

João João Mendes^{1,2}, José Artur Paiva^{3,4,5},
Filipe Gonzalez^{1,6}, Paulo Mergulhão^{1,4,7}, Filipe Froes⁸,
Roberto Roncon⁵, João Gouveia^{1,9}

Atualização das recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e do Grupo de Infecção e Sepsis para a abordagem da COVID-19 em Medicina Intensiva

Update of the recommendations of the Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos and the Infection and Sepsis Group for the approach to COVID-19 in Intensive Care Medicine

1. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos - Lisboa, Portugal.
2. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca EPE - Lisboa, Portugal.
3. Colégio da Especialidade de Medicina Intensiva, Ordem dos Médicos - Lisboa, Portugal.
4. Grupo de Infecção e Sepsis - Lisboa, Portugal.
5. Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Universitário de São João EPE, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto - Porto, Portugal.
6. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Garcia de Orta EPE - Lisboa, Portugal.
7. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital Lusíadas Porto - Porto, Portugal.
8. Unidade de Cuidados Intensivos Médico-Cirúrgicos, Hospital de Pulido Valente, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte EPE - Lisboa, Portugal.
9. Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte EPE - Lisboa, Portugal.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 7 de maio de 2021

Aceito em 20 de julho de 2021

Autor correspondente:

João João Mendes
Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos
Rua Rodrigo da Fonseca, 204 - 1º Esq.
Lisboa 1070-245
E-mail: joaogaomendes@hotmail.com

Editor responsável: Felipe Dal-Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20210080

RESUMO

Introdução: A Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e o Grupo de Infecção e Sepsis emitiram previamente recomendações visando à organização dos serviços de saúde e ao manejo dos doentes críticos com COVID-19. Em virtude da evolução do conhecimento, o painel de peritos voltou a se organizar para rever a atual evidência e emitir recomendações atualizadas.

Métodos: Foi reunido um painel nacional de peritos que declararam não ter conflitos de interesse para o desenvolvimento das recomendações. Foram desenvolvidas perguntas operacionais conforme a metodologia PICO, e foi conduzida uma revisão sistemática rápida por meio da consulta de diferentes fontes bibliográficas. O painel determinou a direção e a força das recomendações com a utilização de duas rodadas de um método Delphi, conduzido seguindo princípios do sistema GRADE. Uma recomendação forte recebeu a redação “recomenda-se”, e uma recomendação fraca foi redigida como “sugere-se”.

Resultados: Foram emitidas 48 recomendações e 30 sugestões abrangendo os seguintes tópicos: diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, coinfeção e superinfecção; critérios de admissão, cura e suspensão de isolamento; organização dos serviços; Equipamentos de Proteção Individual; terapêuticas de suporte respiratório e outras e terapêuticas específicas (antivirais, imunomoduladores e anticoagulação).

Conclusão: Essas recomendações, especificamente orientadas para a realidade portuguesa, mas que podem se aplicar também aos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa e ao Timor-Leste, visam apoiar os profissionais de saúde no manejo de doentes críticos com COVID-19. Pretende-se que sejam constantemente revistas, de modo a refletir o avanço de nossa compreensão e o da terapêutica dessa patologia.

Descritores: COVID-19/terapia; COVID-19/diagnóstico; Infecções por coronavírus; SARS-CoV-2; Guia de práticas clínicas como assunto

INTRODUÇÃO

A doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), foi inicialmente declarada na cidade de Wuhan, província chinesa de Hubei, mas encontrou rápida disseminação na China, com posterior envolvimento de múltiplos países.



A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a epidemia da COVID-19 como pandemia em 11 de março de 2021,⁽¹⁾ quando a doença já existia em 114 países. Em Portugal, os primeiros casos ocorreram em 2 de março de 2021, e a primeira morte pela doença ocorreu em 16 de março de 2021.⁽²⁾

Em resposta à pandemia da COVID-19, a Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e o Grupo de Infecção e Sepsis emitiram recomendações visando à organização dos Serviços de Medicina Intensiva, bem como ao diagnóstico e à terapêutica (de suporte e específica) dos doentes críticos com COVID-19.⁽³⁾ Em virtude da evolução do conhecimento, o painel de peritos voltou a se organizar para rever a atual evidência e emitir recomendações atualizadas.

O presente documento encontra-se dividido em duas seções: (1) revisão da virologia do SARS-CoV-2 e expressão clínica da COVID-19; e (2) recomendações/sugestões para a organização dos serviços de saúde e manejo dos doentes com COVID-19 em Medicina Intensiva.

MÉTODOS

Um painel nacional de peritos foi convidado pelos responsáveis da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e do Grupo de Infecção e Sepsis para a elaboração das presentes recomendações. Todos os membros do painel declararam não ter conflitos de interesse para o desenvolvimento das recomendações.

Tomou-se como base o documento da primeira iteração das Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e do Grupo Infecção e Sepsis para a abordagem da COVID-19 em Medicina Intensiva,⁽³⁾ para a adaptação e o desenvolvimento dessas novas recomendações. A comunicação e a elaboração do texto dentro do grupo foram feitas por correio eletrônico e teleconferência, com partilha *on-line* de um documento central. Foram colocadas questões clínicas, enfatizando medidas de potencial impacto na organização dos serviços de saúde e manejo dos doentes com COVID-19 em Medicina Intensiva. Para cada questão, foram desenvolvidas perguntas operacionais, conforme a metodologia PICO (*participants, interventions, comparisons and outcomes*),⁽⁴⁾ sendo a população de interesse os doentes com COVID-19 com necessidade de internação em Medicina Intensiva. Para cada questão clínica, foi conduzida uma revisão sistemática rápida, por meio de revisão dos tópicos relacionados nas bases de dados DynaMed e UptoDate; várias pesquisas bibliográficas na base PubMed® e na Cochrane Library, com ênfase em revisões sistemáticas e ensaios clínicos, usando diferentes combinações de termos de pesquisa relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2 e à COVID-19 ao longo do período de elaboração do documento; e revisão dos tópicos relacionados das normas e circulares normativas da Direção-Geral de Saúde

(DGS; disponível em <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas.aspx>).

Finalmente, o painel determinou a direção (favorável ou contra) e a força (forte ou fraca) das recomendações, com a utilização de duas rodadas de um método Delphi (questionário autoadministrado, sem reuniões entre os participantes).⁽⁵⁾ Tudo isso foi conduzido seguindo princípios do sistema GRADE e levando em consideração os seguintes fatores: qualidade da evidência, certeza do equilíbrio entre vantagens e desvantagens, certeza ou similaridade nos valores e preferências, e implicações de recursos. Para se obter um consenso, exigiu-se nível médio de concordância igual ou superior a 80%. Quando o nível de concordância foi inferior a 80%, realizaram-se discussão e votação adicionais. Uma recomendação forte recebeu a redação “recomenda-se” e uma recomendação fraca foi redigida como “sugere-se”.

SARS-CoV-2

Características virológicas

O SARS-CoV-2 é um vírus de genoma de RNA (ácido ribonucleico) simples de sentido positivo pertencente ao gênero dos betacoronavírus (β -CoV), cujo viriônio possui quatro proteínas estruturais. As proteínas estruturais S (*spike*), E (envelope) e M (membrana) criam o envelope viral, e a proteína N (núcleo) contém o genoma de RNA.

Existem quatro estirpes (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1), que circulam de forma sazonal na população humana, causando mais frequentemente infecções respiratórias de baixa gravidade (por exemplo: a constipação comum) e, raramente, pneumonias virais.⁽⁶⁾ Até o aparecimento do SARS-CoV-2,⁽⁷⁾ estavam descritas duas outras estirpes causadoras de surtos epidêmicos com origem zoonótica que passaram a barreira de espécie. Uma das estirpes é o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1), com origem em morcegos e transmitido à civeta-africana, causador em humanos da síndrome respiratória aguda grave (SARS - *severe acute respiratory syndrome*), com circulação entre 2002 e 2004. A outra estirpe é a do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), com origem em morcegos e transmitido a camelídeos, causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS - *Middle East Respiratory Syndrome*), em circulação desde 2012.⁽⁸⁾ Ambos, SARS-CoV-1 e MERS-CoV, têm elevada taxa de mortalidade e podem se apresentar como insuficiência respiratória aguda, com necessidade de ventilação mecânica invasiva, estando o MERS-CoV mais frequentemente associado à necessidade de suporte vasopressor e técnica de substituição renal.⁽⁸⁾

O SARS-CoV-2 compartilha uma identidade genética de 96,2% de um coronavírus circulante em populações naturais de morcegos da espécie *Rhinolophus affinis* (SARSr-Ra-Bat-CoV-RaTG13.9), não estando definido qual o hospedeiro intermediário, tendo o pangolim sido considerado uma hipótese.⁽⁶⁾

O número básico de reprodução (R_0 , número de novos casos gerados a partir de um único confirmado numa população completamente suscetível) é um indicador da transmissibilidade da infecção e deve ser calculado na fase inicial da epidemia (sem todas as medidas de contenção e atraso implementadas). Em Portugal, esse valor foi estimado com base na curva epidémica até ao dia 16 de março de 2020 em 2,02, podendo o verdadeiro valor estar entre 1,92 e 2,11, com intervalo de confiança de 95%.⁽⁹⁾ O número efetivo de reprodução ($R(t)$) representa o potencial efetivo de propagação de um vírus dentro de determinadas condições em função do tempo e é influenciado pelas intervenções de saúde pública.⁽¹⁰⁾

O SARS-CoV-2, à semelhança do que ocorre com outros vírus (em especial de RNA), sofre frequentes alterações ou mutações. As mutações até agora detetadas não têm mudado as propriedades biológicas do SARS-CoV-2, responsáveis pelas características da doença, e os novos vírus são considerados variantes do SARS-CoV-2 - e não novas estirpes. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) classifica as variantes de SARS-CoV-2 em variantes de interesse (que possuem marcadores genéticos específicos mas ainda sem evidência clínica/epidemiológica), variantes de preocupação (em que existe evidência clínica/epidemiológica de aumento da transmissibilidade, doença mais grave - aumento de hospitalizações ou óbitos), redução significativa da neutralização por anticorpos gerados durante infecção prévia ou vacinação, eficácia reduzida de terapêuticas/vacinas ou falhas na deteção diagnóstica) e variantes de elevadas consequências (em que as medidas preventivas ou terapêuticas têm significativa redução da eficácia em relação às variantes circulantes anteriormente).⁽¹¹⁾ Não existem ainda variantes de elevadas consequências, mas três variantes de preocupação, decorrentes de mutações no gene codificante da proteína estrutural S, tornaram-se dominantes nos países onde foram identificadas e se disseminaram globalmente, com repercussões na epidemiologia da doença e na diminuição da eficácia vacinal. São elas: variante B.1.1.7 (VOC-202012/01), ou variante britânica, decorrente da mutação N501Y (mudança da asparagina - N - pela tirosina - Y - na posição 501), que aumenta a transmissibilidade (entre 43% e 82%)⁽¹¹⁾ e tem possível associação a maior mortalidade e menor efetividade do uso terapêutico de anticorpos monoclonais;⁽¹¹⁾ variante B.1.351 (501Y.V2), identificada inicialmente na África do Sul, decorrente da mutação E484K, que é a mudança do ácido glutâmico (E) pela lisina (K) na posição 484, associada à evasão ou à maior dificuldade no reconhecimento do vírus pela resposta

imunitária natural⁽¹¹⁾ ou induzida pela vacina;⁽¹²⁾ e variante P.1 (B.1.1.28.1), identificada em Manaus, no Brasil, que partilha a mutação (e os respectivos riscos) da variante B.1.351.⁽¹¹⁾ Em Portugal, a variante B.1.1.7. foi identificada em janeiro de 2021,⁽¹³⁾ tornando-se dominante no mês seguinte, sendo a circulação das restantes ainda muito limitada.⁽¹⁴⁾

Formas de transmissão

A transmissão eficaz pessoa a pessoa do SARS-CoV-2 foi estabelecida poucas semanas após os primeiros casos.⁽¹⁵⁾ A quantidade de liberação do vírus das vias aéreas superiores é um fator determinante da transmissibilidade, verificando-se valores muito elevados de carga viral na faringe durante a primeira semana de sintomas, com pico por volta do 4º dia.⁽¹⁶⁾ A carga viral pode ser elevada 2 a 3 dias antes do início dos sintomas, e indivíduos assintomáticos podem, igualmente, disseminar o vírus.⁽¹⁷⁾

A transmissão ocorre predominantemente por inalação - e, possivelmente, por contato com mucosas (por exemplo: ocular e digestiva) - de gotículas respiratórias (*macro droplets*, que são partículas de diâmetro > 5mm que sofrem rápido efeito da gravidade percorrendo distâncias curtas inferiores a 1m) expelidas no decurso da interação entre pessoas com contato próximo (habitualmente a menos de 1m) durante algum tempo.⁽¹⁸⁾ O vírus persiste em superfície inanimadas por até 72 horas,⁽¹⁹⁾ mas não existem dados convincentes apoiando a transmissão por meio de fômites (objeto inanimado ou substância capaz de absorver, reter e transportar agentes infecciosos) ou superfícies de utilização comum.⁽²⁰⁾ A transmissão por via aérea de aerossóis (*microdroplets*, partículas de diâmetro > 5µm) na comunidade parece ser mais a exceção do que a regra.⁽²¹⁾ No entanto, em âmbito hospitalar (em particular em Medicina Intensiva), a transmissão por via aérea deve ser sempre considerada durante a prestação de cuidados clínicos potencialmente geradores de aerossóis (por exemplo: entubação, aspiração de secreções e broncoscopia), ou contato prolongado (> 15 minutos) e/ou íntimo (por exemplo: colocação de cateter venoso central, cirurgia e manobras de reanimação cardiopulmonar).⁽²²⁾

A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer potencialmente por outras vias, como: transmissão fecal-oral, uma vez que a presença de material genético viral tem sido detetada em fezes (mas não na urina) de doentes, mantendo-se por períodos mais longos do que o isolamento de SARS-CoV-2 em amostras respiratórias,⁽²³⁾ e transmissão parentérica, embora a presença de material genético viral tenha sido raramente detetada em produtos sanguíneos.⁽²⁴⁾ Embora a probabilidade de transmissão por essas duas últimas vias não tenha sido estabelecida, a manipulação de fezes e sangue de casos confirmados deve obedecer a estritas medidas de segurança.⁽²⁴⁾

COVID-19

Fisiopatologia

Os processos fisiopatológicos associados à COVID-19 encontram-se resumidos no apêndice 1 - figura 1. O contágio por SARS-CoV-2 ocorre após contato com inóculo significativo, ocorrendo a captação viral em células-alvo com coexpressão da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) e da serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2). O SARS-CoV-2 interage com o hospedeiro por meio da proteína estrutural S que se liga ao receptor complementar nas células-alvo (a ACE2), sendo a TMPRSS2 responsável pela clivagem da ACE2 e pela ativação da proteína S.⁽²⁵⁾

Os ciclos de replicação viral ocorrem inicialmente em células epiteliais do trato respiratório superior, com posterior extensão a segmentos do trato respiratório inferior, por provável mecanismo de aspiração.⁽²⁶⁾ Em nível alvéolo-capilar, a ligação à ACE2 nas células epiteliais (em especial células epiteliais alveolares tipo 2) e endoteliais resulta em citotoxicidade viral direta e ativação de resposta imune inata, mas também na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona por regulação negativa da expressão da ACE2 e consequente redução da geração de angiotensina 1-7 (que possui efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios) e produção excessiva de angiotensina 2.⁽²⁷⁾ Esse aumento da angiotensina 2, associado à lesão endotelial e à ativação da resposta imune adaptativa, resulta num processo de disfunção microvascular e microtrombose.⁽²⁸⁾ Esses fenômenos tromboinflamatórios locais podem ser amplificados, resultando numa resposta inflamatória desregulada – remanescente das síndromes de libertação de citocinas,⁽²⁹⁾ com produção de citocinas pró-inflamatórias, particularmente interleucina (IL) 1, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) – frequentemente associada à coagulopatia.⁽³⁰⁾

A sobreposição desses processos fisiopatológicos traduz-se numa evolução por vários estádios da doença. Consideramos a proposta de Siddiqi et al.⁽³¹⁾ de classificação em três estádios: **estádio I (fase precoce)**, decorrente da replicação viral; **estádio II (fase pulmonar)**, decorrente da ativação da resposta imune adaptativa, que resulta em redução da carga viral, mas inicia uma cascata tromboinflamatória capaz de causar lesão tecidual, com expressão predominantemente pulmonar; e **estádio III (fase hiperinflamatória)**, decorrente de uma resposta imune desregulada, condicionando uma síndrome de tempestade de citocinas.⁽³²⁾ É de extrema importância reconhecer que os doentes não evoluem obrigatoriamente por todos estes três estádios e que o diagnóstico da fase hiperinflamatória implica na exclusão de sobreinfecção bacteriana.⁽³³⁾

As frequentes manifestações pulmonares encontram-se dependentes da fase de evolução da doença e resultam da interação dos referidos mecanismos fisiopatológicos: ventilação

de espaço morto (decorrente da disfunção microvascular) e *shunt* intrapulmonar (decorrente do aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar com preenchimento alveolar por exsudado inflamatório). A preponderância relativa desses diversos mecanismos, associada a eventuais formas de ventilação não protetora ou *patient-self inflicted lung injury* (P-SILL, transudação intra-alveolar de líquido decorrente de alteração do gradiente de pressões por pressão intratorácica muito negativa em contexto de aumento do *drive* respiratório),⁽³⁴⁾ provavelmente resulta em diferentes fenótipos,^(35,36) com assinaturas anatomopatológicas também distintas.^(37,38)

Para além das manifestações pulmonares, estão também descritas manifestações extrapulmonares (doença cardiovascular, renal, endocrinológica, neurológica, gastrintestinal e hepatobiliar), cujos processos fisiopatológicos são semelhantes aos previamente descritos e se associam, nas fases iniciais, à citotoxicidade viral direta (em tecido em que existe coexpressão da ACE2 e TMPRSS2, como, por exemplo miócitos, células tubulares renais proximais, podócitos, células beta pancreáticas, queratinócitos esofágicos, células epiteliais gastrintestinais e colangiócitos)⁽³⁹⁾ e, em fases avançadas, à resposta inflamatória desregulada e a eventuais fenômenos tromboinflamatórios. Assim, por exemplo, na que diz respeito à Cardiologia, pode ocorrer miocardite (por efeito citopático direto ou mecanismo inflamatório), mas o risco de eventos coronários agudos é maior, em especial em doentes com doença cardiovascular prévia e com maior expressão de ACE2, por mecanismos tromboinflamatórios. No âmbito extrapulmonar, merecem especial referência a linfopenia, que ocorre predominantemente por ação citotóxica direta do vírus relacionados à entrada dependente ou independente da ACE2,⁽⁴⁰⁾ e as manifestações estesiológicas (nomeadamente a anosmia), que ocorrem porque são as células epiteliais nasais que apresentam a maior expressão de ACE2 de todo o trato respiratório.⁽⁴¹⁾ No entanto, a distribuição desses diferentes mecanismos fisiopatológicos não é uniforme.⁽⁴²⁾ Isso porque a citotoxicidade viral direta, como medida pela expressão de material genético e proteico do SARS-CoV-2, ocorre numa ampla variedade de locais, incluindo o trato respiratório e em vários locais extrapulmonares, e os fenômenos tromboinflamatórios, medidos por atividade histológica, são mais expressivos no pulmão e no sistema retículo endotelial.

Por fim, está descrito a **COVID-19 prolongada ou longa**,⁽⁴³⁾ que ocorre 4 semanas após a infecção inicial e continua por um período de tempo ainda não totalmente definido, que representa múltiplos síndromes resultantes de processos fisiopatológicos distintos ao longo do espectro da doença (por exemplo: disfunção orgânica resultando da infecção viral aguda, estado hiperinflamatório persistente e debilidade psicológica e física decorrente de doença).

CLÍNICA

Apresentação geral e manifestações pulmonares

Após um período de incubação (tempo desde a exposição até ao início dos sintomas) de 1 a 14 dias (mediana de 5 dias), inicia-se o período sintomático. A COVID-19 evolui por meio de três diferentes estádios,⁽³¹⁾ que nem sempre estão presentes (Apêndice 1 - Figura 2).

O **estádio I (fase precoce)**, decorrente da replicação viral, é caracterizado por estabilidade clínica com sintomas ligeiros. Em Portugal,⁽²⁾ os sintomas mais frequentes são tosse e febre, geralmente em associação a mialgias, cefaleia e astenia. Estão igualmente descritos sintomas atípicos, sendo as alterações gastrointestinais e estesiológicas (anosmia e/ou ageusia) as mais frequentemente relatadas (possivelmente de forma isolada) em estudos retrospectivos. Não existe assinatura analítica específica da COVID-19, mas a linfopenia (contagem de linfócitos $< 1,0 \times 10^9/L$), associada à elevação discreta da proteína C-reativa, das transaminases e do lactato desidrogenase,^(32,44) é frequente nesse estágio. A amplitude das alterações analíticas, nomeadamente o grau de linfopenia e a elevação dos dímeros D, em fase precoce da doença, associa-se à probabilidade de evolução clínica para os estádios mais tardios da COVID-19.⁽⁴⁵⁾ O aparecimento de alterações na radiografia simples de tórax é improvável, mas existem estudos demonstrando que as alterações na tomografia computadorizada (TC) de tórax podem mesmo preceder a positividade do teste de biologia molecular.⁽⁴⁶⁾

O **estádio II (fase pulmonar)**, decorrente da ativação da resposta imune adaptativa com atividade tromboinflamatória, resultando em lesão tecidual com expressão predominantemente pulmonar, inicia-se mais tipicamente 5 a 7 dias após o início dos sintomas, o que coincide com o momento de internação hospitalar.⁽⁴⁷⁾ Em Portugal,^(48,49) à semelhança do resto do mundo,⁽⁴⁴⁾ esses doentes tendem a ser mais idosos (> 60 anos) com mais fatores de risco cardiovascular (hipertensão, *diabetes mellitus* e, em especial, obesidade) e comorbidades (doença cardíaca, doença renal crônica e doença neuromuscular). A apresentação clínica é mais frequentemente por agravamento do quadro respiratório, estando descritos quadros de hipoxemia silenciosa,⁽⁵⁰⁾ com ausência de dispneia (devido a *compliance* pulmonar normal), embora com aumento do *drive* respiratório,^(35,36) tipicamente com imagem radiológica caracterizada por infiltrados do tipo vidro despolido focais ou multifocais periféricos de predomínio basal ou, mais tardiamente, com padrão de *crazy-paving*, e

de hipoxemia sintomática, com sinais claros de aumento do trabalho respiratório (decorrente da redução da *compliance* pulmonar), tipicamente com imagem radiológica, caracterizada por padrão de confluência de consolidações com afeção predominante das zonas dependentes do pulmão. Esse estágio cursa com elevação progressiva da proteína C-reativa, e podem surgir as primeiras manifestações da coagulopatia associada à COVID-19, caracterizadas por elevação de dímero D e fibrinogénio.⁽³⁰⁾

O **estádio III (fase hiperinflamatória)**, decorrente de uma resposta imune desregulada, condicionando uma síndrome de tempestade de citocinas, ocorre habitualmente já durante a internação e caracteriza-se, do ponto de vista clínico, por franco agravamento do quadro respiratório (invariavelmente com necessidade de suporte ventilatório), frequentemente associado à instabilidade hemodinâmica e à insuficiência multiorgânica. Embora os marcadores analíticos da fase hiperinflamatória sejam inespecíficos, é frequente a elevação extrema da proteína C-reativa associada à elevação dos dímeros D e ferritina.^(51,52) Embora sua relevância diagnóstica seja questionável, também as ILs pró-inflamatórias, nomeadamente a IL-6, encontram-se elevadas.⁽⁵³⁾ Uma vez mais, é de extrema importância reconhecer que o diagnóstico da fase hiperinflamatória implica a exclusão de sobreinfecção bacteriana (para a qual a procalcitonina pode ter um papel importante),⁽³³⁾ uma vez que, frequentemente, existe coincidência temporal entre as duas. Além disso, os doentes não evoluem obrigatoriamente por todos estes três estádios, e a velocidade de instalação da insuficiência respiratória é variável.⁽⁵⁴⁾ Outros marcadores (por exemplo: troponina I e péptido natriurético tipo B) podem ser utilizados, em conjunto com outros exames complementares de diagnóstico (por exemplo: ecocardiografia), para diagnóstico do envolvimento específico de órgão.⁽⁴⁰⁾

A velocidade de instalação da insuficiência respiratória⁽⁵⁴⁾ pode ocorrer com **apresentação hiperaguda** (forma fulminante, com evolução em horas); **apresentação indolente** (forma progressiva, com evolução em dias) ou **apresentação bifásica** (forma inicialmente indolente seguida de melhora clínica e posterior reagravamento). A apresentação hiperaguda nos primeiros 7 dias de evolução da doença é atípica e obriga à exclusão de agudização de doença previamente existente (por exemplo: descompensação de insuficiência cardíaca congestiva), que tem importantes implicações terapêuticas e prognósticas.

