



SOCIEDADE PORTUGUESA DE CUIDADOS INTENSIVOS

RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE CUIDADOS INTENSIVOS PARA A ABORDAGEM DO COVID-19 EM MEDICINA INTENSIVA

Grupo de Trabalho

João João Mendes

Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos

Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca EPE

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital CUF Infante Santo

Instituto de Microbiologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Paulo Mergulhão

Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos

Grupo Infecção e Sépsis

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital Lusíadas Porto

Filipe Froes

Unidade de Cuidados Intensivos Médico-Cirúrgicos do Hospital de Pulido Valente, Centro Hospitalar

Universitário de Lisboa Norte EPE

José Artur Paiva

Grupo Infecção e Sépsis

Diretor do Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Universitário de São João EPE

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

João Gouveia

Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos

Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte EPE

INTRODUÇÃO

COVID-19 é a doença clínica causada pelo SARS-CoV-2, um vírus de genoma de RNA simples de sentido positivo pertencente à família dos coronavírus (CoV). Existem 4 estirpes (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) que circulam continuamente na população humana causando mais frequentemente infeções respiratórias de baixa gravidade (p.e. constipação comum) e raramente pneumonias virais (1). Até ao aparecimento do SARS-CoV-2 (2) estavam descritas duas outras estirpes causadores de surtos epidémicos com origem zoonótica: (1) SARS-CoV-1, causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS) com origem em morcegos e transmitido à civeta-africana e posteriormente a humanos, em 2002; e (2) MERS-CoV, causador Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS) com origem em morcegos e transmitido a camelídeos e posteriormente a humanos, em 2012 (1).

A atual epidemia de COVID-19 foi declarada a 31 de dezembro de 2019 no mercado de frutos do mar da cidade de Wuhan (província chinesa de Hubei) com rápida disseminação na China e posteriormente envolvendo múltiplos países (como maior expressão na Coreia do Sul, Japão, Itália e Irão (3)) incluindo, desde 1 de Março, Portugal (4). Esta capacidade de contágio deve-se à significativa taxa de ataque (R_0 , número de novos casos gerados a partir de um único confirmado) que tem sido estimada entre 2,5 a 2,9 mas potencialmente influenciada por intervenções de saúde pública (5). Tem sido observado um elevado risco de transmissão nosocomial bem como de aquisição por profissionais de saúde (6).

O período de incubação mediano é de 4 dias – mas pode-se prolongar até 14 dias (6) – sendo que o SARS-CoV-2, à semelhança do SARS-CoV-1, se liga ao recetor da enzima conversora de angiotensina 2 localizado nas células alveolares do tipo II causando lesão alveolar difusa por lesão citopática direta (7). A maioria dos doentes infetados (> 80%) apresenta doença ligeira sem necessidade de hospitalização, dos internados de 6 a 10% necessita de cuidados intensivos (3, 6).

As presentes recomendações visam a facilitar a organização dos Serviços de Medicina Intensiva para a resposta ao COVID-19, proporcionando os melhores cuidados aos doentes e protegendo os profissionais de saúde.

1. SÍNDROMES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO COVID-19

Recomendação 1

Recomenda-se uma adaptação dos critérios da Organização Mundial de Saúde para a definição das síndromes clínicas associado ao COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1 - Síndromes clínicas associados ao COVID-19 (adaptado de (11)).

Doença não complicada	Sintomas respiratórios altos (<i>p.e.</i> odinofagia, tosse, congestão nasal) associados ou não a febre e mialgias, e sem critérios de gravidade
Pneumonia Não grave	Febre associada com sintomas respiratórios associada a infiltrado radiológico, sem critérios de pneumonia grave
Pneumonia Grave	<p>Cumprindo critérios da IDSA/ATS (8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 critérios <i>major</i> choque séptico ventilação mecânica • ≥ 3 critérios <i>minor</i> confusão frequência respiratória ≥ 30 cpm hipotensão com ressuscitação volémica agressiva hipotermia ($T_{\text{central}} < 36^{\circ}\text{C}$) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250\text{mmHg}$ ureia ≥ 43mg/dL leucopenia (leucócitos ≤ 4.000/μL) trombocitopenia (plaquetas ≤ 100.000/μL)
ARDS (Síndrome de dificuldade respiratória do adulto)	<p>Cumprindo critérios de definição de Berlim (9)</p> <p>Insuficiência respiratória hipoxemiante ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ com PEEP/CPAP ≥ 5 cmH₂O) aguda (início <1 semana após fator de risco conhecido) caracterizada por opacidades bilaterais (não explicadas por derrame, atelectasia ou nódulos) e não explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica (exclusão através de critérios clínicos, laboratoriais e avaliação ecocardiográfica)</p>

