



DII na era COVID-19

*o que muda na abordagem clínica à organização dos centros
- a realidade Portuguesa -*

Documento elaborado pela Direção do Grupo de Estudos de DII

ÍNDICE

	Página
1. Introdução	3
2. Aspetos clínicos	6
2.1 Meios auxiliares de diagnóstico	7
2.2 Rastreo infeccioso SARS-CoV-2: quando e como	8
2.3 Terapêutica	10
2.3.1 Derivados 5-ASA	11
2.3.2 Corticosteroides sistémicos e tópicos	12
2.3.3 Tiopurinas e metotrexato	15
2.3.4 Anti-TNF	17
2.3.5 Anti- α 4 β 7 - Vedolizumab	19
2.3.6 Anti-IL 12-23 - Ustekinumab	21
2.3.7 Inibidores da JAK – Tofacitinib	21
3. Aspetos organizacionais	23
3.1. Hospital dia	24
3.1.1 Organização do hospital dia pós COVID-19	24
3.1.1.1 Aspetos estruturais	24
3.1.1.2 Meios humanos	25
3.1.1.3 Procedimentos	25
3.1.1.4 Proteção dos profissionais	26
3.1.1.5 Higienização e descontaminação do espaço	26
3.1.2 Organização em fase de pico epidémico	27
3.2 Consulta	27
3.3 Internamento	28
4. Investigação	29
4.1 Investigação clínica	29
4.2 Ensaios clínicos	29
5. Conclusão	30
6. Bibliografia	31
7. Anexo 1	37

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias do Intestino (DII) são doenças crónicas com um curso clínico caracterizado por períodos de agudização alternando com períodos de remissão cuja terapêutica médica engloba anti-inflamatórios intestinais, imunomoduladores de síntese química e medicamentos biotecnológicos. O desenvolvimento terapêutico permitiu, nas últimas décadas, um maior controlo da atividade clínica e biológica da doença com impacto positivo na qualidade de vida dos doentes.

A imunidade tem um papel central na fisiopatologia das DII, havendo alterações geneticamente determinadas na resposta imune que conduzem a um processo inflamatório que se perpetua e é destrutivo em termos morfológicos e funcionais. O controlo da inflamação através da imunomodulação é um dos aspetos fundamentais da terapêutica. À exceção dos derivados 5-ASA, os restantes medicamentos apresentam diferentes graus de imunossupressão, o que determina alteração da resposta a agentes infecciosos e um aumento da suscetibilidade individual a infeções potencialmente graves. Esta é uma preocupação de médicos e doentes. Para fazer face a esta preocupação, as estratégias adotadas face aos diferentes agentes infecciosos têm como base o rastreio, a vacinação e estratégias de monitorização/diagnóstico/tratamento precoce de infeções durante a terapêutica.

No final de 2019 foi identificada na China, na cidade de Wuhan, uma infeção viral associada predominantemente a sintomas respiratórios que, nos casos mais graves, cursava com insuficiência respiratória e falência multiorgânica [1,2]. Esta nova entidade foi associada a um coronavírus, designado SARS-CoV-2, e a doença causada por este agente foi designada COVID-19 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo comité internacional de taxonomia de vírus (ICVT) [3]. Rapidamente esta infeção atingiu outros países e continentes, apesar das medidas de contenção adotadas. Recentemente, soube-se que um dos primeiros doentes reportados na Europa ocorreu em Dezembro de 2019 e foi identificado retrospectivamente através de teste de produtos biológicos de doentes diagnosticados com insuficiência respiratória sem causa descrita [4].

Em Portugal, o primeiro caso descrito ocorreu em 2 de Março de 2020. Em 11 de Março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 uma pandemia. Em 13 de Março, a Europa foi declarada o centro da pandemia. Durante a fase de pico epidémico houve necessidade de modificar práticas clínicas e organizacionais nos diferentes países para alocar meios ao tratamento da COVID-19. Após esta fase há necessidade de conviver com esta nova entidade e reajustar a atividade assistencial.

A COVID-19 afeta todos os grupos etários e a distribuição por sexos varia segundo os países. Foram identificados como grupos de risco para a COVID-19 os doentes portadores de doenças crónicas respiratórias, diabetes, obesidade, hipertensão arterial e portadores de patologia oncológica [5]. A idade também constitui um fator de risco, sendo os doentes com idade >70 anos aqueles que apresentam maior risco de mortalidade [5]. Os números da incidência da infeção pelo SARS-CoV-2 são, neste momento, desconhecidos. A capacidade de testar a infeção ou a presença de anticorpos deverá ser alargada para permitir ter essa noção precisa. Existe uma percentagem significativa de infetados assintomáticos que podem transmitir a doença [6]. Entre os sintomáticos, 10% necessitam de internamento, uma percentagem significativa destes necessita de internamento em cuidados intensivos e suporte respiratório e a taxa de letalidade é globalmente de 3% [7,8].

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA, da mesma família de vírus que causaram surtos anteriores de insuficiência respiratória aguda, nomeadamente em 2002/3, o SARS-CoV-1 (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) e o MERS – CoV (*Middle Eastern Respiratory Syndrome*) [9]. Em relação aos outros coronavírus, a taxa de letalidade do SARS-CoV-2 é inferior mas a transmissibilidade é maior [10].

O SARS-CoV-2 transmite-se por gotículas expelidas ou por inalação de partículas aerossolizadas. A transmissão por gotículas faz-se através do contacto próximo (<1 metro) com indivíduo infetado através de gotículas respiratórias expelidas através de tosse, espirro, ou mesmo da fala, as quais entram em contacto com as membranas mucosas da boca, nariz ou da conjuntiva; também pode ocorrer transmissão por via indireta através de superfícies contaminadas com gotículas [5]. A transmissão através da aerossolização ocorre sobretudo em ambiente hospitalar através de procedimentos como aspiração de secreções, entubação oro-traqueal, endoscopias digestivas ou respiratórias [11]. Nesta situação, a contaminação poderá ocorrer a maior distância e as partículas poderão permanecer no ar durante 3 horas [11]. Adicionalmente, o vírus foi detetado nas fezes e a transmissão fecal poderá ser possível mas não foi confirmada até à data [11–13].

O SARS-CoV-2 entra nas células através de ligação aos recetores da enzima conversora da angiotensina 2 [14]. Estes recetores existem em múltiplos órgãos e sistemas incluindo pulmões, tubo digestivo e rins [14,15]. Os sintomas da COVID-19 incluem sintomas sistémicos (febre, dores musculares, astenia), respiratórios (tosse, dor torácica, dispneia), sintomas gastrointestinais (dor abdominal e diarreia) [5]. Estes últimos podem refletir a deglutição do vírus e a sua ligação aos recetores gastrointestinais [16,17].

Vários ensaios clínicos estão a decorrer, mas não existe terapêutica comprovadamente eficaz para a COVID-19. Um dos antivirais mais promissores é o remdesivir, um análogo nucleosídeo, que é um pró-fármaco com efeitos inibitórios sobre a replicação dos coronavírus responsáveis pela SARS-CoV-1, MERS e SARS-CoV-2 em modelos animais, tendo também apresentado evidência clínica positiva [18–20]. Os estudos clínicos efetuados apresentaram uma redução do tempo de internamento em doentes sujeitos a remdesivir comparativamente ao placebo [20,21]. Outras terapêuticas têm sido usadas e os resultados de estudos observacionais e em série têm sido publicados com resultados contraditórios, nomeadamente: lopinavir, ritonavir, hidroxicloroquina, azitromicina, interferão lambda, usados isoladamente ou em associação [22–24]. Também estão a decorrer ensaios com uso de plasma convalescente [25].

A terapêutica dos casos graves com insuficiência respiratória, renal ou mesmo multissistémica, requer terapêutica de suporte e substituição de órgãos em unidades de cuidados intensivos.

A prevenção da infeção é a melhor estratégia: lavagem frequente das mãos, distanciamento social, etiqueta respiratória, limpeza e descontaminação de espaços públicos e uso de máscara em espaços fechados.

Não existe vacina e esta é uma prioridade em termos de investigação. Baseado no conhecimento prévio com as vacinas para o SARS-CoV, é de esperar que a vacina ou vacinas desenhadas sejam submetidas a detalhada avaliação da imunopotenciação, a qual pode induzir aumento da infecciosidade e infiltração eosinofílica, pontos essenciais na segurança. Os principais destinatários da vacina serão inicialmente as populações de risco onde se incluem os profissionais de saúde. Existem várias vacinas em estudo: vírus vivo atenuado, subunidades proteicas recombinantes e de ácidos nucleicos [26].

