

Abordagem do doente pediátrico com COVID-19

Sociedade de Infeciologia Pediátrica

Sociedade de Pneumologia Pediátrica e do Sono

Secção de Reumatologia Pediátrica



Índice

1. Introdução	2
2. Manifestações clínicas	2
3. Grupos de doentes considerados suscetíveis para maior gravidade, necessitando de uma avaliação individualizada	3
4. Exames complementares de diagnóstico.....	4
4.1. Avaliação analítica	4
4.2. Pesquisa de outros agentes microbiológicos	5
4.3. Exames imagiológicos	5
4.4. Eletrocardiograma	5
5. Manifestações clínicas, laboratoriais e imagiológicas das diferentes formas de doença	6
6. Critérios de internamento	6
7. Critérios de internamento em Cuidados Intensivos	7
8. Orientação na doença ligeira.....	7
9. Requisitos para vigilância no domicílio	7
10. Critérios para terminar o isolamento.....	8
11. Abordagem terapêutica	8
11.1. Medidas gerais e terapêutica sintomática	8
11.1.1. Analgesia e antipirexia.....	8
11.1.2. Oxigenoterapia	8
11.1.3. Procedimentos geradores de aerossóis.....	9
11.1.4. Terapêutica inalatória.....	9
11.1.5. Fluidoterapia.....	9
11.2. Antibioterapia.....	9
11.3. Profilaxia antitrombótica	9
11.4. Terapêutica farmacológica dirigida para COVID-19.....	10
11.5. Terapêutica imunomoduladora.....	10
11.6. Resumo da investigação e tratamento farmacológico no doente pediátrico com COVID-19	10
12. Critérios de alta.....	13
13. Orientação na alta.....	13
14. Referências	14
15. Anexos	16

1. Introdução

Este documento aborda as manifestações clínicas, exames complementares e opções terapêuticas de suporte e antivíricas para crianças com infeção suspeita ou confirmada por SARS-CoV-2 atendendo ao conhecimento atual. Baseou-se em documentos da Organização Mundial de Saúde (OMS), de Sociedades Científicas nacionais e internacionais, da Direção Geral da Saúde e em artigos publicados durante a pandemia.

A **Sociedade de Cuidados Intensivos Pediátricos** (SCIP-SPP) colaborou na revisão deste texto, na parte relacionada com a abordagem da doença grave que necessita de Cuidados Intensivos.

Este documento será atualizado sempre que nova evidência científica o justifique. Não tem carácter vinculativo e não dispensa a consulta de normas governamentais e de outras fontes científicas atualizadas.

Na avaliação destes doentes, quando forem colocadas outras hipóteses de diagnóstico, as mesmas devem ser investigadas, com instituição de terapêutica adequada sempre que justificado.

2. Manifestações clínicas

A infeção por SARS-CoV-2 na idade pediátrica manifesta-se habitualmente como doença (COVID-19) ligeira, podendo ser assintomática.¹⁻³ O quadro clínico é caracterizado por febre, tosse, odinofagia, diarreia, rinorreia, fadiga, vómitos, mialgias, cefaleia, sinais de dificuldade respiratória e/ou recusa alimentar.²⁻⁶ Mais raramente, pode manifestar-se por doença grave, com pneumonia associada a sépsis, choque séptico e/ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) (Tabela 1).^{4,5}

A maioria (50-80%) das crianças com COVID-19 tem um contacto domiciliário infetado.³

Tabela 1. Síndromes clínicas em idade pediátrica.

Doença ligeira	
Infeção respiratória alta não complicada	Sintomas inespecíficos tais como febre, tosse seca ou produtiva, odinofagia, congestão nasal, cefaleia, mialgia, mal-estar geral, diarreia, anósmia. Sem sinais de dificuldade respiratória, sépsis ou desidratação; atividade normal.
Doença moderada	
Pneumonia não grave	Tosse ou dificuldade respiratória ligeira e taquipneia*, sem hipoxemia (SpO ₂ >92% em ar ambiente), sem sinais de desidratação. *Taquipneia: <ul style="list-style-type: none"> ○ <2 meses: ≥60 cpm ○ 2–11 meses: ≥50 cpm ○ 1–5 anos: ≥40 cpm ○ >5 anos/adolescentes: >30 cpm

Doença progressiva	Febre >39°C mais de 5-7 dias. Reaparecimento da febre após apirexia. Linfopenia progressiva. Parâmetros inflamatórios aumentados (ferritina, D-dímeros, LDH, pCr).
Doença grave/crítica	
Pneumonia grave	Tosse ou dificuldade respiratória, com pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cianose central ou SpO₂ <92% em ar ambiente; ○ Sinais de dificuldade respiratória grave; ○ Dificuldades importantes na alimentação, alterações do estado de consciência ou convulsão.
Síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) ligeiro, moderado e grave (definição PALICC)	Surge habitualmente uma semana após início da doença. Infiltrados pulmonares bilaterais e insuficiência respiratória na ausência de outra etiologia como insuficiência cardíaca ou sobrecarga de volume. <ul style="list-style-type: none"> • ARDS ligeiro: IO ≥4 e <8 e ISO ≥5 e <7,5; • ARDS moderado: IO ≥8 e <16 e ISO ≥7,5 e <12,3; • ARDS grave: IO ≥16 e ISO ≥12,3.
Sépsis	Infeção suspeita ou confirmada e ≥2 critérios de síndrome da resposta inflamatória sistémica (SIRS), dos quais um deve ser temperatura anormal ou contagem total de leucócitos alterada.
Choque séptico	Sépsis com disfunção cardiovascular. Necessidade de suporte vasoactivo para manter PA adequada ou 2 dos seguintes critérios (após administração de bólus SF ≥40mL/kg em 1h): <ul style="list-style-type: none"> ○ TRC >2 segundos; ○ Oligúria; ○ Acidose metabólica; ○ Lactato aumentado.
Falência multiorgânica	Alterações da coagulação, disfunção cardiovascular, insuficiência renal, disfunção gastrointestinal, hepática, neurológica, hematológica e rabdomiólise.
CrITÉRIOS de STC/SAM/HLH	<i>Cutoff</i> recomendado: HScore 169 (sensibilidade 93%; especificidade 86%); ⁷ relação ferritina/velocidade de sedimentação >14,4**

IO: índice de oxigenação; ISO: índice de saturação de oxigénio; TRC: tempo de reperfusão capilar; STC: Síndrome de Tempestade de Citocinas; SAM: Síndrome de Activação Macrofágica; HLH: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (linfocitose hemofagocítica).