Sépsis	Cumprindo critérios da Surviving Sepsis Campaign (10) Disfunção de órgãos com risco de vida (cl clinicamente operacionalizada como um aumento agudo de ≥ 2 pontos no SOFA) causada por resposta desregulada do hospedeiro à infeção
Choque séptico	Cumprindo critérios da Surviving Sepsis Campaign (10) Subgrupo de doentes com sépsis (cl clinicamente identificados por lactato sérico > 2 mmol/L na ausência de hipovolémia e com necessidade de vasopressores para manter uma pressão arterial média de ≥ 65 mmHg) com particulares alterações circulatórias e celulares/metabólicas que condicionam aumento da mortalidade

2. CRITÉRIOS DE ADMISSÃO AOS SERVIÇOS DE MEDICINA INTENSIVA

Recomendação 1

Recomenda-se que doentes com critérios de pneumonia grave sejam precocemente referenciados a Serviços de Medicina Intensiva, para discussão de decisão e timing de transferência para Serviço de Medicina Intensiva.

Recomendação 2

Recomenda-se que a admissão em Serviço de Medicina Intensiva não se baseie em critérios estritos, mas antes numa avaliação caso-a-caso que inclua a cada momento a perceção de gravidade por parte do clínico e a gestão global dos recursos disponíveis.

Recomendação 3

Recomenda-se que em caso de extraordinária escassez de recursos, se tornem explícitos critérios de priorização de admissão em Serviço de Medicina Intensiva.

3. ISOLAMENTO E EQUIPAMENTO DE PROTECÇÃO INDIVIDUAL

Recomendação 1

Recomenda-se isolamento em quarto individual com pressão negativa com adufa, casa de banho privativa e sistema de ventilação adequado com capacidade para pelo menos 6-12 renovações de ar/hora. Uma vez esgotados estes recursos, recomenda-se que os doentes sejam isolados em quarto individual com sistema de ventilação com capacidade para pelo menos 6-12 renovações de ar/hora. Quando não estiverem disponíveis quartos individuais de isolamento, recomenda-se isolamento em coorte respeitando uma distância mínima superior a 1 metro entre unidades de doente.

Recomendação 2

Recomenda-se restrição de visitas a todos os doentes e limitação do número de profissionais em contacto com o doente (idealmente com profissionais dedicados), com implementação de formas alternativas, à distância, de comunicação entre o doente e a família e entre a equipa clínica e o doente e a família, independentemente do local de isolamento.

Recomendação 3

Recomenda-se que todos profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos apliquem precauções universais, precauções de contato e precauções de gotículas. Estas incluem a utilização de equipamento de proteção individual específico, descartável (de uso único) e impermeável: bata, máscara cirúrgica, proteção ocular e luvas limpas. Durante a prestação de cuidados clínicos potencialmente geradores de aerossóis (p.e. intubação, aspiração de secreções, broncoscopia), ou contato prolongado (> 15 minutos) e/ou íntimo (p.e. colocação de catéter venoso central, cirurgia, manobras de reanimação cardiorrespiratória), recomenda-se a aplicação de precauções de via aérea. Estas incluem a utilização de equipamento de proteção individual específico, descartável (uso único) e impermeável: bata (com punhos que apertem ou com elásticos e que cubra até ao meio da

perna ou tornozelo), touca, máscara FFP2/FFP3 (com adequado ajuste facial), proteção ocular (com proteção lateral), luvas (com punho acima do punho da bata), e proteção de calçado (idealmente sapatos impermeáveis e de uso exclusivo nas áreas de isolamento ou, opcionalmente, coberturas de sapato impermeáveis). Recomenda-se que o fato de proteção integral (impermeável, com capuz incorporado e proteção de pescoço) seja limitado a profissionais com treino e experiência prática na sua utilização. Uma vez que a utilização de nebulizadores, ventilação mecânica não invasiva ou oxigénio de alto fluxo por cânulas nasais é potencialmente geradora de aerossóis recomenda-se que na prestação de cuidados clínicos a estes doentes sejam igualmente aplicadas precauções de via aérea.