A pandemia COVID-19 teve e vai ter impacto na DII. O que desconhecemos sobre a COVID-19 junta-se a alguns receios legítimos de médicos e doentes sobre o impacto de uma doença infecciosa, sem tratamento eficaz e sem vacina, com um índice de infecciosidade grande, numa população de doentes que necessita de imunossuppressores cronicamente. O risco a que os doentes imunomodulados estão sujeitos ou a estratificação do risco por classe de fármaco são perguntas pertinentes, para as quais não temos respostas definitivas. No entanto, não deixa de ser igualmente ou mais relevante, o facto de que a suspensão da terapêutica à qual se associa o risco de recidiva

da doença inflamatória do intestino, em momento de desvio de meios assistenciais é um aspeto da máxima relevância em fase de pico epidémico. O stress a que as estruturas de saúde foram sujeitas determinou a necessidade de estabelecer prioridades assistenciais com o necessário desvio de meios humanos e técnicos para a assistência à COVID-19. Isto poderá voltar a acontecer se tivermos aumento do risco de transmissibilidade, ou seja, novo surto epidémico.

As implicações da COVID-19 na estratégia clínica dos doentes com DII, e a necessária reorganização dos centros é uma preocupação da comunidade médica. Nos próximos tempos teremos de conviver com esta realidade e quanto mais preparados mais adequada será a resposta.

Nesse sentido e ajustando à realidade Portuguesa decidimos fazer uma súmula do que poderemos fazer em termos clínicos e organizacionais. A falta de evidência é uma limitação, mas a experiência adquirida é certamente orientadora.

2. ASPETOS CLÍNICOS

A explosão da pandemia COVID-19 teve um impacto brutal na atividade clínica, endoscópica, investigacional e formativa dos serviços de gastroenterologia em geral e nas suas unidades de endoscopia, em particular. A atividade endoscópica durante esta fase foi reduzida a procedimentos emergentes/urgentes pelo risco elevado de contágio para profissionais e doentes [13,27–30]. Esta redução dos procedimentos endoscópicos adiou o diagnóstico de várias doenças gastroenterológicas, entre elas as DII e adiou procedimentos não urgentes, mas prioritários como a vigilância de displasia em doentes com DII, a monitorização da resposta endoscópica à terapêutica, particularmente importante em doentes não respondedores, com sintomas moderados a graves e com necessidade de mudança de classe terapêutica. A doença de Crohn e a colite ulcerosa são doenças crónicas com enorme impacto na atividade assistencial dos serviços de gastroenterologia, e constituíram e constituem um enorme desafio durante o pico pandémico, e na atual fase de retoma por variados motivos: número elevado de doentes seguidos nas unidades de DII dos serviços de gastroenterologia; agudizações moderadas a graves frequentes, com necessidade de avaliação clínica presencial prioritária e/ou urgente; necessidade frequente de internamento hospitalar; percentagem elevada de doentes sob fármacos de administração intravenosa cíclica inadiável nos centros de infusão hospitalar; necessidade frequente de meios auxiliares diagnóstico urgentes/prioritários em contexto de doença moderada a grave inaugural

ou já conhecida; gestão do doente com DII grave com necessidade de cirurgia. Finalmente, a infeção pelo vírus SARS-CoV-2 pode ter como forma de apresentação sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal, emagrecimento, febre ligeira a moderada e ausência de sintomas respiratórios ou presença de sintomas respiratórios mínimos o que pode imitar uma agudização de DII, num doente com doença conhecida, aumentando o desafio na abordagem dos doentes com DII agudizados [31].

Na fase atual de retoma lenta da “normalidade” assistencial, subsistem dúvidas e dificuldades na utilização dos meios auxiliares de diagnóstico, quando e como efetuar o rastreio infeccioso SARS-CoV-2 e na estratégia terapêutica dos doentes com DII.

2.1 MEIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Os procedimentos endoscópicos são ferramentas essenciais no diagnóstico, monitorização e vigilância dos doentes com DII. No entanto, na atual fase de retoma da atividade endoscópica, ela deve ser gradual e lenta e os exames endoscópicos priorizados e realizados apenas nos doentes com elevada suspeita clínica de DII, biomarcadores de inflamação muito aumentados e sintomas moderados a graves para confirmar o diagnóstico, ou confirmar ausência de resposta e permitir o início de terapêutica médica ou a alteração de classe terapêutica nos doentes com doença já conhecida. Na monitorização da atividade da doença deve ser privilegiada a utilização de biomarcadores, de métodos imagiológicos e de enteroscopia por cápsula, sempre que exequível.

Tabela 1. A endoscopia na DII durante a pandemia COVID19

Indicações para endoscopia na DII	Recurso a exames endoscópicos consoante a fase de evolução da pandemia	
	Pico epidémico	Fora do pico epidémico
Diagnóstico		
Sintomas ligeiros a moderados	Não	Sim
Sintomas graves /marcadores biológicos de inflamação	Sim	Sim
Evolução da doença		
CU com agudização moderada a grave	Sim	Sim
Avaliação a cicatrização da mucosa	Não	Não*
Confirmar ausência de resposta para mudança de classe de fármaco	Não	Sim
Rastreio do CCR	Não	Sim

*Privilegiar os marcadores biológicos fecais – calprotectina / ecografia gastrointestinal

2.2. RASTREIO INFECIOSO SARS-CoV-2: QUANDO E COMO

O rastreio sistemático e generalizado para o SARS-CoV-2, assegurando que todos os doentes que contactam com o sistema de saúde são negativos, tem como limites a insuficiência de meios, um incremento significativo na complexidade do circuito de doentes e ausência de dados que sustentem, de modo definitivo, a sua mais valia em todas as circunstâncias. Assim, com os dados disponíveis atualmente, deveremos considerar situações em que o mesmo é recomendado, outras em que é dispensável e ainda outras em que a sua realização poderá ser discutida e equacionada individualmente.

Recomendado: A realização de testes, deve naturalmente ser indicada a todos os doentes com sintomas ou contactos suspeitos. A avaliação dos sintomas põe problemas particulares em doentes com DII – a diarreia - é simultaneamente um dos achados mais frequentes em doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa e uma das manifestações extra respiratórias da infeção por SARS-CoV-2. Uma revisão recente de doentes com COVID-19 e sintomas digestivos (contabilizando um total de mais de 3500 doentes) encontrou diarreia numa percentagem que variou entre 3.8 e 33.7%. No global, dos 3563 doentes compilados, 350, cerca de 10%, apresentaram diarreia durante a infeção por SARS-CoV-2 [32].

Assim, parece prudente testar todos os doentes com quadro clínico que inclua diarreia, particularmente no diagnóstico inicial e em doentes, já seguidos por DII, nos quais esta surja com características não habituais. Constituem exemplos o surgimento de diarreia sem sangue em doente com colite ulcerosa ou o aparecimento súbito de diarreia num doente, até aí, com um quadro clínico estável.

Outras circunstâncias, nas quais está igualmente indicada a realização de testes, compreendem a admissão hospitalar por quadro de agudização não controlável em ambulatório ou a necessidade de procedimento endoscópico. Neste âmbito, realização de exames endoscópicos, considerando que a maioria dos exames correspondem a colonoscopias deverá ser tido em consideração que está amplamente documentada a presença de RNA viral nas fezes, embora persistam dúvidas sobre a existência de partículas virais com potencial infeccioso [33]. Assim, numa tentativa de equilibrar segurança e funcionalidade das instituições, poderá estar indicada a realização de teste em doentes que venham efetuar exames com sedação e procedimentos ao trato digestivo superior e ser discutida individualmente a necessidade de realização de testes em doentes que venham realizar colonoscopias sem sedação.

Em doentes assintomáticos e sem contactos suspeitos poderá, no contexto atual, ser dispensável a realização de testes quando o motivo de recurso ao hospital for a comparência a consulta externa ou presença em hospital de dia para tratamento.

A existência de um contacto suspeito num doente em que se avizinha a administração de um fármaco imunomodulador constitui um outro cenário onde a realização de teste deverá ser integrada na estratégia protocolada, a qual poderá incluir além das necessárias medidas de isolamento, o adiamento da administração do fármaco.

A discussão de como realizar os testes e que metodologias seguir, são 2 aspetos fundamentais, mas que ultrapassam o âmbito deste texto, até por se encontrarem em permanente discussão e atualização. O site da OMS será provavelmente o melhor ponto de partida

(<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>).

2.3. TERAPÊUTICA

A terapêutica das DII não muda em função da COVID-19. Os objetivos terapêuticos e as estratégias são as mesmas, pois já anteriormente eram alvo de adequada ponderação em termos de riscos/benefícios.

No entanto, a existência de uma nova doença infecciosa, sem terapêutica adequada e sem vacina determina que alguns pontos sejam equacionados para minorar o impacto da COVID-19.