**No ARDS grave a ferritina também pode estar aumentada.

3. Grupos de doentes considerados suscetíveis para maior gravidade, necessitando de uma avaliação individualizada

É importante a identificação de fatores de risco que possam ter implicações na investigação e abordagem terapêutica. Na tabela 2 estão listados os grupos de doentes considerados suscetíveis para maior gravidade em diversas *guidelines*.⁸⁻¹⁵ As crianças com menos de 12 meses estão incluídas em algumas, contudo na maioria das séries não se tem evidenciado risco acrescido, pelo que deve ser avaliado caso a caso.

Tabela 2. Grupos de crianças consideradas suscetíveis para maior gravidade.

Imunodeprimido	Imunodeficiências primárias (exceto déficit de IgA) e infeção VIH com CD4 diminuídos (<200). Transplante de órgão sólido ou células hematopoéticas. Asplenia (anatômica ou funcional, incluindo anemia falciforme). Doentes sob imunossuppressores (azatioprina, metotrexato, micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, DMARDs biológicos ou corticoterapia diária >28 dias; não inclui hidroxicloroquina ou sulfasalazina).
Cardiopatia	Cardiopatias hemodinamicamente significativas. Cardiopatias graves recentemente intervencionadas ou em lista de espera de transplante cardíaco.
Patologia respiratória crónica	Fibrose quística, displasia broncopulmonar, doença do interstício pulmonar, asma grave, doenças neurológicas ou metabólicas com compromisso respiratório.
Outros	DM tipo 1 com mau controlo metabólico, insuficiência renal crónica sob diálise.

4. Exames complementares de diagnóstico

O pedido de exames complementares deve ser criterioso. Em geral, não são necessários na doença ligeira e na ausência de fatores de risco.

4.1. Avaliação analítica

Na doença moderada a grave e em alguns casos de doença ligeira na criança com fatores de risco, deve ser efetuado:

- Hemograma completo (a leucopenia e a linfopenia são um achado comum);
- Estudo bioquímico: AST, ALT, LDH, glicémia, creatinina, ureia, CK total, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, VS, pCr, PCT e ferritina; G6PDH se terapêutica com hidroxicloroquina;
- Estudo da coagulação: TP, APTT, fibrinogénio, D-dímeros;
- Hemocultura se pneumonia/sépsis/choque séptico.

Na doença grave é recomendado adicionar:

- CK-MB, troponina e pro-BNP;
- Triglicéridos (TGs);
- Se ferritina >700, pedir marcadores de ativação macrofágica (T CD8 ativados, CD25s, CD163) e painel de citocinas (IL-1, IL-6, IL-10 e TNF α , CXCL9), se disponível;
- Gasimetria arterial/venosa.

4.2. Pesquisa de outros agentes microbiológicos

Se o quadro clínico for suspeito de outras etiologias deverá ser efetuada **pesquisa por PCR de outros vírus respiratórios e/ou bactérias atípicas** e/ou *Bordetella pertussis/parapertussis* (sempre que possível na mesma zaragatoa nasofaríngea).

4.3. Exames imagiológicos

Os exames imagiológicos deverão ser solicitados apenas quando há uma dúvida clínica específica, não sendo necessários na maioria dos casos. Numa fase inicial poderão ser normais e está descrito que indivíduos assintomáticos apresentaram alterações não específicas na radiografia e na tomografia computadorizada (TC) pulmonar.^{16,17}

A **radiografia de tórax** é habitualmente normal na doença ligeira e nas fases iniciais da doença. Deve ser realizada na suspeita de pneumonia, sendo o exame de primeira linha. Tem sido observado um padrão de infiltrados bilaterais, intersticiais, de predomínio periférico, posterior e inferior, podendo evoluir para consolidações arredondadas. Infiltrados unilaterais são menos típicos.¹⁶ Deverá ser efetuada na área COVID-19 com equipamento portátil.

A **TC pulmonar** é mais sensível do que a radiografia de tórax no diagnóstico, mas não é um exame de primeira linha. Deve ser solicitada quando se prevê que o resultado irá alterar a abordagem clínica:

- Quadro clínico grave compatível com COVID-19 e pesquisa (RT-PCR) negativa na admissão;
- Pneumonia grave ou extensa ou agravamento na qual este exame possa alterar a abordagem clínica;
- Exclusão de diagnósticos diferenciais e complicações.

4.4. Eletrocardiograma

Deve ser realizado se:


- Taquicardia persistente;
- Alteração nas enzimas cardíacas;
- Doença cardíaca;
- Antes de iniciar terapêuticas que interfiram com o QT_c (ex. hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir).

Calcular QT_c com base fórmula de Bazett $QT_c = \frac{QT \text{ medido (em segundos)}}{\sqrt{RR} \text{ (em segundos)}}$

5. Manifestações clínicas, laboratoriais e imagiológicas das diferentes formas de doença

A morbidade e mortalidade da doença parece estar relacionada com a resposta imunológica/inflamatória do hospedeiro (figura 1).