Recomendação 4

Recomenda-se que a ordem e técnica para colocação e remoção do Equipamento de Proteção Individual seja rigorosamente cumprida (idealmente com uso de espelho ou vigilância por outro profissional de saúde), sendo que no procedimento de remoção deve existir cuidado adicional para evitar contaminação do próprio, dos outros e do ambiente.

Recomendação 5

Recomenda-se que todos os profissionais de saúde tenham treino e experiência prática nos procedimentos para colocação e remoção do Equipamento de Proteção Individual previamente ao contacto com doentes.

Justificação

São adotadas as recomendações da Direção Geral de Saúde ⁽¹²⁾ que se baseiam nas orientações emanadas pela Organização Mundial de Saúde ⁽¹³⁾ e pelo European Centre for Disease Prevention and Control ⁽¹⁴⁾ para a estratégia de prevenção e controlo de infeções, em casos de suspeita de infeção por nCoV, nomeadamente a prevenção da transmissão nas unidades de saúde, são baseadas nas recomendações emanadas anteriormente para o MERSCoV1 e para a SARS-CoV1.

4. ORGANIZAÇÃO HOSPITALAR

Recomendação 1

Recomenda-se que a gestão de todas as camas de nível 2 e de nível 3 do hospital (independentemente do serviço em que se localizam) seja realizada pela Direção do Serviço de Medicina Intensiva, em estrita articulação com a Direção Clínica, Direção-Geral de Saúde e Ministério da Saúde.

Recomendação 2

Recomenda-se que em hospitais em que exista mais que uma unidade de cuidados intensivos seja criada uma área de coorte de casos críticos confirmados de COVID-19, e considerada uma área de coorte de doentes críticos suspeitos (para internamento transitório), nomeadamente estabelecendo critérios para a sua ativação.

5. DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO

Recomendação 1

Recomenda-se que o diagnóstico microbiológico seja efetuado por *polymerase chain reaction* em tempo real (real-time PCR) em amostra do trato respiratório superior (exsudado da nasofaringe e orofaringe colhido com zaragatoa) sempre que possível associada a amostra do trato respiratório inferior (secreções brônquicas colhidas por aspirado endotraqueal).

Recomendação 2

Recomenda-se a não realização de broncofibroscopia com intuito único de colheita de amostras do trato respiratório inferior.

Recomendação 3

Recomenda-se que sempre que exista elevada suspeita clínica (em especial se a tomografia computadorizada mostrar evidência de doença) e o exame de diagnóstico microbiológico inicial seja negativo se repita a colheita de modo a confirmar ou infirmar a infeção dando preferência a amostras do trato respiratório inferior.

Recomendação 4

Recomenda-se a colheita de hemoculturas (pelo menos, dois conjuntos de hemoculturas aeróbica e anaeróbica) e de amostra do trato respiratório inferior para pesquisa de outros agentes microbiológicos.

Justificação

O teste de *polymerase chain reaction* em tempo real (real-time PCR) para identificação de SARS-CoV-2 é um teste de elevada especificidade, sendo que doentes com maior carga viral (mais frequente no decurso da doença) podem ter maior probabilidade de ter um teste positivo. No entanto, nos doentes com suspeita de COVID-19 e uma real-time PCR inicial negativa a repetição (conversão ao longo de dias) da RT-PCR foi positiva em 23% dos casos, o que aponta para uma sensibilidade <80%. Nestes casos, sempre que possível, deve ser efectuada uma tomografia torácica que mostra evidência de doença prévia à real-time PCR ^(15, 16). A coinfeção por outros agentes microbiológicos, em especial na presença de choque séptico, é frequente ⁽¹⁵⁾.