A **COVID-19 de longo prazo** inclui sequelas pulmonares, mas também extrapulmonares (cardiovasculares, neurológicas e/ou psicológicas), sob cuja apresentação clínica e prognóstico de longo prazo existem ainda informações limitadas.⁽⁴³⁾

Manifestações extrapulmonares

Hematológicas

Os doentes com infecção por SARS-CoV-2 podem apresentar várias alterações hematológicas, sendo a linfopenia um achado laboratorial cardinal (em até 90% dos doentes)^(32,44,55) com a redução das subpopulações de linfócitos CD4+ e CD8+ associada à pior evolução clínica.⁽⁵⁶⁾ A leucocitose com neutrofilia (mais rara) é também um marcador de mau prognóstico.^(32,44,55)

A coagulopatia associada à COVID-19 – com o padrão analítico previamente descrito – é essencialmente uma discrasia pró-trombótica (o risco hemorrágico na COVID-19 é relativamente baixo, de cerca de 2,7%),⁽⁵⁷⁾ com forte variabilidade na incidência e na distribuição de eventos, dependente dos esquemas de trombotrófilaxia.^(57,58) A COVID-19 encontra-se associada a eventos tromboembólicos venosos (incidência cumulativa de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar de 31,3%)⁽⁵⁸⁾ mesmo sob anticoagulação profilática;⁽⁵⁷⁾ eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral);⁽⁵⁹⁾ trombose de cateteres intravenosos e coagulação de sistemas extracorporais (por exemplo: hemofiltros em contexto de técnica de substituição da função renal)⁽⁵⁷⁾ e fenômenos microtrombóticos, que contribuem para a fisiopatologia da insuficiência respiratória hipoxêmica.⁽³⁸⁾ A trombocitopenia, bem como a elevação dos níveis de dímero D à admissão (e seu aumento longitudinal durante a hospitalização), associam-se a doença mais grave e pior prognóstico.^(55,60)

Gastrintestinais e hepatobiliares

As manifestações gastrintestinais da infecção por SARS-CoV-2 (anorexia, náuseas/vômitos, diarreia e dor abdominal) são frequentes (até 60% dos doentes) e podem ocorrer de forma isolada. O *shedding* viral nas fezes é frequente, e a presença de manifestações gastrintestinais associa-se a maior duração da doença, mas não à gravidade clínica.⁽⁶¹⁾ De forma relevante, a hemorragia digestiva é rara no contexto da COVID-19, mesmo no doente crítico sob ventilação mecânica e alterações da coagulação.⁽⁶²⁾ O padrão de lesão hepatocelular (com elevação das transaminases inferiores a cinco vezes o limite superior da normalidade) é frequente na infecção por SARS-CoV-2, com associação entre a magnitude das alterações da função hepática e a gravidade da doença.⁽⁶¹⁾

Cardiovasculares

A infecção por SARS-CoV-2 pode resultar em lesão cardiovascular direta e indireta,^(40,63) que inclui lesão cardíaca isquêmica (incluindo infarto agudo do miocárdio de tipo 1, decorrente de doença coronária aterosclerótica e precipitado

por disrupção da placa aterosclerótica, e tipo 2, decorrente de desequilíbrio entre o fornecimento e as necessidades de oxigênio) ou não isquêmica (miocardite infecciosa ou inflamatória) potencialmente associada a disfunção ventricular (esquerda ou global) complicada de insuficiência cardíaca aguda ou choque cardiogénico;^(40,63) *cor pulmonale* agudo, associado ou não a tromboembolismo pulmonar,⁽⁶⁴⁾ e disritmias, incluindo uma maior prevalência de fibrilação auricular de novo e QTc prolongado desde a admissão.⁽⁶⁵⁾ A frequência e a magnitude das elevações dos biomarcadores cardíacos (por exemplo: troponina e peptídeo natriurético tipo B) associam-se à doença mais grave e ao pior prognóstico, em especial nos doentes com doença cardiovascular preexistente.⁽⁶⁶⁾

Neurológicas

As manifestações neurológicas ligeiras da infecção por SARS-CoV-2 (cefaleia, tonturas e mialgias) são frequentes (até 50% dos doentes),⁽⁶⁷⁾ sendo que as manifestações estesiológicas (em especial a ageusia e anosmia) podem ocorrer de forma isolada (em até 3% dos doentes).⁽⁶⁸⁾ As manifestações neurológicas graves da COVID-19 podem ocorrer por diferentes mecanismos diretos e indiretos e são variadas: acidente vascular cerebral agudo (em até 6% dos doentes críticos); alteração do estado de consciência; polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré-*like*); síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) e encefalopatia necrotizante aguda, incluindo o tronco cerebral e os gânglios da base.⁽⁴⁰⁾

Renais

A lesão renal aguda, resultando de patologia glomerular e/ou tubular (por mecanismos diretos ou indiretos), é uma complicação frequente (até 30% dos doentes) da infecção por SARS-CoV-2,^(69,70) afetando até 22% dos admitidos em Medicina Intensiva.⁽⁶⁵⁾ As alterações do sedimento urinário (por exemplo: proteinúria e hematúria) são frequentes (até 90% dos doentes),⁽⁷¹⁾ e a elevação dos biomarcadores séricos de lesão renal aguda (por exemplo: creatinina) associa-se a aumento da mortalidade.⁽⁷⁰⁾ Por outro lado, a presença prévia de doença renal crônica terminal (em especial, doentes em hemodiálise e recetores de transplante renal) associa-se à doença mais grave e ao pior prognóstico.⁽⁷²⁾

Endócrinas

Os doentes internados com COVID-19 têm frequentemente alterações do metabolismo da glicose, principalmente cetose euglicémica e cetoacidose diabética para além da hiperglicémia,⁽⁴⁰⁾ e alterações da função tiroideia, nomeadamente redução do hormônio tireoestimulante (TSH) e T4L.⁽⁷³⁾ Por outro lado, a presença de *diabetes mellitus* e/ou obesidade prévias associa-se à doença mais grave e ao pior prognóstico.⁽⁷⁴⁾

Dermatológicas

As manifestações dermatológicas ligeiras (lesões acrocutâneas tipo *pernio*, exantema maculopapular de tipo urticariforme e exantema papulovesicular) ou com maior gravidade (exantemas petequais e *livedo reticularis*) são frequentemente encontradas em doentes hospitalizados com COVID-19 (até 20% dos doentes), quer na admissão quer durante o curso da sua doença.⁽⁷⁵⁾

DEFINIÇÕES DE GRAVIDADE

As definições de gravidade da COVID-19 da OMS⁽⁷⁶⁾ fornecem uma estrutura pragmática (baseada em indicadores clínicos), que define subgrupos de gravidade da doença. Utilizamos esses critérios (Apêndice 1 - Tabela 1) como auxiliares na avaliação, na orientação e na terapêutica de doentes com COVID-19.

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO

Infecção por SARS-CoV-2

Recomenda-se que todos os doentes requerendo hospitalização em Serviços de Medicina Intensiva realizem teste diagnóstico para identificação de SARS-CoV-2.

Recomenda-se que o teste diagnóstico inicial em doentes requerendo hospitalização em Serviços de Medicina Intensiva seja um teste molecular de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) em amostra do trato respiratório superior (exsudado da nasofaringe e orofaringe colhido com zaragatoa) associada, em contexto de pneumonia, sempre que possível, à amostra do trato respiratório inferior (por exemplo: secreções brônquicas colhidas por aspirado endotraqueal).

Sugere-se que quando o TAAN não permitir a obtenção do resultado em menos de 12 horas (ou não esteja disponível), seja utilizado um teste rápido de antígeno (TRAg), devendo ser obtido, logo que possível, um TAAN confirmatório, se o resultado do TRAg for negativo.

Sugere-se que durante a internação hospitalar, entre o terceiro e quinto dia após teste inicial negativo e periodicamente a cada 5 dias (contados a partir do último teste), sejam realizados TAANs de rastreio.

Recomenda-se a *não* utilização de testes serológicos em fase aguda.

Recomenda-se a *não* utilização da tomografia axial computadorizada de tórax como primeiro exame diagnóstico em doentes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2.

A aplicação de testes de diagnóstico laboratorial para SARS-CoV-2 visa primordialmente à finalidade clínica de diagnóstico da COVID-19, mas também à deteção ativa e atempada de casos assintomáticos ou pré-sintomáticos, limitando a propagação em meio hospitalar.⁽⁷⁷⁾ Os testes moleculares de amplificação de ácidos nucleicos (TAANs) - testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (*reverse-transcriptase-polymerase chain reaction* -RT-PCR) convencional e em tempo real (rRT-PCR) e testes rápidos de amplificação de ácidos nucleicos – são o método de referência (padrão-ouro) para o diagnóstico e o rastreio da infecção por SARS-CoV-2.⁽⁷⁷⁾

Os TAANs para identificação de SARS-CoV-2 são testes 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 rRT-PCR inicial negativa, sua repetição (conversão ao longo de dias) foi positiva em 23% dos casos (com mais 4% de casos identificados por um terceiro exame), o que aponta para sensibilidade < 80%.⁽⁴⁶⁾ Isso significa que um teste único de rRT-PCR negativo não exclui infecção por SARS-CoV-2.

Os testes rápidos de antígeno (TRAg) são testes de proximidade (*point-of-care*) com resultados disponíveis em 15 a 30 minutos após sua realização, mas com sensibilidade ($\geq 90\%$) e especificidade ($\geq 97\%$) analíticas inferiores às dos TAANs.⁽⁷⁸⁾ A única razão para sua realização é a indisponibilidade do teste padrão-ouro em tempo útil.

Os testes serológicos avaliam a resposta imunológica à infecção por SARS-CoV-2. Em infecções virais, a resposta imunológica encontra-se desfasada pelo menos 5 a 7 dias da fase de viremia,^(79,80) motivo pelo qual os testes serológicos são considerados inadequados para a avaliação de infecção por SARS-CoV-2 em fase aguda.⁽⁸¹⁾

Existem alterações radiológicas sugestivas de COVID-19 e estudos demonstrando que as alterações na TC de tórax precedem à positividade do TAAN.⁽⁴⁶⁾ No entanto, a utilização generalizada de aparelhos de TC aumenta potencialmente o risco de infecção cruzada e deve ser reservada para situações que resultem em alteração de conduta clínica.⁽⁸²⁾

Coinfecção e superinfecção

Recomendam-se a colheita de hemoculturas (pelo menos dois conjuntos de hemoculturas aeróbica e anaeróbica) de amostra do trato respiratório inferior para pesquisa de outros agentes microbiológicos e a realização de antigenúria para *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*.

Sugere-se considerar o pedido de outros exames (por exemplo: pesquisa por teste molecular de amplificação de ácidos nucleicos - TAAN - de vírus Influenza e outros vírus respiratórios, serologia para microrganismos atípicos, pesquisa de galactomanano), de acordo com clínica e epidemiologia.

A coinfeção por outros agentes microbiológicos, em especial na presença de choque séptico, é possível.⁽⁸³⁾ Os doentes suspeitos ou confirmados de infecção por SARS-CoV-2 devem ser, quando apropriado, investigados para outros agentes (bactérias, vírus ou fungos). Em contexto de sepsis, encontram-se indicados 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 e a realização de antigenúria para *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*.⁽⁸³⁾ Em adequado contexto clínico-epidemiológico, encontra-se indicado o pedido de outros exames microbiológicos (por exemplo: pesquisa por métodos de biologia molecular de vírus Influenza e outros vírus respiratórios, serologia para microrganismos atípicos).⁽⁸⁴⁾ Também está descrita coinfeção por *Aspergillus* spp., e a pesquisa de galactomanano pode ser considerada em adequado contexto clínico-epidemiológico.⁽⁸⁵⁾

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO NA MEDICINA INTENSIVA

Recomenda-se que doentes com critérios da COVID-19 grave ou crítica sejam precocemente referenciados a Serviços de Medicina Intensiva, para discussão de decisão e *timing* de transferência para esses serviços.

Recomenda-se que a admissão em Serviço de Medicina Intensiva se baseie numa avaliação caso a caso, que inclua apresentação e gravidade da doença aguda; reversibilidade e prognóstico da doença aguda; presença prévia de comorbilidades e estado funcional e de fragilidade prévio à situação aguda ou agudizada que motiva a admissão.

Recomenda-se que sempre que não haja possibilidade de resposta local, se promova referência e transferência do doente, com base na Rede de Referência de Medicina Intensiva, de forma que os cuidados prestados possam corresponder aos cuidados necessários.

Recomenda-se que a decisão de admissão (ou não admissão) se acompanhe da elaboração de plano de cuidados baseado em modelo de decisão partilhada com o doente ou com os seus familiares; metodologia colegial, idealmente multiprofissional e multiespecialidade, coordenada por intensivista experiente, e utilização de normas e orientações, nacionais e internacionais.

O essencial do processo de decisão de admissão em Medicina Intensiva assenta em expectativas de benefício individual (vital e funcional) e radica na avaliação clínica de cada doente, na sua dimensão biopsicossocial, determinando adequada estratificação de gravidade e consequente decisão do nível de cuidados, em que o doente deve ficar internado, garantindo que não haja diferença entre cuidados necessários e cuidados prestados.⁽⁸⁶⁾ Decisões de não admissão em Medicina Intensiva nunca devem ser confundidas com abandono, exigindo, pelo contrário, a elaboração de plano de cuidados do qual o intensivista é parte integrante.⁽⁸⁷⁾

O não planeamento em situações de potencial escassez de recursos leva à ineficiência, ao desperdício e ao uso de estratégias de priorização e racionamento – de outro modo, desnecessárias. A utilização de critérios objetivos favorece uma melhor decisão; mitiga a angústia e o desconforto individual dos profissionais;⁽⁷⁾ atenua a subjetividade e promove um modelo de decisão partilhado com o doente, seus representantes⁽⁸⁸⁾ e sociedade, consubstanciando o respeito pelo princípio da autonomia.⁽⁸⁹⁾

Os valores fundamentais em que radica a matriz ética de decisão do fluxo e da admissão dos doentes em Medicina Intensiva são: (1) **dever de planear**, implicando a elaboração e a implementação de um plano de contingência proativo (elaborado pela Medicina Intensiva e consensualizado com outros serviços hospitalares e aprovado pelos Conselhos de Administração), com previsão de nível de colaboração interinstitucional, nomeadamente referência e transferência regional e inter-regional, com base na Rede de Referência de Medicina Intensiva;⁽²⁾ (2) **dever de maximização do benefício**, ponderando quatro critérios fundamentais, que são a apresentação e gravidade da doença aguda, principalmente número e gravidades das disfunções orgânicas (por exemplo: utilização do *Sequential Organ Failure Assessment* – SOFA); a reversibilidade e prognóstico da doença aguda; a presença prévia de comorbilidades e o estado funcional e de fragilidade (utilização da *Clinical Frailty scale*) prévio à situação aguda ou agudizada que motiva a admissão;^(87,90) (3) **dever de exercício de colegialidade e de modelo de decisão partilhado**, implicando na elaboração de plano de cuidados, baseado em modelo de decisão partilhada com o doente ou com os seus familiares enquanto representantes dos valores do doente;⁽⁹¹⁾ metodologia colegial, idealmente multiprofissional e multiespecialidade, coordenada por intensivista experiente;^(86,90,92) e utilização de normas e orientações, nacionais e internacionais;^(86,90,92) (4) **dever de equidade**, operacionalizada de forma a evitar o *first come, first served*, que não pode ser usado em situações em que a resposta tem de ser urgente e rápida, e que a inexistência de recursos pode ser fatal para o doente;⁽⁸⁶⁾

(5) **dever de triagem e dever de cuidar**, reconhecendo que, em situações de elevada procura, as decisões de triagem são fundamentais para definir nível de cuidados, início de terapêutica de suporte orgânico, teto terapêutico, suspensão de suporte orgânico e/ou referência para cuidados paliativos; e (6) **dever de uso transversal de critérios de utilização de recursos**, não permitindo discriminação (positiva ou negativa) nos critérios de alocação de recursos ou de formulação de decisão ética entre doentes com COVID-19 ou com outras condições clínicas.

CONTROLE DE INFECÇÃO

Equipamentos de proteção individual

Recomenda-se que todos os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos a doentes com (ou com suspeita de) infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) utilizem proteções universais, proteções de contato e proteções de gotículas. Estas incluem a higienização das mãos e a utilização de Equipamentos de Proteção Individual específicos, descartáveis (de uso único) e impermeáveis: máscara cirúrgica, proteção ocular, touca, bata, luvas limpas (cobrindo o 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 todos os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos potencialmente geradores de aerossóis (por exemplo: entubação, aspiração de secreções, broncoscopia) ou contato prolongado (> 15 minutos) e/ou íntimo (por exemplo: colocação de cateter venoso central, cirurgia, manobras de reanimação cardiopulmonar) a doentes com (ou com suspeita de) infecção por SARS-CoV-2 utilizem proteções de via aérea. Estas incluem a higienização das mãos e a utilização de Equipamentos de Proteção Individual específicos, descartáveis (uso único) e impermeáveis: respirador com filtro facial, proteção ocular (com proteção lateral), touca, bata (com punhos que apertem ou com elásticos e que cubra até ao meio da perna ou tornozelo) e avental, luvas limpas (cobrindo o punho da bata) e proteção de calçado (idealmente sapatos impermeáveis e de uso exclusivo nas áreas de isolamento ou, opcionalmente, coberturas de sapato impermeáveis).

Sugere-se que a utilização, de fato, de proteção integral (impermeável, com capuz incorporado e proteção de pescoço) seja limitada a profissionais com treino e experiência prática para tal.

Sugere-se que uma ordem e técnica para colocação (*donning*) e remoção (*doffing*) dos Equipamentos de Proteção Individual sejam rigorosamente cumpridas (idealmente com uso de espelho ou vigilância por outro profissional de saúde), assegurando a adequada selagem da máscara facial, com cuidado adicional durante o procedimento de remoção, para evitar contaminação do próprio, dos outros e do ambiente. **Recomenda-se** que todos os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos tenham treino e experiência prática nos procedimentos para colocação (*donning*) e remoção (*doffing*) dos Equipamentos de Proteção Individual previamente ao contato com doentes.

Em relação aos Equipamentos de Proteção Individual, são adotadas as recomendações da DGS,⁽⁹³⁾ que se baseiam nas orientações emanadas pela OMS⁽⁹⁴⁾ e pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)⁽⁹⁵⁾ para a estratégia de prevenção e controle de infecções, em casos de infecção suspeita ou confirmada por SARS-CoV-2.

Interessa particularizar algumas definições relacionadas a alguns dos dispositivos médicos. Máscaras cirúrgicas são utilizadas para proteger o profissional de saúde da exposição a agentes transmissíveis por gotículas (partículas respiratórias grandes > 0,5µm); respiradores com filtro facial (que incluem as máscaras N95 ou FFP2 e FFP3, consoante a designação americana ou europeia e respectiva taxa de filtração) são utilizados para proteger o profissional de saúde da exposição a agentes transmissíveis quer por via aérea (partículas respiratórias pequenas, < 0,5µm) quer por gotículas.

A atual evidência, que inclui estudos randomizados e controlados, revisões sistemáticas e metanálises em infecções virais respiratórias sazonais (por exemplo: gripe) e coronavírus sazonal,⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ aponta para ausência de benefício adicional da utilização de respiradores com filtro facial (em relação às máscaras cirúrgicas) por profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos não geradores de aerossóis. Independentemente do tipo de equipamento, existe evidência de que assegurar um bom ajuste da máscara à face é uma maneira eficaz de otimizar sua eficácia.⁽⁹⁹⁾

ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS

Recomenda-se que a gestão de todas as camas de nível 2 (intermédios) e 3 (intensivos) 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.

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 seja considerada uma área de coorte de doentes críticos suspeitos (para internação transitória), nomeadamente estabelecendo critérios para sua ativação.

Recomenda-se isolamento em quarto individual com pressão negativa com adufa, banheiro privativo e sistema de ventilação adequado, com capacidade para, pelo menos, 6 - 12 renovações de ar/hora. Uma vez esgotados esses 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 1m entre unidades de doente.

Recomenda-se a delimitação de áreas de risco e percursos predefinidos para profissionais, doentes e sujeitos (lixos).

Recomenda-se restrição de visitas a todos os doentes e limitação do número de profissionais em contato 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, o doente e a família, independentemente do local de isolamento.

As camas de Medicina Intensiva representam um bem escasso, sendo muito poucas as existentes em quartos individuais de pressão negativa.⁽¹⁰⁰⁾ Nesse contexto, torna-se especialmente necessário prestar atenção à organização e à estrutura dos Serviços de Medicina Intensiva de forma a garantir sua capacidade de resposta e minimizar o risco de transmissão nosocomial do SARS-CoV-2.

Após esgotados os quarto individuais com pressão negativa, a estratégia seguida passa pela criação de coortes COVID-19 e coortes não COVID-19 e, dentro das coortes COVID-19, devem ser criadas duas subcoortes, para casos COVID-19 suspeitos críticos e casos COVID-19 confirmados críticos.⁽¹⁰¹⁾ Os benefícios decorrentes da concentração de experiência e recursos nas coortes COVID-19 devem ser acautelados por uma atenção detalhada aos aspetos logísticos e de organização/estrutura desses espaços, tendo o treino de simulação um papel relevante na preparação das equipas, garantindo proficiência nos diferentes procedimentos relacionados à Medicina Intensiva e no Controle de Infecção.⁽¹⁰²⁾

Desde logo, é necessária uma clara delimitação de áreas de risco.⁽¹⁰³⁾ **Áreas de risco basal (ou limpas ou verdes)** são zonas onde a circulação se faz de acordo com as normas do resto do hospital e para onde devem ser deslocados todos os serviços de apoio à atividade (por exemplo: sistemas de informação à prática clínica, farmácia e espaços de armazenamento); **áreas**

de risco intermédio (ou cinzentas) são zonas de transição entre áreas de risco basal e áreas de alto risco; já as **áreas de alto risco (ou vermelhas)** são zonas onde se prestam cuidados diretos aos doentes, sendo obrigatória a utilização de Equipamentos de Proteção Individual adequados e onde deve ser avaliada a possibilidade de colocar todo o espaço em subpressão (salvaguardando o número de renovações de ar).

A transição entre essas diferentes áreas deve ser efetuada por meio de percursos predefinidos para profissionais, doentes e sujeitos (lixos). Nas áreas específicas de acesso de profissionais, devem ser criadas zonas (idealmente equipadas com espelhos) para a colocação (*donning*) e a remoção (*doffing*) de Equipamentos de Proteção Individual, com proximidade de áreas de banho e de troca de fato de circulação. O circuito de sujeitos deve se encontrar segregado de todos os outros, com cumprimento das devidas orientações (acomodação, higienização e transporte de recipientes devidamente identificados).

A implementação de formas alternativas, à distância, de comunicação entre o doente e a família e entre a equipe clínica e o doente e a família tem benefícios para o doente e a família e aumenta a qualidade de cuidados.⁽¹⁰⁴⁾

TERAPÊUTICA DE SUPORTE

Oxigenoterapia, suporte respiratório e terapêuticas adjuvantes

As indicações e a hierarquização das potenciais estratégias de oxigenoterapia e suporte respiratório na insuficiência respiratória em contexto da COVID-19 encontram-se resumidas no apêndice 1 - figura 3.

Recomenda-se, em doentes com COVID-19, iniciar a administração de oxigenoterapia convencional (por cânulas nasais ou máscara de Venturi), se saturação periférica de oxigênio (SpO₂) <90%, com objetivo de SpO₂ entre 92% e 96%.

Sugere-se, na utilização de cânulas nasais, a colocação de máscara cirúrgica por cima do dispositivo de fornecimento de oxigênio.

Sugere-se, na utilização de máscara de Venturi, a escolha de dispositivo incorporando meio de filtragem nas portas de expiração ou, opcionalmente, a colocação de máscara cirúrgica *por baixo* do dispositivo de fornecimento de oxigênio.

A **oxigenoterapia convencional** deve ser administrada se saturação periférica de oxigênio (SpO₂) < 90%, com objetivo de SpO₂ entre 92% e 96%, por óculos nasais ou máscara de Venturi.⁽⁷⁶⁾ Não existem dados específicos sob a COVID-19, mas, no doente crítico, tanto a hipoxemia,⁽¹⁰⁵⁾ como uma estratégia de oxigenoterapia liberal,⁽¹⁰⁶⁾ associam-se a piores

desfechos (incluindo mortalidade), de modo que a SpO_2 entre 92% e 96% é considerada razoável.^(76,98) Para reduzir o risco de aerossolização, pode ser colocada máscara cirúrgica *por cima* dos óculos nasais, ou, no caso da utilização de máscara de Venturi, escolher um dispositivo incorporando meio de filtragem nas portas de expiração (por exemplo: Intersurgical FiltaMask™)⁽¹⁰⁷⁾ ou, opcionalmente, colocar máscara cirúrgica *por baixo* do dispositivo de fornecimento de oxigênio.⁽¹⁰⁸⁾ Não é necessária umidificação para fluxos de oxigênio < 4L/minuto,⁽¹⁰⁹⁾ e a utilização de umidificadores de bolha com fluxo de oxigênio \geq 5L/minuto produz potencialmente aerossóis com risco de transmissão de microrganismos.⁽¹¹⁰⁾

Sugere-se, em doentes com COVID-19, na falência da oxigenoterapia convencional (saturação periférica de oxigênio - $SpO_2 < 92\%$ com fração inspirada de oxigênio - $FiO_2 > 0,6$, aumento do trabalho respiratório e/ou frequência respiratória ≥ 30 cpm) considerar, na ausência de critérios para intubação endotraqueal, um ensaio de terapêuticas ventilatórias não invasivas (cânulas nasais de alto fluxo - CNAF - ou ventilação mecânica não invasiva - VNI) desde que: (1) os profissionais utilizem precauções de contacto, de gotícula e de via aérea (idealmente em quartos ou áreas de pressão negativa), e sejam utilizadas estratégias que visem minimizar a produção de aerossóis; (2) seja estabelecido e implementado um protocolo adequado à insuficiência respiratória; (3) a técnica seja iniciada em ambiente de elevada monitorização que permita evitar atrasos na intubação endotraqueal perante falência de resposta; e (4) sejam estabelecidos e respeitados critérios de falência.

Quando ocorre falência da oxigenoterapia convencional ($SpO_2 < 92\%$ com fração inspirada de oxigênio - $FiO_2 > 0,6$, aumento do trabalho respiratório e/ou frequência respiratória ≥ 30 cpm), deve ser considerado, na ausência de critérios para intubação endotraqueal, um ensaio de terapêuticas ventilatórias não invasivas (cânulas nasais de alto fluxo - CNAF - ou ventilação mecânica não invasiva - VNI).

A utilização de CNAF e VNI na insuficiência respiratória por COVID-19 foi de início contestada, devido a uma preocupação associada à potencial criação e à propulsão de gotículas e/ou aerossóis, com risco de transmissão intra-hospitalar, nomeadamente a profissionais de saúde.⁽¹¹¹⁾ Em relação à CNAF, a melhor evidência demonstra que o risco de geração de aerossóis é baixo (não superior à oxigenoterapia convencional) quando a CNAF é corretamente aplicada (com cânulas nasais adaptadas).^(112,113) A VNI foi sistematicamente associada a risco acrescido da geração de aerossóis,^(22,111)

em especial quando se utilizam máscaras oronasais ventiladas e/ou com má selagem associadas a ventiladores de circuito único. Essas técnicas devem ser realizadas idealmente em quartos de pressão negativa (com pelo menos seis trocas de ar por hora) ou em salas equipadas com filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) ou, na ausência dessas condições, em salas com ventilação natural com fluxo de ar de pelo menos 160L/segundo por doente.⁽¹¹⁴⁾ A CNAF e a VNI não devem ser excluídas apenas com base no risco de transmissão intra-hospitalar, em especial se os profissionais utilizarem precauções de contacto, de gotícula e de via aérea. Fora os critérios clássicos para ventilação mecânica invasiva (parada respiratória ou cardiocirculatória, instabilidade hemodinâmica e alteração do estado de consciência), a opção por um ensaio de terapêuticas ventilatórias é justificado desde que seja estabelecido e implementado um protocolo adequado à insuficiência respiratória; a técnica seja iniciada em ambiente de elevada monitorização, que permita evitar atrasos na intubação endotraqueal perante falência de resposta, e sejam estabelecidos e respeitados critérios de falência. Respeitados esses critérios, na insuficiência respiratória aguda hipoxêmica em contexto da COVID-19, a estratégia tardia de ventilação mecânica invasiva (em comparação a uma estratégia precoce) não tem sido associada ao aumento da mortalidade ou de outros desfechos relevantes,⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ tendo, inclusive, em algumas séries, sido associada a uma redução de mortalidade.⁽¹¹⁸⁾

Sugere-se que a escolha entre terapêuticas ventilatórias não invasivas (cânulas nasais de alto fluxo - CNAF - ou ventilação mecânica não invasiva - VNI) seja baseada na ponderação do risco-benefício individual bem como na disponibilidade de equipamento/interfaces e experiência local do pessoal.

Fora as situações de retenção de dióxido de carbono (pressão parcial de dióxido de carbono - $PaCO_2 > 45$ mmHg em contexto de agudização de insuficiência respiratória crônica), não existe atualmente evidência na insuficiência respiratória por COVID-19 que demonstre superior benefício entre CNAF ou VNI. Assim, até se definirem fenótipos claros de insuficiência respiratória associada à COVID-19, a decisão deve basear-se na ponderação do risco-benefício individual (por exemplo: a utilização de CNAF pode permitir mais conforto, enquanto a utilização de VNI pode ser mais benéfica em doentes com biótipo obeso e/ou evidência de colapso alveolar em exame de imagem de tórax por permitir recrutamento alveolar),⁽¹⁰⁷⁾ bem como na disponibilidade de equipamento/interfaces e experiência local do pessoal.

Sugere-se que, se uma decisão de utilização de oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal for tomada: (1) seja colocada máscara cirúrgica por cima das cânulas nasais; (2) sejam utilizadas cânulas nasais adaptadas ao tamanho das narinas com fluxo de 50 - 60L/minuto e fração inspirada de oxigênio – FiO₂ – titulada para saturação periférica de oxigênio – SpO₂ – entre 92% e 96%; (3) seja avaliado o índice ROX com 2, 6 e 12 horas, com manutenção do suporte se $\geq 4,88$, na ausência de critérios para intubação endotraqueal; e (4) seja, perante falência do suporte, otimizada a terapêutica, considerando aumento do suporte até 60L/minuto associado a autoprone, transição para ventilação não invasiva (VNI) ou intubação endotraqueal (e suporte ventilatório invasivo).

A aplicação de CNAF utiliza cânulas nasais (que devem ocupar $\geq 50\%$ do tamanho das narinas), sendo iniciada com fluxos de 20 - 30L/minuto, que são incrementados (em patamares de 10L/minuto a intervalos curtos) até 50 - 60L/minuto,⁽¹⁰⁷⁾ o que proporciona uma pressão expiratória positiva final (PEEP - *positive end-expiratory pressure*) média de até 5 - 6cmH₂O (com boca fechada). A temperatura (inicialmente 37°C) é titulada de acordo com as preferências do doente e características das secreções, e a FiO₂ é titulada para SpO₂ entre 92% e 96%. A CNAF pode ser efetuada utilizando sistemas dedicados com turbina (ligados a fonte de oxigênio) e ventiladores convencionais com sistemas de humidificação ativa, além de debitômetros (de alto débito, ligados a fonte de ar e oxigênio) e misturadora associados a sistema de umidificação ativa.