Não existe evidência que suporte o facto de os doentes com DII terem um risco acrescido de contrair COVID-19. Os relatos provenientes da China e do Norte de Itália não mostraram aumento da incidência de infeções nos doentes com DII [34]. Bem como, também não existe evidência que suporte uma evolução mais desfavorável da doença nos doentes com DII.

O registo mundial Secure-IBD, à data de 12-5-2020, apresentava registos de 1074 doentes com DII e COVID-19, 67% dos quais tratados em ambulatório, 33% com necessidade de internamento, 6% em unidades de cuidados intensivos, 5% com necessidade de ventilação e uma mortalidade de 4% [35].

Um estudo observacional proveniente de Itália, realizado entre 11 e 29 de Março, em que foram incluídos 79 doentes com DII e COVID-19 confirmada, provenientes de 24 centros de referência, mostrou que 37 (46%) tiveram pneumonia, 22 (28%) foram hospitalizados e 7 (9%) necessitaram de ventilação não mecânica, 9 (11%) ventilação com pressão positiva contínua, 2 (3%) ventilação mecânica e 6 (8%) faleceram. Quatro destes doentes foram identificados como tendo COVID-19, mas o motivo de internamento foi agudização da DII. Os fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia foram a idade >65 anos, a existência de comorbilidades, o diagnóstico de colite ulcerosa e doença ativa. A terapêutica, nomeadamente uso de corticosteroides, tiopurinas, anti-TNF, vedolizumab, não mostrou acréscimo do risco de desenvolvimento de pneumonia. A mortalidade associada à COVID-19 esteve associada à idade >65 anos, comorbilidades e DII com atividade [36].

A terapêutica imunomoduladora mostrou anteriormente aumentar a suscetibilidade para infeções sérias e oportunistas, em relação a outros agentes infecciosos, virais e bacterianos, embora de modo distinto, segundo a classe do fármaco [37]. Por outro lado, foi descrito que os quadros de COVID-19 mais graves estão associados a uma tempestade de citocinas, em que a resposta

imunomediada anti-inflamatória, se manifesta como um síndrome de dificuldade respiratória aguda do adulto e a imunossupressão terá efeito benéfico nesta situação em particular [37]. Alguns fármacos imunossupressores têm sido usados neste contexto como o tocilizumab, antagonista da IL6, o baricitinib, inibidor da JAK [38,39]

Constitui uma preocupação para médicos e doentes, saber qual o impacto que a medicação poderá ter no risco de infeção pelo SARS-CoV-2 e no curso da COVID-19 e qual a estratégia a adotar em caso de contacto com doente COVID-19 ou infeção COVID-19.

2.3.1 DERIVADOS 5ASA

Os derivados do ácido 5 aminossalicílico, usados como tratamento de primeira linha na indução e manutenção da remissão na colite ulcerosa não apresentam risco acrescido de infeções [40].

No entanto, foi recentemente publicado um estudo em que a sulfassalazina e os derivados 5ASA foram positivamente associados a aumento do risco de hospitalização ou morte em doentes com DII que contraíram COVID-19, com correção para fatores como a idade, a existência de ≥ 2 comorbilidades, atividade da doença e uso de corticosteróides [41]. Este facto, por ser inesperado, carece de replicação noutras coortes de doentes. Por outro lado, como foi salientado num comentário ao estudo acima citado, importa esclarecer mecanisticamente esta associação, a qual poderá ocorrer através da ligação do 5ASA aos recetores PPAR- γ (*peroxisome proliferator activated receptor γ*) e aumento da expressão dos recetores da enzima conversora da angiotensina 2 [42]. Estes são os recetores celulares alvo do SARS-CoV-2 [14].

Portanto, a terapêutica com 5ASA deverá ser ponderada em caso de contacto com doente COVID-19 ou de infeção SARS-CoV-2.

Tabela 2 – 5ASA

	5ASA
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Talvez
A medicação da DII deverá ser suspensa ou a dose reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de contacto com doente com COVID-19 ou positivo para SARS-Cov-2?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de infeção SARS-Cov-2 sem doença clínica?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de COVID-19?	Indeterminado

2.3.2 CORTICOSTERÓIDES SISTÉMICOS E TÓPICOS

Os corticosteróides sistémicos, usados na agudização moderada a grave da DC e CU, têm uma potente ação anti-inflamatória através da inibição de múltiplos mediadores da inflamação [40,43,44]. Apesar de nos casos mais graves de COVID-19 a resposta inflamatória ao vírus ser causadora de dano multissistémico, os corticosteróides não mostraram ter benefício neste contexto [45]. Por analogia com outras infeções respiratórias virais associadas a coronavírus ou ao vírus da *influenza*, os corticosteróides mostram estar associados a evolução desfavorável [46–48].

Na síndrome respiratória aguda do Médio Oriente (MERS), cujo agente é um coronavírus, os corticosteróides estiveram associados a aumento da necessidade de ventilação assistida, aminas e diálise [47]. Não mostraram impacto na mortalidade e estiveram associados a um atraso na *clearance* do vírus nas secreções respiratórias [47]. Na síndrome respiratória aguda do adulto, os corticosteróides não tiveram o melhor prognóstico e foram associados a mais surtos psicóticos, diabetes, atraso da *clearance* do vírus [46]. Na pneumonia viral associada ao vírus da *influenza*, os corticosteróides estiveram associados a aumento do tempo de internamento na unidade de cuidados intensivos, aumento de infeções bacterianas e fúngicas e a um aumento da mortalidade [48].

Nos doentes com DII, os corticosteróides, na dose ≥ 20 mg de prednisolona, estão associados a aumento do risco de infeções, incluindo a gripe e pneumonia, infeções oportunistas, hospitalização e mortalidade [49–51].

Os dados relativos ao prognóstico dos doentes portadores de DII, que contraíram COVID-19 enquanto tomavam corticosteróides, são escassos. No registo Secure-IBD, dos 1074 doentes com COVID-19, 85 estavam sob corticoterapia sistémica oral ou endovenosa, 85 (33%) foram tratados em ambulatório, 56 (66%) necessitaram internamento, 17 (20%) em unidade de cuidados intensivos, 13 (15%) em UCI, 13 (15%) necessitaram de ventilação e faleceram 10 doentes (12%) [35] [41].

Dados de Itália, mostram uma tendência, embora não significativa, de pior prognóstico nos doentes sob corticoterapia [36]. A atividade da doença é um fator determinante do prognóstico e a associação do uso de corticosteróides com idade avançada mostrou-se fatal, como recentemente foi descrito [52].

Deste modo, os portadores de DII, tendo estado em contacto com doentes COVID-19 ou positivos para o SARS-CoV-2, deverão ser orientados no sentido da redução da dose de corticosteróides para doses inferiores a 20 mg de prednisolona ou equivalente e, se possível, fazer um desmame da terapêutica. Em relação aos doentes com DII sob corticoterapia sistémica que contraíram COVID-19, a preocupação deverá ser a retirada dos corticosteróides, tendo em atenção que esta não pode ser suspensa abruptamente dada a possibilidade de insuficiência cortico-suprarrenal. Será importante alertar para os riscos associados à automedicação com corticosteróides, mas de forma mais imperiosa nesta altura. Estas recomendações estão em linha com as recomendações da *American Society of Gastroenterology* (AGA) e *British Society of Gastroenterology* (BSG) [53,54].

Tabela 3 – Corticosteróides sistémicos

	Corticosteroides sistémicos orais ou endovenosos
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS-Cov-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Sim *
A medicação da DII deverá ser suspensa para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa /reduzida em caso de contacto com doente com COVID-19 ou positivo para SARS-Cov-2?	Sim**
A medicação da DII deverá ser suspensa /reduzida em caso de infeção SARS-CoV-2 sem doença clínica?	Sim **
A medicação da DII deverá ser suspensa/reduzida em caso de COVID-19?	Sim **

*dose de prednisolona ≥ 20 ou equivalente

** não se podem suspender os corticosteróides, sugere-se um desmame acelerado

A budesonida, corticóide tópico, usado no tratamento da DC agudizada ligeira a moderada e na CU ulcerosa ligeira a moderada (formulação MMX) apresenta uma baixa biodisponibilidade devido ao efeito de primeira passagem; os efeitos sistémicos são idênticos ao placebo [43,44,55,56].

Os dados do Secure-IBD relativamente à toma de budesonida, mostraram que 27 doentes contraíram COVID-19, 14 (52%) foram tratados em ambulatório, 13 (48%) foram internados, 4 (15%), 3 (11%) em unidade de cuidados intensivos e 2 (7%) faleceram [35].