Estádios possíveis da COVID-19



Fase Viral 1-7 dias		>= 8 dias Fase Imune	
Ligeira	Moderada	Grave	Crítica
Febre, odinofagia, diarreia, cefaleia, mal-estar, anosmia, conjuntivite, tosse, sem dispneia	Tosse seca, febre, mialgias, dificuldade respiratória ligeira	Irritabilidade, dificuldade respiratória grave, hipóxia, taquicardia	ARDS, SIRS, choque, falência multiorgânica, coagulopatia, SAM/HLH
Avaliação laboratorial e imagiológica habitualmente normais pelo que não há indicação para a sua realização	Linfopenia ligeira ↑ TP, ferritina, D-dímeros, LDH	↑↑ D-dímeros, LDH, ferritina ↑ ALT, CK, TG, pro-BNP, troponina, pCr, PCT	↑↑↑ marcadores inflamação, pro-BNP, troponina, ALT, creatinina e citopenias progressivas
	Rx tórax com infiltrados bilaterais	Rx tórax e TC pulmonar com consolidações múltiplas lobares. Sinal do halo com reforço.	

Figura 1. Estádios possíveis da COVID-19

6. Critérios de internamento

Os critérios de internamento estão listados na tabela 3.

Tabela 3. Critérios de internamento no doente pediátrico com COVID-19.

Critérios	Observações
Ausência de condições de vigilância domiciliária	Ver requisitos mínimos (ponto 8)
Doença progressiva/prolongada	Febre alta >5-7 dias; ferritina, D-dímeros e pCr elevados
Dificuldade respiratória e/ou apneia	Hipoxemia (SpO ₂ <93%) em ar ambiente, polipneia, tiragem, gemido
Desidratação grave ou vômitos	
Disfunção de órgão	Cardíaca, renal, neurológica, hepática ou coagulopatia
Lactente <3 meses com febre	Excluir outras etiologias
Fatores de risco (Tabela 2)	Se clinicamente bem, ponderar alta para o domicílio sob vigilância ativa apertada

7. Critérios de internamento em Cuidados Intensivos

Ver protocolo SCIP-SPP [Orientações para a abordagem e tratamento do doente pediátrico com COVID-19](#).¹⁴

- Insuficiência respiratória:
 - Necessidade de $FiO_2 \geq 60\%$ para manter $SpO_2 > 92\%$;
 - Hipercapnia com $pH \leq 7,30$;
 - Sinais de dificuldade respiratória graves.
- Instabilidade hemodinâmica, alterações do estado de consciência ou necessidade de suporte de outros órgãos;
- Critérios STC/SAM.

8. Orientação na doença ligeira

Na doença ligeira, habitualmente não é necessário fazer exames complementares. Deverá ser feita:

- Tranquilização da criança/adolescente e família;
- Tratamento sintomático;
- Isolamento no domicílio (ver requisitos mínimos para isolamento no domicílio, enviar os folhetos <https://jo.my/infocovid> e <https://jo.my/covid-child>);
- Monitorização Trace COVID-19/monitorização telefónica diária.

9. Requisitos para vigilância no domicílio

- Domicílio adequado: de preferência com sala/quarto com boa ventilação que possa ser dedicada ao isolamento do caso, com a possibilidade eventual de casa de banho exclusiva para a criança doente e para o cuidador;
- Disponibilidade de telefone que garanta comunicação permanente com a equipa de saúde até que os sintomas estejam resolvidos;
- Facilidade de acesso ao hospital;
- Ausência de coabitantes com condições de saúde que indiquem maior risco (>65 anos, doenças crónicas, imunodeprimidos, grávidas): ponderar caso a caso e consoante capacidade de isolamento dos mesmos;
- O doente e os seus coabitantes devem ser capazes de entender e aplicar medidas básicas de higiene, prevenção e controle da infeção de maneira correta e consistente;
- Disponibilidade por parte do hospital ou de outros serviços de saúde locais para acompanhamento do caso.

10. Critérios para terminar o isolamento

Tal como consta na Orientação 015/2020 da DGS de 23/3/2020,¹⁸ os critérios para terminar o isolamento implicam: evidência de amostras do trato respiratório superior negativas para SARS-CoV-2 e resolução da sintomatologia.

O critério para a eliminação do vírus e resolução da doença COVID-19 implica duas amostras do trato respiratório superior negativas para SARS-CoV-2, colhidas com um intervalo de 24h, 14 dias após o resultado laboratorial positivo.

É também referido que, devido à crescente evidência de excreção do vírus através das fezes de doentes em fase de convalescença, particularmente em crianças, se recomenda um reforço da higiene pessoal após libertação do isolamento.

11. Abordagem terapêutica

11.1. Medidas gerais e terapêutica sintomática

11.1.1. Analgesia e antipirexia

O paracetamol, nas doses habituais, deverá ser a primeira escolha.

Não há evidência clara de que o ibuprofeno agrave o curso da doença.⁵⁻⁷ Há um risco teórico que está a ser investigado, pelo que a OMS e a EMA não contraindicam o seu uso.⁴ Deve ser evitado na insuficiência renal/desidratação.