O risco de aerossolização é reduzido quando é colocada máscara cirúrgica *por cima* das cânulas nasais.⁽¹¹³⁾

A CNAF, em contexto de insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, tem demonstrado melhoria dos resultados,⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾ e existe evidência de sua eficácia na COVID-19⁽¹²²⁾ com maior taxa de sucesso quando PaO₂/FiO₂ inicial é $> 200\text{mmHg}$.⁽¹²³⁾ Essa evidência levou o painel de peritos da *Surviving Sepsis Campaign* a recomendar a CNAF como a terapêutica ventilatória não invasiva primária.⁽⁹⁸⁾

Existem escores validados na insuficiência respiratória hipoxêmica para avaliar a falência de ensaio de CNAF (índice ROX e SpO₂/FiO₂/frequência respiratória),⁽¹²⁴⁾ que foram já validados para a COVID-19.⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾ Embora os critérios de falência sejam discretamente diferentes na COVID-19, sugere-se a avaliação do índice ROX com 2, 6 e 12 horas, mantendo a terapêutica se $\geq 4,88$ na ausência de critérios para intubação endotraqueal. Valores inferiores devem ser considerados falência potencial, devendo dar lugar à otimização da terapêutica, considerando aumento do suporte até 60L/minuto associado a *autoprone*, transição para VNI ou intubação endotraqueal (e suporte ventilatório invasivo).

Sugere-se que, se uma decisão de ventilação mecânica não invasiva for tomada: (1) sejam utilizadas interfaces com selagem máxima, bem como ventiladores e circuitos ventilatórios específicos com interposição de filtros antibacterianos/antivirais; (2) sejam utilizados idealmente capacetes de tipologia ventilação não invasiva (VNI) ou opcionalmente máscaras faciais (ou oronasais) conectadas com configurações específicas de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP; até um máximo de 12 - 14cmH₂O) ou pressão positiva binível na via aérea (BPAP; com pressão de suporte para manter volume corrente entre 6 e 8mL/kg) e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) titulada para saturação periférica de oxigênio (SpO₂) entre 92% e 96%; (3) seja avaliada PaO₂/FiO₂ com 1 hora com manutenção do suporte se melhora ($\Delta\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\geq 30\%$, na ausência de critérios para intubação endotraqueal; e (4) seja, perante falência do suporte, otimizada a terapêutica considerando: aumento do suporte se possível associado a autoprone, eventual transição para cânulas nasais de alto fluxo (CNAF) associada a autoprone ou intubação endotraqueal (e suporte ventilatório invasivo).

A aplicação de VNI envolve essencialmente administração de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP)/PEEP com pressões contínuas iniciais de 8 - 10cmH₂O até um máximo de 12 - 14cmH₂O (com necessidade de compensação da resistência imposta pela utilização de filtros trocadores de calor e umidade (HMEF - *heat and moisture exchanger filter*) e filtros antibacterianos/antivirais), utilizando múltiplas *interfaces* e sistemas de ventilação que permitem fornecer FiO₂ de 0,8 - 1,0.⁽¹⁰⁷⁾ A associação de pressão positiva durante a fase inspiratória (IPAP - *inspiratory positive airway pressure*) maior do que a aplicada durante a fase expiratória (EPAP - *expiratory positive airway pressure*) fornece suporte ventilatório completo, designado pressão positiva binível na via aérea (BPAP). A pressão de suporte corresponde à diferença entre IPAP e EPAP (muitas vezes designada de DP) e deve ser ajustada para manter volume corrente entre 6 e 8mL/kg.⁽¹⁰⁷⁾

O risco de aerossolização pode ser minimizado utilizando-se capacetes ou *interfaces* com selagem máxima, bem como ventiladores e circuitos ventilatórios com interposição de filtros antibacterianos/antivirais.⁽¹²⁸⁾

A VNI pode ser aplicada com diferentes *interfaces*: capacetes de tipologia VNI com almofada de ar, idealmente; ou máscaras faciais (ou oronasais) não ventiladas (sem fuga intencional e sem válvula anti-asfíxia), opcionalmente. Ao aplicar a *interface* de tipo capacete, as configurações específicas usadas devem ser diferentes das máscaras faciais (ou oronasais), com aumento das pressões (IPAP/EPAP) em 50%, bem como da taxa de pressurização.⁽¹²⁹⁾

Essas *interfaces* conectam a sistemas de circuito duplo em ventiladores dedicados ou ventiladores convencionais de cuidados intensivos, ou de circuito único com válvula exalatória passiva incorporada no circuito ou adicionada ao circuito (por exemplo: Whisper Swivel ou válvula Plateau), ou, ainda, válvula exalatória ativa (conectada à linha de pressão e à linha de fluxo). O meio ambiente deve estar protegido pela interposição de HMEFs e filtros antibacterianos/antivirais nos circuitos duplos HMEF colocados entre a *interface* e Y e filtro antibacteriano/antiviral, colocado na conexão do ramo expiratório com o ventilador, e nos circuitos únicos HMEF, colocado entre a *interface* e a válvula exalatória e filtro antibacteriano/antiviral, colocado entre o circuito e o ventilador. Uma outra opção são os sistemas pressurimétricos de administração de CPAP/PEEP com alta FiO₂ que utilizam debitômetros (de alto débito, ligados a fonte de oxigênio), ligados por meio de uma válvula de aceleração de fluxo a uma *interface* – máscara oronasal (por exemplo: CPAP Boussignac) ou capacete com válvula PEEP regulável no ramo expiratório. À semelhança do que acontece com os circuitos de VNI, também o meio ambiente deve estar protegido pela interposição de HMEFs e filtros antibacterianos/antivirais, colocados entre a válvula de aceleração de fluxo e a máscara oronasal ou no ramo expiratório do capacete antes da válvula PEEP.

A VNI encontra indicação na agudização da insuficiência respiratória hipercápnica crônica (por exemplo: doença pulmonar obstrutiva crônica, apneia obstrutiva do sono e síndrome de obesidade-hipoventilação),⁽¹³⁰⁾ em que se promove a utilização de BPAP, e insuficiência respiratória aguda hipoxêmica associada ao edema agudo pulmão cardiogênico,⁽¹³¹⁾ em que se promove a utilização de CPAP/PEEP. Na insuficiência respiratória aguda hipoxêmica, a evidência sugere que a utilização de VNI com capacete (mas não com máscara facial) tem melhores resultados (redução do risco intubação endotraqueal e benefício de mortalidade) que a CNAF,⁽¹²¹⁾ e, na COVID-19, existem dados de que a VNI utilizando capacete reduz risco de intubação em relação à CNAF.⁽¹³²⁾ É preciso referir que estes dados provêm essencialmente de grupos italianos, que têm grande experiência na utilização de VNI com capacete (que tem uma curva de aprendizagem longa), e não podem ser generalizados a centros de baixo volume.

Embora exista um escore validado na insuficiência respiratória hipoxêmica para avaliar a falência de ensaio de VNI, o índice HACOR,⁽¹³³⁾ este não se encontra ainda validado no contexto específico da COVID-19. Sugere-se avaliação da PaO₂/FiO₂ com 1 hora com manutenção do suporte se melhoria $\geq 30\%$ em relação à PaO₂/FiO₂ prévia ao início da VNI (que indica recrutabilidade pulmonar),⁽¹³⁴⁾ na ausência de critérios para intubação endotraqueal.

Valores inferiores devem ser considerados falência potencial, devendo dar lugar à otimização da terapêutica, considerando aumento do suporte eventualmente associado a *autoprone*, eventual transição para VNI associado a *autoprone* ou intubação endotraqueal (e suporte ventilatório invasivo). Também volumes correntes expirados $> 8\text{mL/kg}$ de peso ideal são preditores de falência da VNI⁽¹³⁵⁾ e devem motivar consideração à intubação endotraqueal (e suporte ventilatório invasivo), uma vez que se associa à alteração do gradiente de pressões, resultando potencialmente em P-SILI.⁽³⁴⁾ Em doentes em VNI, deve ser considerada rotação da estratégia ventilatória não invasiva, com períodos de até 1 hora de CNAF, permitindo alimentação oral e descanso.⁽¹⁰⁷⁾

Sugere-se um protocolo estruturado de *autoprone* (posicionamento em decúbito ventral do doente acordado) em todos os doentes sob cânulas nasais de alto fluxo (CNAF) ou ventilação mecânica não invasiva (VNI) capazes de cumprir ordens, desde que clinicamente tolerado.

O *autoprone* (posicionamento em decúbito ventral do doente acordado) pode, em associação à VNI ou à CNAF, aumentar o conforto e melhorar a PaO₂/FiO₂ em até 35mmHg,⁽¹³⁶⁾ benefício já demonstrado na COVID-19.^(137,138) Um número crescente de estudos observacionais (mas não estudos randomizados e controlados) descreve a segurança e os benefícios clínicos (redução da dispneia e trabalho respiratório, mas sem benefício na mortalidade ou redução na taxa de intubação) de períodos prolongados (> 16 horas ao dia) de *autoprone* em associação à CNAF na insuficiência respiratória hipoxêmica por COVID-19, em especial com PaO₂/FiO₂ < 300 .⁽¹³⁹⁾ Não existe protocolo claro para a utilização do *autoprone*, sendo aconselhada sua realização pelo menos duas vezes por dia por períodos superiores a 30 minutos e até o doente manifestar cansaço/intolerância.⁽¹³⁶⁾ Contudo, a protocolização (incluído fornecimento de folheto informativo), com estabelecimento de uma estratégia de prazo alargado (por exemplo: variação da posição entre decúbito ventral, decúbito lateral direito, decúbito lateral esquerdo e decúbito de Fowler a cada 2 horas) associada a adjuvantes de posicionamento, pode ser útil para melhorar a adesão terapêutica.⁽¹¹⁴⁾

Sugere-se um protocolo estruturado de desmame da terapêutica ventilatória não invasiva.

Se mantiver estabilidade clínica e gasométrica em VNI e/ou CNAF, deve de ser iniciado o **processo de desmame da estratégia ventilatória não invasiva**. Em CNAF, deve ser inicialmente mantido o débito com redução progressiva da FiO₂ até aos 0,40, para a SpO₂-alvo.⁽¹⁴⁰⁾

O protocolo de desmame subsequente ainda não está estabelecido, mas sugere-se a redução do débito em patamares de 10L/minuto até aos 20L/minuto (com manutenção da FiO_2) após o que se inicia a redução da FiO_2 até autonomização completa.⁽¹⁰⁷⁾ Em VNI com máscara facial, não há nenhuma abordagem formal para o desmame ventilatório. Tipicamente, nos períodos de retirada da *interface* (por exemplo: para alimentação oral), é avaliada a tolerância do doente. Se durante esse período não existirem sinais de desconforto respiratório ou agravamento da SpO_2 , a VNI é descontinuada. Nos doentes com resolução da causa primária, mas que não toleram a suspensão da VNI, o desmame deve ser por períodos, isto é, o clínico deve reduzir progressivamente o tempo de VNI, mantendo preferencialmente a ventilação durante o sono. Em VNI com capacete, deve ser efetuado um teste de respiração espontânea (TRE), se o doente não apresentar sinais de desconforto respiratório e manter SpO_2 -alvo com $FiO_2 < 0,5$ e PEEP ≤ 6 cmH₂O. Se tolerar período de pelo menos 24 horas com $FiO_2 \leq 0,4$ (por máscara de Venturi ou CNAF) e $PaO_2/FiO_2 > 250$, é considerado desmame com sucesso.^(107,134)

Sugere-se que a decisão de intubação endotraqueal seja baseada numa avaliação composta do estado de oxigenação (conforme avaliado pelo índice ROX e/ou pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio – PaO_2/FiO_2) e ventilação (acidose respiratória com $pH < 7,30$), mas também do trabalho respiratório, associada à opinião do próprio doente.

Sugere-se um protocolo estruturado de intubação endotraqueal, realizado por um operador experimentado, que utilize precauções de contato, de gotícula e de via aérea (idealmente em quarto de pressão negativa).

A necessidade de intubação endotraqueal e suporte ventilatório invasivo deve ser baseada no *gestalt* clínico de um intensivista experiente,⁽¹⁴¹⁾ abrangendo não apenas o estado de oxigenação (conforme avaliado pelo índice ROX e/ou PaO_2/FiO_2) e ventilação (acidose respiratória com $pH < 7,30$), mas também a avaliação do trabalho respiratório, associados à opinião do próprio doente (dispneia ou desconforto intoleráveis) e outros fatores (por exemplo: volume não gerível de secreções brônquicas). O padrão-ouro para avaliação do aumento do trabalho respiratório é a avaliação da atividade elétrica do diafragma, utilizando eletrodos de superfície ou cateter esofágico, seguida da avaliação quantitativa do esforço inspiratório (pressão esofágica), as quais não estão amplamente disponíveis nem são suscetíveis de utilização à beira do leito fora de ambiente de estudo.⁽¹⁴²⁾

A avaliação do trabalho respiratório deve se basear no exame objetivo, principalmente na presença de padrão respiratório rápido (frequência respiratória ≥ 30 cpm), respiração toracoabdominal, utilização de músculos acessórios da respiração incluindo a palpação dos esternocleidomastóideos e respiração toracoabdominal,⁽¹⁴²⁾ e, eventualmente, na avaliação ecográfica do diafragma, nomeadamente pela avaliação da fração de espessamento diafragmático.⁽¹⁴³⁾

Quando uma decisão de intubação endotraqueal é tomada (procedimento com elevado risco de geração de aerossóis),^(22,111) devem ser utilizadas todas as estratégias que minimizem o risco transmissão a profissionais de saúde.⁽¹⁴⁴⁾ O procedimento deve ser realizado por um operador experimentado (aquele com maior probabilidade de intubação na primeira tentativa) com precauções de contato, de gotícula e de via aérea (idealmente em quarto de pressão negativa), e utilizando um protocolo sistematizado,⁽¹⁴⁴⁾ como o sistematizado no apêndice 1 - tabela 2.

Sugere-se que, após intubação e suporte ventilatório invasivo, seja utilizada: (1) estratégia de ventilação clássica baseada no protocolo da *ARDS Network* (volume corrente de 4 - 6mL/kg de peso corporal ideal com limite superior para pressões de *plateau* < 30 cmH₂O) com frequência respiratória mínima para $pH > 7,30$ associada a *driving pressure* < 15 cmH₂O; (2) decúbito ventral por períodos mínimos de 16 horas se pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) < 150 mmHg; (3) bloqueadores neuromusculares por ≤ 48 horas se $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg, ou dessincronia grave ou elevado *drive* respiratório não controlados por analgesia otimizada; e (4) no ARDS ligeiro (PaO_2/FiO_2 entre 200 - 300mmHg), utilização da tabela de pressão positiva expiratória final (PEEP) baixa e no ARDS moderado a grave ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg), aplicação de PEEP elevada apenas após avaliação da potencialidade de recrutamento.

Uma vez iniciado o **suporte ventilatório invasivo**, deve ser utilizada estratégia de ventilação protetora associada a terapêuticas adjuvantes, ambas personalizadas, isto é, orientada, por parâmetros clínicos, imagiológicos e de mecânica ventilatória. As recomendações feitas baseiam-se nas recomendações internacionais⁽¹⁴⁵⁾ para o ARDS típico (não associado à COVID-19), que, sistematicamente, nessa população, demonstraram reduzir a morbimortalidade: estratégia de ventilação clássica baseada no protocolo da *ARDS Network* (volume corrente de 4 - 6mL/kg de peso corporal ideal com limite superior para pressões de *plateau* < 30 cmH₂O) com frequência respiratória mínima para $pH > 7,30$ ^(146,147) associada a

driving pressure < 15cmH₂O;⁽¹⁴⁸⁾ decúbito ventral por períodos mínimos de 16 horas, se PaO₂/FiO₂ < 150mmHg,⁽¹⁴⁹⁾ e bloqueadores neuromusculares por ≤ 48 horas, se PaO₂/FiO₂ < 150mmHg,⁽¹⁵⁰⁾ ou dessincronia grave ou elevado *drive* respiratório não controlados por analgosedação otimizada.⁽³⁵⁾ O *drive* respiratório pode ser monitorizado por meio da P 0.1 (pressão de oclusão das vias aéreas, ou seja, pressão gerada nas vias aéreas durante os primeiros 100 milissegundos de um esforço inspiratório contra uma via aérea ocluída), considerando-se um valor de *cut-off* > 3,5cmH₂O para aumento do *drive* respiratório.^(142,151) Em relação à estratégia de PEEP, no ARDS ligeiro (PaO₂/FiO₂ entre 200 - 300mmHg), deve-se considerar a utilização da tabela de PEEP baixa sem manobras de recrutamento, por não existir clara evidência do benefício (e riscos potenciais) de utilização de uma estratégia de PEEP alta (associado ou não a manobras de recrutamento) no ARDS,⁽¹⁵²⁻¹⁵⁵⁾ o que não exclui a utilização de manobras de recrutamento de baixo risco (por exemplo: CPAP 40/40) após manobras de desrecrutamento (aspiração, desconexão). Ainda, no ARDS moderado a grave (PaO₂/FiO₂ < 200mmHg), o nível ideal de PEEP depende do fenótipo do ARDS que pode ser avaliado por meio da potencialidade de recrutamento baseado em exame de imagem de tórax⁽¹⁵⁶⁾ ou na mecânica pulmonar, reservando a PEEP elevada para os casos de potencialidade de recrutabilidade pulmonar. Sugere-se uma avaliação do potencial de recrutamento por avaliação da mecânica ventilatória (por exemplo: ratio de recrutamento/insuflação)⁽¹⁵⁷⁾ seguida de estratégia de ensaio de melhor PEEP, baseada em estratégia validada de acordo com os recursos disponíveis e, se várias técnicas estiverem disponíveis, a melhor adaptada às características do doente: utilização das tabelas de PEEP alta do protocolo da ARDS Network; melhor *compliance* estática ou *driving pressure*; manobra de recrutamento máxima seguida de PEEP decremental para SpO₂ ideal ou melhor *compliance* estática; PEEP incremental para atingir a pressão de *plateau* inferior a 30cmH₂O ou utilização de pressão transpulmonar calculada por manometria esofágica.⁽¹⁴⁵⁾

Recomenda-se a não utilização por rotina de óxido nítrico inalado.

A **utilização de óxido nítrico inalado** no ARDS típico resulta em melhoria transitória na oxigenação, mas não demonstrou significativo efeito na mortalidade e associou-se a um risco aumentado de lesão renal aguda.⁽¹⁵⁸⁾ Assim, considera-se que a terapêutica com óxido nítrico inalado não deve ser utilizada por rotina, o que não descarta sua utilização como terapêutica de resgate (isto é, ARDS associado à hipoxemia refratária) em especial, se associado à disfunção ventricular direita.⁽¹⁵⁹⁾

Sugere-se um protocolo estruturado de desmame e extubação do suporte ventilatório invasivo.

Em relação ao **desmame ventilatório**, foram descritos casos de necessidade de reintubação associados à progressão para estágio hiperinflamatório com alto risco de insuficiência respiratória pós-extubação, pelo que aos critérios clássicos de desmame ventilatório (oxigenação adequada com PaO₂/FiO₂ > 150mmHg com PEEP ≤ 6cmH₂O com estabilidade cardiocirculatória e adequado estado de consciência) devem se associar à melhoria dos parâmetros inflamatórios.⁽¹⁶⁰⁾ O TRE deve ser efetuado em pressão de suporte, utilizando circuito fechado (por exemplo: pressão de suporte de 7cmH₂O durante 30 a 120 minutos) e não em tubo em T, o que não apenas minimiza o risco de aerossolização, como se associou à maior taxa de sucesso da extubação e à redução da mortalidade hospitalar.⁽¹⁶¹⁾ Se demonstrar tolerância, conforme avaliado por critérios objetivos e subjetivos, deve ser considerada extubação.⁽¹⁶²⁾

O procedimento de **extubação**, porque se associa frequentemente à tosse, é um procedimento potencialmente gerador de aerossóis, devendo ser mantidas todas as estratégias que minimizem o risco de transmissão a profissionais de saúde (se ocorrer durante o período infeccioso da doença). O procedimento deve ser realizado idealmente por dois operadores, com precauções de contato, de gotícula e de via aérea (idealmente em quarto de pressão negativa) e utilizando um protocolo sistematizado, como o expresso no apêndice 1 - tabela 3.

Se existir **falência do TRE**, o doente deve ser conectado numa modalidade ventilatória que lhe proporcione conforto e trocas gasosas adequadas, identificando e otimizando causas potenciais da falência.⁽¹⁶²⁾ Na situação de **desmame difícil** (falência de múltiplos testes de respiração espontânea), são possíveis duas estratégias de desmame, estudadas com sucesso em ensaios clínicos randomizados: aumento do tempo de TRE, ou redução progressiva da pressão de suporte.⁽¹⁶²⁾

Sugere-se a consideração de realização de traqueotomia a partir do 10º dia de ventilação mecânica.

A **traqueotomia**, à semelhança do que ocorre na insuficiência respiratória não associada à COVID-19, deve ser considerada a partir do 10º dia de ventilação mecânica.⁽¹⁶³⁾ O procedimento é potencialmente gerador de aerossóis, e devem ser mantidas todas as estratégias que minimizem o risco de transmissão a profissionais de saúde (se ocorrer durante o período infeccioso da doença).

O procedimento (pode ser percutâneo ou cirúrgico) deve ser realizado idealmente por dois operadores com precauções de contato, de gotícula e de via aérea (idealmente em quarto de pressão negativa) e utilizando um protocolo sistematizado.⁽¹⁶⁴⁾

Broncofibroscopia e terapêuticas inalatórias

Sugere-se reservar a realização de broncofibroscopia a situações urgentes (por exemplo: atelectasia pulmonar com compromisso ventilatório, obstrução crítica da via aérea central) ou quando do exame resulte uma relevante modificação da estratégia terapêutica (por exemplo: suspeita de coinfeção ou superinfecção).

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

Sugere-se a utilização de videobroncoscópios descartáveis e posicionamento do operador à retaguarda da cabeça do doente.

A broncofibroscopia associa-se a risco franco de geração de aerossóis,⁽²²⁾ devendo as indicações para sua utilização serem seletivas e sempre bem analisadas, utilizando todas as estratégias que minimizem o risco de transmissão a profissionais de saúde.⁽⁸³⁾ Devem ser seguidas as recomendações constantes do “Documento de posição da Sociedade Portuguesa de Pneumologia para a realização de broncoscopias durante o surto de COVID-19”.⁽¹⁶⁵⁾

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

A administração de terapêutica inalatória utilizando sistemas de nebulização pneumática, ultrassônica ou de membrana oscilatória associa-se a risco franco da geração de aerossóis,⁽²²⁾ devendo ser utilizadas todas as estratégias que minimizem o risco de transmissão a profissionais de saúde.^(83,166)

Suporte de vida extracorporeal

Recomenda-se que doentes críticos com insuficiência respiratória associada à COVID-19 sejam referenciados para suporte respiratório de vida extracorporeal perante falência da ventilação mecânica invasiva otimizada e associadas estratégias adjuvantes.

Recomenda-se que doentes críticos com choque cardiogênico associado à COVID-19 sejam referenciados para suporte cardiorrespiratório de vida extracorporeal perante falência da terapêutica convencional.

Recomenda-se que a referenciação de doentes críticos com insuficiência respiratória e/ou choque cardiogênico associados à COVID-19 e indicação para suporte de vida extracorporeal seja restrita aos centros de referência reconhecidos pelo Ministério da Saúde e pela Direção Geral de Saúde.

Recomenda-se que a transferência inter-hospitalar de doentes críticos com insuficiência respiratória e/ou choque cardiogênico associados à COVID-19 e indicação para suporte de vida extracorporeal seja articulada com o centro de referência e precedida, sempre que possível, da implantação *in loco* por uma equipe de resgate dedicada.

O *Extracorporeal Life Support* (ECLS), também designado por oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), é uma forma de suporte extracorporeal em que o sangue é drenado por uma bomba externa para uma membrana de troca gasosa (alimentado por um fluxo constante de gás controlado por um debitômetro associado a uma misturadora) e, depois, devolvido à circulação sistêmica. Existem diferentes formas de ECLS, dependendo do débito de sangue e do local da canulação. Os sistemas de alto fluxo, que são os que têm interesse nesse contexto, utilizam cânulas de grande calibre (18 - 31 F) para drenar altos débitos de sangue (3,0 a 8,0L/minuto) do sistema venoso e devolvendo-o novamente ao sistema venoso (ECLS veno-veno, ou ECLS V-V, que proporciona suporte respiratório) ou a uma grande artéria (ECLS veno-arterial, ou ECLS V-A, que proporciona suporte cardiorrespiratório). São igualmente possíveis outras configurações, como o ECLS veno-arteriovenoso (V-AV) e a associação a medidas de descompressão do ventrículo esquerdo (por exemplo: bombas microaxiais), que têm indicações específicas.⁽¹⁶⁷⁾

Os primeiros relatos com a utilização do ECLS na COVID-19 grave vindos da China associavam a técnica a uma mortalidade superior a 70%,⁽¹⁶⁸⁾ questionando sua utilidade em particular num contexto de pandemia, em que a otimização dos recursos disponíveis é particularmente relevante.⁽¹⁶⁹⁾ Adicionalmente, foi aventada uma hipótese, segundo a qual o ECLS poderia inclusivamente agravar o prognóstico dos doentes com COVID-19 grave, por meio do agravamento da linfopenia e da exacerbação da resposta inflamatória decorrente da utilização de um circuito extracorporeal.⁽¹⁷⁰⁾ O Capítulo Europeu da *Extracorporeal Life Support Organization* (Euro-ELSO) levou a cabo um registo sumário com atualização semanal dos casos de COVID-19 em ECLS na Europa que não vieram a confirmar essas preocupações.⁽¹⁷¹⁾

Na insuficiência respiratória associada à COVID-19, a modalidade de suporte a instituir deverá ser, com exceções que se particularizam, o ECLS V-V. Essa modalidade permite a hematose extracorporeal (oxigenação e remoção de dióxido de carbono) e tem sido utilizada nos casos de insuficiência respiratória grave refratária ao tratamento convencional.⁽¹⁷²⁾ As diferentes configurações (femoro-jugular, jugulo-femoral e femoro-femoral) devem ser utilizadas de acordo com a experiência do centro de referência, assim como de acordo com as especificidades do doente (por exemplo: presença de trombose venosa profunda e obesidade mórbida). A utilização de cânula única para ECLS V-V (por exemplo: cânula Avalon Elite™), não estando contraindicada, não está igualmente recomendada, pela frequente necessidade de fluxos elevados no circuito extracorporeal.⁽¹⁶⁷⁾

As indicações para referenciação de doentes críticos com insuficiência respiratória associada à COVID-19 para suporte respiratório de vida extracorporeal, bem como suas contraindicações, encontram-se resumidas no apêndice 1 - tabela 4. Na abordagem terapêutica, o ECLS apenas deve ser considerado perante falência da ventilação mecânica invasiva otimizada e associada a estratégias adjuvantes, como decúbito ventral, bloqueio neuromuscular e individualização dos parâmetros ventilatórios guiada pela pressão transpulmonar. As suspeitas clínicas de tromboembolismo pulmonar ou de *foramen ovale* patente com *shunt* direito-esquerdo devem ser investigadas por meio dos exames de imagem apropriados, previamente à referenciação para ECLS.^(173,174)

Deve-se mencionar que a assistência ventricular direita associada ao ECLS V-V por meio da canulação do tronco pulmonar pode ser considerada na presença de disfunção do ventrículo direito (após exclusão de tromboembolismo pulmonar), e a conversão a ECLS V-AV deve ser considerada na presença de choque associado a *cor pulmonale* agudo grave.⁽¹⁶⁷⁾

No choque cardiogênico associado à COVID-19, a modalidade de suporte a instituir deve ser o ECLS V-A, a qual permite o suporte cardiopulmonar completo e tem sido usado, com base em coortes observacionais, em contexto de choque cardiogênico (de diferentes etiologias) refratário ao tratamento convencional.⁽¹⁶⁷⁾ Um aspeto clínico que tem conhecido uma atenção crescente e poderá ser relevante na utilização do ECLS V-A na COVID-19 grave prende-se com a descrição das diferentes formas de envolvimento cardíaco nessa doença decorrente de disfunção do ventrículo direito⁽¹⁷⁵⁾ consequente à hipertensão pulmonar associada ao ARDS⁽¹⁷⁵⁾ e de miocardite aguda provocada pela infecção aguda pelo SARS-CoV-2.⁽¹⁷⁶⁾ Nesses casos, a utilização

emergente do ECLS V-A poderá constituir uma opção terapêutica como ponte para a recuperação nos casos de colapso hemodinâmico.⁽¹⁷⁷⁾ Pela frequente incidência de isquemia do membro inferior associada à canulação arterial, recomenda-se a utilização de cânula de retorno com lúmen ≤ 17 F associada à reperusão anterógrada da artéria femoral superficial homolateral (com monitorização contínua da oxigenação das extremidades dos membros inferiores). Em caso de hipóxia diferencial refratária às intervenções iniciais, isto é, redução do débito, redução da pós-carga e aumento do inotropismo, deve ser considerada a conversão para ECLS V-AV ou ECLS V-V, de acordo com a função cardíaca nativa.⁽¹⁶⁷⁾ A utilização de medidas de decompressão do ventrículo esquerdo (por exemplo: *venting* percutâneo da artéria pulmonar), assim como a associação de bombas microaxiais (por exemplo: Impella™ numa configuração designada ECMPELLA) devem ser individualizadas em função do perfil hemodinâmico.⁽¹⁶⁷⁾

As indicações para referenciação de doentes críticos com choque cardiogênico associado à COVID-19 para suporte cardiopulmonar por suporte de vida extracorporeal, bem como suas contraindicações, encontram-se resumidas no apêndice 1 - tabela 5. Na abordagem terapêutica, o ECLS apenas deve ser considerado perante falência da terapêutica convencional. Previamente à referenciação, deve ser realizado ecocardiograma para avaliação cardíaca estrutural e funcional, incluindo função biventricular e preenchimento vascular.