6. TERAPÊUTICA INICIAL EM CASO SUSPEITO/ CONFIRMADO

Recomendação 1

Recomenda-se que todos os doentes com pneumonia grave recebam oxigenoterapia, iniciada com cânulas nasais a 4 L/min e titulada para SpO₂ ≥92%, sem utilização de humidificação.

Recomendação 2

Recomenda-se uma estratégia de fluidoterapia conservadora, em especial na ausência de choque.

Justificação

Seguem-se as recomendações da Organização Mundial de Saúde ⁽¹¹⁾ reforçando-se que não é necessária humidificação para fluxos de oxigénio < 4 L/min ⁽¹⁷⁾ e que utilização de humidificadores de bolha com fluxo de oxigénio ≥ 5L/min produz aerossóis com risco de transmissão de microrganismos ⁽¹⁸⁾. A apresentação inicial do COVID-19 raramente é choque séptico e a causa de morte mais frequente é por insuficiência respiratória hipoxémica ⁽¹⁹⁾ que é agravada pela fluidoterapia ⁽²⁰⁾.

7.INDICAÇÕES E ESTRATÉGIA DE OXIGENOTERAPIA DE ALTO FLUXO POR CÂNULAS NASAIS

Recomendação 1

Recomenda-se a **não utilização** de oxigenoterapia de alto fluxo por cânulas nasais em doentes em fase ativa de replicação viral.

Recomendação 2

Recomenda-se que se uma decisão de iniciar oxigenoterapia de alto fluxo por cânulas nasais for tomada:

- (1) a técnica seja iniciada em Serviço de Medicina Intensiva e com ambiente de elevada monitorização que permita evitar atrasos na entubação endotraqueal perante falência de resposta;
- (2) sejam preferencialmente utilizados fluxos baixos (15-30 L/min) com aplicação de máscara cirúrgica ao doente (sempre que possível); e
- (3) os profissionais utilizem precauções de contacto, de gotícula e de via aérea (idealmente em quartos de pressão negativa).

Justificação

A utilização de oxigenoterapia de alto fluxo por cânulas nasais tem sido utilizada com sucesso em doentes com insuficiência respiratória hipoxémica ⁽²¹⁾, no entanto tem potencial risco de atraso da entubação endotraqueal ⁽²²⁾ e risco acrescido da geração de aerossóis ⁽²³⁾.

8. INDICAÇÕES E ESTRATÉGIA DE VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA

Recomendação 1

Recomenda-se a não utilização de ventilação mecânica não invasiva nestes doentes, nomeadamente em fase ativa de replicação viral.

Recomendação 2

Recomenda-se que se uma decisão de iniciar ventilação mecânica não invasiva for tomada: (1) a técnica seja iniciada em Serviço de Medicina Intensiva e com ambiente de elevada monitorização que permita evitar atrasos na entubação endotraqueal perante falência de resposta;

(2) sejam utilizadas máscaras para ventilação não invasiva com selagem máxima ou capacetes, bem como ventiladores de circuito duplo (*i.e.* com ansa expiratória) com aplicação de alta eficiência; e

(3) os profissionais utilizem precauções de contacto, de gotícula e de via aérea (idealmente em quartos de pressão negativa).

Justificação

A utilização de ventilação mecânica não invasiva tem piores resultados que a oxigenoterapia convencional e a oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal em doentes com insuficiência respiratória hipoxémica ⁽²¹⁾ e foi associada a elevada taxa falência terapêutica em doentes com MERS ⁽²⁴⁾ bem como a risco acrescido da geração de aerossóis ^(23, 25).