11.1.2. Oxigenoterapia

Necessária se hipoxemia ou instabilidade hemodinâmica. Colocar máscara cirúrgica ao doente. Administrar preferencialmente oxigénio não humidificado:

- Se pequenos fluxos (0,5-1 L/min no recém-nascido, 1-2 L/min no lactente, 1-4 L/min crianças/adolescentes) o uso de cânula nasal é preferido, além de melhor tolerado,^{4,14,19,20}
- Se necessidades crescentes de oxigénio (>3-4L/min) deve usar-se máscara de *Venturi* (máximo da máscara de *Venturi* – FiO₂ 60% com 15L/min).^{4,13,21} Se necessidade de FiO₂ >60% para manter SpO₂ >92% utilizar máscara de alto débito com concentrador – FiO₂ 100% com O₂ a 15L/min. Contactar cuidados intensivos se necessidade de FiO₂ >40% para manter SpO₂ >92%.¹⁴ A utilização de oxigenoterapia com um fluxo superior a 5-6L/min deverá ser realizada preferencialmente em quartos com pressão negativa, dado o risco de aerossolização.^{15,20}

11.1.3. Procedimentos geradores de aerossóis

Sempre que possível devem ser evitados procedimentos como aspiração de secreções respiratórias ou aerossoloterapia.^{9,13}

11.1.4. Terapêutica inalatória

Quando clinicamente necessária, deve ser administrada por inalador pressurizado (MDI) +/- câmara expansora ou inaladores de pó seco. Recomenda-se o uso individual de inaladores e câmaras, de preferência do próprio doente.⁹⁻¹³

11.1.5. Fluidoterapia

A maioria das crianças com doença ligeira não requer restrição de fluídos. No entanto, atendendo a que a fluidoterapia agressiva pode agravar o quadro respiratório, esta deve ser administrada a 2/3 das necessidades basais nos quadros mais graves, quando não há evidência de choque.^{9,13}

11.2. Antibioterapia

Há evidência limitada sobre a frequência de co-infeções bacterianas e qual/quais os agentes que poderão estar envolvidos.⁹⁻¹³

A maioria das crianças com COVID-19 não precisa de antibióticos. A antibioterapia deverá ser considerada na doença grave, se persistência da febre e/ou aumento da pCr, procalcitonina e leucocitose ou se agravamento da pneumonia. O tratamento deverá ser semelhante ao utilizado na pneumonia adquirida da comunidade. No doente crónico, ter em conta os agentes microbiológicos e/ou terapêuticas prévias. Se houver suspeita de sépsis, a antibioterapia deverá ser orientada pela clínica, idade e características do doente, e administrada o mais precocemente possível.

11.3. Profilaxia antitrombótica

Os doentes com COVID-19, sobretudo na forma grave, têm provavelmente um risco aumentado de eventos tromboembólicos venosos (ETV) devido a um estado de hipercoagulabilidade associado à imobilização e estado inflamatório agudo e, eventualmente, à ativação/lesão endotelial causada pelo SARS-CoV-2.^{22,23}

Existem poucas recomendações relativas à abordagem da coagulopatia neste contexto e nenhuma em idade pediátrica.

Propõe-se trombopprofilaxia farmacológica (HBPM em dose profilática) em adolescentes, sem contraindicações, internados com:

- Doença grave a crítica;
- Doença moderada e imobilização na presença de fatores de risco de TEV adicionais.

A trombopprofilaxia mecânica deve ser utilizada em todos os adolescentes internados com imobilização prevista ≥ 48 h, na ausência de contraindicações.

Deve-se considerar o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar sempre que ocorra agravamento respiratório súbito (dificuldade respiratória/hipoxemia e com hipocapnia ou toracalgia).

Na criança pequena, ponderar caso a caso na doença grave e tendo em conta factores de risco cumulativo.

11.4. Terapêutica farmacológica dirigida para COVID-19

Não existem atualmente medicamentos autorizados para o tratamento de COVID-19. Há várias moléculas apontadas como possíveis candidatas terapêuticas (ver Anexos).²⁴⁻³⁶ A sua utilização deverá ser **avaliada caso-a-caso** e apenas considerada em doentes com critérios de gravidade (tabela 1) ou que apresentem fatores de risco (tabela 2) e que necessitem de admissão hospitalar, **sempre em contexto de ensaio clínico**. Deverá haver discussão multidisciplinar.

Para a prescrição destes fármacos, o representante legal do doente deverá assinar o **consentimento informado**.

Verificar sempre interações medicamentosas em <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

11.5. Terapêutica imunomoduladora

Alguns doentes com infeção por SARS-CoV-2 parecem desenvolver um síndrome de tempestade de citocinas com síndrome de ativação macrofágica/síndrome hemofagocítico secundário (STC/SAM/HLH) e evolução para disfunção multiorgânica.³¹⁻³⁴ O reconhecimento precoce desta situação e a instituição de terapêutica adequada podem controlar o risco de mortalidade associada.

11.6. Resumo da investigação e tratamento farmacológico no doente pediátrico com COVID-19

Na tabela 4 apresentam-se detalhes do tratamento da criança/adolescente, pertencente ou não a grupos de risco.

Tabela 4. Investigação e tratamento farmacológico de doente pediátrico com COVID-19.

Quadro clínico	Grupo de risco	Exames complementares	Tratamento
Assintomático, infeção respiratória alta	Não	Não	Sintomático Vigilância no domicílio
	Sim	Ponderar caso a caso	Sintomático Vigilância diária no domicílio
Pneumonia sem hipoxemia ou dificuldade respiratória	Não	Não	Sintomático Vigilância no domicílio
	Sim	Sim	Internamento. Ponderar terapêutica (1ª linha HCQ; alternativa LPV/RTV)*
Pneumonia grave (hipoxemia, dificuldade respiratória) ou extensa Doença progressiva	Não	Sim Inclui marcadores de inflamação	Internamento Ponderar terapêutica (1ª linha HCQ; alternativa LPV/RTV se fase precoce doença)
	Sim		Internamento Ponderar HCQ e/ou LPV/RTV Ponderar uso compassivo de Remdesivir** Ponderar corticóides na doença progressiva com dificuldade respiratória ou hipoxemia
Doença crítica	Não	Sim Inclui marcadores de inflamação	Internamento Solicitar uso compassivo de Remdesivir** Ponderar LPV/RTV e HCQ
	Sim		Ponderar anakinra/tocilizumab/corticóides se STC Ponderar terapêutica anti-trombótica

*Ponderar prescrever hidroxiquina (HCQ) ou lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) se presença de fatores de risco na doença moderada ou doença progressiva.