Tabela 4 – Budesonida

	Budesonida
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS-Cov-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa ou a dose reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de contacto com doente com COVID-19 ou positivo para SARS-Cov-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de infeção SARS-Cov-2 sem doença clínica?	Indeterminado*
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de COVID-19?	Indeterminado*

*deverá ser avaliada a atividade da DII e a necessidade de manter terapêutica ou não

2.3.3 TIOPURINAS E METOTREXATO

As tiopurinas, azatioprina e 6 mercaptopurina (6MP), são usadas isoladamente ou em combinação na terapêutica de manutenção da doença de Crohn e colite ulcerosa moderada a grave [43,44]. Estes fármacos causam alteração da resposta imune e um dos mecanismos fundamentais é a indução da apoptose dos linfócitos T, os quais apresentam um papel relevante na defesa contra agentes infecciosos, nomeadamente vírus [57,58]. As tiopurinas foram associadas a aumento do risco de infeções sérias, a agentes oportunistas e a vírus, particularmente à família do herpes e do papiloma vírus [37,59]. Existe evidência contraditória, em relação ao aumento da incidência de infeções respiratórias em doentes tratados com estes fármacos [37,59].

Foi demonstrado *in vitro* que a 6MP inibe uma das proteases específicas e essenciais para o processo de maturação viral do MERS-CoV. No entanto, não existem estudos *in vivo* que demonstrem qualquer impacto na infeção por este coronavírus [60].

No registo Secure-IBD, 104 doentes estavam em tratamento com tiopurinas em monoterapia, 66 (63%) foram tratados em ambulatório, 38 (37%) necessitaram internamento, 8 (8%) em UCI, 7 (7%) foram ventilados e faleceram 2 (2%) [35].

Tabela 5 – Tiopurinas

	Tiopurinas
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS-Cov-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa ou a dose reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de contacto com doente com COVID-19 ou positivo para SARS-Cov-2?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de infeção SARS- Cov-2 sem doença clínica?	Sim
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de COVID-19?	Sim

O metotrexato é usado em monoterapia na Doença de Crohn moderada a grave em doentes com contraindicação ao uso de tiopurinas, ou em associação com anti-TNF na DC ou CU também em doentes com doença moderada a grave e contraindicação ao uso de análogos das tiopurinas [43,44]. O metotrexato (MTX) atua através da inibição da síntese do DNA, por mecanismos dependentes ou não dos folatos, bem como através da inibição de algumas citocinas modeladoras da ação dos linfócitos T [61].

O MTX apresenta evidência contraditória em relação ao risco de infeções, havendo estudos em populações com patologia inflamatória, reumática, dermatológica ou intestinal, em que não se verificou aumento do risco de infeções nomeadamente do foro respiratório [62,63].

Em relação ao MTX, o registo Secure-IBD, apenas engloba 8 doentes, 4 necessitaram de internamento, nenhum foi internado em UCI ou ventilado, tendo falecido 1 doente [35].

Tabela 6 – Metotrexato

	Metotrexato
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS- Cov-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa ou a dose reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de contacto com doente com COVID 19 ou positivo para SARS-CoV-2?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de infeção SARS- Cov-2 sem doença clínica?	Sim
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de COVID-19?	Sim

Em sùmula e, não deixando de sublinhar a escassa evidência em relação à infeção com o SARS-CoV-2 em doentes sob imunossupressão com tiopurinas ou metotretaxo, os doentes em remissão sob imunossupressor clássico, em dose estável, deverão manter a terapêutica; nos doentes com contacto com portadores SARS-CoV-2 ou COVID-19, poderá ser considerada a suspensão da terapêutica, se estáveis; nos doentes com SARS-CoV-2 assintomáticos ou COVID-19, deverá ser considerada a suspensão temporária da medicação, até à cura da infeção.

Salienta-se que estes medicamentos têm uma ação imunossupressora que vai para além do tempo de semivida e a sua suspensão, a ser efetuada, poderá não ter o impacto desejado.

2.3.4 ANTI-TNF

Os fármacos anti-TNF são usados na DC e CU moderada a severa isoladamente ou em combinação com imunossupressores clássicos e/ou corticóides [43,44]. Atuam através da inibição do fator de necrose tumoral com indução da apoptose dos linfócitos T da lâmina própria e indução da cicatrização através da estimulação dos macrófagos M2 [64].

Os anti-TNF apresentam um aumento do risco de infeções respiratórias sérias causadas por agentes comuns e oportunistas [65–67]. O risco de infeção aumenta quando utilizados em terapêutica combinada com imunossupressores e particularmente com os corticosteróides [68].

No entanto, paradoxalmente, apesar do risco acrescido de infeções, os anti-TNF foram avaliados no contexto da sépsis [69]. Nos doentes críticos, incluindo os doentes com sépsis, existe uma resposta imune dinâmica a uma agressão em que mediadores pró e anti-inflamatórios vão emergindo numa dinâmica temporal. Nos doentes que recuperam tipicamente ocorre uma síndrome de resposta inflamatória sistémica ligeira e uma resposta compensadora anti-inflamatória proporcional, com restauração do equilíbrio imunológico. Nos doentes que evoluem desfavoravelmente existe um desequilíbrio entre a resposta pró e anti-inflamatória. A síndrome da resposta sistémica inflamatória caracteriza-se pela libertação de mediadores pró-inflamatórios, tendo sido descrito que níveis séricos elevados de IL6 e IL8 estariam associados a evolução desfavorável, a chamada tempestade de citocinas. A síndrome da resposta inflamatória compensadora surge como contra regulação à inflamação sistémica e um dos mediadores é a IL10. Se houver uma resposta anti-inflamatória exagerada, gera-se um estado de imunossupressão que pode afetar a resposta imune inata e adaptativa [70].

Uma meta-análise revelou que em doentes com sépsis grave, antes do quadro de choque se instalar, a terapêutica com anti-TNF reduziu a mortalidade global e que, particularmente em doentes com níveis de IL6 >1000 pg/ml, a terapêutica com anti-TNF esteve associada a uma melhoria da sobrevida [71].

A COVID-19 nos casos mais graves, provoca uma síndrome inflamatória sistémica em que se verificou elevação do interferon α e β , múltiplas interleucinas pró-inflamatórias (1 β , IL6, IL12, IL18, IL 23, IL 33), fator de necrose tumoral (TNF), fator de transformação de crescimento (TGF β) e múltiplas quimiocinas. Será nestes casos, uma vez identificados marcadores clínicos e séricos do síndrome inflamatório sistémico que a imunossupressão poderá ser favorável, embora de forma não consensual [72–74]. Os anti-TNF foram usados casualmente na infeção pelo SARS-CoV-1 mas os resultados não foram descritos [75].

Em relação à infeção COVID-19 em doentes medicados com anti-TNF, os dados são escassos. A análise efetuada pelo grupo italiano não mostrou uma associação entre o uso de anti-TNF e a existência de pneumonia COVID-19 e mortalidade associada à doença[36]. Nos doentes do registo Secure-IBD, 314 estavam em monoterapia com anti-TNF, 253 (81%) foram tratados em ambulatório e 19% foram admitidos no hospital, 7 (2%) em UCI, 3 (1%) necessitaram de ventilação e faleceram 3 doentes (1%) [35]. Dos 106 doentes sob terapêutica combinada com anti-TNF e imunossupressor clássico, 68 (64%) foram tratados em ambulatório, 38 (36%) foram internados, 10 (9%) em UCI, 5 (5%) foram ventilados e faleceram 3 (3%) [35].

Relativamente aos anti-TNF, se o doente estiver em contacto com um doente com COVID-19 ou SARS-CoV-2 positivo, suspender a terapêutica durante duas semanas, será uma opção;

alternativamente, o doente poderá ser testado para o SARS-CoV-2 e se negativo manter terapêutica, reservando-se esta opção para doentes com risco de recidiva ou atividade da DII. Em doentes positivos para o SARS-CoV-2 com ou sem sintomas, a terapêutica com anti-TNF deverá ser suspensa até o doente ter critérios de cura da infeção.

Em doentes sob terapêutica combinada, poderá considerar-se retirar o imunossupressor clássico, se o doente apresentar fatores de risco de evolução desfavorável se contrair COVID-19, tais como a idade, comorbilidades e a doença inflamatória do intestino se encontrar controlada clínica, biológica e endoscopicamente e com níveis séricos adequados do anti-TNF, particularmente para o infliximab.

A substituição de um anti-TNF endovenoso por um anti-TNF subcutâneo não é aconselhável pelo risco de recidiva [76].

Tabela 7 – Anti-TNF

	Anti-TNF
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS- Cov-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa ou a dose reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de contacto com doente com COVID 19 ou positivo para SARS-Cov-2?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de infeção SARS- Cov-2 sem doença clínica?	Sim
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de COVID-19?	Sim

2.3.5 ANTI $\alpha 4\beta 7$ INTEGRINA – VEDOLIZUMAB

O vedolizumab é uma anti-integrina, utilizada nos doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa moderada a severa [43,44]. O vedolizumab atua através de ligação à interleucina $\alpha 4\beta 7$, a qual é predominantemente expressa nos linfócitos T do intestino, impede a ligação da $\alpha 4\beta 7$ integrina aos recetores MADCAM -1 das células endoteliais e inibe a migração dos linfócitos T para a

parede intestinal [77]. Apresenta uma maior seletividade de ação do que outros fármacos biológicos devido à distribuição dos recetores [78].