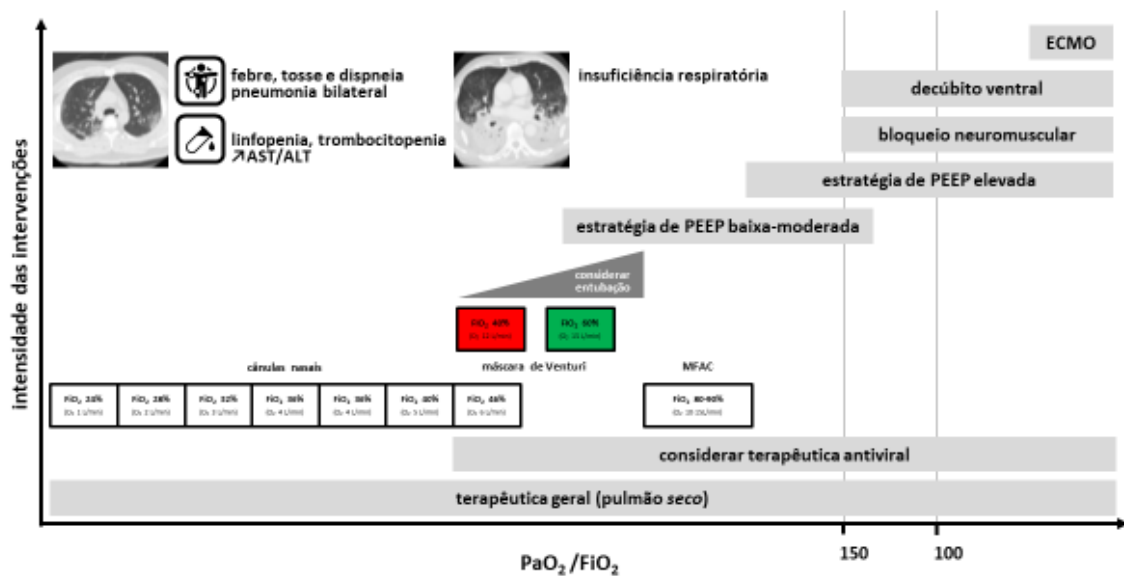
9. INDICAÇÕES PARA ENTUBAÇÃO OROTRAQUEAL

Recomendação 1

Recomenda-se a uma estratégia precoce de entubação em oposição a uma estratégia tardia de entubação (vide Figura 1).

Justificação

Em contexto de insuficiência respiratória hipoxémica o atraso da entubação endotraqueal associa-se a aumento da mortalidade ⁽²⁶⁾ o que já foi verificado em doentes com COVID-19 ⁽²³⁾.



10. ESTRATÉGIA DE ENTUBAÇÃO OROTRAQUEAL

Recomendação 1

Recomenda-se que a entubação endotraqueal seja realizada por um operador experimentado (aquele com maior probabilidade de entubação na primeira tentativa), que utilize precauções de contacto, de gotícula e de via aérea (idealmente em quarto de pressão negativa).

Recomendação 2

Recomenda-se que a entubação endotraqueal seja realizada utilizando:

- (1) pré-oxigenação com máscara facial de alta concentração ou sistema de balão tipo Mapleson C conectado a filtro respiratório de alta eficiência, mas sempre sem recurso a insuflações manuais;
- (2) técnica de intubação de sequência rápida;
- (3) videolaringoscopia com utilização de lâmina descartável;
- (4) pós-intubação encerramento do tubo com *clamp* até conexão a ventilador manual (ou sistema de balão tipo Mapleson C) ou traqueia do ventilador mecânico adaptado a filtro respiratório de alta eficiência;
- (5) confirmação de entubação por capnografia/capnometria seguida de radiografia de tórax (sem auscultação).

Justificação

A entubação endotraqueal associa-se a risco franco da geração de aerossóis ^(23, 25) devendo ser utilizadas todas as estratégias que minimizem o risco transmissão a profissionais de saúde ⁽²⁷⁾.

11.INDICAÇÕES E ESTRATÉGIA DE VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA E TERAPÊUTICAS ADJUVANTES

Recomendação 1

Recomenda-se uma estratégia de ventilação clássica baseada no protocolo da ARDS Network [volume corrente de 6 mL/Kg de peso corporal ideal com limite superior para pressões de *plateau* < 30 cmH₂O] com utilização de tabela de PEEP elevada em doentes com ARDS moderado a grave, associada a *driving pressure* < 15 cmH₂O, com frequência respiratória mínima para pH > 7,25

Recomendação 2

Recomenda-se a utilização precoce de decúbito ventral em doentes com relação PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, por períodos mínimos de 16 horas.

Recomendação 3

Recomenda-se a utilização de bloqueadores neuromusculares por ≤ 48 horas em doentes com relação PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg.

Recomendação 4

Recomenda-se que em doentes com replicação viral activa o teste de respiração espontânea, quando indicado, seja efectuado em pressão de suporte utilizando circuito fechado, e não em tubo em T.