**Em casos graves, se grupo de risco ou doente crítico, realizar o pedido individual de uso compassivo de remdesivir e ponderar iniciar LPV/RTV em associação com HCQ. Uma vez autorizado o uso compassivo de remdesivir, manter o tratamento com HCQ.

O tratamento ideal para a tempestade de citocinas/síndrome hemofagocítico secundário associados à COVID-19 é desconhecido. Estão em curso vários ensaios clínicos em adultos, que incluem anakinra, tocilizumab e corticoesteróides, entre outros.³³⁻³⁴ Não havendo ensaios clínicos a decorrer em idade pediátrica, estes doentes devem ser avaliados por uma equipa multidisciplinar com experiência reconhecida, que deve manter a prática habitual no STC/SAM associados a infeção viral, com decisão caso a caso. O Score H (tabela 5) e a relação ferritina:VS podem orientar na suspeita de STC/SAM. HScores >169 (93% sensibilidade e 86% de especificidade para HLH/SAM secundário)⁷ e ratio ferritina:VS >14,4 (92% sensibilidade, 89% especificidade; ferritina pode estar aumentada no ARDS grave) podem ajudar na identificação destes casos.

A experiência sugere que a tendência da evolução laboratorial com agravamento progressivo das citopenias, coagulopatia, aumento das transaminases e ferritina podem ser mais informativas,

podendo fazer sentido controlar a hiperinflamação com terapêutica imunomoduladora antes que ocorram manifestações de órgãos-alvo como o ARDS e disfunção multiorgânica.³³⁻³⁴

Tabela 5. Critérios para determinação do HScore.

Critério	Número de pontos	Critério	Número de pontos
Temperatura <38,4°C 38,4–39,4°C >39,4°C	0 33 49	Ferritina (ng/mL) <2000 2000 a <6000 ≥6000	0 35 50
Organomegalias Nenhuma Hepatomegalia ou esplenomegalia Hepatomegalia e esplenomegalia	0 23 38	Aspartato aminotransferase sérica <30 IU/L ≥30 IU/L	0 19
Número de citopenias* 1 linhagem 2 linhagens 3 linhagens	0 24 34	Hemofagocitose medular** Sim Não	0 35
Trigliceridos (mmol/L) <1,5 1,5–4,0 >4,0	0 44 64	Imunossupressão conhecida*** Não Sim	0 18
Fibrinogénio (g/L) >2,5 ≤2,5	0 30	TOTAL	

*Definido como hemoglobina ≤9,2 g/dL, leucócitos ≤5000/mm³, plaquetas ≤110000/mm³ ou os 3 combinados⁵

**A presença de hemofagocitose na medula óssea não é mandatória para o diagnóstico⁷

***HIV positivos ou terapêutica imunossupressora crónica (i.e. corticosteróides, ciclosporina, azatioprina)⁵

As terapêuticas farmacológicas dirigidas devem ser integradas em **ensaios clínicos** ou no âmbito de protocolos de utilização clínica aprovados. Encontram-se atualmente vários ensaios clínicos em curso:

- SOLIDARITY trial (OMS; terapêutica convencional vs terapêutica convencional + remdesivir vs terapêutica convencional + lopinavir/ritonavir vs terapêutica convencional + hidroxiclороquina), Canadian pediatric arm (NCT04330690 standard of care +/- lopinavir/ritonavir);
- DISCOVERY trial (WHO Pan-Europa; terapêutica convencional vs terapêutica convencional + remdesivir vs terapêutica convencional + lopinavir/ritonavir vs terapêutica convencional + lopinavir/ritonavir + interferon beta-1a);
- REMAP-CAP COVID (internacional, incluindo Portugal; terapêutica convencional sem antiviral e imunomodulação e sem placebo vs terapêutica convencional + lopinavir/ritonavir vs terapêutica convencional + interferon-beta-1a vs terapêutica convencional + anakinra);
- REALIST trial (doentes COVID-19 com ARDS e HLH e utilização de anakinra ou tocilizumab);

- e) ACTT trial (remdesivir vs terapêutica convencional);
- f) Remdesivir Gilead (NCT04292730): a phase 3 randomized study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734™) in participants with moderate COVID-19 compared to standard of care treatment (para ≥ 12 anos);
- g) Remdesivir Gilead (NCT04292899): a phase 3 randomized study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734™) in participants with severe COVID-19 (para ≥ 12 anos);
- h) RECOVERY trial (Reino Unido; terapêutica convencional vs lopinavir/ritonavir vs interferon beta-1a vs dexametasona vs hidroxiclороquina);
- i) Tocilizumab in COVID-19 pneumonia – TOCIVID-19 (NCT04317092) (Itália; observacional, braço único; doentes tratados tocilizumab);
- j) Ruxolitinib to treat COVID-19 pneumonia (NCT04331665) (Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada; observacional, braço único);
- k) Pragmatic factorial trial of hydroxychloroquine, azithromycin or both for treatment of severe SARS-CoV-2 infection (NCT04335552) (Estados Unidos, Carolina do Norte; terapêutica convencional vs terapêutica convencional + hidroxiclороquina vs terapêutica convencional + azitromicina vs terapêutica convencional + hidroxiclороquina + azitromicina) (para ≥ 12 anos).

12. Critérios de alta

Tal como consta na Norma 004/2020 de 23/03/2020 da DGS⁸ os critérios de alta são:

- Evolução clínica favorável e;
- Apirexia mantida há pelo menos 2 dias e;
- Ausência de insuficiência respiratória ou necessidade de oxigenoterapia e;
- Ausência de agravamento imagiológico e;
- Cumprimento das condições de isolamento no domicílio.

