. 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 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33306283; PMCID: PMC7745180.