Justificação

Seguem-se as recomendações da Organização Mundial de Saúde ⁽¹¹⁾ reforçando-se as estratégias que demonstram eficácia no síndrome de dificuldade respiratória to adulto ⁽²⁸⁻³¹⁾.

12.INDICAÇÕES PARA ECMO

Recomendação 1

Recomenda-se que se mantenham os critérios vigentes de referenciação para ECMO, baseados numa avaliação caso-a-caso que inclua a cada momento perceção de gravidade por parte do clínico e a gestão global dos recursos disponíveis.

Recomendação 2

Recomenda-se que em caso de extraordinária escassez de recursos se tornem explícitos critérios de referenciação para ECMO.

Justificação

O ECMO é uma terapêutica a considerar em contexto de insuficiência respiratória hipoxémica refratária ⁽³²⁾, e embora já esteja a ser utilizada ainda se desconhece o grau de benefício no COVID-19 ⁽³³⁾.

13.INDICAÇÕES PARA BRONCOFIBROSCOPIA

Recomendação 1

Recomenda-se a não realização de broncofibroscopia fora de indicações bem estabelecidas.

Recomendação 2

Recomenda-se que se uma decisão de realização de broncofibroscopia seja tomada, a técnica seja realizada pelo operador mais experimentado e se utilizem precauções de via aérea (em quartos de pressão negativa).

Justificação

A broncofibroscopia associa-se a risco franco da geração de aerossóis ⁽²⁵⁾ devendo ser utilizadas todas as estratégias que minimizem o risco transmissão a profissionais de saúde ⁽¹⁵⁾.

14.ADMINISTRAÇÃO DE TERAPÊUTICA INALATÓRIA

Recomendação 1

Recomenda-se que, quando se encontre clinicamente indicada a administração de terapêutica inalatória, não sejam utilizados sistemas de nebulização pneumática, ultrassónica ou de membrana oscilatória.

Justificação

A administração de terapêutica inalatória utilizando sistemas de nebulização pneumática, ultrassónica ou de membrana oscilatória associa-se a risco franco da geração de aerossóis⁽²⁵⁾ devendo ser utilizadas todas as estratégias que minimizem o risco transmissão a profissionais de saúde⁽¹⁵⁾.

15.INDICAÇÕES PARA CORTICOTERAPIA

Recomendação 1

Recomenda-se que a administração de corticosteróides seja evitada, a menos que indicada por outros motivos (*p.e.*, exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica ou choque séptico, de acordo com as *guidelines* da Surviving Sepsis Campaign).

Justificação

As evidências atuais apontam para a ausência de benefício dos corticosteróides na mortalidade condicionando atraso na depuração viral na infeção por SARS-CoV-1 e MERS-CoV (34, 35).

16. INDICAÇÕES E ESTRATÉGIA DE TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA

Recomendação 1

Recomenda-se perante pneumonia grave suspeita (a aguardar identificação de SARS-CoV-2) iniciar terapêutica antibiótica associada, em período de gripe sazonal, a cobertura para Influenza (Tabela 2), reavaliada após obtenção de resultados culturais e laboratoriais.

Recomendação 2

Recomenda-se perante pneumonia grave (com identificação de SARS-CoV-2) na presença de choque séptico iniciar *terapêutica antibiótica* até obtenção de resultados culturais que permitam afirmar ou excluir a coexistência de infeção bacteriana.

Recomendação 3

Recomenda-se perante pneumonia grave (com identificação de SARS-CoV-2) na ausência de choque séptico que o início de *terapêutica antibiótica seja* equacionado de forma individualizada e reconsiderada a sua manutenção com resultados negativos.

Tabela 2 – Esquema de terapêutica antibiótica na pneumonia grave.