Os estudos mostraram que o vedolizumab não esteve associado ao aumento do risco de infeções sérias, nem infeções por agentes oportunistas [79–81]. A análise de segurança dos estudos que levaram à aprovação do vedolizumab na doença de Crohn e colite ulcerosa mostrou que, em relação ao grupo placebo, o grupo tratado com vedolizumab não evidenciou aumento significativo de infeções respiratórias altas ou baixas [82].

No entanto, existe uma preocupação teórica associada ao facto de os recetores do vedolizumab também existirem a nível da nasofaringe, local de ligação do SARS-CoV-2, e este facto poder condicionar uma diminuição da resposta ao vírus.

No registo Secure-IBD, estão identificados 107 doentes sob terapêutica com vedolizumab; destes 76 (71%) foram tratados em ambulatório, 31(29%) foram internados, 6 (6%) em UCI, 7 (7%) necessitaram de ventilação assistida e 4 (4%) faleceram[35].

Em relação ao vedolizumab, os doentes com contacto com infectados com COVID-19 ou portadores assintomáticos de SARS-CoV-2, a decisão de continuar ou parar a medicação, deverá depender da atividade da DII e decidida caso a caso, havendo a possibilidade de recorrer a teste diagnóstico do SARS-CoV-2. Em relação aos doentes com COVID-19 ou positivos para o SARS-CoV-2 é aconselhável parar o vedolizumab até que a infeção seja considerada curada.

Tabela 8 – Vedolizumab

	Anti $\alpha 4\beta 7$ integrina vedolizumab
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS- CoV-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa ou a dose reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de contacto com doente com COVID-19 ou positivo para SARS-CoV-2?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de infeção SARS-CoV-2 sem doença clínica?	Sim
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de COVID-19?	Sim

2.3.6 ANTI-IL 12-23 – USTEKINUMAB

O ustekinumab, uma anti-IL12-23, é utilizado na doença de Crohn e colite ulcerosa moderada a severa [43,44]. A sua ação faz-se através da ligação à subunidade p40 da IL 12 e IL 23, inibindo-as e assim modulando a função linfocitária, através das vias Th1 e Th17 [83].

Não existe evidência que o ustekinumab esteja associado a um aumento de infeções respiratórias, infeções graves ou infeções oportunistas tanto em doentes com DII como no registo de doentes com psoríase [84–86].

Nos doentes tratados com ustekinumab, que contactaram com doentes COVID-19 ou positivos para o SARS-CoV-2, a decisão de continuar ou parar a medicação, deverá depender da atividade da DII e decidida caso a caso. Havendo a possibilidade de recorrer a teste diagnóstico do SARS-CoV-2, a decisão poderá ser tomada com ajuda do teste. Em relação aos doentes com COVID-19 ou positivos para o SARS-CoV-2 é aconselhável parar ustekinumab até que a infeção seja considerada curada.

Tabela 9 – Ustekinumab

	Anti IL 12-23 – ustekinumab
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS- CoV-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa ou a dose reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de contacto com doente com COVID-19 ou positivo para SARS CoV-2?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de infeção SARS- CoV-2 sem doença clínica ?	Sim
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de COVID-19?	Sim

2.3.7 INIBIDOR DA JAK – TOFACITINIB

O tofacitinib é um inibidor da JAK utilizado na colite ulcerosa refratária à terapêutica biológica [44]. Trata-se de um fármaco de síntese química que inibe seletivamente a JAK 1 e 3 e, através

do sistema JAK-STAT, inibe múltiplas interleucinas pró-inflamatórias que têm um papel relevante na fisiopatologia da colite ulcerosa [87]. O tofacitinib simultaneamente reduz a resposta imune a agentes virais através da inibição da produção do interferon α pelas células dendríticas plasmocitóides. O interferon α está criticamente envolvido na resposta imune aos agentes virais. O tofacitinib inibe a expressão dos recetores anti-apoptóticos nas células dendríticas plasmocitóides, induz a apoptose destas e reduz a produção do interferon α [88].

Curiosamente, um outro inibidor da JAK, o baricitinib, poderá ter um papel na terapêutica da infeção pelo SARS-CoV-2, através da sua ação anti-inflamatória e por inibir a endocitose do vírus nas células alvo, mediada pela clatrina [89]. O tofacitinib não partilha deste mecanismo de ação [89].

Os estudos de fase 3 que levaram à aprovação do tofacitinib mostraram um aumento do risco de infeções, nomeadamente pneumonia [87]. Foi descrito um aumento do risco de infeções pelo herpes zoster em doentes com CU tratados com tofacitinib [90]. Um estudo efetuado em doentes com artrite reumatóide, mostrou que o risco de infeção por herpes zoster foi duas vezes superior nos doentes sob tofacitinib do que quando tratados com outros biológicos [91]. Verificou-se que a idade > 65 anos, diabetes, co-medicação com corticóides na dose $\geq 7,5$ mg /dia de prednisolona ou equivalente e a dose de tofacitinib de 10 mg 2id (por oposição à dose de 5 mg 2id) , são fatores de risco independentes para infeções sérias no decorrer da terapêutica com tofacitinib em doentes com artrite reumatóide [92].

Em termos práticos, se houver história de contacto com doente COVID-19 ou positivo para o SARS-CoV-2, será aconselhável a suspensão da terapêutica durante duas semanas. Alternativamente, poderá ser realizado teste para despiste da infeção pelo SARS-CoV-2 e se o teste for negativo e a atividade da DII o justificar, a terapêutica poderá ser continuada. Em caso de diagnóstico de infeção pelo SARS-CoV-2, com ou sem sintomas, a terapêutica com tofacitinib deverá ser suspensa até a infeção estar curada.

No entanto, a sua utilização em doentes refratários a outras terapêuticas deixa-nos sem alternativas. Tentar a redução da dose para 5 mg 2id sempre que possível é uma estratégia. Não co-mediar com corticosteróides e ter especial atenção a doentes com idade >65 anos e diabéticos.

Tabela 10 - Tofacitinib

	Tofacitinib
A medicação da DII aumenta o risco de infeção pelo SARS-Cov-2?	Não
A medicação da DII aumenta o risco da COVID-19?	Indeterminado
A medicação da DII deverá ser suspensa ou a dose reduzida para prevenir a infeção pelo SARS-CoV-2?	Não
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de contacto com doente com COVID-19 ou positivo para SARS-CoV-2?	Sim
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de infeção SARS- CoV-2 sem doença clínica?	Sim
A medicação da DII deverá ser suspensa em caso de COVID-19?	Sim

3. ASPETOS ORGANIZACIONAIS

A pandemia COVID-19 alterou o funcionamento dos hospitais. As alterações foram mais ou menos profundas consoante a estrutura do próprio hospital e o nível de organização pré-existente. A criação de circuitos COVID dentro dos hospitais motivou a deslocalização de serviços, meios técnicos e a reestruturação de equipas. Teve como objetivo assegurar a atividade assistencial aos doentes COVID-19, mantendo, dentro do possível, a assistência a doentes crónicos, como os doentes portadores de DII.

Para efeitos organizacionais, a convivência com SARS-CoV-2, determina que as unidades estejam preparadas para novos surtos epidémicos e maximizar, dentro dos novos padrões, a assistência entre surtos.

Dos dados que temos, ressalta o facto que a agudização da DII ter sido identificada como fator de mau prognóstico de evolução da COVID-19 e de aumento da mortalidade. Pelo que será de todo relevante a manutenção das terapêuticas instituídas quer no domicílio ou em hospital de dia. O reforço da necessidade de aderência à terapêutica é crucial.

O internamento deverá ser assegurado para os doentes graves, e estes deverão ser protegidos não do SARS-CoV-2 como de outras infeções hospitalares que poderão ter impacto na morbimortalidade.

O tratamento da DII não se esgota na terapêutica médica e a necessidade dos serviços de cirurgia, nomeadamente as unidades colorretais, realizarem atempadamente as cirurgias abdominais e anoretais necessárias é imperativa.

3.1. HOSPITAL DIA

O Hospital Dia (HD) apresenta-se naturalmente, nos centros de referência de tratamento da DII, como a unidade centralizadora de cuidados na DII.

A Pandemia COVID-19 veio acentuar a necessidade de ter uma estrutura de resposta ao ambulatório provida de estrutura física, meios técnicos profissionais e protocolos de atuação que permita manter a resposta desejável a outras patologias, nomeadamente à DII.