13. Orientação na alta

Atendendo ao desconhecimento das potenciais repercussões que a infeção por SARS-CoV-2 em idade pediátrica pode ter na função pulmonar, sugere-se que as crianças com infeção confirmada e envolvimento respiratório significativo sejam orientadas para controlo posterior em consulta de acordo com o protocolo definido em cada hospital.

14. Referências

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020.
2. Xia, W. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmolol* 2020;1-6.
3. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020, March 19
4. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected- Interim guidance. 13 March 2020.
5. Tagarro,A, Epalza,C, Santos, M et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics* April, 2020.
6. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February MMWR/ April 10, 2020 / 69(14);422–426.
7. Fardet L, et al. Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore). *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2613-20.
8. DGS. Norma 004/2020.
9. Position Statement: Management of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in paediatric patients in the UK and Ireland. BPAIIG Position Statement: Sars-CoV-2 Antimicrobial Guidance. March 2020
10. Evaluation and Treatment of COVID-19 Patients at Texas Children’s Hospital. Section of Infectious Diseases – Consensus Guideline, 01 April 2020.
11. British Paediatric Respiratory Society. Clinical management of children admitted to hospital with COVID-19. March 20. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with proven COVID-19 (version 2)
12. Bhimraj A, Morgan R, Shumaker A et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. www.idsociety.org/COVID19guidelines.
13. AEP, SEUP, SECIP, SEIP. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Actualización 29 de marzo de 2020.
14. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos Pediátricos – SPP. Orientações para a abordagem e tratamento do doente pediátrico com COVID-19.
15. Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e Grupo Infeção e Sépsis. Abordagem do COVID-19 em Medicina Intensiva.
16. Rodrigues J, Hare S, Edey A *et al*. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*. 2020 May; 75:323–325.
17. Kanne J, Brent, P, Little et al. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update - Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020; Feb 27:200527.
18. DGS. COVID-19 diagnóstico laboratorial. Norma 015/2020 de 23/03/2020. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0152020-de-23032020-pdf.aspx>.
19. WHO. Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/, accessed 10 March 2020).
20. Tavares, M, Silva, C. Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença Capítulo III: Tratamento da COVID_19_03-03-2020, página 2-3 <https://ispup.up.pt/news/internal-news/da-emergencia-de-um-novo-virus-humano-a-disseminacao-global-de-uma-nova-doenca/896.html/?lang=pt>.

21. O'Driscoll, B, Howard, L, Earis J et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings https://thorax.bmj.com/content/72/Suppl_1/ii1.
22. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 - aceite para publicação no Journal of Thrombosis and Haemostasis. Acessível em <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
23. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Acessível em: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php> (documento recomendado pela ISTH e SETH).
24. Yao X, Ye F, Miao Zhang M, 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), *Clinical Infectious Diseases*, ciaa237.
25. Gautret P, Lagier J-C, 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 Mar 20;105949.
26. Chen J, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Preprint, Journal Of Zhejiang University, March 2020.
27. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
28. 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 [Internet]*. 2020 Mar;NEJMoa2001282.
29. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERSCoV. *Nat Commun*. 2020 ; 11:222.
30. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271.
31. Wang D et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020
32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020. 395(10229):1033-1034.
33. Henderson, L.A., Canna, S.W. et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. April 2020 Accepted Author Manuscript.
34. Cron RQ. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J Rheumatol*. 2020 Mar 24. pii: jrheum.200334.
35. Knaus WA et al. Use of predicted risk of mortality to evaluate the efficacy of anticytokine therapy in sepsis. The rhIL-1ra Phase III Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med*, 1996. 24, 46-56.
36. Ong, E, Chan Y, Leong, W et al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. *Cell Host Microbe*, April, 2020.
37. Wu C et al Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 13.
38. Wang Y. 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* March 13th, 2020.

15. Anexos

Apresentam-se de seguida as várias moléculas apontadas como possíveis candidatas a terapêutica. Atendendo à rápida evolução da informação disponível, reforça-se a importância da consulta de outros documentos atualizados, na eventual decisão de utilização de algum destes fármacos.

1. Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é um inibidor da heme polimerase, reduz o pH do endossoma, comprometendo a fusão viral. Tem também um efeito antiinflamatório. Neste momento é o fármaco etiotrópico de primeira linha (tabela 1).²⁴⁻²⁷ A duração do tratamento é habitualmente de 5 dias, contudo pode ser prolongado em caso de necessidade, no máximo até 10 dias.

Tabela 1. Hidroxicloroquina no tratamento da infeção por SARS-CoV-2.

	Dose	Exclusão	Monitorizar	Efeitos secundários e precauções
Hidroxicloroquina (HCQ)	6,5 mg/kg/dose (máximo 400 mg/dose), 12/12h, D1 →	<ul style="list-style-type: none"> • QTc >500ms • Antecedentes pessoais de arritmia e retinopatia (de qualquer grau e etiologia) (excepto se benefício exceder o risco) 	<ul style="list-style-type: none"> • ECG obrigatório no início da terapêutica • ECG a cada 2-3 dias se outros fármacos que ↑QTc (exemplo, azitromicina, amiodorona) • Hemograma e painel metabólico alargado de 3/3 dias (diário se G6PD↓) • Verificar interações medicamentosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, diarreia, dor abdominal • Cardiotoxicidade ↑QTc • Hipoglicemia • Hemólise se défice G6PD (risco baixo) • Hepatotoxicidade • Pode aumentar o nível de digoxina e ciclosporina
	3,25 mg/kg/dose (máximo 200 mg/dose), 12/12h, D2-5			
	5 dias (máximo 10 dias)			

Considerações acerca da realização de ECG: se QTc >500ms não deve ser utilizado, se QTc >450ms está indicada repetição diária do ECG. Deve haver precaução com a combinação com outros fármacos prolongadores do QTc como o LPV/RTV ou macrólidos, tacrolimus, omeprazol, ondansetrom, etc. É necessário dosear previamente a G6PD.