(alternativas devem ser ponderadas em função da presença de fatores modificadores)

Ceftriaxona 2g/dia (ou 1 g de 12/12 h) e.v. ou Amoxicilina/Ácido clavulânico 2,2 g 8/8 h e.v
+ **Azitromicina 500mg/dia e.v., ou Claritromicina 500mg 12/12 h e.v.**
+ **Oseltamivir 75 mg (comprimido), 2 comprimidos (150 mg) 12/12 h, via entérica**

* **Levofloxacina 500mg/dia e.v.** (se intolerância /alergia aos agentes de primeira linha)

Justificação

A coinfeção por outros agentes microbiológicos, em especial em na presença de choque séptico, é frequente ⁽¹⁵⁾. A mortalidade associada ao choque séptico é elevada e associa-se ao atraso no início de terapêutica antibiótica efetiva ⁽³⁶⁾.

17.INDICAÇÕES E ESTRATÉGIA DE TERAPÊUTICA ANTIVIRAL

Recomendação 1

Não há evidência resultante de estudos randomizados e controlados para recomendar qualquer tratamento antiviral específico para doentes com COVID-19.

Recomendação 2

Pode ser considerado esquema terapêutico experimental (Tabela 3) em doentes com critérios clínicos de gravidade.

Tabela 3 – Esquema de terapêutica antiviral no doente crítico.

<p>Remdesivir 200 mg e.v. (dose de carga, dia 1) seguida de Remdesivir 100 mg/dia e.v. (dose de manutenção, dias 2 a 10) *</p> <p>+</p> <p>Fosfato de cloroquina 250mg (comprimido), 2 comprimidos (500 mg) 12/12h, via entérica** por 5 a 20 dias (determinado pela evolução clínica)</p>
--

*se/enquanto **Remdesivir** não disponível:

- **Lopinavir/ Ritonavir** 200/50 mg (comprimido), 2 comprimidos (400/100 mg) 12/12h, via entérica
- ou**
- **Lopinavir/ Ritonavir** 80/20 mg/mL (solução oral), 5mL (400/100 mg) 12/12h, via entérica

** ou em alternativa Hidroxicloroquina 200 mg (comprimido), 1 comprimido 2x/dia, via entérica

Justificação

Não está comprovado que qualquer terapêutica antiviral seja eficaz no COVID-19, estão no entanto em curso múltiplos estudos randomizados e controlados ⁽³⁷⁾. Existe evidência limitada da utilização de lopinavir/ritonavir ^(38, 39), cloroquina ⁽⁴⁰⁾ e remdesivir ^(41, 42) tendo sido incluídos num protocolo terapêutico italiano ⁽⁴³⁾. Dados retrospectivos do SARS-CoV apontam para exista maior eficácia no início precoce (< 48 horas) da terapêutica ⁽³⁸⁾ mas não se exclui eficácia após este período, o que é consistente com os dados da infeção pelo Influenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 2020 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>].
4. Direção Geral de Saúde. Relatório de Situação. 2020.
5. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395(10225):689-97.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020.
7. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020.
8. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67.
9. Ards Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.

11. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 2020.
12. Direção Geral de Saúde. Norma 03/2020 - Prevenção e Controlo de Infeção por novo Coronavírus (2019-nCoV) 2020.
13. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance 2020 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>].
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. 2020.
15. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020.
16. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020:200642.
17. Mermilliod G, Hansen P, Salemi C. Prolonged, multipatient use of oxygen humidifier bottles. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(2):70-1.
18. Rhame FS, Streifel A, McComb C, Boyle M. Bubbling humidifiers produce microaerosols which can carry bacteria. *Infect Control*. 1986;7(8):403-7.
19. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.
20. Malbrain M, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):66.
21. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-96.
22. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med*. 2020.
23. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020.

24. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(4):382-90.
25. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva C, Conly J. Aerosol-generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections: a systematic review. *CADTH Technol Overv*. 2013;3(1):e3201.
26. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, et al. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2016;44(1):120-9.
27. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth*. 2020.
28. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
29. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55.
30. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
31. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
32. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63.
33. Li M, Gu SC, Wu XJ, Xia JG, Zhang Y, Zhan QY. Extracorporeal membrane oxygenation support in 2019 novel coronavirus disease: indications, timing, and implementation. *Chin Med J (Engl)*. 2020.
34. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5.

35. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-67.
36. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
37. World Health Organization. WHO R&D Blueprint - Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. 2020.
38. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003;9(6):399-406.
39. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252-6.
40. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020.
41. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-36.
42. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222.
43. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19. 2020;2020.