A organização do HD após COVID-19 implica que o HD esteja preparado para funcionar com adaptação à nova realidade e esta contempla a capacidade de manter a resposta em fase de surto epidémico.

3.1.1 ORGANIZAÇÃO DO HD PÓS COVID-19

Existem três aspetos fundamentais a considerar: estruturais, decorrentes das novas regras de segurança determinadas pela Direção Geral de Saúde; os meios humanos, os procedimentos; proteção e segurança dos profissionais; higienização e descontaminação do espaço.

3.1.1.1 ASPETOS ESTRUTURAIS

O HD, poderá ser exclusivo para a DII, englobar outras patologias digestivas ou ser comum a especialidades médicas. A capacidade de resposta depende, do espaço físico, horário de funcionamento e condições físicas do local.

Nas circunstâncias atuais deverá ser um espaço com ventilação adequada, permitindo a distanciação das boxes de tratamento de pelo menos 1,5 m com ou sem separação (barreira física).

As boxes (cadeirões ou macas convertíveis) deverão ter todas a mesma orientação.

Deverá ser retirado da unidade todo o material não indispensável e as superfícies passíveis de contaminação entre doentes.

3.1.1.2 MEIOS HUMANOS

Os profissionais presentes na unidade devem ser ajustados à dimensão da mesma e ao facto de a unidade ser polivalente ou não. A unidade deve ser dotada de médico/s em permanência, enfermeiros, auxiliar/es de ação médica e serviço de secretariado durante o período de funcionamento.

É essencial manter a estabilidade das equipas, as quais deverão estar rotinadas nos procedimentos e a atuação estar tanto quanto possível sujeita a protocolos terapêuticos e de atuação, escritos e atualizados.

3.1.1.3 PROCEDIMENTOS

A organização dos hospitais de dia deve estar sujeita a protocolos de atuação padronizados para todos os procedimentos terapêuticos, desde a infusão de fármacos, reações de hipersensibilidade aos mesmos, bem como todos os outros procedimentos realizados em caso de polivalência de atuação.

A Pandemia COVID-19 trouxe consigo a necessidade de implementação de procedimentos que têm como objetivo o aumento da segurança dos utentes e profissionais, destacando-se, inquérito epidemiológico, registo da temperatura e cumprimento das necessárias medidas de segurança determinadas pela Direção Geral de Saúde.

Tabela 10 - Medidas de prevenção da infeção SARS-CoV-2

Medidas de prevenção da infeção SARS-CoV-2
1. Atendimento efetuado por marcação prévia e permanência na unidade o menor tempo possível.
2. Proibida a entrada na Unidade a acompanhantes (só admissível em casos excepcionais), a outros profissionais da instituição que não estejam de serviço à Unidade. Privilegiar o contacto por telefone.
3. Realização de inquérito epidemiológico, o efetuado pelo telefone no dia anterior e repetido no dia antes da entrada para a unidade (anexo A). A resposta positiva a algum dos itens deverá ser reportada ao médico e o utente aguarda a decisão para entrada na Unidade.
4. Medição da temperatura à entrada na unidade e avaliação do registo que é pedido aos doentes nos 5 dias anteriores à marcação.
5. Não permitir objetos pessoais dos utentes na Unidade, nomeadamente roupa, carteiras, malas. Apenas permitir um Tablet/TM/livro que deverá dentro de um plástico.
6. Higienização das mãos à entrada da unidade, verificar se a máscara facial está adequadamente colocada.
7. Identificação dos lugares ocupados pelos utentes e do tempo de permanência na unidade.
8. Desinfeção das mãos à saída da unidade.

3.1.1.4 PROTEÇÃO DOS PROFISSIONAIS

A proteção dos profissionais é da maior relevância, a segurança destes é uma prioridade. Assim, todos os profissionais deverão estar equipados com máscara de proteção P2 (trabalham a distância inferior à distância social e poderão ter que atuar em caso de emergência), deverá haver disponibilidade de viseiras ou óculos de proteção e uso de bata impermeável.

3.1.1.5 HIGIENIZAÇÃO E DESCONTAMINAÇÃO DO ESPAÇO

Se este aspeto sempre foi importante atualmente é da maior relevância. A higienização rigorosa do espaço das boxes entre os doentes e da unidade várias vezes ao dia requer que estejam alocados à unidade auxiliares de ação médica em permanência.

Em caso de caso suspeito dentro da Unidade deverá estar previsto e ser detalhado plano de atuação por escrito.

É fundamental que os doentes se sintam em segurança quando vêm ao hospital, particularmente ao HD.

As medidas tomadas são visíveis, mas devem ser acentuadas pelos profissionais que elas são necessárias para a segurança de todos. Adotar uma estratégia de comunicação com os utentes através de outros meios além do telefone é importante, nomeadamente por mail, site do hospital.

3.1.2 ORGANIZAÇÃO DO HD EM FASE DE PICO EPIDÉMICO

Estando o SARS-CoV-2 presente na comunidade, poderá ocorrer um novo pico de incidência de COVID-19 e, não existindo vacina nem imunidade de grupo, é provável que assim aconteça. As estruturas de saúde terão que estar preparadas para o enfrentar, certamente que já com mais preparação, mas os efeitos dependem da magnitude e de outros fatores destacando-se a coincidência com a outras epidemias sazonais como a gripe.

A grande diferença em relação ao surto que já vivemos é a alteração em termos de meios de diagnóstico com aumento da capacidade de diagnóstico da infeção, através da generalização dos testes rápidos; bem como a existência de teste de deteção de anticorpos anti SARS-CoV-2.

As alterações no funcionamento do HD numa fase de pico epidémico estão essencialmente relacionadas com a necessidade de proteção dos profissionais, para evitar a rotura de equipas. A equipa deverá trabalhar em espelho, evitando cruzar-se. Os procedimentos não essenciais deverão ser protelados. Os serviços farmacêuticos deverão ter uma provisão adequada de fármacos para dar resposta a possíveis quebras na distribuição dos mesmos.

3.2 CONSULTA

A observação de doentes em consulta externa compreende realidades diversas que impõem estratégias distintas.

- 1- Primeiras consultas de doentes suspeitos ou referenciados com diagnóstico inicial de Doença Inflamatória Intestinal.
- 2- Atendimento de doentes que apresentem recidiva sintomática.
- 3- Consultas previamente agendadas de doentes com quadro clínico estável.

1 - Primeiras consultas de doentes suspeitos ou com diagnóstico inicial de Doença Inflamatória Intestinal

As primeiras consultas deverão efetuar-se de modo presencial, respeitando as medidas de proteção indicadas para a observação de doentes, e apenas após um contacto telefónico inicial. Este contacto deverá permitir avaliar eventuais linhas de contágio e fornecer indicações de como

se deslocar ao hospital, nomeadamente sobre a importância do equipamento de proteção e necessidade de se deslocar sem acompanhante (a não ser por deficiência).

O gabinete de consulta deve obedecer às recomendações da DGS e das organizações internacionais para observação de doentes.

Poderá ser considerada a alternativa de primeira consulta não presencial para doentes sem sintomas, como por exemplo na avaliação para decisão da estratégia pós-cirurgia na doença de Crohn ou diagnóstico fortuito de DII.

2 - Atendimento de doentes que apresentam recidiva sintomática

O primeiro contacto pode ser efetuado através dos mecanismos habitualmente disponíveis (email; linha telefónica dedicada). Se os mesmos não estiverem implementados deverá ser criado um circuito de atendimento que compreenda um número de telefone e horário para atendimento por elemento de enfermagem ligado à equipa multidisciplinar. Este atendimento constituirá um desincentivo do recurso indiscriminado ao serviço de urgência [93] . Nos casos em que seja necessária observação médica deverá ser agendada uma consulta intercalar, evitando uma vez mais o recurso à urgência hospitalar.

3 - Consultas de seguimento previamente agendadas

Todas estas consultas deverão ser mantidas e efetuadas de modo não presencial. Se na avaliação efetuada for detetada sintomatologia que imponha um exame físico a consulta deverá ser reagendada como presencial. Deverá ser tida em conta a possibilidade de a infeção por SARS-Cov-2 provocar sintomatologia digestiva, nomeadamente diarreia.

3.3 INTERNAMENTO

O internamento hospitalar deve ser evitado, em geral e nesta fase em particular, o que na DII é possível se adotarmos uma estratégia proactiva de monitorização e avaliação dos doentes. Na fase de pico pandémico esta estratégia foi muito importante para evitar o recurso ao serviço de urgência e muitas hospitalizações, nomeadamente nos centros com grande número de doentes com DII e simultaneamente centros de referência para doentes COVID-19. Uma percentagem significativa de agudizações da doença pode e deve ser orientada com recurso à telemedicina (teleconsulta/videoconsulta) e ao uso de exames laboratoriais, nomeadamente de biomarcadores como a PCR e a calprotectina fecal e métodos de imagem como a ecografia abdominal com avaliação da parede digestiva e espaço peri-digestivo.