2. Lopinavir/ritonavir

O lopinavir/ritonavir é uma associação de inibidores da protease. A eficácia do lopinavir/ritonavir foi recentemente questionada, principalmente quando prescrito tardiamente.²⁸ A diarreia é um efeito colateral frequente. É necessário verificar a interação medicamentosa com a hidroxicloroquina e azitromicina (prolongamento QTc) e deve ser pedida serologia HIV. Não se pode administrar no recém-nascido com menos de 14 dias, pelo risco de toxicidade.

Tabela 2. Lopinavir/ritonavir no tratamento da infeção por SARS-CoV-2.

	Dose	Exclusão	Monitorizar	Efeitos secundários e precauções
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	14 dias–6 meses: 16/4 mg/kg/dose (0,2 mL/kg da solução oral* disponível), 12/12h	<ul style="list-style-type: none"> • Toma de outros inibidores/indutores CYP3A • QTc >500ms: evitar outros fármacos ↑QTc • Reações adversas graves com amiodorona (arritmia fatal), quetiapina (coma) e sinvastatina (rabdomiólise) • RN <14 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia diária • Hemograma e painel metabólico alargado com amilase e lipase 3/3 dias (FH diária em doentes hepáticos) • ECG cada 2-3 dias se outros fármacos ↑QTc • Múltiplas interações medicamentosas • Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal • Evitar no compromisso hepático grave 	<ul style="list-style-type: none"> • Rash • Hiperglicemia • Náusea/vómito, diarreia • Hepatite, icterícia • Pancreatite • Dislipidémia • Particular cuidado em pacientes com ↑ TGs • Administrar com alimentos • A solução oral não pode ser administrada por sonda de poliuretano. Pode ser por sonda de silicone ou polivinil
	>6 meses: 7-15 kg: 12/3 mg/kg/dose, 12/12h 15-40 kg: 10/2,5 mg/kg/dose, 12/12h >40 kg: 400/100 mg/dose, 12/12h 7 dias (máximo 14 dias)			

*Solução oral: 80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por mL; comprimidos 200/50 mg ou 100/25 mg.

3. Remdesivir

O remdesivir é um análogo da adenosina, que inibe a RNA polimerase RNA dependente. É a opção terapêutica mais promissora para a doença grave, habitualmente em doentes internados em cuidados intensivos e sob ventilação invasiva, sem necessidade de inotrópicos. Existem vários ensaios clínicos em curso. O pedido para uso compassivo individual ao Infarmed é possível para doentes pediátricos. Os critérios propostos para inclusão são infeção grave confirmada por SARS-CoV-2 e pelo menos um dos seguintes: infiltrados pulmonares com SpO₂ <93% ou necessidade de ventilação mecânica.²⁹⁻³⁰ Os critérios de exclusão estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Remdesivir no tratamento da infeção por SARS-CoV-2.

	Dose	Exclusão	Monitorizar	Efeitos secundários e precauções
Remdesivir	<40 kg: 5 mg/kg/dia, id, D1 → 2,5 mg/kg/dia, id, D2-10	<ul style="list-style-type: none"> • Falência multiorgânica • Suporte inotrópico • ALT >5x o limite superior do normal • ClCr <30 mL/min ou sob diálise ou hemofiltração venovenosa contínua • Outro tratamento antiviral • Transferência previsível para outro hospital em 72h • Gravidez 	<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia diária • Hemograma, painel metabólico alargado com bilirrubina total e coagulação • Evitar paracetamol • Sem aparente alteração do ECG nem interações medicamentosas de relevo 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesão renal aguda (reversível) • Elevação das transaminases • Hipotensão infusional • Flebite • Cefaleia • Náusea • Coagulopatia
	≥40 kg: 200 mg/dia, id, D1 → 100 mg/dia, id, D2-10 Infusão em 30-60 minutos Protocolo <i>Gilead</i> ®			

O remdesivir não pode ser prescrito com outros fármacos experimentais para a infeção SARS-CoV-2. Se o doente estiver medicado com lopinavir/ritonavir deve suspender pelo menos 12 horas antes do início do tratamento (idealmente 24 horas antes).

4. Imunomoduladores

4.1. Tocilizumab

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal (mAb) recombinante humanizado (IgG1) específico para o receptor da IL-6 (IL-6R); a ligação deste mAb ao IL-6R inibe a ligação da IL-6 nativa a esse receptor. Já foi reportada a eficácia do tocilizumab no tratamento de doentes COVID-19 com STC/SAM.³¹ Estão em curso vários ensaios com tocilizumab na doença COVID-19, maioritariamente na China. O tocilizumab não é recomendado na fase precoce da doença. Tem sido utilizado como terapêutica adjuvante no controlo da resposta inflamatória nos doentes graves (<https://www.fiercepharma.com/pharma-asia/china-turns-roche-arthritis-drug-actemra-against-covid-19-new-treatment-guidelines>).²⁴ Até ao momento, não existem dados em crianças com idade inferior a 2 anos. Idealmente deve ser realizada determinação da IL-6 pré-administração. Pode ser considerado no doente grave internado em Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos com doseamento de IL-6 cinco vezes superior aos valores de referência para a idade (se disponível) e/ou suspeita de STC/SAM. Discutir com a equipa de Infeciologia/Imunodeficiências Primárias/ Reumatologia.

Tabela 4. Tocilizumab no tratamento da infeção por SARS-CoV-2.