Tratando-se a COVID-19 de uma doença muito recente e o ECLS de uma terapêutica de suporte orgânica utilizada apenas nos extremos de gravidade em casos selecionados, a experiência com a utilização dessa técnica, neste contexto particular, é necessariamente limitada e preliminar. A proporcionalidade da terapêutica com ECLS deve ser sempre equacionada tendo em conta os recursos disponíveis decorrentes do contexto pandêmico e sendo ponderado o potencial benefício do suporte relativamente aos riscos associados.⁽¹⁷⁴⁾

As evoluções tecnológicas permitiram atingir excelentes resultados clínicos com a utilização de ECLS em vários centros mundiais, mas com as recomendações internacionais recomendando sua concentração em centros especializados, pois é possível demonstrar correlação direta entre o volume de casos de ECLS e a sobrevivência hospitalar.⁽¹⁷⁸⁾ Em Portugal, existem centros de referência reconhecidos pelo Ministério da Saúde e pela DGS, devendo a transferência inter-hospitalar ser precedida, sempre que possível, pela implantação *in loco* do ECLS por uma equipe de resgate dedicada por forma a minimizar o risco de deterioração clínica associada ao transporte.⁽¹⁷⁴⁾

Outros suportes de órgão

Recomenda-se, em doentes críticos com COVID-19, uma estratégia de fluidoterapia conservadora, em especial na ausência de choque.

Recomenda-se que o choque séptico em doentes críticos com COVID-19 seja tratado de acordo com as orientações clínicas aplicáveis a doentes com choque séptico não associado à COVID-19.

Recomenda-se que as disfunções de órgãos não pulmonar em doentes críticos com COVID-19 sejam manejadas de acordo com as orientações clínicas aplicáveis a doentes não COVID-19.

Não existe evidência direta (por exemplo: baseada em estudos específicos) para a estratégia ideal de suporte hemodinâmico na COVID-19, mas é reconhecido que a presença de choque, definida operacionalmente como necessidade de vasopressores para pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e lactato > 2 mmol/L, na ausência de hipovolemia,⁽¹⁷⁹⁾ no contexto de infecção por SARS-CoV-2, é reduzida ($< 5\%$), mesmo em doentes em Medicina Intensiva.⁽¹⁸⁰⁾ Este fato, associado ao elevado risco de morte por insuficiência respiratória hipoxêmica,⁽¹⁸¹⁾ potencialmente agravada pela administração de fluídos,⁽¹⁸²⁾ apoia a utilização de uma estratégia de fluidoterapia conservadora, em especial na ausência de hipoperfusão tecidual.

Na presença de hipotensão com hipoperfusão tecidual, avaliada por parâmetros de perfusão clínicos (por exemplo: avaliação do tempo de reperfusão capilar e temperatura da pele) e analíticos (por exemplo: medição de lactatos séricos), a abordagem é em tudo semelhante à da hipotensão associada à sepse no contexto não COVID-19.⁽¹⁸³⁾ Inicia-se a administração de bólus repetidos⁽⁹⁸⁾ de 250 a 500cc de cristalóide, idealmente soluções balanceadas, como o Ringer com lactato ou *Plasma-Lyte*[®],⁽¹⁸⁴⁾ evitando os colóides sintéticos (amidos, dextrans e gelatinas) que não apresentam favorável relação custo-efetividade.⁽¹⁸⁵⁾ A utilização de albumina a 20% é tão segura e eficaz quanto a dos cristalóides, mas tem maior custo,^(98,185) devendo ser reservada para situações muito particulares, como doentes sépticos hipoalbuminêmicos e hiponcóticos com ARDS associado. Em ambiente de Medicina Intensiva, logo que possível, deve ser realizado ecocardiograma, que permite uma melhor caracterização das alterações hemodinâmicas do choque e pode ajudar a selecionar as melhores opções terapêuticas, além de instituída estratégia de avaliação de parâmetros dinâmicos de resposta a fluídos, para orientar a fluidoterapia, como variação do volume sistólico, variação da pressão de pulso e alteração do volume sistólico com *fluid challenge* ou, idealmente, com elevação passiva das pernas.^(186,187)

Esse último teste efetua-se medindo o débito cardíaco (por meio de métodos ecocardiográficos, minimamente invasivos ou invasivos) com o doente em posição semidorsal (cabeceira elevada a 45°), posicionando-o, em seguida, em decúbito dorsal, com elevação passiva dos membros inferiores (a 45°), e voltando a monitorizar o débito cardíaco. Essa manobra mobiliza cerca de 150 - 300cc de sangue da zona inferior do corpo para a circulação central, determinando um aumento na pré-carga (reversível em menos de 30 segundos) e representando aumento $> 12\%$ do débito cardíaco a capacidade de resposta a fluídos.⁽¹⁸⁷⁾

Poderá ser considerada a perfusão precoce de vasopressores em doentes com hipotensão grave (PAM < 50 mmHg) ou sem resposta tensional ao primeiro bólus de fluído.⁽¹⁸⁸⁾ A noradrenalina é o vasopressor de eleição (que pode, numa fase inicial, ser administrada por via periférica), deve ser iniciada a 0,5 μ g/minuto e titulada até 15 μ g/minuto. A dopamina está associada a uma maior incidência de eventos arritmicos e mortalidade, devendo ser evitada.⁽¹⁸⁸⁾ Considera-se PAM ≥ 65 mmHg suficiente para a maioria dos doentes, mas doentes previamente hipertensos podem se beneficiar (redução da incidência de lesão renal aguda) de valores mais elevados (PAM 75 - 85 mmHg), mas com maior risco de disritmias.⁽¹⁸⁹⁾ Se a avaliação ecocardiográfica demonstrar alteração da função cardíaca associada a débito cardíaco baixo/inadequado, deve ser associado um inotrópico, dos quais a dobutamina (até 20 μ g/kg/minuto) é a primeira opção.^(98,190) Se existir necessidade adicional de aumentar a pressão arterial deve ser considerada a associação ou a potencial substituição da noradrenalina pela adrenalina.⁽¹⁸⁸⁾

A utilização de doses baixas de hidrocortisona por via endovenosa (idealmente, 200mg ao dia em perfusão contínua ou, opcionalmente, em bólus de 50mg a cada 6 horas) deve ser considerada exclusivamente em doentes com choque séptico sem resposta a vasopressores,⁽¹⁹¹⁾ cuja definição operacional é necessidade de doses $> 0,25$ μ g/kg/minuto de noradrenalina (ou $> 0,25$ μ g/Kg/minuto de adrenalina) para manter a PAM dentro dos valores-alvo. A duração da corticoterapia instituída em contexto de instabilidade hemodinâmica é uma decisão clínica que deve ser ponderada com a necessidade de corticoterapia por outras razões no contexto de insuficiência respiratória por COVID-19.⁽⁹⁸⁾

Os alvos terapêuticos da administração de fluídos, associada ou não à perfusão de noradrenalina, são a restauração da pressão de perfusão e a melhoria da hipoperfusão tecidual avaliada por sinais clínicos⁽¹⁹²⁾ e/ou bioquímicos. A normalização do lactato (ou uma melhoria $\geq 20\%$, a cada 2 horas, nas primeiras 8 horas) é um adequado alvo terapêutico.⁽¹⁹³⁾

A utilização de adrenalina resulta na produção de lactato aeróbico (por meio da estimulação dos receptores adrenérgicos beta 2 do músculo esquelético), impedindo o uso do *washout* do lactato para orientar a ressuscitação.⁽¹⁸⁸⁾

Não existe evidência direta para a estratégia ideal de outras formas de suporte de órgão na COVID-19, mas merecem especial referência, por sua frequência, as **técnicas de suporte renal**, no contexto de lesão renal aguda associada à COVID-19. Antes de considerar o início de técnica de suporte renal, devem ser corrigidos os fatores reversíveis de lesão renal aguda (principalmente as causas pré-renais),⁽¹⁹⁴⁾ e deve ser sempre evitada a exposição a fatores de risco (por exemplo: administração de contraste endovenoso para realização de exames de imagem).⁽¹⁹⁴⁾

As indicações são em tudo semelhantes às utilizadas em doentes críticos não COVID-19, sendo que, fora das indicações convencionais (acidemia metabólica grave – pH < 7,1; alterações eletrolíticas, em especial caliemia > 6,5mEq/L associada a alterações eletrocardiográficas; intoxicações por drogas/toxinas dialisáveis com risco de vida; *overload* – sobrecarga hídrica refratária – e uremia, como, por exemplo, pericardite ou encefalopatia) deve ser favorecida uma estratégia tardia de início da técnica de suporte renal.⁽¹⁹⁵⁾ Em especial, porque é reconhecidamente seguro administrar (de forma controlada) bicarbonato de sódio em doentes com acidemia metabólica, principalmente de etiologia urêmica.⁽¹⁹⁶⁾

Múltiplas técnicas de suporte renal estão disponíveis, incluindo hemodiálise intermitente (HDI); terapêuticas de substituição renal contínuas (CRRTs - *continuous renal replacement therapies*) e terapêuticas híbridas, também conhecidas como terapêuticas de substituição renal intermitente prolongada (PIRRTs - *prolonged intermittent renal replacement therapies*), como a diálise de baixa eficiência sustentada (SLED - *sustained low-efficiency dialysis*). Não existem estudos demonstrando superioridade prática de nenhuma das modalidades, e as recomendações são motivadas pela necessidade de otimizar a terapêutica do doente e minimizar o risco de transmissão a profissionais de saúde. Assim, considera-se que CRRTs constituem a modalidade preferencial porque permitem a otimização da dosagem de fármacos e o escoamento do dialisado para sacos (e não para o sistema de esgoto do hospital), além de minimizarem a interação da equipa de enfermagem.⁽¹⁹⁷⁾ No entanto, em situações de necessidade de equipamentos insuficiente para as necessidades, é preferível a realização de técnicas híbridas ou intermitentes, que permitem a maximização de recursos.

COINFECÇÃO, SUPERINFECÇÃO E ANTIMICROBIANOS

Recomenda-se, em doentes críticos, perante pneumonia grave suspeita, iniciar terapêutica antibiótica, associada, em período de gripe sazonal, a cobertura para Influenza, reavaliada após obtenção de resultados culturais e laboratoriais.

Recomenda-se, em doentes críticos com COVID-19, na *presença* de choque séptico, iniciar terapêutica antibiótica, até obtenção de resultados culturais que permitam afirmar ou excluir a coexistência de infecção bacteriana.

Recomenda-se reavaliar as decisões sobre terapêutica antibiótica iniciada à admissão até 72 horas, em função dos resultados microbiológicos disponíveis, da evolução clínica e do padrão de biomarcadores inflamatórios (nomeadamente procalcitonina).

Recomenda-se em doentes críticos com COVID-19 manter elevado índice de suspeição para infecção nosocomial (nomeadamente pneumonia associada ao ventilador).

Sugere-se em doentes críticos com COVID-19 sem diagnóstico microbiológico ou com evolução desfavorável sob terapêutica antibiótica apropriada, considerar a hipótese de aspergilose pulmonar invasiva associada à COVID-19.

É importante distinguir entre coinfeção, isto é, infecção presente à admissão, e sobreinfecção, isto é, infecção que surge mais de 48 horas após a admissão).

Em contexto da COVID-19, a coinfeção por outros agentes, mesmo nos casos de doença crítica, é pouco frequente.^(198,199) No entanto, a coinfeção é difícil de excluir de forma rápida, e o atraso na instituição de antibioterapia apropriada no choque séptico pode associar-se a aumento de mortalidade, sendo recomendada uma estratégia mais liberal da utilização de terapêutica antibiótica, que deve ser revista em função dos achados microbiológicos e do perfil de evolução clínica e de marcadores inflamatórios (nomeadamente procalcitonina).^(200,201)

Em contexto da COVID-19 crítica, a sobreinfecção nosocomial por outros agentes, em particular a pneumonia associada à ventilação, é frequente.^(202,203) Os agentes etiológicos não parecem diferir de forma significativa quando comparados com outras populações, predominando as bactérias *Gram*-negativas (*Enterobacterales* e não fermentadoras), com as bactérias *Gram*-positivas presentes em 10% a 30% dos casos.^(202,203) Em doentes imunodeprimidos, com doença pulmonar obstrutiva crônica ou evolução desfavorável, apesar de antibioterapia adequada, deve ser considerada a hipótese de aspergilose pulmonar associada à COVID-19.^(204,205)

TERAPÊUTICA ESPECÍFICA

Antivirais

Remdesivir

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), com necessidade de estratégia ventilatória não invasiva (ventilação não invasiva ou alto fluxo por cânulas nasais), suporte ventilatório invasivo, suporte respiratório extracorporeal ou vasopressores, a *não* utilização de remdesivir.

Sugere-se, em doentes críticos com infecção por SARS-CoV-2 e necessidade de oxigenoterapia convencional, ponderar a utilização de remdesivir, desde que nas primeiras 72 horas após primeiro teste positivo para SARS-CoV-2.

Sugere-se, em doentes com infecção por SARS-CoV-2 previamente medicados com remdesivir com deterioração clínica, necessitando de escalação do suporte ventilatório e com início de corticoterapia, manter o remdesivir até completar o curso terapêutico.

O remdesivir é um análogo da adenosina, que tem como alvo o RNA polimerase RNA-dependente, inicialmente desenvolvido para o tratamento das doenças pelos vírus ebola e de Marburg, mas com espectro de atividade sobre outros vírus.⁽²⁰⁶⁾ O remdesivir demonstrou eficácia *in vitro* na inibição do SARS-CoV-2, MERS-CoV e SARS-CoV-1,⁽²⁰⁷⁾ e, em modelos animais infetados com SARS-CoV-2, demonstrou atividade terapêutica (capacidade de reduzir cargas virais, alterações patológicas pulmonares e progressão de doença clínica), desde que iniciado precocemente.⁽²⁰⁸⁾

A dose estudada para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2 é de 200mg no dia 1, seguida de 100mg por dia, administrada por via endovenosa (em 30 a 60 minutos), por até 10 dias. Os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais (náuseas e vômitos), relacionados ao local de injeção (flebite) e elevação das transaminases.

No ACTT-1 (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*), estudo multinacional controlado e aleatorizado, que randomizou doentes nas primeiras 72 horas após o teste positivo para SARS-CoV-2 para terapêutica com remdesivir ou placebo, o remdesivir foi associado a um menor tempo de recuperação (7 dias *versus* 9 dias) no subgrupo de doentes sob oxigenoterapia convencional, no momento da randomização, com redução da progressão (17% *versus* 24%) para estratégia ventilatória não invasiva (ventilação não invasiva ou CNAF), suporte ventilatório invasivo ou suporte respiratório extracorporeal.⁽²⁰⁹⁾

O estudo SIMPLE comparando as durações de 5 e 10 dias de remdesivir em doentes com pneumonia por SARS-CoV-2 mas sem necessidade de ventilação mecânica mostrou sobreposição entres os dois grupos, demonstrando que, em doentes não ventilados, é possível fazer um curso terapêutico com remdesivir de apenas 5 dias (sem diferenças na mortalidade ou efeitos adversos).⁽²¹⁰⁾

Nos resultados da plataforma SOLIDARITY, verificou-se tendência para maior mortalidade nos doentes críticos com infecção por SARS-CoV-2 medicados com remdesivir necessitando de suporte ventilatório invasivo.⁽²¹¹⁾ Uma metanálise agregando os múltiplos estudos⁽²⁰⁹⁻²¹²⁾ publicada conjuntamente com os resultados do SOLIDARITY⁽²¹¹⁾ não permite concluir pela existência de benefício significativo da utilização do remdesivir. Por outro lado, metanálise publicada conjuntamente com a revisão das diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign*⁽²¹³⁾ sugere que a utilização do remdesivir pode reduzir o tempo de recuperação, bem como os eventos adversos graves (em comparação com a terapêutica padrão).

A *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) aprovaram a terapêutica com remdesivir em doentes com pneumonia a SARS-CoV-2 e necessidade de oxigenoterapia suplementar. No entanto, os resultados discordantes levaram a OMS a considerar ausência de benefício clínico na utilização de remdesivir⁽⁷⁶⁾ enquanto a *Surviving Sepsis Campaign* recomenda sua utilização nos doentes críticos sem necessidade de suporte ventilatório invasivo.⁽²¹³⁾

Considerando a evidência de qualidade moderada de benefício clínico (redução da duração da doença combinada com menos eventos adversos) e a potencial redução do *clearance* viral decorrente da utilização do corticoide, sugere-se ponderar a utilização de remdesivir, desde que nas primeiras 72 horas após primeiro teste positivo para SARS-CoV-2 (critérios de inclusão no ACTT-1), em doentes sob oxigenoterapia convencional mas não sob estratégia ventilatória não invasiva (ventilação não invasiva ou CNAF) ou suporte ventilatório invasivo.

A associação de um antiviral à corticoterapia em algumas infecções virais pode prevenir uma redução da *clearance* viral decorrente da utilização do corticoide.⁽²¹⁴⁾ No SARS-CoV-2 existem estudos observacionais divergentes sobre o efeito do corticoide na *clearance* viral,^(215,216) pelo que são necessários estudos específicos sobre esta questão. Assim, se o remdesivir já tiver sido previamente prescrito (respeitando a indicação prévia), sugere-se considerar sua manutenção no momento da escalação do suporte ventilatório com início de corticoterapia, até completar o curso terapêutico.

Outros

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção por SARS-CoV-2, a *não* utilização por rotina de outros antivirais fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

O **lopinavir/ritonavir** é uma associação de inibidores da protease utilizado na terapêutica da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em que o lopinavir constitui o princípio ativo com ação antirretroviral e o ritonavir (em baixa dose, atua como inibidor da CYP3A) serve como potencializador (*booster*) do primeiro. A evidência proveniente de múltiplos ensaios clínicos randomizados, incluindo dados da plataforma RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*) e SOLIDARITY, indica que o lopinavir-ritonavir não é mais eficaz do que o tratamento padrão na terapêutica de doentes com COVID-19 ligeira a grave.^(211,217-219) Adicionalmente, o braço do braço lopinavir/ritonavir da plataforma SOLIDARITY foi descontinuado por um perfil de efeitos adversos (em especial gastrintestinais) desfavorável.⁽²¹⁷⁾

O **darunavir** potencializado com ritonavir ou cobicistat tem mecanismo de ação sobreponível ao do lopinavir/ritonavir, mas a evidência disponível não suporta sua utilização na infecção por SARS-CoV-2, por ausência de benefício clínico e possível associação a eventos adversos.⁽²²⁰⁾

O **favipiravir** é um antiviral de largo espectro, que tem como alvo o RNA polimerase RNA-dependente, cuja produção, em grande escala, foi limitada por ter efeito teratogênico.⁽²²¹⁾ A evidência proveniente de múltiplos ensaios clínicos randomizados não suporta sua utilização na infecção por SARS-CoV-2, por ausência de benefício clínico associado a perfil de segurança não completamente caracterizado.⁽²²²⁻²²⁴⁾

A **ribavirina** foi testada em conjunto com o lopinavir/ritonavir em doentes com SARS-CoV-1,^(225,226) mas as doses necessárias para otimização da atividade antiviral excedem o limite da toxicidade.

Em relação a **outros antivirais com ação no vírus Influenza (oseltamivir, umifenovir e baloxavir)**, não existe evidência disponível para suportar sua utilização na COVID-19.⁽²²⁴⁾

A cloroquina e seu metabólito, a hidroxicloroquina, são utilizados como antimaláricos e imunomoduladores (por exemplo: no lúpus eritematoso sistêmico). A hidroxicloroquina e a cloroquina demonstraram eficácia *in vitro* na inibição do SARS-CoV-1 e do SARS-CoV-2.^(207,227)

Estudos iniciais na infecção por SARS-CoV-2, a demonstrar aparente eficácia (redução do tempo de shedding viral e de duração de sintomas, bem como atenuação das manifestações clínicas e imagiológicas) e perfil de segurança,^(228,229) levaram à declaração oficial como agente terapêutico para a COVID-19, na China.⁽²³⁰⁾ No entanto, evidência proveniente de múltiplos estudos randomizados e controlados, incluindo da plataforma RECOVERY, demonstrou ausência de benefício (tempo de ventilação mecânica ou mortalidade) dos antimaláricos com ou sem associação à azitromicina.^(211,231-244) A ausência de eficácia clínica associada a risco potencial de complicações cardíacas (disritmias mais frequentemente associadas a prolongamento do QTc) motivou a descontinuação pela OMS do braço hidroxicloroquina do SOLIDARITY.⁽²¹¹⁾ Recente metanálise associou a utilização desses fármaco no contexto da COVID-19 a aumento da mortalidade.⁽²⁴⁵⁾ Em Portugal, o INFARMED e a DGS recomendaram a suspensão do uso de hidroxicloroquina/cloroquina em doentes com infecção por SARS-CoV-2.⁽²⁴⁶⁾

A **ivermectina** é um fármaco semissintético utilizado como agente anti-helmíntico. O fármaco demonstrou eficácia *in vitro* na inibição do SARS-CoV-2.⁽²⁴⁷⁾ A evidência disponível para sua utilização clínica na infecção por SARS-CoV-2 provém de uma metanálise de ensaios com importantes limitações metodológicas⁽²⁴⁸⁾ e de um ensaio randomizado e controlado, que não aponta benefício para sua utilização.⁽²⁴⁹⁾

IMUNOMODELADORES

Corticoides e inibidores do recetor da interleucina-6

Recomenda-se que doentes com COVID-19 sem necessidade de oxigenoterapia ou suporte ventilatório não sejam medicados com corticoides, a menos que indicados por outros motivos (por exemplo: terapêutica prévia, asma agudizada, exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica ou choque séptico sem resposta a vasopressores).

Recomenda-se que doentes com COVID-19 com necessidade de oxigenoterapia ou suporte ventilatório (ventilação mecânica invasiva, ventilação mecânica não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal com fluxo superior a 30L/minuto e fração inspirada de oxigênio - FiO₂ > 0,40) e mais de 7 dias de evolução desde o início dos sintomas sejam medicados com dexametasona 6mg ao dia por via endovenosa ou entérica, por até 10 dias. **Sugere-se** que, na indicação prévia, se a dexametasona não estiver disponível, seja prescrita hidrocortisona 50mg a cada 6 horas por via endovenosa, metilprednisolona 32mg ao dia por via endovenosa ou prednisolona 40mg ao dia por via endovenosa ou entérica.

Sugere-se que doentes com COVID-19 com proteína C-reativa $\geq 7,5$ mg/dL, suporte ventilatório (ventilação mecânica invasiva, ventilação mecânica não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal com fluxo superior a 30L/minuto e $FiO_2 > 0,40$) e em deterioração clínica (escalação do suporte ventilatório e/ou agravamento da PaO_2/FiO_2), apesar de corticoterapia, sejam medicados com tocilizumabe 8mg/kg (até a um máximo de 800mg) por via endovenosa (toma única) preferencialmente nas primeiras 24 horas após início do suporte (desde que, com menos de 14 dias de internação hospitalar), uma vez excluídas contraindicações e outras causas de deterioração da insuficiência respiratória (por exemplo: infecção bacteriana, tromboembolismo pulmonar, insuficiência cardíaca).

Sugere-se que, na indicação prévia, se o tocilizumabe não estiver disponível, seja prescrito sarilumabe 400mg por via endovenosa (toma única).

Sugere-se que doentes com COVID-19 sob suporte ventilatório (ventilação mecânica invasiva, ventilação mecânica não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal com fluxo superior a 30L/minuto e $FiO_2 > 0,40$) com ARDS moderado a grave ($PaO_2/FiO_2 < 200$) e contraindicações para tocilizumabe possam ser considerados para outros protocolos de corticoterapia.

A atual visão sobre a utilização de corticoterapia e outros imunomoduladores no doente crítico com COVID-19 está resumida no apêndice 1 - figura 4.

Os **corticoides** têm propriedades anti-inflamatórias e antifibróticas que potencialmente aceleram a resolução das manifestações inflamatórias pulmonares e sistêmicas.⁽²⁵⁰⁾ Esse efeito é benéfico em algumas infecções pulmonares (por exemplo: pneumonia a *Pneumocystis jirovecii*),⁽²⁵¹⁾ mas deletério ou neutro noutras (por exemplo: gripe).⁽²⁵²⁾ Existe evidência indireta^(250,253) de benefício (mortalidade e duração do tempo de ventilação mecânica) dos corticoides nos doentes com ARDS (não relacionada com a COVID-19). Recente revisão sistemática sugere – com muito baixo nível de evidência – que os corticoides podem reduzir a mortalidade aos 3 meses e aumentar os dias livres de ventilação, no entanto, não há qualquer evidência sobre o efeito na mortalidade para além de 3 meses.⁽²⁵³⁾

Os estudos iniciais apontando para o prolongamento do período de *shedding* viral nas infecções por SARS-CoV-1 e MERS-CoV^(214,254) foram postos em causa pela publicação de diversos estudos demonstrando que a corticoterapia não só não atrasa o *clearance* viral,⁽²⁵⁵⁾ como efetivamente se associa a melhoria dos desfechos clínicos em doentes com infecções por coronavírus epidêmicos, incluindo o SARS-CoV-2.^(45,256,257)

O SARS-CoV-2 parece ter o pico de replicação viral mais precoce que outros vírus causadores de doença respiratória, nomeadamente o SARS-CoV-1.⁽²⁵⁵⁾

Em doentes com COVID-19, os resultados do braço da corticoterapia da plataforma RECOVERY indicam que a administração de dexametasona (6mg ao dia por via endovenosa ou entérica, por até 10 dias) melhora, em relação ao placebo, a mortalidade aos 28 dias no subgrupo de doentes com necessidade de oxigenoterapia, suporte ventilatório ou suporte extracorporal.⁽²⁵⁸⁾ Nesse estudo, o benefício é mais evidente em doentes tratados 7 ou mais dias após o início dos sintomas. Ainda, doentes sem necessidade de oxigenoterapia ou outras formas de suporte tratados com corticoide apresentam tendência para aumento da mortalidade. Essas duas observações suportam a ideia de que os corticoides encontram indicação apenas quando a doença se encontra em fase hiperinflamatória e, antes disso, sua utilização – a menos que indicada por outros motivos, como por exemplo terapêutica prévia, asma agudizada, exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica ou choque séptico choque séptico sem resposta a vasopressores, cuja definição operacional é necessidade de doses $> 0,25\mu\text{g/kg/minuto}$ de noradrenalina (ou $> 0,25\mu\text{g/Kg/minuto}$ de adrenalina) para manter a PAM dentro dos valores-alvo – é potencialmente deletéria.