O internamento é inquestionável nas formas inaugurais graves, nas agudizações graves de doença de Crohn e colite ulcerosa; nas complicações sépticas e nos quadros oclusivos/subocclusivos.

4. INVESTIGAÇÃO

A investigação é uma componente significativa dos centros dedicados ao tratamento da doença inflamatória intestinal e não deve ser liminarmente rejeitada, embora seja facilmente perceptível que, no contexto atual, não pode ser considerada prioritária, a não ser que se prenda diretamente com a luta contra a pandemia. A investigação habitualmente a decorrer engloba realidades muito diversas compreendendo desde projetos não interventivos, ou puramente laboratoriais até ensaios clínicos terapêuticos com fármacos sob investigação.

4.1 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Agruparemos sob este título os trabalhos de investigação que não impliquem intervenção terapêutica. A ausência de intervenção confere algumas características comuns, mas não os uniformiza completamente.

Assim, teremos projetos baseados em dados retrospectivos e sem implicarem recolha de novo material biológico ou deslocações dos doentes aos centros que poderão e deverão manter o seu ritmo de execução.

Os estudos que impliquem procedimentos endoscópicos, deslocações ou recolha de materiais biológicos adicionais deverão ter o seu início adiado até uma melhor definição da situação.

Os trabalhos iniciados antes da pandemia, cuja interrupção coloque definitivamente em risco a validade dos resultados, devem ser discutidos individualmente tendo em consideração a possibilidade de efetuar visitas não presenciais e o aumento do risco inerente à recolha de alguns materiais biológicos, nomeadamente fezes [94] e biópsias para avaliação histológica [95]. Nestes ensaios, deverá ser considerada a possibilidade de prescindir dos “endpoints” que impliquem procedimentos com maior risco.

4.2 ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos são uma ferramenta indispensável para a inovação e simultaneamente os doentes que aceitam participar têm a generosidade de oferecer-se para que essa inovação seja

possível. A sua proteção é uma preocupação *major*. Os ensaios clínicos obedecem a protocolos rigorosos e os desvios a esses protocolos por razões imponderáveis como a pandemia COVID-19 têm de ser justificados.

A pandemia COVID-19 teve maior ou menor impacto no cumprimento dos protocolos, por motivos que são compreensíveis. Foi afetada a capacidade de os serviços realizarem a atividade clínica previamente agendada, nomeadamente consultas, realização de análises não urgentes, envio de produtos biológicos para laboratórios centrais, realização de exames endoscópicos e nalguns casos, a administração dos fármacos em investigação.

Nos ensaios com grupo controlo com placebo e em que há com dupla ocultação, há naturalmente receio dos efeitos da infeção COVID-19 em doentes sob medicação.

O risco de contágio pelo SARS-CoV-2 não está aumentado pelo fato do doente estar a tomar um fármaco de investigação. No entanto, se houver contacto com doente com COVID-19 ou suspeito, é prudente a realização de teste ao SARS-CoV-2 (dependendo do teste, num ou dois dias sequencialmente) e se negativo (dependendo da acuidade dos teste e ausência de sintomas) continuar o protocolo terapêutico. Se houver positividade para o SARS-CoV-2 em doente assintomático ou com infeção COVID-19 a administração da medicação em estudo deverá ser suspensa até que a COVID-19 esteja curada.

5. CONCLUSÃO

Esta fase de retoma da “normal” atividade assistencial na DII deve ser lenta, muito bem organizada e estruturada a vários níveis: na Consulta, no Hospital de Dia, no Internamento, nos Procedimentos endoscópicos, nos Ensaio Clínicos e na Investigação. Atingir a total “normalidade” assistencial dependerá muito da nossa capacidade organizativa, das “sequelas” que o pico pandémico infligiu aos nossos Hospitais e às nossas Unidades de DII, variáveis ao longo do país, mas também de fatores externos aos Serviços de Gastrenterologia e suas Unidades de DII, como a incidência cumulativa da infeção pelo vírus SARS-CoV-2 na nossa cidade, no nosso concelho, no nosso País e no Mundo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;**395**:507–13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- 2 Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;**323**:1061–9. doi:10.1001/jama.2020.1585
- 3 Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;**5**:536–44. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
- 4 Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-lambotte Y, *et al.* SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents* 2020;**Available**. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.10.6006
- 5 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* Published Online First: 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 6 Chan JFW, Yuan S, Kok KH, *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**:514–23. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- 7 Wang Y, Wang Y, Chen Y, *et al.* Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020;**92**:568–76. doi:10.1002/jmv.25748
- 8 WHO. Coronavirus disease COVID-2019 - 127 report. *WHO Rep* Published Online First: 2020. doi:20200526-covid19-sitrep-127
- 9 Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;**382**:727–33. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- 10 Su S, Wong G, Shi W, *et al.* Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;**24**:490–502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
- 11 van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;**382**:1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
- 12 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;**382**:929–36. doi:10.1056/NEJMoa2001191
- 13 Xiao Fei , Tang Meiwen , Zheng Xiaobin , Liu Ye, Li Xiaofeng SH. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;**May**;**158**:1831–1833.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055
- 14 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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**:271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
- 15 Zou X, Chen K, Zou J, *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;**14**:185–92. doi:10.1007/s11684-020-0754-0
- 16 Pan L, Mu M, Yang P, *et al.* Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China. *Am J Gastroenterol* 2020;**115**:766–73. doi:10.14309/ajg.0000000000000620
- 17 Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, *et al.* Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020;**2**. doi:10.1002/path.5471
- 18 Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, *et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;**9**. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653

- 19 Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;**11**. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
- 20 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* Published Online First: 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- 21 Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;**395**:1569–78. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
- 22 Cao B, Wang Y, Wen D, *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med* 2020;**382**:1787–99. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- 23 Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J *et al.* No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):384. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006. *Med Mal Infect* 2020;**50**:384. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006
- 24 Ye Q, Wang B MJ. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect* 2020;**80**:607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
- 25 Shen C, Wang Z, Zhao F, *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;**323**:1582–9. doi:10.1001/jama.2020.4783
- 26 Chen WH, Strych U, Hotez PJ, *et al.* The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Reports* 2020;:1–4. doi:10.1007/s40475-020-00201-6
- 27 Gu J, Han B WJ. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020;**158**:1518-1519. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054
- 28 Xu Y, Li X, Zhu B, *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020;**26**:502–5. doi:10.1038/s41591-020-0817-4
- 29 Repici A, Maselli R, Colombo M, *et al.* Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc* 2020;**[published]**:30245–5. doi:10.1016/j.gie.2020.03.019
- 30 Wang W, Xu Y, Gao R, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;:3–4. doi:10.1001/jama.2020.3786
- 31 Cheung KS, Hung IF, Chan PP *et al.* Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;**S0016-5085**.
- 32 Smyk W, Janik MK, Portincasa P, *et al.* COVID-19: focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Invest* 2020;**[published]**. doi:10.1111/eci.13276
- 33 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;**581**. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
- 34 Higgins PDR, Ng S, Danese S RK. The Risk of SARS-CoV-2 in Immunosuppressed IBD Patients. *J Crohns Colitis* 2020;**360**:Epub 2020 Apr 16. doi:10.1093/crocol/otaa026
- 35 Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF KM. SECURE-IBD Database Public Data Update. covidibd.org. Accessed on 05/12/2020. 2020.<https://covidibd.org/current-data/>
- 36 Bezzio C, Saibeni S, Variola A, *et al.* Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy : an IG-IBD study. *Gut* 2020;:1–5. doi:10.1136/gutjnl-2020-321411
- 37 Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, *et al.* Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018;**155**:337–346.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.012
- 38 Zhang S, Li L, Shen A, *et al.* Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clin Drug Investig* Published Online First: 2020.