	Dose	Exclusão	Monitorizar	Efeitos secundários e precauções
Tocilizumab	<p><30 kg: 12 mg/kg diluídos em 50 mL de SF (1h perfusão)</p> <p>≥30 kg: 8 mg/kg diluídos em 100 mL de SF (1h perfusão) (máximo 800 mg por perfusão)</p> <p>1 perfusão Máximo 2 perfusões: às 0h e às 12-24h</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infeções ativas ou outra condição clínica que contraindique o uso (ex. tuberculose) • ALT/AST >5x* VR • Neutrófilos* <1000/uL • Plaquetas* <50000/uL • Hb <8 g/dL • ClCr <30 mL/min ou sob diálise • Transferência previsível para outro hospital em 72h 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigiar reação anafilática na 1ª administração • Monitorização laboratorial diária com hemograma, coagulação com D-dímeros e fibrinogénio, creatinina, AST, ALT, bilirrubina, LDH, colesterol, TGs, ferritina e IL-6 (se possível) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia • Elevação das transaminases • Leucopenia • Neutropenia • Cefaleia • Rash • Queixas GI • Elevação da TA • Infeções

*Embora seja recomendado não iniciar tocilizumab na presença de neutropenia, trombocitopenia ou aumento das transaminases, na prática muitos doentes com CSS/SAM têm frequentemente citopenias ou aumento das transaminases devido à própria patologia. A decisão de administrar qualquer uma destas terapêuticas imunomoduladoras deve ter em conta o potencial benefício de tratar CSS/SAM vs os riscos de um curso curto destas terapêuticas.

4.2. Anakinra

O anakinra é um recombinante humano antagonista do receptor da IL-1 (rhIL-1Ra) que neutraliza a actividade biológica da IL-1a e da IL-1b ao inibir por competição a sua ligação ao receptor. Tem sido sugerido como possível terapêutica adjuvante no controlo da resposta inflamatória nos doentes graves³². Atualmente decorre um ensaio clínico para tratar adultos e crianças com SAM secundário a Artrite Idiopática Juvenil Sistémica, mas também a outras causas nomeadamente infecciosas, com anakinra (NCT02780583) e um ensaio com anakinra no ARDS da pneumonia por COVID-19 no adulto (REMAP-CAP). Deve ser considerado no doente grave internado em Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos com elevação da IL-1b superior aos valores de referência para a idade (se disponível) e/ou suspeita de STC/SAM.³²⁻³⁴

Tabela 5. Anakinra no tratamento da infeção por SARS-CoV-2.

	Dose	Exclusão	Monitorizar	Efeitos secundários e precauções
Anakinra	<p><40 kg: 10 mg/kg/dia (máximo 200 mg/dia), 12/12h, sc*</p> <p>≥40 kg: 5 mg/kg/dia (máximo 400 mg/dia), 6/6h, sc*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infeções ativas ou outra condição clínica que contraindique o seu uso (ex. infeção bacteriana sistémica ou EBV) • Tratamento prévio com tocilizumab, anti-TNF ou ciclosporina • Neutropenia** <1000-500/uL • ALT >5x** VR • ClCr <30 ml/min ou sob diálise*** • Albumina <1,5 • Necessidade de inotrópicos • Trissomia 21 • Idade <8 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigiar reação anafilática na 1ª administração • Monitorização laboratorial diária com hemograma, coagulação com D-dímeros e fibrinogénio, creatinina, AST, ALT, bilirrubina, LDH, colesterol, triglicéridos, ferritina e IL-1 (se possível) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reações alérgicas • Neutropenia • Trombocitopenia • Cefaleia • Hepatite • Rash • Hipercolesterolemia

*Se plaquetas <20 000/uL considerar administrar por via endovenosa.

**Embora seja recomendado não iniciar anakinra na presença de neutropenia, trombocitopenia ou aumento das transaminases, na prática muitos doentes com CSS/SAM têm frequentemente citopenias ou aumento das transaminases devido à própria patologia. A decisão de administrar qualquer uma destas terapêuticas imunomoduladoras deve ter em conta o potencial benefício de tratar CSS/SAM vs os riscos de um curso curto destas terapêuticas.

***Pode ser considerada administração em dias alternados.

4.3. Corticosteróides sistémicos

Wu *et al*³⁶ e Wang *et al*³⁷ verificaram uma redução da mortalidade em doentes com COVID-19 com ARDS medicados com corticóides. No entanto, na experiência prévia não é claro o benefício dos

corticóides sistémicos nas pneumonias virais, e estudos demonstram que a sua utilização aumenta o tempo de excreção viral, potencialmente indicando aumento da sua replicação. Até nova evidência:

- Não deverão ser utilizados em fases precoces/ligeiras/moderadas de COVID-19;
- Pode ser considerada metilprednisolona na dose 1-2 mg/kg/dia (8/8 horas) iv no tratamento de:
 - Síndrome tempestade de citocinas/SAM relacionada com COVID-19 em associação a outras terapêuticas imunoduladoras, após discussão em equipa (cuidados intensivos/infeciologia/reumatologia/imunodeficiências primárias);
 - Ponderar na doença progressiva, com febre, tosse persistente com mais de 7 dias, associada a dificuldade respiratória ou hipoxemia (máximo 5-7 dias).

Pode ser considerado no ARDS, sépsis/choque séptico de acordo com as recomendações atualmente existentes, avaliando sempre a possibilidade de co-infeção/sobreinfeção.

Poderão também ser ponderados caso-a-caso e administrados se necessário pela doença de base ou exacerbação da mesma (ex. exacerbação de doença respiratória crónica).

4.4. Imunoglobulina intravenosa

Em alguns doentes graves tem sido prescrita imunoglobulina iv em dose imunomoduladora. A sua eficácia é muito questionada e não há dados que suportem a utilização.