A utilização de dexametasona apresenta vantagens em relação a outros corticoides na COVID-19. Ela tem semivida longa (até 48 horas) permitindo autodesmame; baixa atividade mineralocorticoide, que limita a hipernatremia e a retenção hídrica, além de boa penetração no pulmão e sistema nervoso central.⁽²⁵⁰⁾ Outros corticoides, em várias formulações e doses, e por durações variáveis, foram ensaiados em doentes com COVID-19 em vários estudos randomizados e controlados de menores dimensões.⁽²⁵⁹⁻²⁶³⁾ Muitos desses estudos foram interrompidos precocemente devido a recrutamento insuficiente após a disponibilização dos resultados da plataforma RECOVERY. Dado que o tamanho da amostra de muitos desses ensaios foi insuficiente para avaliar eficácia, a evidência para apoiar o uso de outros corticoides não é tão robusta quanto a existente para a dexametasona.⁽²⁶³⁾

O **tocilizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, utilizado na terapêutica da artrite reumatoide e da síndrome de libertação de citocinas, após terapêutica com linfócitos T, que bloqueia o receptor da IL-6.⁽²⁶⁴⁾ Os estudos iniciais com o tocilizumabe não demonstraram eficácia,^(265,266) mas eram limitados por baixo poder estatístico associado a populações de estudo heterogêneas, com graus de gravidade da doença variáveis e, em especial, por baixa utilização de corticoides (4% a 10%).

Em todos esses estudos, a utilização do tocilizumabe foi considerada segura e, embora ocorresse neutropenia, esta não se traduziu em aumento da taxa de infecção com expressão clínica. Estudos subsequentes demonstraram, para além de segurança, eficácia. O estudo COVACTA (*A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia*) demonstrou redução da incidência ou duração de internação hospitalar e de admissão em cuidados intensivos,⁽²⁶⁷⁾ e o estudo EMPACTA (*Evaluating Minority Patients With Actemra*) demonstrou redução da incidência de necessidade de ventilação mecânica ou morte.⁽²⁶⁸⁾ A maioria dos doentes incluídos no COVACTA estava sob suporte ventilatório e, no EMPACTA, sob corticoterapia, sugerindo que esses fatores isolados ou em associação podem contribuir para as diferenças no efeito terapêutico do tocilizumabe.

Os braços tocilizumabe da plataforma REMAP-CAP (*Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia*)⁽²⁶⁹⁾ e RECOVERY⁽²⁷⁰⁾ demonstraram, em populações selecionadas de doentes com COVID-19, um benefício do fármaco na mortalidade. O braço tocilizumabe do REMAP-CAP recrutou exclusivamente doentes críticos com COVID-19, nas primeiras 24 horas de admissão em cuidados intensivos e nos primeiros dias de internação hospitalar, com necessidade de suporte ventilatório, estando a maioria (> 90%) sob corticoterapia concomitante. O REMAP-CAP demonstrou redução da mortalidade, bem como do tempo de internação hospitalar, e aumento do número de dias sem suporte de órgão.⁽²⁶⁹⁾ Na plataforma RECOVERY, um subgrupo de doentes hospitalizados com COVID-19 com hipoxemia ($SpO_2 < 92\%$ ou necessidade de oxigênio suplementar) e medida de proteína C-reativa $\geq 7,5\text{mg/dL}$ foi randomizado para a administração de tocilizumabe (*versus* placebo), estando a maioria (> 80%) sob corticoterapia concomitante e mais de metade sob suporte ventilatório. O RECOVERY demonstrou redução da mortalidade, bem como do tempo de internação hospitalar, sendo esse benefício de mortalidade restrito aos doentes sob corticoterapia concomitante.⁽²⁷⁰⁾

Alguns doentes sob oxigenoterapia convencional, isto é, sem necessidade de suporte ventilatório, com inflamação sistêmica significativa e hipoxemia progressiva, podem se beneficiar da adição de tocilizumabe à terapêutica padrão, mas não há, de momento, evidência suficiente para definir esse subgrupo de doentes. Assim, considerando a escassez de bloqueadores dos recetores da IL-6, considera-se que essa terapêutica deve ser priorizada para doentes com maior necessidade e maior probabilidade de se beneficiar da terapêutica.

Existem diferentes esquemas posológicos recomendados na COVID-19, sendo o mais consensual o de 8mg/kg de peso corporal (até dose máxima de 800mg) via endovenosa (perfusão lenta). Alguns protocolos recomendam a repetição da administração após 12 horas, se resposta incompleta (num máximo de duas doses).

A utilização do tocilizumabe deve ser evitada se imunossupressão significativa, particularmente em doentes com utilização de outros fármacos biológicos imunomoduladores; alanina transaminase > 5 vezes o limite superior do normal; alto risco de perfuração gastrointestinal (por exemplo: diverticulite); infecção bacteriana, fúngica ou viral (não SARS-CoV-2) não controlada; contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/ μL ou contagem de plaquetas < 50.000 células/ μL .

A proteína C-reativa é diretamente inibida pelo bloqueio da IL-6 e não pode ser valorizada para suspeita de infecção concomitante ou para monitorização da resposta à terapêutica antimicrobiana, devendo ser usada a procalcitonina. A semivida do fármaco é longa, e seu efeito dura, na maioria das circunstâncias, pelo menos 3 semanas.⁽²⁶⁴⁾

O **sarilumabe** é um anticorpo monoclonal humano utilizado na terapêutica da artrite reumatoide, que atua como um inibidor direto da IL-6. A evidência relativa à eficácia do sarilumabe em doentes críticos com COVID-19 provém da plataforma REMAP-CAP, e os dados são menos robustos do que os do tocilizumabe (menos de 50 doentes foram incluídos no estudo),⁽²⁶⁹⁾ o que o torna opção apenas perante a indisponibilidade do primeiro. O esquema posológico recomendado é de 400mg por via endovenosa (toma única).

As diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* para a COVID-19⁽⁹⁸⁾ atualizaram uma recente revisão da Cochrane,⁽²⁵³⁾ incluindo o estudo DEXA-ARDS,⁽²⁵⁰⁾ que demonstra redução quer da mortalidade quer da duração da ventilação mecânica em doentes com ARDS moderado a grave, embora esses resultados devam ser aplicados à COVID-19 com cautela, uma vez que incluem doentes com ARDS não viral. A utilização de outros protocolos de corticoterapia (Apêndice 1 - Tabela 6) tem menor grau de evidência na COVID-19, e sua utilização deve ser apenas considerada em doentes com formas graves de insuficiência respiratória em contexto de infecção por SARS-CoV-2, quando existem contra-indicações formais para as associações previamente descritas, nos quais a relação risco-benefício pode ser mais favorável.

Outros imunomoduladores

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* utilização de outros imunomoduladores fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

O **anakinra** é uma proteína recombinante que atua como antagonista do recetor da IL-1, utilizado na terapêutica da artrite reumatoide e síndromes autoinflamatórias, sendo considerado um dos mais seguros imunomoduladores (raramente associado a infecções oportunistas).⁽²⁷¹⁾ Em dois estudos observacionais em doentes com COVID-19 grave (sob VNI com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) em fase hiperinflamatória (proteína C-reativa $> 10\text{mg/dL}$ e/ou ferritina $> 900\text{ng/mL}$, após exclusão de infecção bacteriana), a terapêutica com anakinra com protocolo de alta dose (5mg/kg 2 vezes ao dia, por via endovenosa) associou-se à melhoria respiratória sustentada e à redução na admissão em cuidados intensivos.^(272,273) O ensaio randomizado CORIMUNO-ANA-1 em doentes com COVID-19 leve a moderada concluiu que o anakinra pode reduzir a mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica invasiva (ou ECLS), sem significativos efeitos adversos. No entanto, o grau de evidência é baixo, dada a falta de ocultação e os amplos intervalos de confiança para mortalidade e restantes *endpoints*.⁽²⁷⁴⁾

O **baricitinibe** é um inibidor reversível JAK (*janus cinase*) 1 aprovado para a terapêutica da artrite reumatoide, que em contexto de COVID-19 demonstrou redução da mortalidade por todas as causas e tempo até resolução de sintomas (associado a um melhor perfil de efeitos adversos), sobretudo em doentes em VNI e CNAF.⁽²⁷⁵⁾ Não existem ainda dados suficientes que validem essa terapêutica no doente crítico.

A **colquicina** é um fármaco que inibe a polimerização das proteínas do fuso mitótico (parando a divisão celular na metáfase), que é utilizado como anti-inflamatório no tratamento da gota, pericardite, artrite inflamatória, febre mediterrânea familiar e doença de Behçet. O fármaco foi estudado em diferentes ensaios clínicos que cumulativamente não demonstraram eficácia na mortalidade e em outros relevantes *endpoints*, mas nos quais se observou aumento da incidência de eventos adversos, principalmente gastrintestinais.⁽²⁷⁶⁻²⁷⁸⁾

Os **interferões** (IFNs), dos quais existem três classes – tipo I (IFN- α e IFN- β), tipo II (IFN- γ) e tipo III – são um grupo de citocinas com capacidade de induzir um estado de resistência antiviral em células teciduais não infetadas,⁽²⁷⁹⁾ e o SARS-CoV-2 reconhecidamente suprime a produção de IFN tipo I.⁽²⁸⁰⁾ Embora alguns estudos, com óbvias limitações metodológicas tenham demonstrado eficácia do IFN- β ,⁽²⁸¹⁾ esses resultados não são confirmados pelos resultados provisórios do SOLIDARITY.⁽²¹¹⁾ O **IFN- β inalado**, uma formulação experimental do fármaco administrado por nebulização, foi avaliado num estudo randomizado em doentes não críticos, tendo se associado a menor risco de progressão para doença grave, mas sem significativo impacto na mortalidade.⁽²⁸²⁾

Anticoagulação

Recomenda-se que doentes críticos com COVID-19 com confirmação (ou elevada suspeita clínica) de doença tromboembólica recebam estratégias terapêuticas, incluindo reperfusão (farmacológica e/ou mecânica) e/ou esquema de anticoagulação terapêutica, de acordo com os protocolos institucionais padrão.

Recomenda-se que doentes críticos com COVID-19, previamente sob esquema de anticoagulação terapêutica no domicílio, mantenham esquema de anticoagulação terapêutica. Sugere-se transição de agentes anticoagulantes orais (por exemplo: dicumarínicos ou novos anticoagulantes orais) para agentes anticoagulantes parentéricos (por exemplo: heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada).

Recomenda-se que doentes críticos com COVID-19 sem evidência de doença tromboembólica sejam medicados, na ausência de contraindicações, com esquema de anticoagulação profilática (padrão ou ajustado).

Recomenda-se que doentes críticos com COVID-19 sob suporte de órgão extracorporeal (incluindo suporte de vida extracorporeal veno-venoso ou veno-arterial, e terapêutica de suporte renal) recebam estratégia antitrombótica, de acordo com os protocolos institucionais padrão.

Doentes críticos com COVID-19 com confirmação ou elevada suspeita clínica (por exemplo: deterioração ventilatória e/ou hemodinâmica súbita em especial na presença de disfunção ventricular direita, no contexto do tromboembolismo pulmonar) de doença tromboembólica devem receber estratégias terapêuticas, incluindo reperfusão (farmacológica e/ou mecânica) e/ou esquema de anticoagulação terapêutica, de acordo com os protocolos institucionais padrão.⁽²⁸³⁾ Por outro lado, doentes críticos com COVID-19 sob suporte de órgão extracorporeal (incluindo suporte de vida extracorporeal veno-venoso ou veno-arterial, e terapêutica de suporte renal) devem receber estratégia antitrombótica, de acordo com os protocolos institucionais estabelecidos.

Fora essas indicações clássicas, não existe evidência de benefício de utilização preemptiva de esquema de anticoagulação terapêutica, e pelo menos um estudo observacional demonstrou aumento de risco de mortalidade intra-hospitalar com essa estratégia (aumento de mortalidade em 2,3 vezes), mesmo em doentes com maior atividade inflamatória (elevação da proteína C-reativa $\geq 20\text{mg/dL}$).⁽²⁸⁴⁾

O anexo 1 - figura 5 ilustra as recomendações para a utilização dos diferentes esquemas de anticoagulação em doentes críticos com COVID-19.

Foi recentemente disponibilizada uma pré-publicação⁽²⁸⁵⁾ de estudo multiplataforma internacional, que inclui a avaliação de dados de três estudos randomizados e controlados independentes (REMAP-CAP, ACTIV-4 – *Therapeutic Anticoagulation; Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines-4* – e ATTACC – *Antithrombotics Inpatient; and Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19*) e comparou a eficácia de esquemas de anticoagulação terapêutica e profilática em doentes hospitalizados com e sem necessidade de suporte de órgão (definido por suporte vasopressor ou inotrópico, oxigenoterapia nasal de alto fluxo, ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, ou ECLS). Após análise provisória, o recrutamento de doentes foi interrompido no grupo de doentes hospitalizados com necessidade de suporte de órgão por futilidade em relação ao objetivo primário (redução da necessidade de suporte de órgãos aos 21 dias) e possível aumento de risco hemorrágico (aumento do número absoluto de eventos hemorrágicos *major*) do esquema de anticoagulação terapêutica (em relação ao profilático). Esses resultados são divergentes dos do grupo de doentes hospitalizados sem necessidade de suporte de órgão, em que o recrutamento foi também interrompido, mas por superioridade do esquema de anticoagulação terapêutica (em relação ao profilático), no que diz respeito ao objetivo primário.

Assim, o atual caderno de evidências aponta para o esquema de anticoagulação profilática como a estratégia de anticoagulação primária em doentes críticos (com necessidade de suporte de órgão) na ausência de situações modificadoras ou contraindicações,⁽²⁸⁶⁾ principalmente presença de hemorragia ativa ou trombocitopenia (com contagem de plaquetas inferior a 25.000/ μ L).

Essa estratégia é apoiada pela totalidade das organizações internacionais (*Anticoagulation Forum, American College of Chest Physicians, International Society on Thrombosis and Haemostasis, Italian Society on Thrombosis and Haemostasis, North American Thrombosis Forum, European Society of Vascular Medicine e International Union of Angiology*), que endossaram normas de orientação clínica.⁽²⁸⁷⁻²⁹¹⁾ Nessas normas, as heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada) são os anticoagulantes de escolha, mesmo em doentes sob anticoagulação domiciliária com outros agentes,⁽²⁹²⁾ pela experiência de sua utilização em cuidados intensivos, mas também por seus efeitos pleotrópicos, principalmente a atividade anti-inflamatória.⁽²⁹³⁾ No entanto, a posologia do esquema de anticoagulação profilática é controversa. Em doentes críticos sem COVID-19 existe um crescente caderno de evidências demonstrando que as doses habitualmente utilizadas nos esquemas de anticoagulação profilática são inadequadas, e doses superiores são necessárias.^(294,295)

Algumas normas internacionais recomendam a utilização de doses mais elevadas em doentes críticos com COVID-19,^(287,290) devendo a formulação/dose ser ajustada ao peso, em concordância com as normas de orientação consideradas em outros cenários,⁽²⁹⁶⁾ com eventual monitorização da atividade de anti-Xa para diminuir o risco hemorrágico,⁽²⁹²⁾ e/ou função renal.⁽²⁹²⁾ Na pré-publicação do REMAP-CAP, ACTIV-4 e ATTACC,⁽²⁸⁵⁾ é importante reconhecer que 51,3% incluídos no grupo de esquema profilático usavam doses intermédias de anticoagulação, correspondendo às doses dos esquema de anticoagulação profilática ajustado. Um recente estudo randomizado e controlado em doentes com COVID-19 críticos não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre anticoagulação profilática em esquemas padrão e ajustado (utilizando enoxaparina 1mg/kg ao dia, dose não ideal do ponto de vista farmacocinético), o que deixa ainda em aberto a escolha do esquema ideal.

A tabela 7, no apêndice 1, mostra os diferentes esquemas de anticoagulação profilática (padrão e ajustado) e terapêutica possíveis em doentes críticos com COVID-19.

Outras terapêuticas

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* utilização de terapêutica com plasma convalescente fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

A terapêutica com **plasma convalescente** baseia-se no princípio da imunidade passiva, técnica que visa à administração de plasma rico em anticorpos específicos de indivíduos em fase de convalescência de uma doença infecciosa a outros em fase aguda da mesma doença por forma a conferir imunidade a curto prazo.⁽²⁹⁷⁾ No contexto específico da COVID-19, os anticorpos neutralizantes são os que se ligam à proteína *spike* e impedem a sua interação com o receptor ACE2 ou bloqueiam suas alterações conformacionais, evitando a fusão à membrana das células do hospedeiro.⁽²⁹⁸⁾ Apesar de recente revisão da Cochrane⁽²⁹⁹⁾ ter revelado elevado grau de incerteza sobre a eficácia da terapêutica com plasma convalescente, a FDA aprovou essa terapêutica em doentes críticos.⁽³⁰⁰⁾ A evidência vem de múltiplos ensaios clínicos randomizados, que compararam plasma convalescente com tratamento padrão em doentes com COVID-19 leve,⁽³⁰¹⁾ moderada⁽³⁰²⁻³⁰⁴⁾ e grave,^(298,305,306) que demonstraram melhoria da dispneia, mas sem diferenças importantes em relação a outros desfechos (mortalidade, necessidade de ventilação mecânica invasiva, admissão em cuidados intensivos e tempo até alta hospitalar) e à custa de um aumento de eventos adversos graves.

Em Portugal, foi criado um Grupo de Trabalho para o desenvolvimento e a criação de proposta de um Programa Nacional de Transfusão de Plasma Convalescente para o tratamento de doentes com COVID-19.⁽³⁰⁷⁾

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* utilização de terapêutica com plasma convalescente fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

As **células estaminais mesenquimais** isoladas de diversos locais de um doador (medula óssea, placenta, gordura ou cordão umbilical) podem ser administradas por via endovenosa, com função imunomoduladora poderosa e abrangente.⁽³⁰⁸⁾ A segurança e a eficácia da administração dessas células, em especial do tecido do cordão umbilical, têm sido claramente documentadas em múltiplos ensaios clínicos,⁽³⁰⁹⁾ especialmente em doenças inflamatórias com envolvimento do sistema imunitário, como a doença do enxerto contra o hospedeiro.⁽³¹⁰⁾ Múltiplos ensaios clínicos randomizados compararam a terapia com células estaminais mesenquimais com a terapêutica padrão para doentes com COVID-19 leve a grave,⁽³¹¹⁻³¹³⁾ mas todos eles com muito baixa confiança para todos os resultados (mortalidade e tempo de ventilação), devido ao risco elevado de viés e imprecisão importante.

A terapêutica com células estaminais mesenquimais na COVID-19 tem plausibilidade biológica, mas são necessários estudos randomizados e controlados de qualidade, antes de se poder considerar o uso dessa intervenção fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.⁽³¹⁴⁾ Em Portugal, uma empresa disponibiliza tecnologia, recursos e produto de forma *pro bono* e em tempo útil. A atual forma de acesso é por meio de pedido de Autorização de Utilização Excepcional (AUE) requerido pelos hospitais (após cuidada avaliação da Comissão de Farmácia e Terapêutica), mas está a ser considerada a inclusão dos doentes em ensaio clínico.

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* utilização de terapêutica com anticorpos neutralizantes fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

O **bamlanivimabe** é um anticorpo monoclonal IgG1-κ humano recombinante neutralizante contra a proteína *spike* do SARS-CoV-2. Os estudos BLAZE-1 (em doentes ambulatoriais com COVID-10 leve) e ACTIV-3/TICO

(em doentes com COVID-19 moderada a grave) não demonstraram melhoria em qualquer desfecho (mortalidade, hospitalização, depuração virológica e taxa de recuperação clínica e efeitos adversos), em relação à terapêutica padrão.^(315,316)

O **REGN-COV2** é uma combinação de dois anticorpos neutralizantes (casirivimabe e imdevimabe) contra a proteína *spike* do SARS-CoV-2. O fármaco encontra-se em estudo em doentes com COVID-19 leve a moderada (não hospitalizados), e dados preliminares não demonstraram eficácia clínica em relação ao placebo.⁽³¹⁷⁾

Considerações sobre outros fármacos

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* suspensão por rotina da terapêutica crônica com inibidores do sistema renina-angiotensina – inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou antagonistas dos receptores de angiotensina 2 (ARA 2) – ou estatinas.

Não estão disponíveis estudos randomizados e controlados analisando o benefício de manter ou interromper a terapêutica crônica com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou antagonistas dos receptores de angiotensina 2 (ARA 2) em doentes com infecção (ou risco de infecção) por SARS-CoV-2. Múltiplos estudos observacionais demonstram ser improvável que o uso contínuo desses fármacos esteja associado a um risco aumentado de gravidade da doença (ou morte) e existir risco quantificável de descompensação de insuficiência cardíaca ou agravamento do controle pressão arterial, se a terapêutica crônica for abruptamente interrompida.⁽³¹⁸⁻³²¹⁾ Assim, a Sociedade Portuguesa de Cardiologia,⁽³²²⁾ a par de múltiplas sociedades científicas (por exemplo: *American Heart Association* – AHA – e *American College of Cardiology* – ACC),⁽³²³⁾ considera não haver evidência clínica ou científica que suporte a interrupção por rotina da terapêutica crônica com medicamentos desse grupo em doentes com infecção (ou risco de infecção) por SARS-CoV-2. No contexto específico do doente crítico com infecção por SARS-CoV-2, o risco-benefício da terapêutica deverá ser ponderado em cada caso, considerando as diferentes comorbidades e as disfunções de órgão.

Apesar da preocupação com a hepatotoxicidade das estatinas, principalmente porque a elevação das transaminases é comum na infecção por SARS-CoV-2, a evidência aponta para o baixo risco de toxicidade,⁽³²⁴⁾ e múltiplas sociedades científicas (por exemplo: AHA e ACC)⁽³²³⁾ recomendam a continuação da terapêutica com as estatinas no doente hospitalizado com infecção pelo SARS-CoV-2.

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* suspensão ou evicção da terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), quando clinicamente indicados.

A preocupação com possíveis efeitos adversos dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) foi levantada por relatos anedóticos de evolução grave de alguns doentes com infecção por SARS-CoV-2 e sob terapêutica com esses fármacos.⁽³²⁵⁾ Na ausência de dados clínicos ou populacionais que consubstanciem esse fato, a EMA⁽³²⁶⁾ e a OMS⁽³²⁷⁾ não recomendam a suspensão ou evitação da terapêutica com AINEs quando clinicamente indicados. Assim, consistente com a abordagem geral da febre em adultos, o paracetamol deve ser o antipirético preferido, com os AINEs utilizados como medicamentos de segunda linha (na menor dose eficaz).

CRITÉRIOS DE CURA E SUSPENSÃO DE ISOLAMENTO

Recomenda-se que a obtenção de critério de cura (e consequente suspensão de isolamento) de doentes com COVID-19 grave ou crítica (ou situações de imunodepressão grave, independentemente da gravidade da doença) não dependa de critério laboratorial, mas, antes, do cumprimento cumulativo de critérios: (1) clínico (melhoria significativa dos sintomas com apirexia, sem utilização de antipiréticos, durante 3 dias consecutivos); e (2) de temporalidade (20 dias desde o início dos sintomas).

A determinação dos critérios de cura de infetados com SARS-CoV-2 é essencial para maximizar a eficiência de suspensão de isolamentos desnecessários, com alocação dos doentes a áreas limpas, sem comprometimento da segurança de outros doentes e profissionais de saúde.⁽³²⁸⁾

A presença de material genético do vírus SARS-CoV-2 numa amostra biológica é relatada como teste positivo, o que não implica necessariamente a viabilidade do vírus, ou seja, que haja possibilidade de transmissão do vírus a outros. A maioria dos infectados por SARS-CoV-2 deixa de ter positividade do TAAN cerca de 2 semanas após a infecção, mas cerca de 5% - 10% dos infectados, sobretudo doentes críticos e com imunossupressão grave, permanecem com testes positivos após esse período, e, ocasionalmente, doentes com testes de cura prévios voltam a testar positivo num curto período de tempo (< 3 meses).^(329,330)

As recomendações da DGS,⁽³²⁸⁾ que se baseiam nas orientações emanadas pela OMS⁽³³⁰⁾ e pelo ECDC,⁽³²⁹⁾ preconizam estratégia de obtenção de critério de cura – e consequente suspensão de isolamento – de doentes com COVID-19 grave ou crítica (ou situações de imunodepressão grave, independentemente da gravidade da doença) determinada por critérios clínicos, como melhoria significativa dos sintomas com apirexia (sem utilização de antipiréticos) durante 3 dias consecutivos, e de temporalidade, como 20 dias desde o início dos sintomas, sem necessidade de critério laboratorial (obtenção de TAAN para SARS-CoV-2 negativo).

Situações de imunodepressão grave incluem neoplasia maligna ativa (particularmente sob quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia/biológicos); transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas há menos de 1 ano ou com doença de enxerto contra hospedeiro; transplante de pulmão ou transplante de outro órgão com tratamento de indução há menos de 6 meses ou com rejeição há menos de 3 meses; terapêutica biológica e/ou dose prednisolona-equivalente > 20mg ao dia há mais de 14 dias; infecção pelo VIH sem terapêutica e com contagem TCD4+ < 200 células/mm³ e imunodeficiência primária (síndrome de imunodeficiência combinada grave, agamaglobulinemia ligada X, deficiência do recetor de interferão e síndrome de hiper-IgE).⁽³²⁸⁾

CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 constitui importante causa de morbimortalidade em que o conhecimento científico cresce e se altera em ritmo acelerado. Dada a natureza da pandemia e considerando as alterações constantes dos conhecimentos clínicos e políticos necessitam de revisão e resumo da literatura científica, de modo a informar e a decidir as melhores práticas, numa perspectiva baseada na evidência. Essas recomendações dão recomendações/sugestões para a organização dos serviços de saúde e manejo dos doentes com COVID-19 em Medicina Intensiva, estando especificamente orientadas para a realidade portuguesa, mas dirigindo-se também aos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa e ao Timor-Leste. Sua necessidade é imperiosa, num mundo de constante desinformação e mudança, em que determinadas ações têm grande impacto prognóstico nos doentes. As presentes recomendações devem ser constantemente revistas, de modo a refletir o avanço na nossa compreensão e na terapêutica dessa patologia, constituindo um documento vivo e em constante atualização.

ABSTRACT

Introduction: The *Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos* and the Infection and Sepsis Group have previously issued health service and management recommendations for critically ill patients with COVID-19. Due to the evolution of knowledge, the panel of experts was again convened to review the current evidence and issue updated recommendations.

Methods: A national panel of experts who declared that they had no conflicts of interest regarding the development of the recommendations was assembled. Operational questions were developed based on the PICO methodology, and a rapid systematic review was conducted by consulting different bibliographic sources. The panel determined the direction and strength of the recommendations using two Delphi rounds, conducted in accordance with the principles of the GRADE system. A strong recommendation received the wording “is recommended”, and a weak recommendation was written as “is suggested.”

Results: A total of 48 recommendations and 30 suggestions were issued, covering the following topics: diagnosis of SARS-CoV-2 infection, coinfection and superinfection; criteria for admission, cure and suspension of isolation; organization of services; personal protective equipment; and respiratory support and other specific therapies (antivirals, immunomodulators and anticoagulation).

Conclusion: These recommendations, specifically oriented to the Portuguese reality but that may also apply to Portuguese-speaking African countries and East Timor, aim to support health professionals in the management of critically ill patients with COVID-19. They will be continuously reviewed to reflect the progress of our understanding and the treatment of this pathology.