- doi:10.1007/s40261-020-00917-3
- 39 Richard P, Griffin I, Catherine T, *et al.* Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;**395** **Februa**.
- 40 Wang Y, Parker CE, Feagan BG, *et al.* Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**2016**. doi:10.1002/14651858.CD000544.pub4
- 41 Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, *et al.* Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry. *Gastroenterology* 2020;[published]. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.032
- 42 Magro F, Dias CC, Morato M. Aminosalicylates and COVID-19: Facts or Coincidences? *Gastroenterology* 2020.
- 43 Torres J, Bonovas S, Doherty G, *et al.* ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis* 2020;**14**:4–22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180
- 44 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis* 2017;**11**:769–84. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009
- 45 Jamilloux Y, Henry T, Belot A *et al.* Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020;**102567**. doi:10.1016/j.autrev.2020.102567
- 46 Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;**3**:1525–31. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
- 47 Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F *et al.* Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**197**:757–67. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC LK - http://huji-primo.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/972HUJI/972HUJI_SP?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=15354970&id=doi:10.1164%2Frcm.201706-1172OC&atitle=Corticosteroid+therapy+for+critically+ill+patients+with+middle+east+respiratory+syndrome&stitle=Am.+J.+Respir.+Crit.+Care+Med.&title=American+Journal+of+Respiratory+and+Critical+Care+Medicine&volume=197&issue=6&spage=757&epage=767&aualast=Arabi&aufirst=Yaseen+M.&auint=Y.M.&aufull=Arabi+Y.M.&code n=AJCME&isbn=&pages=75
- 48 Ni YN, Chen G, Sun J, *et al.* The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;**23**:1–9. doi:10.1186/s13054-019-2395-8
- 49 Tinsley A, Navabi S, Williams ED, *et al.* Increased Risk of Influenza and Influenza-Related Complications among 140,480 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;**25**:369–76. doi:10.1093/ibd/izy243
- 50 Long MD, Martin C, Sandler RS, *et al.* Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;**108**:240–8. doi:10.1038/ajg.2012.406
- 51 Dorrington AM, Selinger CP, Parkes GC, *et al.* The Historical Role and Contemporary Use of Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis* Published Online First: 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa053
- 52 Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, *et al.* A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut* 2020;**69**. doi:10.1136/gutjnl-2020-321183
- 53 Rubin DT, Abreu MT, Rai V, *et al.* Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology* Published Online First: 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.002
- 54 Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, *et al.* British Society of Gastroenterology guidance

- for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2020;:1–7. doi:10.1136/gutjnl-2020-321244
- 55 Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, *et al.* Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015. doi:10.1002/14651858.CD000296.pub4
- 56 Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, *et al.* Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD007698; PMID: 20927762]. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD00769:CD007698. doi:10.1002/14651858.CD007698.pub3.www.cochranelibrary.com
- 57 Neurath M. Thiopurines in IBD: What is their mechanism of action? *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:435–6.
- 58 Huber SR, van Beek J, de Jonge J, *et al.* T cell responses to viral infections - opportunities for peptide vaccination. *Front Immunol* 2014;5:1–12. doi:10.3389/fimmu.2014.00171
- 59 Seksik P, Cosnes J, Sokol H, *et al.* Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1106–13. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03973.x
- 60 Cheng KW, Cheng SC, Chen WY, *et al.* Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Antiviral Res* 2015;115:9–16. doi:10.1016/j.antiviral.2014.12.011
- 61 van Dieren JM, Kuipers EJ, Samsom JN, Nieuwenhuis EE van der WC. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:311–27. doi:10.1097/01.MIB.0000209787.19952.5
- 62 Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, *et al.* Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2018;8:15. doi:10.3390/jcm8010015
- 63 Conway R, Low C, Coughlan RJ, *et al.* Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: Systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;350. doi:10.1136/bmj.h1269
- 64 Levin AD, Wildenberg ME van den BG. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:989–97. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw053
- 65 Long MD, Martin C, Sandler RS, *et al.* Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:240–8. doi:10.1038/ajg.2012.406
- 66 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, *et al.* Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621–30. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.002
- 67 Shah ED, Farida JP, Siegel CA, *et al.* Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:570–7. doi:10.1097/MIB.0000000000001049
- 68 Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, *et al.* Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:69–81.e3. doi:10.1016/j.cgh.2019.02.044
- 69 Abraham E, Wunderink R, Silverman H, *et al.* Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody to Human Tumor Necrosis Factor α in Patients With Sepsis Syndrome: A Randomized, Controlled, Double-blind, Multicenter Clinical Trial. *JAMA J Am Med Assoc* 1995;273:934–41. doi:10.1001/jama.1995.03520360048038

- 70 Greathouse KC HM. Critical Illness-Induced Immune Suppression: Current State of the Science. *Am J Crit Care* 2016;**25**:85–92. doi:10.4037/ajcc2016432
- 71 Lv S, Han M, Yi R, *et al.* Anti-TNF- α therapy for patients with sepsis: A systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;**68**:520–8. doi:10.1111/ijcp.12382
- 72 Lipworth B, Chan R, Lipworth S, *et al.* Weathering the Cytokine Storm in Susceptible Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection. *Allergy Clin Immunol Pr* 2020;**S2213-2198**:30365–2 [published online ahead of print, 2020 Apr. doi:10.1016/j.jaip.2020.04.014
- 73 Remuzzi A, Remuzzi G, Zoccai GB. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? Authoritarianism and the threat of infectious diseases. *Lancet* 2020;**7**:1716. doi:10.23736/S0026-4725.20.05250-0. Immunosuppression
- 74 Mehta P, McAuley DF, Brown M, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;**395**:1033–4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- 75 Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* 2007;**20**:660–94. doi:10.1128/CMR.00023-07
- 76 Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, *et al.* Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: Prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012;**61**:229–34. doi:10.1136/gutjnl-2011-300755
- 77 Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohn's Colitis* 2016;**10**:1437–44. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw092
- 78 Soler D, Chapman T, Yang LL, *et al.* The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;**330**:864–75. doi:10.1124/jpet.109.153973
- 79 Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;**46**:3–15. doi:10.1111/apt.14075
- 80 Moćko P, Kawalec P, Pilec A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2017;**37**:25–37. doi:10.1007/s40261-016-0459-y
- 81 Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, *et al.* The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2016;**66**:839–51. doi:10.1136/gutjnl-2015-311079
- 82 Feagan BG, Bhayat F, Khalid M, *et al.* Respiratory tract infections in patients with inflammatory bowel disease: Safety analyses from vedolizumab clinical trials. *J Crohn's Colitis* 2018;**12**:905–19. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy047
- 83 Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, *et al.* Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs* 2011;**3**:535–45. doi:10.4161/mabs.3.6.17815
- 84 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, *et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;**375**:1946–60. doi:10.1056/NEJMoa1602773
- 85 Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al.* IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2020;**14**:23–32. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz110
- 86 Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, *et al.* Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatology* 2015;**151**:961–9. doi:10.1001/jamadermatol.2015.0718
- 87 Sandborn WJ, Su C, Sands BE, *et al.* Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;**376**:1723–36. doi:10.1056/NEJMoa1606910

- 88 Boor PPC, de Ruiter PE, Asmawidjaja PS, *et al.* JAK-inhibitor tofacitinib suppresses interferon alfa production by plasmacytoid dendritic cells and inhibits arthrogenic and antiviral effects of interferon alfa. *Transl Res* 2017;**188**:67–79. doi:10.1016/j.trsl.2016.11.006
- 89 Stebbing J, Phelan A, Griffin I, *et al.* COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020;**20**:400–2. doi:10.1016/S1473-3099(20)30132-8
- 90 Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, *et al.* Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018;**24**:2258–65. doi:10.1093/ibd/izy131
- 91 JCurtis Jeffrey R, Xie Fenglong , Yun Huifeng Bernatsky Sasha WKL. Real-World Comparative Risks of Herpes Virus Infections in Tofacitinib and Biologic-Treated Rheumatoid Arthritis Patients. *Ann Rheum Dis* 2016 Oct; *75*(10) 1843–1847 doi:10.1136/annrheumdis-2016-209131 2016;**75**:1843–1847. doi:10.1136/annrheumdis
- 92 Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, *et al.* Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;**66**:2924–37. doi:10.1002/art.38779
- 93 Bernstein M, Chhibba T, Walker J, *et al.* Preferences for Care for Active Symptoms of IBD in a Population Based Sample. *J Can Assoc Gastroenterol* 2018;**1**:10–1. doi:10.1093/jcag/gwy008.007
- 94 Wu Y, Guo C, Tang L, *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;**5**:434–5. doi:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
- 95 Vavricka SR, Tutuian R, Imhof A, *et al.* Air suctioning during colon biopsy forceps removal reduces bacterial air contamination in the endoscopy suite. *Endoscopy* 2010;**42**:736–41. doi:10.1055/s-0030-1255615

ANEXO 1 – COVID HD

IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE

NOME _____

PU _____ PROFISSÃO ATUAL _____

Teve algum dos seguintes sintomas na última semana	NÃO	SIM
Febre		
Tosse		
Expectoração		
Dor de garganta		
Perda do cheiro ou paladar		
Dor no toráx		
Dificuldade em respirar		
Dores musculares generalizadas		
Fraqueza fora do habitual		
Diarreia fora do habitual		
Dor abdominal fora do habitual		
Teve contacto com algum doente COVID positivo ou suspeito nos últimos 15 dias		
Vive numa instituição		
Fez viagens recentes no país ou estrangeiro (regiões com aumento dos casos)		

A resposta positiva algum dos itens deve ser discutida com o médico, para orientação nomeadamente realização de teste rápido SARS CoV2.

Em caso de resposta negativa a todos os itens o doente pode aceder à unidade

Data ___/___/___

Nome do responsável pela realização do inquérito/ n° de identificação institucional