Keywords: COVID-19/therapy; COVID-19/diagnosis; Coronavirus infections; SARS-CoV-2; Practice guidelines as topic

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Direção Geral de Saúde. Relatório de Situação. 2020. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/relatorio-de-situacao/>
- Mendes JJ, Mergulhão P, Froes F, Paiva JA, Gouveia J. Recommendations from the Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos and Infection & Sepsis Group for intensive care approach to COVID-19. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(1):2-10.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
- Boukedi R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(6):e20476.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):1012-23.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
- Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis*. 2020;94:119-24.
- República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Covid-19: curva epidémica e parâmetros de transmissibilidade. 2021. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/epidemiologia/covid-19-curva-epidemica-e-parametros-de-transmissibilidade/>
- 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.
- Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants - Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1866-8.
- Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, Padayachee SD, Dheda K, Barnabas SL, Borat OE, Briner C, Kwatra G, Ahmed K, Aley P, Bhikha S, Bhiman JN, Borat AE, du Plessis J, Esmail A, Groenewald M, Horne E, Hwa SH, Jose A, Lambe T, Laubscher M, Malahlela M, Masenya M, Masilela M, McKenzie S, Molapo K, Moultrie A, Oelofse S, Patel F, Pillay S, Rhead S, Rodel H, Rossouw L, Taoushanis C, Tegally H, Thombayil A, van Eck S, Wibmer CK, Durham NM, Kelly EJ, Villafana TL, Gilbert S, Pollard AJ, de Oliveira T, Moore PL, Sigal A, Izu A; NGS-SA Group; Wits-VIDA COVID Group. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1885-98.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk Assessment: Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update. 2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>
- República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Diversidade genética do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em Portugal – Relatório de situação. 2021. Disponível em: https://insaflu.insa.pt/covid19/relatorios/INSA_SARS_CoV_2_DIVERSIDADE_GENETICA_relatorio_situacao_2021-09-14.pdf
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
- He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-5.
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2158-60.
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19): how is it transmitted? 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.

20. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246-51.
21. Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. Consideration of the aerosol transmission for COVID-19 and public health. *Risk Anal.* 2020;40(5):902-7.
22. 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.
23. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434-5.
24. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-4.
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8.
26. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH 3rd, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell.* 2020;182(2):429-46.e14.
27. Miesbach W. Pathological role of angiotensin II in severe COVID-19. *TH Open.* 2020;4(2):e138-e44.
28. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
29. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
30. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-40.
31. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7.
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
33. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-5.
34. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438-42.
35. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Medicine.* 2020;46(6):1099-102.
36. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-300.
37. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124-6.
38. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LF, de Oliveira EP, Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1517-9.
39. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Spherhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(6):590-2.
40. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32.
41. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-7.
42. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R, et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):192-201
43. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA.* 2020;324(22):2251-2.
44. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
45. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
46. 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;296(2):E32-E40.
47. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-64.
48. Nogueira PJ, de Araujo Nobre M, Costa A, Ribeiro RM, Furtado C, Bacerar Nicolau L, et al. The role of health preconditions on COVID-19 deaths in Portugal: evidence from surveillance data of the first 20293 infection cases. *J Clin Med.* 2020;9(8):2368.
49. Ricoca Peixoto V, Vieira A, Aguiar P, Sousa P, Carvalho C, Thomas DR, et al. Determinants of hospitalizations, intensive care unit admission and death among 20,293 reported cases in Portugal, March to April 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(33):2001059.
50. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2243.e5-2243.e6.
51. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9.
52. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.* 2020;12(7):e12421.
53. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152-4.
54. Camporota L, Vasques F, Sanderson B, Barrett NA, Gattinoni L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):752-4.
55. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
56. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8.
57. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98.
58. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152-60.
59. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324(8):799-801.

60. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
61. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-78.
62. Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Lebwohl B, Wang TC, Sobieszczyk ME, et al. Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States. *Gastroenterology.* 2020;159(1):373-5.e2.
63. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648-55.
64. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e70.
65. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. Erratum in *JAMA.* 2020;323(20):2098.
66. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10.
67. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
68. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.* 2020;323(20):2089-90.
69. Hirsch JS, Ng JH, Ross DV, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-18.
70. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38.
71. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1763-70.
72. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1409-15.
73. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid.* 2021;31(1):8-11.
74. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-6.
75. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e213.
76. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical management: living guidance. 25 January 2021. Available from: file:///C:/Users/elisabete.freitas/Downloads/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-eng.pdf
77. República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Direção Geral de Saúde. Norma 019/2020 - Estratégia nacional de testes para SARS-CoV-2. 2020. Disponível em: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/03/Norma_019_2020_act_26_02_2021.pdf
78. Crozier A, Rajan S, Buchan I, McKee M. Put to the test: use of rapid testing technologies for covid-19. *BMJ.* 2021;372:n208.
79. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):e1-e94.
80. Landry ML. Immunoglobulin M for acute infection: true or false? *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(7):540-5.
81. Heymann DL. Data sharing and outbreaks: best practice exemplified. *Lancet.* 2020;395(10223):469-70.
82. American College of Radiology (ACR). ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. March 11, 2020. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
83. 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;46(4):579-82.
84. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA.* 2020;323(20):2085-6.
85. van Arkel AL, Rijpstra TA, Belderbos HN, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):132-5.
86. Vergano M, Bertolini G, Giannini A, Gristina GR, Livigni S, Mistraretti G, et al. Clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments in exceptional, resource-limited circumstances: the Italian perspective during the COVID-19 epidemic. *Crit Care.* 2020;24(1):165.
87. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. NICE guideline [NG159]. March 20, 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>
88. Moutel G. Anticipating the role of the intensive care unit in healthcare and life trajectories. *Ann Transl Med.* 2017;5(Suppl 4):S37.
89. Dove ES, Kelly SE, Lucivero F, Machirori M, Dheensa S, Prainsack B. Beyond individualism: is there a place for relational autonomy in clinical practice and research? *Clin Ethics.* 2017;12(3):150-65.
90. Robert R, Kentish-Barnes N, Boyer A, Laurent A, Azoulay E, Reignier J. Ethical dilemmas due to the Covid-19 pandemic. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):84.
91. Kon AA, Davidson JE, Morrison W, Danis M, White DB; American College of Critical Care Medicine; American Thoracic Society. Shared Decision Making in ICUs: An American College of Critical Care Medicine and American Thoracic Society Policy Statement. *Crit Care Med.* 2016;44(1):188-201.
92. Christian MD, Sprung CL, King MA, Dichter JR, Kissoon N, Devereaux AV, Gomersall CD; Task Force for Mass Critical Care; Task Force for Mass Critical Care. Triage: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest.* 2014;146(4 Suppl):e61S-74S.
93. República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Direção Geral de Saúde. Norma 07/2020. Prevenção e Controlo de Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19): Equipamentos de Proteção Individual (EPI). 29/03/2020. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072020-de-29032020-pdf.aspx>
94. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.
95. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. 28 Feb 2020. Available from <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings>
96. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, et al. Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(17):1865-71.
97. Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2020;13(2):93-101.
98. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87.

99. Brooks JT, Beezhold DH, Noti JD, Coyle JP, Derk RC, Blachere FM, et al. Maximizing fit for cloth and medical procedure masks to improve performance and reduce SARS-CoV-2 transmission and exposure. *2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(7):254-7.
100. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1647-53.
101. Paiva JA, Almeida-Sousa JP, Araújo R, Bento L, Branco M, Câmara M, Catorze N, Gomes R, Martins AP, Mergulhão P, Nunez D, Gouveia J; Task Force Medicina Intensiva da DGS para COVID-19. Linhas orientadoras dos planos de contingência dos Serviços e da Rede de Medicina Intensiva para o doente COVID-19 crítico. 2020. Disponível em <https://www.spci.pt/media/covid-19/Task-Force-Medicina-Intensiva-COVID19-final-v4.pdf>
102. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth.* 2020;67(5):568-76.
103. Vargas M, De Marco G, De Simone S, Servillo G. Logistic and organizational aspects of a dedicated intensive care unit for COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):237.
104. Rose L, Yu L, Casey J, Cook A, Metaxa V, Pattison N, et al. Communication and virtual visiting for families of patients in intensive care during COVID-19: A UK National Survey. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Feb 22. doi: 10.1513/AnnalsATS.202012-15000C.
105. van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, Liu M, Chahed H, Feng M, et al. The search for optimal oxygen saturation targets in critically ill patients: observational data from large ICU databases. *Chest.* 2020;157(3):566-73.
106. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10131):1693-705.
107. Winck JC, Scala R. Non-invasive respiratory support paths in hospitalized patients with COVID-19: proposal of an algorithm. *Pulmonology.* 2021;27(4):305-12.
108. Binks AC, Parkinson SM, Sabbouh V. Oxygen: under or over a surgical facemask for COVID-19 patients? *Anaesthesia.* 2020;75(12):1691-2.
109. Mermilliod G, Hansen P, Salemi C. Prolonged, multipatient use of oxygen humidifier bottles. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15(2):70-1.
110. Rhame FS, Streifel A, McComb C, Boyle M. Bubbling humidifiers produce microaerosols which can carry bacteria. *Infect Control.* 1986;7(8):403-7.
111. Cheung JC, Ho LT, Cheng JW, Cham EY, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e19.
112. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OT, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J.* 2019;53(4):1802339.
113. Leonard S, Volakis L, DeBellis R, Kahlon A, Mayar S, Dungan II GC. Transmission Assessment Report: High Velocity Nasal Insufflation (HVNI) Therapy Application in Management of COVID-19. VAPOTHERM, 2020. Available from: <https://content.vapotherm.com/hubfs/COVID-19%20Transmission%20Assessment%20Report.pdf>
114. Raof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High flow, non-invasive ventilation and awake (non-intubation) proning in covid-19 patients with respiratory failure. *Chest.* 2020;158(5):1992-2002.
115. Siempos II, Xourgia E, Ntaidou TK, Zervakis D, Magira EE, Kotanidou A, et al. Effect of early vs. delayed or no intubation on clinical outcomes of patients with COVID-19: an observational study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:614152.
116. Lee YH, Choi KJ, Choi SH, Lee SY, Kim KC, Kim EJ, et al. Clinical significance of timing of intubation in critically ill patients with COVID-19: a multi-center retrospective study. *J Clin Med.* 2020;9(9):2847.
117. Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care.* 2021;25(1):121.
118. Dupuis C, Bouadma L, de Montmollin E, Goldgran-Toledano D, Schwebel C, Reigner J, et al. Association between early invasive mechanical ventilation and day-60 mortality in acute hypoxemic respiratory failure related to coronavirus disease-2019 pneumonia. *Crit Care Explor.* 2021;3(1):e0329.
119. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, MATHONNET A, Béduneau G, Deléage-Métreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2185-96.
120. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):563-72.
121. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochweg B, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(1):57-67.
122. Rochweg B, Solo K, Darzi A, Chen G, Khamis AM; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) Study Authors, et al. Update alert: ventilation techniques and risk for transmission of coronavirus disease, including COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):W122.
123. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):37.
124. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztymf B, Hernández G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1368-76.
125. Noeman-Ahmed Y, Gokaraju S, Powrie DJ, Amran DA, El Sayed I, Roshdy A. Predictors of CPAP outcome in hospitalized COVID-19 patients. *Respirology.* 2020;25(12):1316-9.
126. Burns GP, Lane ND, Tedd HM, Deutsch E, Douglas F, West SD, et al. Improved survival following ward-based non-invasive pressure support for severe hypoxia in a cohort of frail patients with COVID-19: retrospective analysis from a UK teaching hospital. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000621.
127. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: a multi-centre prospective observational study. *EclinicalMedicine.* 2020;28:100570.
128. Hui DS, Chow BK, Lo T, Ng SS, Ko FW, Gin T, et al. Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total facemask. *Chest.* 2015;147(5):1336-43.
129. Vargas F, Thille A, Lyazidi A, Campo FR, Brochard L. Helmet with specific settings versus facemask for noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1921-8.
130. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD004104.
131. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD005351.
132. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, Montomoli J, Falò G, Tonetti T, Cutuli SL, Pintaudi G, Tanzarella ES, Piervincenzi E, Bongiovanni F, Dell'Anna AM, Delle Cese L, Berardi C, Carelli S, Bocci MG, Montini L, Bello G, Natalini D, De Pascale G, Velardo M, Volta CA, Ranieri VM, Conti G, Maggiore SM, Antonelli M; COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(17):1731-43.
133. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):192-9.
134. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2001935.

135. Carteau G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Crit Care Med.* 2016;44(2):282-90.

136. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):28.

137. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):33.

138. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med.* 2020;27(5):375-8.

139. Weatherald J, Solverson K, Zuege DJ, Loroff N, Fiest KM, Parhar KK. Awake prone positioning for COVID-19 hypoxemic respiratory failure: a rapid review. *J Crit Care.* 2021;61:63-70.

140. Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2094-5.

141. Cable C, Bell D, Gallo de Moraes A, Kaul V. Timing of intubation in patients with COVID-19. *Chest NetWorks.* 2021. Available from: <https://www.chestnet.org/topic-collections/covid-19/covid-in-focus/timing-of-intubation-in-patients-with-covid-19>

142. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(1):20-32.

143. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2012;38(5):796-803.

144. Peng PW, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth.* 2020;124(5):497-501.

145. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):69.

146. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 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.

147. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NK, Wunsch H, et al. Low tidal volume versus non-volume-limited strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl 4):S271-9.

148. 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.

149. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-68.

150. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-16.

151. Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LM. Physiology of the respiratory drive in ICU patients: implications for diagnosis and treatment. *Crit Care.* 2020;24(1):104.

152. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-36.

153. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):637-45.

154. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):646-55.

155. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs Low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(14):1335-45.

156. Ball L, Robba C, Maiello L, Herrmann J, Gerard SE, Xin Y, Battaglini D, Brunetti I, Minetti G, Seitun S, Vena A, Giacobbe DR, Bassetti M, Rocco PR, Cereda M, Castellan L, Patroniti N, Pelosi P; GECOCVID (GEnoa COVID-19) group. Computed tomography assessment of PEEP-induced alveolar recruitment in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2021;25(1):81.

157. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Soliman I, et al. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. A clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(2):178-87.

158. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6):CD002787.

159. Longobardo A, Montanari C, Shulman R, Benhalim S, Singer M, Arulkumaran N. Inhaled nitric oxide minimally improves oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):e44-6.

160. Podcast Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos (SPCI). Webinar COVID-19 - 23 Março 2020. Learning with the Italian experience. Com o Dr. Tommaso Mauri, Professor José Artur Paiva, Dr. João Gouveia e Dr. Filipe Froes. Available from: <https://www.spci.pt/webinar-covid19-23-marco-2020>

161. Subirà C, Hernández G, Vázquez A, Rodríguez-García R, González-Castro A, García C, et al. Effect of pressure support vs T-piece ventilation strategies during spontaneous breathing trials on successful extubation among patients receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(22):2175-82.

162. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, Hess D, Hubmayer RD, Scheinhorn DJ; American College of Chest Physicians; American Association for Respiratory Care; American College of Critical Care Medicine. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001;120(6 Suppl):375S-95S.

163. Rosano A, Martinelli E, Fusina F, Albani F, Caserta R, Morandi A, et al. Early percutaneous tracheostomy in coronavirus disease 2019: association with hospital mortality and factors associated with removal of tracheostomy tube at ICU discharge. A cohort study on 121 patients. *Crit Care Med.* 2021;49(2):261-70.

164. Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e Pescoço (SPORL-CCP), Colégio da Especialidade de Otorrinolaringologia da Ordem dos Médicos. Recomendações para a realização de traqueotomia em doente com COVID-19. 24 de março de 2020. Disponível em: <https://www.sporl.pt/traqueotomia>.

165. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Comissão de Técnicas Endoscópicas. Documento de posição da Sociedade Portuguesa de Pneumologia para a realização de broncoscopias durante o surto de COVID-19. 2020. Disponível em: [https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais2_conteudos_ficheiros/posicao-da-spp-para-a-realizacao-de-broncoscopias-durante-a-pandemia-do-coronavirus-\(2\).pdf](https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais2_conteudos_ficheiros/posicao-da-spp-para-a-realizacao-de-broncoscopias-durante-a-pandemia-do-coronavirus-(2).pdf)
166. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Available from: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/ginareport.pdf>
167. Rajagopal K, Keller SP, Akkanti B, Bime C, Loyalka P, Cheema FH, et al. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations from ASAI0-A "Living Working Document". *ASAI0 J.* 2020;66(6):588-98.
168. Zeng Y, Cai Z, Xianyu Y, Yang BX, Song T, Yan Q. Prognosis when using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill COVID-19 patients in China: a retrospective case series. *Crit Care.* 2020;24(1):148.
169. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):518-26.
170. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e24.
171. EuroELSO. Coronavirus. Survey on ECMO use. Available from: <https://www.euroelso.net/covid-19/covid-19-survey/>
172. Abrams D, Brodie D. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Respiratory Failure: 2017 Update. *Chest.* 2017;152(3):639-49.
173. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, Agerstrand C, Bartlett RH, Barrett N, Combes A, Lorusso R, Mueller T, Ogino MT, Peek G, Pellegrino V, Rabie AA, Salazar L, Schmidt M, Shekar K, MacLaren G, Brodie D; ELSO COVID-19 Working Group Members. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAI0 J.* 2021;67(5):485-95
174. Camporota L, Meadows C, Ledot S, Scott I, Harvey C, Garcia M, Vuylsteke A; NHS England ECMO Service. Consensus on the referral and admission of patients with severe respiratory failure to the NHS ECMO service. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):e16-7.
175. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Franci A, Fulceri GE, et al. Cardiac involvement in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;132:147-9.
176. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet.* 2020;395(10235):1516.
177. Salamanca J, Díez-Villanueva P, Martínez P, Cecconi A, González de Marcos B, Reyes G, et al. COVID-19 "Fulminant Myocarditis" successfully treated with temporary mechanical circulatory support. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2457-9.
178. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):894-901.
179. Singer M, Deutschman CS, Seymour CV, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
180. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
181. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
182. Malbrain ML, 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.
183. 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.
184. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(12):1487-95.
185. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD000567.
186. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(9):1538-45.
187. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA.* 2016;316(12):1298-309.
188. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD003709.
189. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guittion C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P; SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1583-93.
190. Moller MH, Granholm A, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62(4):420-50.
191. Rygard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1003-16.
192. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(7):654-64.
193. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(8):e14453.
194. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
195. STARRT-AKI Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; United Kingdom Critical Care Research Group; Canadian Nephrology Trials Network; Irish Critical Care Trials Group, Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NK, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2020;383(3):240-51.
196. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T, Pottecher J, Demoule A, Ferrandière M, Asehnoune K, Dellamonica J, Velly L, Abback PS, de Jong A, Brunot V, Belafia F, Roquilly A, Chanques G, Muller L, Constantin JM, Bertet H, Klouche K, Molinari N, Jung B; BICAR-ICU Study Group. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10141):31-40.
197. Raza A, Estepa A, Chan V, Jafar MS. Acute renal failure in critically ill COVID-19 patients with a focus on the role of renal replacement therapy: a review of what we know so far. *Cureus.* 2020;12(6):e8429.
198. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, Sigfrid L, Harrison EM, Docherty AB, de Silva TI, Egan C, Pius R, Hardwick HE, Merson L, Girvan M, Dunning J, Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Baillie JK, Semple MG, Ho A; ISARIC4C investigator. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave the ISARIC WHO CCP-UK study: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Microbe.* 2021;2(8):e354-65.

199. Litjens JF, Bredin S, Lascarrou JB, Soumagne T, Cojocar M, Leclerc M, et al. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):20.

200. Peters C, Williams K, Un EA, Little L, Saad A, Lendrum K, et al. Use of procalcitonin for antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a quality improvement project in a district general hospital. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e71-6.

201. Williams EJ, Mair L, de Silva TI, Green DJ, House P, Cawthron K, et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2021;110:103-7.

202. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoas P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, Lambiotte F, Metzeldar M, Cuchet P, Boule Geronimi C, Labruyere M, Tamion F, Nyunga M, Luyt CE, Labreuche J, Pouly O, Bardin J, Saada A, Asfar P, Baudel JL, Beurton A, Garot D, Ioannidou I, Kreitmann L, Litjens JF, Magira E, Mégarbane B, Meguerditchian D, Moglia E, Mekontso-Dessap A, Reigner J, Turpin M, Pierre A, Plantefeve G, Vinsonneau C, Floch PE, Weiss N, Ceccato A, Torres A, Duhamel A, Nseir S; coVAPid study Group. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):188-98.

203. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 2021;25(1):72.

204. Wang J, Yang Q, Zhang P, Sheng J, Zhou J, Qu T. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit Care*. 2020;24(1):299.

205. Bartolotti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, Fornaro G, Tonetti T, Pizzilli G, Francalanci E, Giuntoli L, Rubin A, Moroni A, Ambretti S, Trapani F, Vatamanu O, Ranieri VM, Castelli A, Baiocchi M, Lewis R, Giannella M, Viale P; PREDICO study group. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1065.

206. Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci Rep*. 2017;7:43395.

207. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.

208. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273-6.

209. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.

210. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggari A, Brainard DM, Townner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37.

211. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.

212. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.

213. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Moller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 2021;49(3):e219-34.

214. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-67.

215. Spagnuolo V, Guffanti M, Galli L, Poli A, Querini PR, Ripa M, et al. Viral clearance after early corticosteroid treatment in patients with moderate or severe covid-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):21291.

216. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy Evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):823-36.

217. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99.

218. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)*. 2020;1(11):114-27.e3.

219. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396(10259):1345-52.

220. Chen J, Xia L, Liu L, Xu Q, Ling Y, Huang D, et al. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa241.

221. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):176-86.

222. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2021;103:62-71.

223. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):531-4.

224. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, et al. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized, controlled trial. *Eur J Pharm Sci*. 2021;157:105631.

225. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY; HKU/JCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.

226. 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.

227. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732-9.

228. 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;14(1):72-3.

229. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949.

230. Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-8. Chinese.

231. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165-76.
232. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-40.
233. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Backer M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): a multicenter, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(10):ofaa446.
234. Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS, et al. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun*. 2020;11(1):5284.
235. Abd-El salam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1635-9.
236. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
237. Chen L, Zhang ZY, Fu JG, Feng ZP, Zhang SZ, Han QY, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv*. 2020:2020.06.19.20136093.
238. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.03.22.20040758.
239. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):215-9. Chinese.
240. Chen CP, Lin YC, Chen TC, Tseng TY, Wong HL, Kuo CY, Lin WP, Huang SR, Wang WY, Liao JH, Liao CS, Hung YP, Lin TH, Chang TY, Hsiao CF, Huang YW, Chung WS, Cheng CY, Cheng SH; Taiwan HCC Study Group. A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PLoS One*. 2020;15(12):e0242763.
241. Dubée V, Roy PM, Vielle B, Parot-Schinkel E, Blanchet O, Darsonval A, et al. Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1124-30.
242. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LC, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DL, de Barros E Silva PG, Tramujas L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FG, Gebara OC, Dantas VC, Furtado RH, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann AP, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-52.
243. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):623-31.
244. Mitja O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, Ballana E, Alemany A, Riera-Martí N, Pérez CA, Suñer C, Laporte P, Admella P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Casabona J, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Gil-Ortega AN, Prat N, Puig J, Quiñones C, Reyes-Ureña J, Ramírez-Viaplana F, Ruiz L, Riveira-Muñoz E, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Sentís A, G-Beiras C, Clotet B, Vall-Mayans M; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1009.
245. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van't Hooft J, Abd-El salam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*. 2021;12(1):2349.
246. República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Direção Geral da Saúde. Infarmed. Comunicado de imprensa. Infarmed e DGS recomendam suspensão do uso de hidroxycloquina em doentes com COVID-19. 28 maio 2020. Disponível em https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/3701591
247. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
248. Hill A, Abdulmir A, Ahmed S, Asghar A, Babalola OE, Basri R, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Research Square* (preprint). 2021;doi: 10.21202/rs.3.rs-148845/v1.
249. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1426-35.
250. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-76.
251. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1990;323(21):1451-7.
252. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406.
253. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD004477.
254. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5.
255. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):147-78.
256. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Liu B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*. 2020:2020.03.06.20032342.
257. Lee KH, Yoon S, Jeong GH, Kim JY, Han YJ, Hong SH, et al. Efficacy of corticosteroids in patients with SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(8):2392.
258. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
259. Jeronimo CM, Farias ME, Val FF, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Safe IP, Borba MG, Netto RL, Maciel AB, Neto JR, Oliveira LB, Figueiredo EF, Oliveira Dinelly KM, de Almeida Rodrigues MG, Brito M, Mourão MP, Pivoto João GA, Hajjar LA, Bassat Q, Romero GA, Naveca FG, Vasconcelos HL, de Araújo Tavares M, Brito-Sousa JD, Costa FT, Nogueira ML, Baía-da-Silva DC, Xavier MS, Monteiro WM, Lacerda MV; Metcovid Team. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e373-81.
260. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MV, Baldassare FP, Costa EL, Moura RA, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Rigby C, Amendola CP, Roepke RM, Freitas DH, Forte DN, Freitas FG, Fernandes C, Melro LM, Junior GF, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LC; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-16.

- 261.** Dequin PF, Heming N, Meziani F, Planteféve G, Voiriot G, Badié J, François B, Aubron C, Ricard JD, Ehrmann S, Jouan Y, Guillon A, Leclerc M, Coffre C, Bourgoin H, Lengellé C, Caille-Fénérol C, Tavernier E, Zohar S, Giraudeau B, Annane D, Le Gouge A; CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298-306.
- 262.** Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317-29.
- 263.** WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41.
- 264.** Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, Granone V, Protti A, Gregoret C, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology*. 2021;27(1):52-66.
- 265.** Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24-31.
- 266.** Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, Horick NK, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Schragger H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Sacks CA, Dougan M, North CM, Halvorsen YD, Thurber TK, Dagher Z, Scherer A, Wallwork RS, Kim AY, Schoenfeld S, Sen P, Neilan TG, Perugino CA, Unizony SH, Collier DS, Matza MA, Yinh JM, Bowman KA, Meyerowitz E, Zafar A, Drobnik ZD, Bolster MB, Kohler M, D'Silva KM, Dau J, Lockwood MM, Cubbison C, Weber BN, Mansour MK; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-44.
- 267.** Rosas IO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-16.
- 268.** Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30.
- 269.** REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502.
- 270.** RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
- 271.** Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1157.
- 272.** Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325-31.
- 273.** Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393-400.
- 274.** CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295-304.
- 275.** Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V, Iovine NM, Jain MK, Sweeney DA, El Sahly HM, Branche AR, Regalado Pineda J, Lye DC, Sandkovsky U, Luetkemeyer AF, Cohen SH, Finberg RW, Jackson PE, Taiwo B, Paules CI, Arguinchona H, Erdmann N, Ahuja N, Frank M, Oh MD, Kim ES, Tan SY, Mularski RA, Nielsen H, Ponce PO, Taylor BS, Larson L, Roupael NG, Saklawi Y, Cantos VD, Ko ER, Engemann JJ, Amin AN, Watanabe M, Billings J, Elie MC, Davey RT, Burgess TH, Ferreira J, Green M, Makowski M, Cardoso A, de Bono S, Bonnett T, Proschan M, Deye GA, Dempsey W, Nayak SU, Dodd LE, Beigel JH; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807.
- 276.** Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, Metallidis S, Sianos G, Baltagiannis S, Panagopoulos P, Dolianitis K, Randou E, Syrigos K, Kotanidou A, Koulouris NG, Milionis H, Sipsas N, Gogos C, Tsoukalas G, Olympos CD, Tsagalou E, Migdalis I, Gerakari S, Angelidis C, Alexopoulos D, Davlouros P, Hahalis G, Kanonidis I, Katritsis D, Kolettis T, Manolis AS, Michalis L, Naka KK, Pyrgakis VN, Toutouzias KP, Triposkiadis F, Tsioufis K, Vavouranakis E, Martínez-Dolz L, Reimers B, Stefanini GG, Cleman M, Goudevenos J, Tsioutras S, Tousoulis D, Ilidromitis E, Mehran R, Dargas G, Stefanadis C; GRECCO-19 investigators. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136.
- 277.** Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021;7(1):e001455.
- 278.** Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021:2021.01.26.21250494.
- 279.** Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):778-809, table of contents.
- 280.** Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570.
- 281.** Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01061-20.
- 282.** Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, Gabbay FJ, Davies DE, Holgate ST, Ho LP, Clark T, Djukanovic R, Wilkinson TMA; Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):196-206.
- 283.** Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647.
- 284.** Motta JK, Ogunnaike RO, Shah R, Stroever S, Cedeño HV, Thapa SK, et al. Clinical outcomes with the use of prophylactic versus therapeutic anticoagulation in COVID-19. *Crit Care Explor*. 2020;2(12):e0309.
- 285.** The REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators, Zarychanski R. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with Covid-19 - Preliminary report. *medRxiv*. 2021:2021.03.10.21252749.

286. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; 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;18(8):1859-65.
287. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):72-81.
288. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-63.
289. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.
290. 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 (SISST). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167-9.
291. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Fracesse DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
292. Smith K, Krajewski KC, Krajewski MP. Practical considerations in prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(21):1739-45.
293. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1020-2.
294. Zenáhlíková Z, Kvasnicka J, Kudrnová Z, Sudrová M, Brzezková R, Mazoch J, et al. FXa inhibition and coagulation changes during DVT prophylaxis by enoxaparin over the course of a 15-day follow-up in septic patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16(5):584-90.
295. Robinson S, Zinck A, Larsen UL, Ekstrom C, Nybo M, Rasmussen B, et al. A comparative study of varying doses of enoxaparin for thromboprophylaxis in critically ill patients: a double-blinded, randomised controlled trial. *Crit Care.* 2013;17(2):R75.
296. Rocca B, Fox KA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672-86f.
297. Xu Z, Zhou J, Huang Y, Liu X, Xu Y, Chen S, et al. Efficacy of convalescent plasma for the treatment of severe influenza. *Crit Care.* 2020;24(1):469.
298. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-70.
299. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD013600.
300. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020;368:m1256.
301. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, Esteban I, Caballero MT, Wood C, Berrueta M, Rondan A, Lescano G, Cruz P, Ritou Y, Fernández Viña V, Álvarez Paggi D, Esperante S, Ferreti A, Ofman G, Ciganda Á, Rodríguez R, Lantos J, Valentini R, Itcovici N, Hintze A, Oyarvide ML, Etchegaray C, Neira A, Name I, Alfonso J, López Castelo R, Caruso G, Rapelius S, Alvez F, Etchenique F, Dimase F, Alvarez D, Aranda SS, Sánchez Yanotti C, De Luca J, Jares Baglivo S, Laudanno S, Nowogrodzki F, Larrea R, Silveyra M, Leberzstein G, Debonis A, Molinos J, González M, Perez E, Kreplak N, Pastor Argüello S, Gibbons L, Althabe F, Bergel E, Polack FP; Fundación INFANT-COVID-19 Group. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med.* 2021;384(7):610-8.
302. Gharbharan A, Jordans CC, Geurtsvankessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FP, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.2020.07.01.20139857.
303. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Ruiz-Antorán B, de Molina RM, Torres F, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.2020.08.26.20182444.
304. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020;371:m3939.
305. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):9927.
306. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, Savoy N, Giunta DH, Pérez LG, Sánchez MDL, Gamarnik AV, Ojeda DS, Santoro DM, Camino PJ, Antelo S, Rainero K, Vidiella GP, Miyazaki EA, Cornistein W, Trabadelo OA, Ross FM, Spotti M, Funtowicz G, Scordo WE, Losso MH, Ferniot I, Pardo PE, Rodríguez E, Rucci P, Pasquali J, Fuentes NA, Esperatti M, Speroni GA, Nannini EC, Matteaccio A, Michelangelo HG, Follmann D, Lane HC, Bellosso WH; PlasmAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-29.
307. República Portuguesa. Gabinete do Secretaria de Estado da Saúde. Despacho n.º 5160/2020 de 4 de maio de 2020. Cria o grupo de trabalho para desenvolvimento e criação de proposta de Programa Nacional de Transfusão de Plasma Convalescente COVID-19 (PNTPC) para o tratamento de pacientes com COVID-19. *Diário da República n.º 86, Série II, p.56-7.* Disponível em <https://dre.pt/application/conteudo/132964793>
308. Gao F, Chiu SM, Motan DA, Zhang Z, Chen L, Ji HL, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis.* 2016;7(1):e2062.
309. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, Granton J, Stewart DJ; Canadian Critical Care Trials Group. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One.* 2012;7(10):e47559.
310. Hashmi S, Ahmed M, Murad MH, Litzow MR, Adams RH, Ball LM, et al. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):e45-52.
311. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, Wang Y, Huang M, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):361.
312. Shi L, Huang H, Lu X, Yan X, Jiang X, Xu R, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):58.
313. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, Messinger Cayetano S, Alvarez RA, Kouroupis D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(5):660-73.
314. Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med.* 2011;9:29.

- 315.** Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(7):632-44.
- 316.** ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A Neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(10):905-14.
- 317.** Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhome R, Musser BJ, Soo Y, Rofail D, Im J, Perry C, Pan C, Hosain R, Mahmood A, Davis JD, Turner KC, Hooper AT, Hamilton JD, Baum A, Kyratsous CA, Kim Y, Cook A, Kampman W, Kohli A, Sachdeva Y, Graber X, Kowal B, DiCioccio T, Stahl N, Lipsich L, Braunstein N, Herman G, Yancopoulos GD; Trial Investigators. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(3):238-51.
- 318.** Mackey K, Kansagara D, Vela K. Update Alert 4: Risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):W147-8.
- 319.** Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart*. 2020;106(19):1519-24.
- 320.** Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 28,872 patients. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(10):61.
- 321.** Barochiner J, Martínez R. Use of inhibitors of the renin-angiotensin system in hypertensive patients and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(6):1244-52.
- 322.** Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Posição da Sociedade Portuguesa de Cardiologia sobre a utilização de IECA e ARA II no contexto da pandemia do COVID-19. 15 março 2020. Disponível em <https://spc.pt/wp-content/uploads/2020/03/POSIC3%87%C3%83O-IECA-e-ARA-II-com-COVID19.pdf>
- 323.** Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail*. 2020;26(5):370.
- 324.** Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):77C-81C.
- 325.** Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020;368:m1086.
- 326.** European Medicines Agency (EMA). EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 2020 Mar 18. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
- 327.** World Health Organization (WHO). The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. Scientific brief. 2020 Apr 19. Available from [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19)
- 328.** República Portuguesa. Serviço Nacional de Saúde. Direção Geral de Saúde. Norma 004/2020 - COVID-19: Abordagem do doente com suspeita ou confirmação de COVID-19. 23 Mar 2020, atualizada 14 out 2020. Disponível em https://backoffice.ump.pt/files/files/Norma_004_2020_act_14_10_2020.pdf
- 329.** European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases - When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation? Technical Report. 2020. Available from <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf>
- 330.** World Health Organization (WHO). Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. Scientific Brief. 2020 Jun 17. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>
- 331.** 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.
- 332.** Annane D, Pastores SM, Rochwerf B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017;45(12):2078-88.

Apêndice 1 - Figuras e tabelas

Tabela 1 - Definições de gravidade da COVID-19

Infecção assintomática ou pré-sintomática	Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2* sem sinais/sintomas consistentes com COVID-19
Doença leve	Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2* com sinais/sintomas consistentes com COVID-19 (por exemplo: febre, mialgias, cefaleias, ageusia, anosmia, náuseas/vômitos ou diarreia) sem sinais/sintomas do trato respiratório inferior ou alteração radiográfica
Doença moderada	Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2* com sinais/sintomas do trato respiratório inferior (por exemplo: febre, tosse, dispneia e taquipneia) e imagem radiográfica de pneumonia, com SpO ₂ ≥ 90% em ar ambiente, e ausência instabilidade hemodinâmica
Doença grave	Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2* com sinais/sintomas do trato respiratório inferior (por exemplo: febre, tosse, dispneia e taquipneia) e imagem radiográfica de pneumonia, com SpO ₂ < 90% em ar ambiente, frequência respiratória > 30cpm, ou aumento do trabalho respiratório (pelo menos um dos critérios) e ausência instabilidade hemodinâmica
Doença crítica	Indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2* e síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS), † sépsis‡ ou choque séptico, § e/ou evento trombotico ou tromboembólico agudo (por exemplo: embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio)

SARS-CoV-2 - coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; SpO₂ - saturação periférica de oxigênio; cpm - ciclos por minuto; PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fracção inspirada de oxigênio. * Teste de amplificação de ácidos nucleicos ou teste de antígeno; † cumprindo critérios de definição de Berlim;⁽³²¹⁾ insuficiência respiratória hipoxemiante (PaO₂/FiO₂ ≤ 300 com pressão expiratória positiva final expiração/pressão positiva contínua das vias aéreas ≥ 5cmH₂O) 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 por meio de critérios clínicos, laboratoriais e avaliação ecocardiográfica); ‡ cumprindo critérios da *Surviving Sepsis Campaign*;⁽¹⁸³⁾ disfunção de órgãos com risco de vida (clínicamente operacionalizada como um aumento agudo de ≥ 2 pontos no *Sequential Organ Failure Assessment*) causada por resposta desregulada do hospedeiro à infecção; § cumprindo critérios da *Surviving Sepsis Campaign*;⁽¹⁸³⁾ subgrupo de doentes com sepsis (clínicamente identificados por lactato sérico > 2mmol/L na ausência de hipovolemia e com necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média de ≥ 65mmHg) com particulares alterações circulatórias e celulares/metabólicas que condicionam aumento da mortalidade.

Tabela 2 - Protocolo sistematizado de intubação endotraqueal em contexto da COVID-19

(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 com 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 intubação por capnografia/capnometria seguida de radiografia de tórax (sem auscultação)

Tabela 3 - Protocolo sistematizado de extubação em contexto da COVID-19

(1) Realizar aspiração prévia de secreções brônquicas, orais e faríngeas
(2) Colocar ventilador em modo de espera imediatamente antes da extubação
(3) Manter a sonda em aspiração abaixo do nível do tubo durante e após desinsuflação do cuff
(4) Remover o tubo endotraqueal suavemente durante a inspiração
(5) Descartar em saco de risco biológico o tubo endotraqueal, bem como todo o circuito ventilatório

Tabela 4 - Referenciação de doentes críticos com insuficiência respiratória associada à COVID-19 para suporte respiratório de vida extracorporeal

Critérios de inclusão*
Critérios emergentes
Hipoxemia refratária (PaO ₂ /FiO ₂ < 50, durante > 3 horas)
Choque circulatório associado a <i>cor pulmonale</i> agudo grave
Critérios urgentes
Hipoxemia grave (PaO ₂ /FiO ₂ < 80, durante > 6 horas)
Acidose respiratória grave (pH < 7,25 com PaCO ₂ > 60mmHg, durante > 6 horas)
Critérios não urgentes
Manutenção de parâmetros ventilatórios não protetores†
Critérios de exclusão
Insuficiência respiratória grave com necessidade de suporte ventilatório (não invasivo ou invasivo) prolongado (> 7 dias)
Falência multiorgânica
Hemorragia não controlada
Lesão cerebral aguda
Comorbidade significativa
Fragilidade fisiológica (<i>Clinical Frailty Scale</i> > 3)

PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; FiO₂ - fracção inspirada de oxigênio. * Após otimização da ventilação mecânica invasiva; † volume corrente > 6cc/kg de peso ideal; pressão de *plateau* > 30cmH₂O; FiO₂ > 60%.

Tabela 5 - Referenciação de doentes críticos com choque cardiogênico associado à COVID-19 para suporte cardiopulmonar de vida extracorporeal

Critérios de inclusão
Critérios emergentes
Paragem cardiocirculatória refratária*
Critérios urgentes
Choque cardiogênico crítico†
Critérios não urgentes
Choque cardiogênico progressivo‡
Critérios de exclusão§
Doença cardíaca prévia significativa
Falência multiorgânica
Hemorragia não controlada
Lesão cerebral aguda
Comorbidade significativa
Fragilidade fisiológica (<i>Clinical Frailty Scale</i> > 3)

* > 30 minutos de Suporte Avançado de Vida; † hipotensão refratária ao aumento do suporte farmacológico complicada por hipoperfusão orgânica grave com hiperlactacidemia crescente; ‡ deterioração hemodinâmica progressiva, apesar do suporte farmacológico, associada à disfunção orgânica (por exemplo: lesão renal aguda); § em parada cardiocirculatória refratária, é também contraindicação a presença de *no-flow* prévio no início das manobras de reanimação e por suporte cardiocirculatório por oxigenação por membrana extracorporeal < 60 minutos após o colapso.

Tabela 6 - Esquemas de corticoterapia mais comuns em estudos de ARDS

Protocolo DEXA-ARDS⁽²⁵⁰⁾
Dias 1 a 5: dexametasona 20mg/dia por via endovenosa
Dias 6 a 10: dexametasona 10mg/dia por via endovenosa
Protocolo CIRCI⁽³³²⁾
Bólus inicial com metilprednisolona 1mg/kg por via endovenosa (idealmente em 30 minutos)
Dias 1 a 14* metilprednisolona 1mg/kg/dia por via endovenosa†
Dias 15 a 21 metilprednisolona 0,5mg/kg/dia por via endovenosa†
Dias 22 a 25 metilprednisolona 0,25mg/kg/dia por via endovenosa†
Dias 26 a 28 metilprednisolona 0,125mg/kg/dia por via endovenosa†

* Se doente extubado entre os dias 1 e 14, iniciar desmame no dia seguinte (dia 15); † arredondar à casa decimal mais próxima, diluir em 50cc de soro fisiológico e perfundir a 2,1cc/h ou meia dose em bólus por via endovenosa (idealmente em 30 minutos) a cada 12 horas e, após 5 dias de tolerância de dieta entérica, pode passar à dose equivalente de prednisolona entérica (per os ou sonda nasogástrica).

CIRCI - *Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency*.

Tabela 7 - Esquemas de anticoagulação profilática (padrão e ajustado) e terapêutico em doentes críticos com COVID-19

	Esquema de anticoagulação profilática		Esquema de anticoagulação terapêutico
	Padrão	Ajustado (dose intermédia)	
Dose padrão	Enoxaparina subcutânea 40mg 1 vez por dia	Enoxaparina subcutânea 0,5mg/kg 2 vezes por dia, <i>ou</i> enoxaparina subcutânea 40mg 2 vezes por dia*	Enoxaparina subcutânea 1,0mg/kg 2 vezes por dia
IMC ≥ 40kg/m²	Enoxaparina subcutânea 40mg 2 vezes por dia		Enoxaparina subcutânea 1,0mg/Kg 2 vezes por dia†
Depuração da creatinina < 30mL/minuto	Heparina não fracionada subcutânea 5.000UI 3 vezes por dia	Heparina não fracionada subcutânea 7.500UI 3 vezes por dia	Enoxaparina subcutânea 1,0mg/kg 1 vez por dia, <i>ou</i> heparina não fracionada por via endovenosa (perfusão)

IMC – índice de massa corporal. * Escolher o esquema que proporcione a dose superior; † monitorização de atividade de anti-Xa < 1,2U/mL.

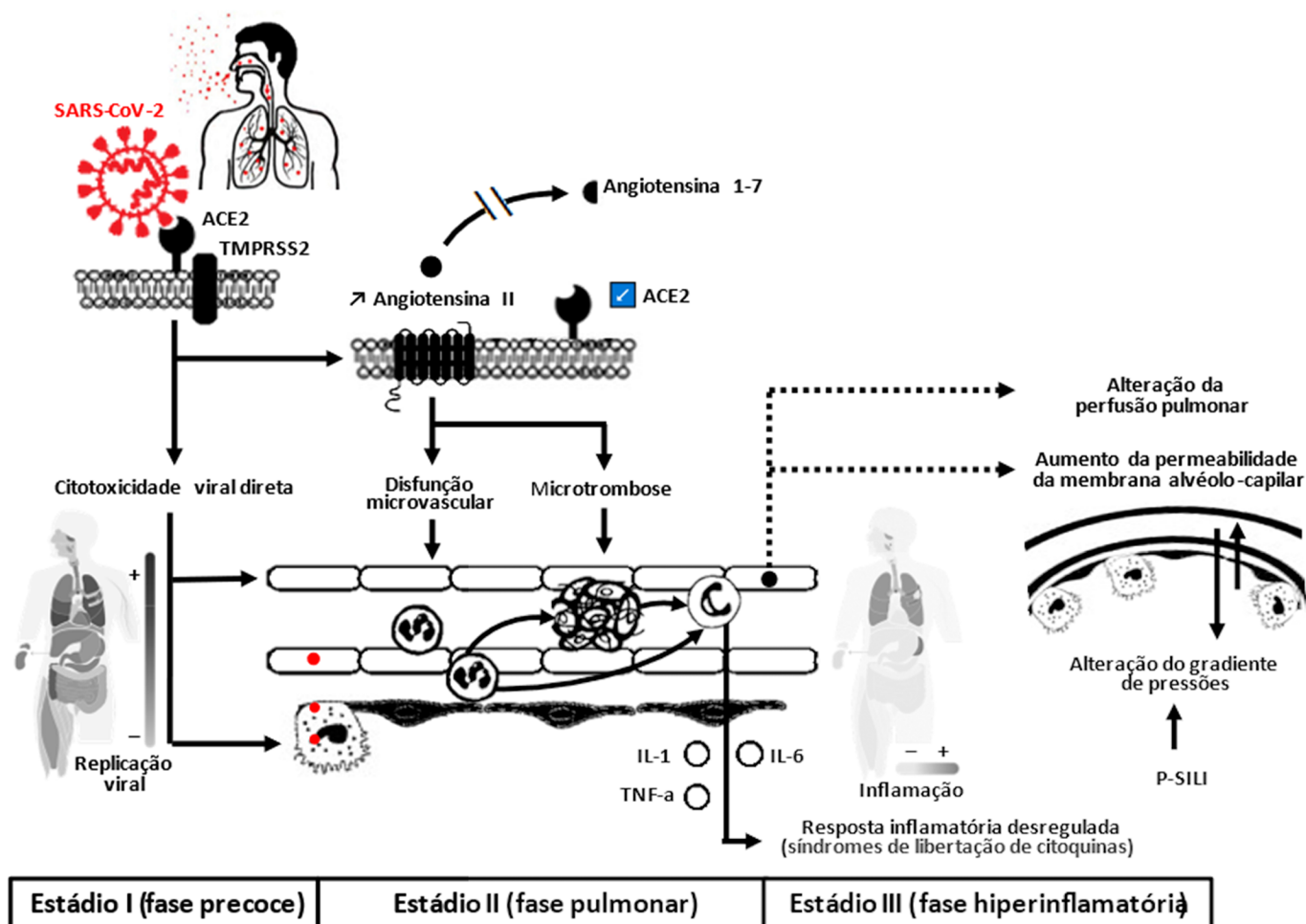


Figura 1 - Fisiopatologia da COVID-19.

SARS-CoV-2 - coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; ACE2 - enzima de conversão da angiotensina 2; TMPRSS2 - serina protease transmembrana tipo 2; IL - interleucina; TNF-α - fator de necrose tumoral alfa; P-SILI - patient-self inflicted lung injury.

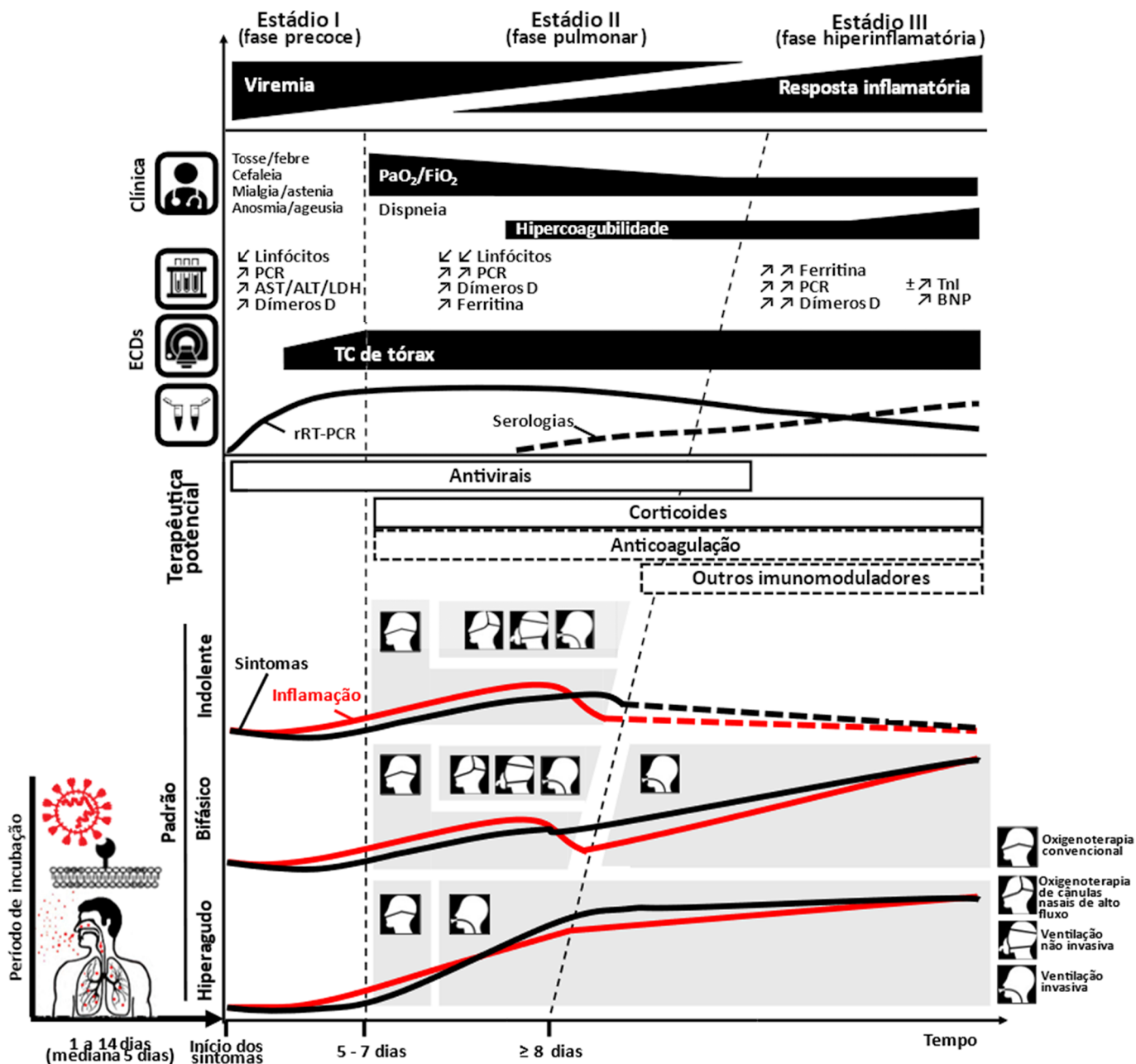


Figura 2 - Estádios da COVID-19 e potenciais terapêuticas específicas e de suporte.

PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; PCR - proteína C reativa; AST/ALT - aspartato/alanina aminotransferase; LDH - lactato desidrogenase; TnI - troponina I; BNP - peptídeo natriurético tipo B; ECDS - exames complementares de diagnóstico; TC - tomografia computadorizada; rRT-PCR - reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real.

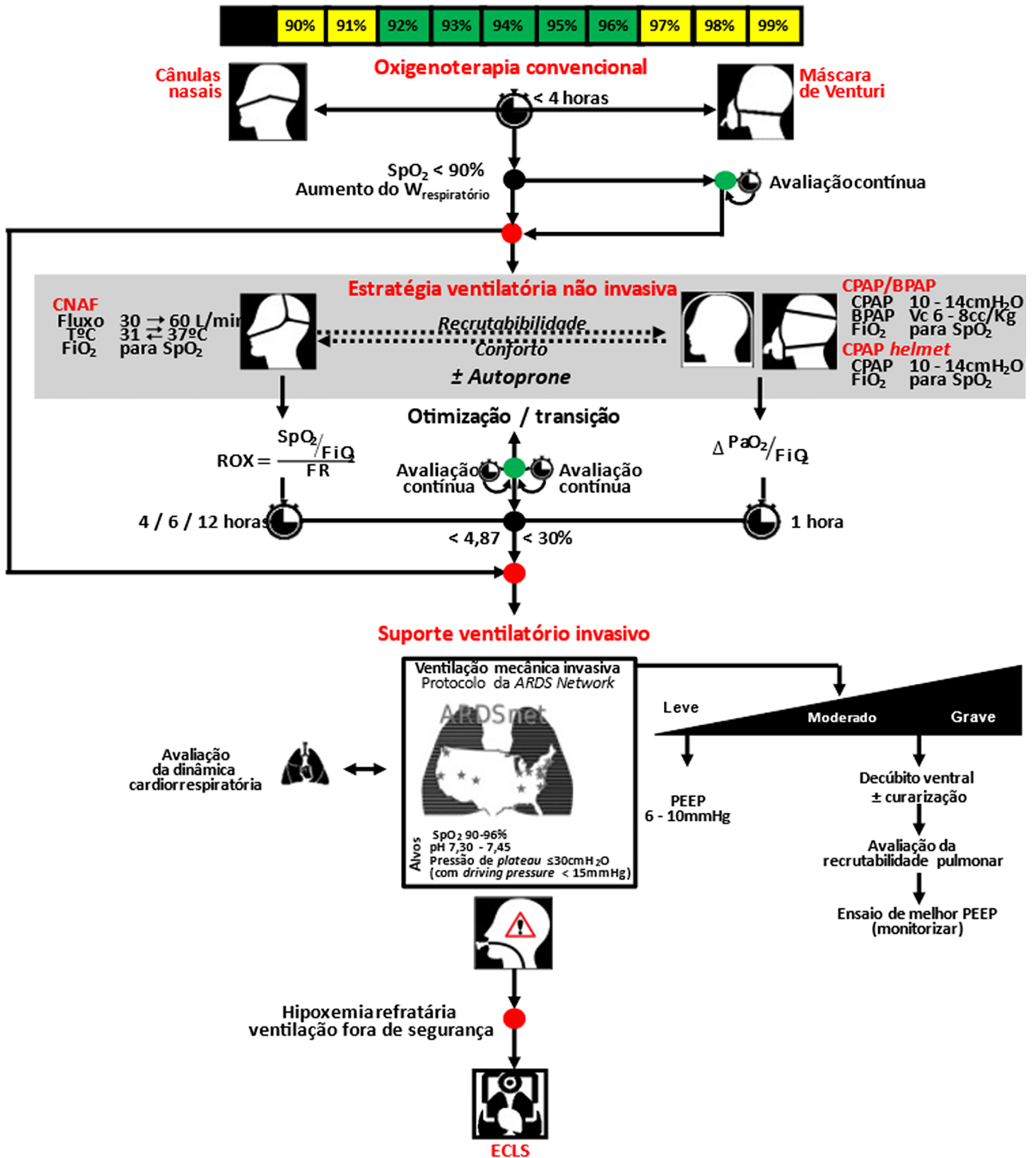


Figura 3 - Estratégia de oxigenoterapia e suporte ventilatório na insuficiência respiratória por COVID-19.

SpO₂ - saturação periférica de oxigênio; W_{respiratório} - trabalho respiratório; CNAF - cânula nasal de alto fluxo; T°C - temperatura em graus Celsius; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; CPAP - pressão positiva contínua nas vias aéreas; BPAP - pressão positiva binível na via aérea; FR - frequência respiratória; PaO₂ - pressão parcial de oxigênio; PEEP - pressão positiva expiratória final; ECLS - Extracorporeal Life Support.

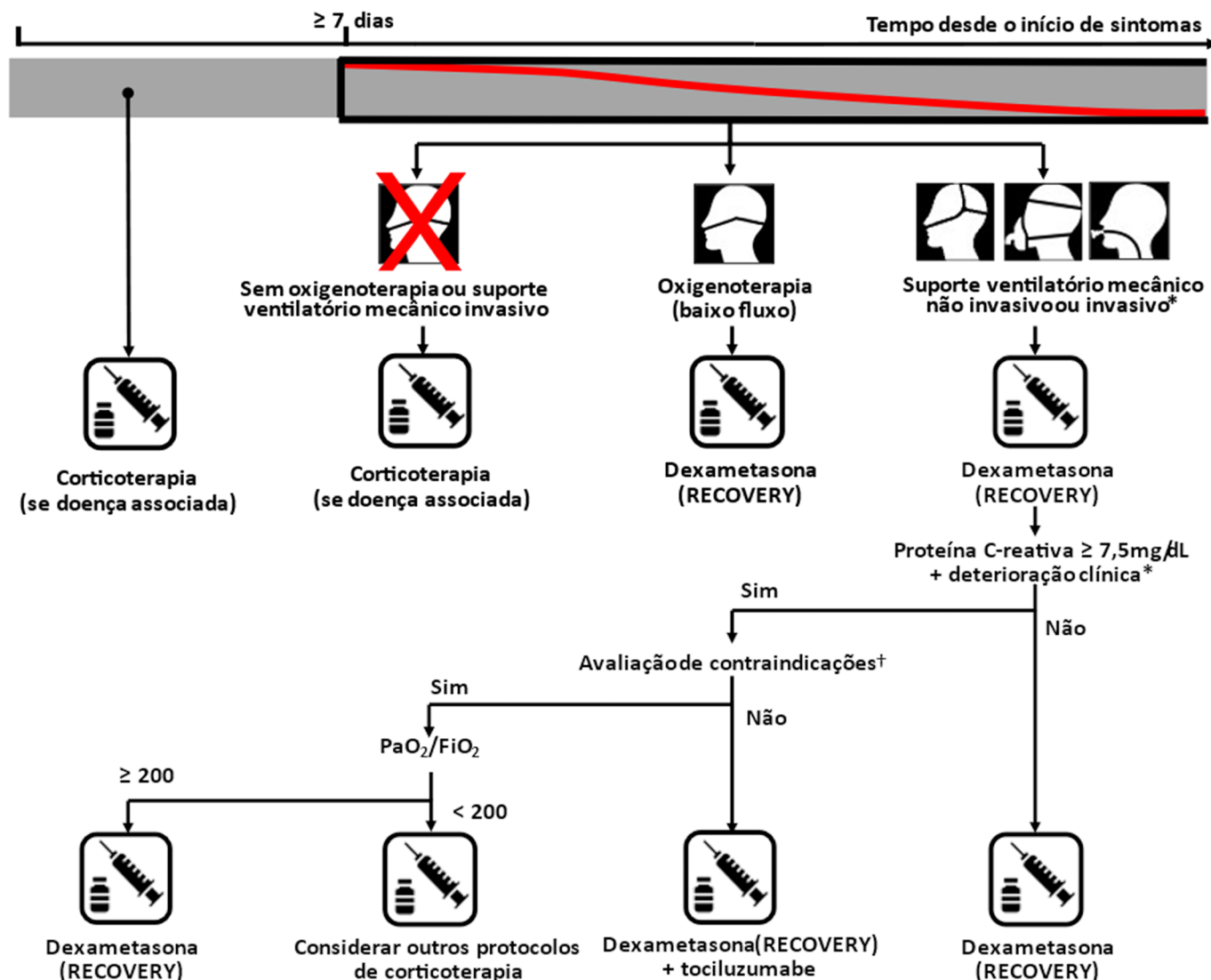


Figura 4 - Utilização de corticoterapia e outros imunomoduladores no doente crítico com COVID-19.

* Deterioração clínica: (1) escalção do suporte ventilatório; e/ou (2) agravamento da pressão parcial de oxigênio/frção inspirada de oxigênio; † contraindicações: (1) imunossupressão significativa, particularmente em doentes com utilização de outros fármacos biológicos imunomoduladores; (2) alanina transaminase > 5 vezes o limite superior do normal; (3) alto risco de perfuração gastrointestinal (por exemplo: diverticulite); (4) infecção bacteriana, fúngica ou viral (não coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2) não controlada; (5) contagem absoluta de neutrófilos < 500 células/ μL ; ou (6) contagem de plaquetas < 50.000 células/ μL .

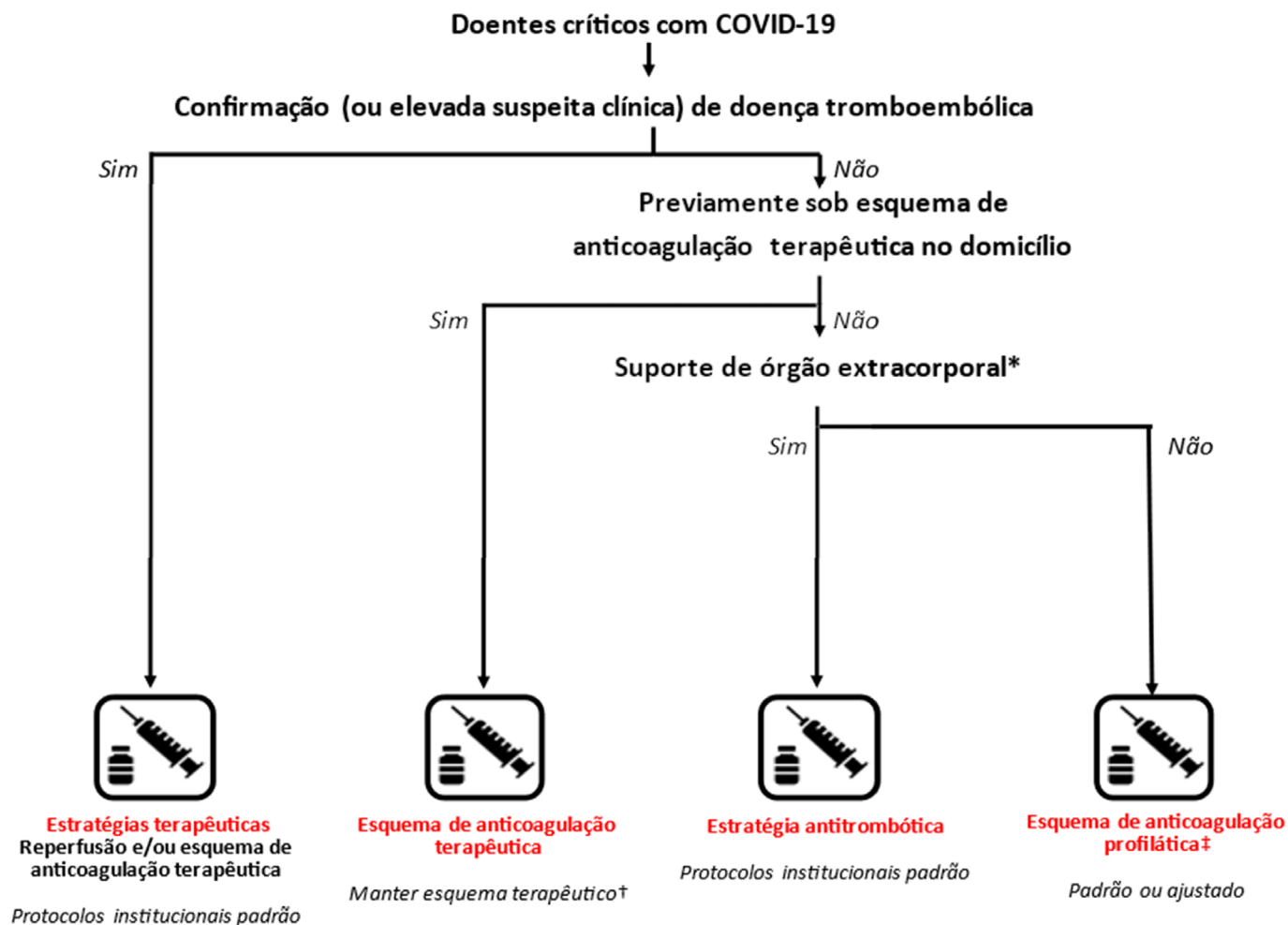


Figura 5 - Recomendações para utilização dos diferentes esquemas de anticoagulação em doentes críticos com COVID-19.

* Suporte de vida extracorporeal veno-venoso ou veno-arterial, terapêutica de suporte renal, e/ou outros; † sugere-se transição de agentes anticoagulantes orais para agentes anticoagulantes parentéricos; ‡ na ausência de contraindicações - presença de hemorragia ativa ou trombocitopenia (com contagem de plaquetas inferior a 25.000/ μ L).

Apêndice 2 - Resumo das Recomendações

Diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2

Recomenda-se que todos os doentes requerendo hospitalização em Serviços de Medicina Intensiva realizem teste diagnóstico para identificação de SARS-CoV-2.

Recomenda-se que o teste diagnóstico inicial em doentes requerendo hospitalização em Serviços de Medicina Intensiva seja um teste molecular de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) em amostra do trato respiratório superior (exsudado da nasofaringe e orofaringe colhido com zaragatoa) associada, em contexto de pneumonia, sempre que possível, à amostra do trato respiratório inferior (por exemplo: secreções brônquicas colhidas por aspirado endotraqueal).

Sugere-se que quando o TAAN não permitir a obtenção do resultado em menos de 12 horas (ou não esteja disponível), seja utilizado um teste rápido de antígeno (TRAg), devendo ser obtido, logo que possível, um TAAN confirmatório, se o resultado do TRAg for negativo.

Sugere-se que durante a internação hospitalar, entre o terceiro e quinto dia após teste inicial negativo e periodicamente a cada 5 dias (contados a partir do último teste), sejam realizados TAANs de rastreio.

Recomenda-se a *não* utilização de testes serológicos em fase aguda.

Recomenda-se a *não* utilização da tomografia axial computadorizada de tórax como primeiro exame diagnóstico em doentes com suspeita de infecção por SARS-CoV-2..

Diagnóstico de coinfeção e superinfecção

Recomendam-se a colheita de hemoculturas (pelo menos dois conjuntos de hemoculturas aeróbica e anaeróbica) de amostra do trato respiratório inferior para pesquisa de outros agentes microbiológicos e a realização de antígenúria para *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*.

Sugere-se considerar o pedido de outros exames (por exemplo: pesquisa por teste molecular de amplificação de ácidos nucleicos – TAAN – de vírus Influenza e outros vírus respiratórios, serologia para microrganismos atípicos, pesquisa de galactomanano), de acordo com clínica e epidemiologia.

CrITÉRIOS de admissão na Medicina Intensiva

Recomenda-se que doentes com critérios da COVID-19 grave ou crítica sejam precocemente referenciados a Serviços de Medicina Intensiva, para discussão de decisão e *timing* de transferência para esses serviços.

Recomenda-se que a admissão em Serviço de Medicina Intensiva se baseie numa avaliação caso a caso, que inclua apresentação e gravidade da doença aguda; reversibilidade e prognóstico da doença aguda; presença prévia de comorbilidades e estado funcional e de fragilidade prévio à situação aguda ou agudizada que motiva a admissão.

Recomenda-se que sempre que não haja possibilidade de resposta local, se promova referência e transferência do doente, com base na Rede de Referência de Medicina Intensiva, de forma que os cuidados prestados possam corresponder aos cuidados necessários.

Recomenda-se que a decisão de admissão (ou não admissão) se acompanhe da elaboração de plano de cuidados baseado em modelo de decisão partilhada com o doente ou com os seus familiares; metodologia colegial, idealmente multiprofissional e multiespecialidade, coordenada por intensivista experiente, e utilização de normas e orientações, nacionais e internacionais.

Equipamentos de Proteção Individual

Recomenda-se que todos os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos a doentes com (ou com suspeita de) infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) utilizem proteções universais, proteções de contato e proteções de gotículas. Estas incluem a higienização das mãos e a utilização de Equipamentos de Proteção Individual específicos, descartáveis (de uso único) e impermeáveis: máscara cirúrgica, proteção ocular, touca, bata, luvas limpas (cobrindo o punho da bata) e proteção de calçado (idealmente sapatos impermeáveis e de uso exclusivo nas áreas de isolamento ou, opcionalmente, coberturas de sapato impermeáveis).

Continua...

... continuação

Equipamentos de Proteção Individual

Recomenda-se que todos os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos a doentes com (ou com suspeita de) infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) utilizem proteções universais, proteções de contato e proteções de gotículas. Estas incluem a higienização das mãos e a utilização de Equipamentos de Proteção Individual específicos, descartáveis (de uso único) e impermeáveis: máscara cirúrgica, proteção ocular, touca, bata, luvas limpas (cobrindo o 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 todos os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos potencialmente geradores de aerossóis (por exemplo: entubação, aspiração de secreções, broncoscopia) ou contato prolongado (> 15 minutos) e/ou íntimo (por exemplo: colocação de cateter venoso central, cirurgia, manobras de reanimação cardiorrespiratória) a doentes com (ou com suspeita de) infecção por SARS-CoV-2 utilizem proteções de via aérea. Estas incluem a higienização das mãos e a utilização de Equipamentos de Proteção Individual específicos, descartáveis (uso único) e impermeáveis: respirador com filtro facial, proteção ocular (com proteção lateral), touca, bata (com punhos que apertem ou com elásticos e que cubra até ao meio da perna ou tornozelo) e avental, luvas limpas (cobrindo o punho da bata) e proteção de calçado (idealmente sapatos impermeáveis e de uso exclusivo nas áreas de isolamento ou, opcionalmente, coberturas de sapato impermeáveis).

Sugere-se que a utilização, de fato, de proteção integral (impermeável, com capuz incorporado e proteção de pescoço) seja limitada a profissionais com treino e experiência prática para tal.

Sugere-se que uma ordem e técnica para colocação (*donning*) e remoção (*doffing*) dos Equipamentos de Proteção Individual sejam rigorosamente cumpridas (idealmente com uso de espelho ou vigilância por outro profissional de saúde), assegurando a adequada selagem da máscara facial, com cuidado adicional durante o procedimento de remoção, para evitar contaminação do próprio, dos outros e do ambiente.

Recomenda-se que todos os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados clínicos tenham treino e experiência prática nos procedimentos para colocação (*donning*) e remoção (*doffing*) dos Equipamentos de Proteção Individual previamente ao contato com doentes.

Organização dos serviços

Recomenda-se que a gestão de todas as camas de nível 2 (intermédios) e 3 (intensivos) 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.

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 seja considerada uma área de coorte de doentes críticos suspeitos (para internação transitória), nomeadamente estabelecendo critérios para sua ativação.

Recomenda-se isolamento em quarto individual com pressão negativa com adufa, banheiro privativo e sistema de ventilação adequado, com capacidade para, pelo menos, 6 - 12 renovações de ar/hora. Uma vez esgotados esses 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 m entre unidades de doente.

Recomenda-se a delimitação de áreas de risco e percursos predefinidos para profissionais, doentes e sujios (lixos).

Recomenda-se restrição de visitas a todos os doentes e limitação do número de profissionais em contato 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, o doente e a família, independentemente do local de isolamento.

continua...

... continuação

Oxigenoterapia, suporte respiratório e terapêuticas adjuvantes

Recomenda-se, em doentes com COVID-19, iniciar a administração de oxigenoterapia convencional (por cânulas nasais ou máscara de Venturi), se saturação periférica de oxigênio (SpO_2) <90%, com objetivo de SpO_2 entre 92% e 96%.

Sugere-se, na utilização de cânulas nasais, a colocação de máscara cirúrgica por cima do dispositivo de fornecimento de oxigênio.

Sugere-se, na utilização de máscara de Venturi, a escolha de dispositivo incorporando meio de filtragem nas portas de expiração ou, opcionalmente, a colocação de máscara cirúrgica por baixo do dispositivo de fornecimento de oxigênio.

Sugere-se, em doentes com COVID-19, na falência da oxigenoterapia convencional ($SpO_2 < 92\%$ com fração inspirada de oxigênio – $FiO_2 - > 0,6$, aumento do trabalho respiratório e/ou frequência respiratória ≥ 30 cpm) considerar, na ausência de critérios para intubação endotraqueal, um ensaio de terapêuticas ventilatórias não invasivas (cânulas nasais de alto fluxo - CNAF - ou ventilação mecânica não invasiva – VNI) desde que: (1) os profissionais utilizem precauções de contacto, de gotícula e de via aérea (idealmente em quartos ou áreas de pressão negativa), e sejam utilizadas estratégias que visem minimizar a produção de aerossóis; (2) seja estabelecido e implementado um protocolo adequado à insuficiência respiratória; (3) a técnica seja iniciada em ambiente de elevada monitorização que permita evitar atrasos na intubação endotraqueal perante falência de resposta; e (4) sejam estabelecidos e respeitados critérios de falência.

Sugere-se que a escolha entre terapêuticas ventilatórias não invasivas (cânulas nasais de alto fluxo - CNAF - ou ventilação mecânica não invasiva - VNI) seja baseada na ponderação do risco-benefício individual bem como na disponibilidade de equipamento/interfaces e experiência local do pessoal.

Sugere-se que, se uma decisão de ventilação mecânica não invasiva for tomada: (1) sejam utilizadas interfaces com selagem máxima, bem como ventiladores e circuitos ventilatórios específicos com interposição de filtros antibacterianos/antivirais; (2) sejam utilizados idealmente capacetes de tipologia ventilação não invasiva (VNI) ou opcionalmente máscaras faciais (ou oronasais) conectadas com configurações específicas de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP; até um máximo de 12 - 14cmH₂O) ou pressão positiva binível na via aérea (BPAP; com pressão de suporte para manter volume corrente entre 6 e 8mL/kg) e fração inspirada de oxigênio (FiO_2) titulada para saturação periférica de oxigênio (SpO_2) entre 92% e 96%; (3) seja avaliada PaO_2/FiO_2 com 1 hora com manutenção do suporte se melhoria ($\Delta PaO_2/FiO_2$) $\geq 30\%$, na ausência de critérios para intubação endotraqueal; e (4) seja, perante falência do suporte, otimizada a terapêutica considerando: aumento do suporte se possível associado a autoprone, eventual transição para cânulas nasais de alto fluxo (CNAF) associada a autoprone ou intubação endotraqueal (e suporte ventilatório invasivo).

Sugere-se um protocolo estruturado de autoprone (posicionamento em decúbito ventral do doente acordado) em todos os doentes sob cânulas nasais de alto fluxo (CNAF) ou ventilação mecânica não invasiva (VNI) capazes de cumprir ordens, desde que clinicamente tolerado.

Sugere-se um protocolo estruturado de desmame da terapêutica ventilatória não invasiva.

Sugere-se que a decisão de intubação endotraqueal seja baseada numa avaliação composta do estado de oxigenação (conforme avaliado pelo índice ROX e/ou pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio – PaO_2/FiO_2) e ventilação (acidose respiratória com $pH < 7,30$), mas também do trabalho respiratório, associada à opinião do próprio doente.

Sugere-se um protocolo estruturado de intubação endotraqueal, realizado por um operador experimentado, que utilize precauções de contato, de gotícula e de via aérea (idealmente em quarto de pressão negativa).

Sugere-se que, após intubação e suporte ventilatório invasivo, seja utilizada: (1) estratégia de ventilação clássica baseada no protocolo da *ARDS Network* (volume corrente de 4 - 6mL/kg de peso corporal ideal com limite superior para pressões de *plateau* < 30cmH₂O) com frequência respiratória mínima para $pH > 7,30$ associada a *driving pressure* < 15cmH₂O; (2) decúbito ventral por períodos mínimos de 16 horas se $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg; (3) bloqueadores neuromusculares por ≤ 48 horas se $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg, ou dessincronia grave ou elevado *drive* respiratório não controlados por analgesia otimizada; e (4) no ARDS ligeiro (PaO_2/FiO_2 entre 200 - 300mmHg), utilização da tabela de pressão positiva expiratória final (PEEP) baixa e no ARDS moderado a grave ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg), aplicação de PEEP elevada apenas após avaliação da potencialidade de recrutamento.

continua...

... continuação

Recomenda-se a *não* utilização por rotina de óxido nítrico inalado.

Sugere-se um protocolo estruturado de desmame e extubação do suporte ventilatório invasivo.

Sugere-se a consideração de realização de traqueotomia a partir do 10º dia de ventilação mecânica.

Broncofibroscopia e terapêuticas inalatórias

Sugere-se reservar a realização de broncofibroscopia a situações urgentes (por exemplo: atelectasia pulmonar com compromisso ventilatório, obstrução crítica da via aérea central) ou quando do exame resulte uma relevante modificação da estratégia terapêutica (por exemplo: suspeita de coinfeção ou superinfecção).

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

Sugere-se a utilização de videobroncoscópios descartáveis e posicionamento do operador à retaguarda da cabeça do doente.

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

Suporte de vida extracorporal

Recomenda-se que doentes críticos com insuficiência respiratória associada à COVID-19 sejam referenciados para suporte respiratório de vida extracorporal perante falência da ventilação mecânica invasiva otimizada e associadas estratégias adjuvantes.

Recomenda-se que doentes críticos com choque cardiogênico associado à COVID-19 sejam referenciados para suporte cardiorrespiratório de vida extracorporal perante falência da terapêutica convencional.

Recomenda-se que a referenciação de doentes críticos com insuficiência respiratória e/ou choque cardiogênico associados à COVID-19 e indicação para suporte de vida extracorporal seja restrita aos centros de referência reconhecidos pelo Ministério da Saúde e pela Direção Geral de Saúde.

Recomenda-se que a transferência inter-hospitalar de doentes críticos com insuficiência respiratória e/ou choque cardiogênico associados à COVID-19 e indicação para suporte de vida extracorporal seja articulada com o centro de referência e precedida, sempre que possível, da implantação *in loco* por uma equipe de resgate dedicada.

Outros suportes de órgão

Recomenda-se, em doentes críticos com COVID-19, uma estratégia de fluidoterapia conservadora, em especial na ausência de choque.

Recomenda-se que o choque séptico em doentes críticos com COVID-19 seja tratado de acordo com as orientações clínicas aplicáveis a doentes com choque séptico não associado à COVID-19.

Recomenda-se que as disfunções de órgãos não pulmonar em doentes críticos com COVID-19 sejam manejadas de acordo com as orientações clínicas aplicáveis a doentes não COVID-19.

Coinfeção, superinfecção e antimicrobianos

Recomenda-se, em doentes críticos, perante pneumonia grave suspeita, iniciar terapêutica antibiótica, associada, em período de gripe sazonal, a cobertura para Influenza, reavaliada após obtenção de resultados culturais e laboratoriais.

Recomenda-se, em doentes críticos com COVID-19, na presença de choque séptico, iniciar terapêutica antibiótica, até obtenção de resultados culturais que permitam afirmar ou excluir a coexistência de infecção bacteriana.

Recomenda-se reavaliar as decisões sobre terapêutica antibiótica iniciada à admissão até 72 horas, em função dos resultados microbiológicos disponíveis, da evolução clínica e do padrão de biomarcadores inflamatórios (nomeadamente procalcitonina).

continua...

... continuação

Recomenda-se em doentes críticos com COVID-19 manter elevado índice de suspeição para infecção nosocomial (nomeadamente pneumonia associada ao ventilador).

Sugere-se em doentes críticos com COVID-19 sem diagnóstico microbiológico ou com evolução desfavorável sob terapêutica antibiótica apropriada, considerar a hipótese de aspergilose pulmonar invasiva associada à COVID-19.

Antivirais

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), com necessidade de estratégia ventilatória não invasiva (ventilação não invasiva ou alto fluxo por cânulas nasais), suporte ventilatório invasivo, suporte respiratório extracorporeal ou vasopressores, a *não* utilização de remdesivir.

Sugere-se, em doentes críticos com infecção por SARS-CoV-2 e necessidade de oxigenoterapia convencional, ponderar a utilização de remdesivir, desde que nas primeiras 72 horas após primeiro teste positivo para SARS-CoV-2.

Sugere-se, em doentes com infecção por SARS-CoV-2 previamente medicados com remdesivir com deterioração clínica, necessitando de escalação do suporte ventilatório e com início de corticoterapia, manter o remdesivir até completar o curso terapêutico.

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção por SARS-CoV-2, a *não* utilização por rotina de outros antivirais fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

Corticoides e imunomoduladores

Recomenda-se que doentes com COVID-19 sem necessidade de oxigenoterapia ou suporte ventilatório não sejam medicados com corticoides, a menos que indicados por outros motivos (por exemplo: terapêutica prévia, asma agudizada, exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica ou choque séptico sem resposta a vasopressores).

Recomenda-se que doentes com COVID-19 com necessidade de oxigenoterapia ou suporte ventilatório (ventilação mecânica invasiva, ventilação mecânica não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal com fluxo superior a 30L/minuto e fração inspirada de oxigênio - $FiO_2 > 0,40$) e mais de 7 dias de evolução desde o início dos sintomas sejam medicados com dexametasona 6mg ao dia por via endovenosa ou entérica, por até 10 dias.

Sugere-se que, na indicação prévia, se a dexametasona não estiver disponível, seja prescrita hidrocortisona 50mg a cada 6 horas por via endovenosa, metilprednisolona 32mg ao dia por via endovenosa ou prednisolona 40mg ao dia por via endovenosa ou entérica.

Sugere-se que doentes com COVID-19 com proteína C-reativa $\geq 7,5$ mg/dL, suporte ventilatório (ventilação mecânica invasiva, ventilação mecânica não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal com fluxo superior a 30L/minuto e $FiO_2 > 0,40$) e em deterioração clínica (escalação do suporte ventilatório e/ou agravamento da PaO_2/FiO_2), apesar de corticoterapia, sejam medicados com tocilizumabe 8mg/kg (até a um máximo de 800mg) por via endovenosa (toma única) preferencialmente nas primeiras 24 horas após início do suporte (desde que, com menos de 14 dias de internação hospitalar), uma vez excluídas contra-indicações e outras causas de deterioração da insuficiência respiratória (por exemplo: infecção bacteriana, tromboembolismo pulmonar, insuficiência cardíaca).

Sugere-se que, na indicação prévia, se o tocilizumabe não estiver disponível, seja prescrito sarilumabe 400mg por via endovenosa (toma única).

Sugere-se que doentes com COVID-19 sob suporte ventilatório (ventilação mecânica invasiva, ventilação mecânica não invasiva ou oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal com fluxo superior a 30L/minuto e $FiO_2 > 0,40$) com ARDS moderado a grave ($PaO_2/FiO_2 < 200$) e contra-indicações para tocilizumabe possam ser considerados para outros protocolos de corticoterapia.

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* utilização de outros imunomoduladores fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

continua...

... continuação

Anticoagulação

Recomenda-se que doentes críticos com COVID-19 com confirmação (ou elevada suspeita clínica) de doença tromboembólica recebam estratégias terapêuticas, incluindo reperfusão (farmacológica e/ou mecânica) e/ou esquema de anticoagulação terapêutica, de acordo com os protocolos institucionais padrão.

Recomenda-se que doentes críticos com COVID-19, previamente sob esquema de anticoagulação terapêutica no domicílio, mantenham esquema de anticoagulação terapêutica. Sugere-se transição de agentes anticoagulantes orais (por exemplo: dicumarínicos ou novos anticoagulantes orais) para agentes anticoagulantes parentéricos (por exemplo: heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada).

Recomenda-se que doentes críticos com COVID-19 sem evidência de doença tromboembólica sejam medicados, na ausência de contraindicações, com esquema de anticoagulação profilática (padrão ou ajustado).

Recomenda-se que doentes críticos com COVID-19 sob suporte de órgão extracorporeal (incluindo suporte de vida extracorporeal veno-venoso ou veno-arterial, e terapêutica de suporte renal) recebam estratégia antitrombótica, de acordo com os protocolos institucionais padrão.

Outras terapêuticas

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* utilização de terapêutica com plasma convalescente fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* utilização de terapêutica com células estaminais mesenquimais fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a *não* utilização de terapêutica com anticorpos neutralizantes fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou de ensaio clínico.

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a não suspensão por rotina da terapêutica crônica com inibidores do sistema renina-angiotensina – inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou antagonistas dos receptores de angiotensina 2 (ARA 2) – ou estatinas.

Recomenda-se, em doentes críticos com infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a não suspensão ou evicção da terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), quando clinicamente indicados.

Critérios de cura e suspensão de isolamento

Recomenda-se que a obtenção de critério de cura (e conseqüente suspensão de isolamento) de doentes com COVID-19 grave ou crítica (ou situações de imunodepressão grave, independentemente da gravidade da doença) não dependa de critério laboratorial, mas, antes, do cumprimento cumulativo de critérios: (1) clínico (melhoria significativa dos sintomas com apirexia, sem utilização de antipiréticos, durante 3 dias consecutivos); e (2) de temporalidade (20 dias desde o início dos sintomas).