

NORMA

NÚMERO: 005/2022
DATA: 28/05/2022
ATUALIZAÇÃO: 04/01/2023

ASSUNTO: **Terapêutica Farmacológica para a COVID-19**
PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, SARS-CoV-2, Medicamentos, Antivirais, Anticorpos
PARA: Serviço Nacional de Saúde
ALGORITMO: https://uphillhealth.com/uphill/pathways/covid19_therapeutics
CONTACTOS: normas@dgs.min-saude.pt

Sumário de Atualização:

- Critérios de Elegibilidade para a terapêutica;
- Opções farmacológicas para a terapêutica da doença ligeira a moderada;
- Recomendações para a conciliação da terapêutica com a medicação crónica.

A **elevada cobertura vacinal** alcançada contribuiu para a redução dos casos de doença grave, hospitalização e morte por COVID-19. Nos últimos anos, a vacinação contra a COVID-19 permitiu modular significativamente o risco conferido por doenças crónicas no início da pandemia.

O desenvolvimento de várias opções terapêuticas aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento para as diferentes fases da COVID-19, justifica a implementação de medidas que assegurem o acesso, a segurança e o seu uso judicioso pelos doentes com maior benefício para cada medicamento, em cada fase e estágio de gravidade da doença, permitindo assim reduzir a evolução para doença grave, hospitalização e morte.

Nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte Norma:

NORMA

1. A prescrição da terapêutica antiviral para a COVID-19 depende da fase da infeção, da gravidade clínica e do risco de progressão para insuficiência respiratória e morte, devendo cada opção ser priorizada para quem mais dela beneficia, de acordo com as características individuais, como a **idade**, a **imunidade** e as condições que conferem risco de progressão para doença grave ou morte.
2. As pessoas com sintomas respiratórios agudos devem ser avaliadas nos cuidados de saúde adequados à sua gravidade clínica, nos termos da Norma 013/2022 da Direção-Geral da Saúde,
3. Durante a avaliação clínica presencial, nos cuidados de saúde primários ou numa unidade hospitalar (em internamento ou regime de ambulatório), perante o cumprimento dos critérios de elegibilidade para terapêutica antiviral, nos termos do ponto 4 da presente Norma, deve ser confirmado o diagnóstico de COVID-19 através de teste rápido de antigénio de uso profissional (TRAg) antes da prescrição da terapêutica.

Terapêutica antiviral da COVID-19 ligeira a moderada

4. As pessoas com doença ligeira a moderada, nos termos da Norma 013/2022 da DGS, sem necessidade de oxigenoterapia *de novo*ⁱ, são elegíveis para terapêutica antiviral caso se encontrem nos primeiros 5 diasⁱⁱ desde o início de sintomas e apresentem uma das seguintes situações:
 - a. **Imunodepressão grave**, independentemente do estado vacinal (Quadro 1) ou,
 - b. **Condição de risco para doença grave** (Quadro 2), sem infeção nem vacinação contra a COVID-19 nos 6 meses precedentes.

Quadro 1. Condições de Imunodepressão grave com indicação para terapêutica antiviral para a COVID-19, independentemente do estado vacinal contra a COVID-19 ou de infeção recente.

- **Transplante** pulmonar ou cardíaco, independentemente do tempo de transplante;
- Transplante alogénico de células progenitoras hematopoieticas há menos de 1 ano ou doença de enxerto vs hospedeiro;
- Realização de terapêutica de indução ou de rejeição para transplante há menos de 6 meses;
- Realização de terapêuticas associadas a **depleção linfocitária** (esplenectomia ou terapêutica com anti-CD20, anti-CD52, leflunomida), cladribina, inibidores da calcineurina, anti-metabolitos (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato); prednisolona em dose cumulativa > 10 mg/dia durante, pelo menos, três meses; ou prednisolona > 20 mg/dia durante, pelo menos, duas semanas;
- Realização de **inibidores da tirosina quinase Bruton** ou terapia com **CAR-T** há menos de 6 meses;
- Realização de **quimioterapia ou radioterapia** para neoplasia há menos de 6 meses;
- Infeção por **VIH sem tratamento** e com contagem de linfócitos TCD4⁺ < 200 cél./mm³;
- Síndromes de **imunodeficiência primária** grave.

Quadro 2. Condições de risco para COVID-19 grave nas pessoas que não tiveram infeção por SARS-CoV-2 nem realizaram vacinação contra a COVID-19 nos 6 meses precedentes.

- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Doença pulmonar crónicaⁱⁱⁱ;
- Insuficiência cardíaca crónica;
- Insuficiência renal crónica;
- Cirrose hepática;
- Diabetes *mellitus*;
- Obesidade com IMC ≥ 35 kg/m²;
- Síndrome de *Down*;
- Doença Falciforme;

5. A seleção da opção terapêutica antiviral depende de uma decisão clínica individualizada, tendo em consideração a idade, o peso corporal e a existência de medicação crónica. Para este efeito, o Anexo I reúne as recomendações a ter em consideração na prescrição de terapêuticas antivirais para a COVID-19.

ⁱ Nos doentes sob oxigenoterapia de longa duração, considerar incrementos até 2 L/minuto ao débito habitual;

ⁱⁱ Os antiviricos orais devem ser administrados o mais precocemente possível. O tratamento com Remdesivir deve ser iniciado dentro de 7 dias após o aparecimento de sintomas. Em casos selecionados de imunossupressão grave, a utilização de anticorpos monoclonais pode ser equacionada após o 5º dia de sintomas, conforme avaliação clínica.

ⁱⁱⁱ Doença pulmonar obstrutiva crónica, fibrose pulmonar, bronquiectasias, fibrose quística, entre outras com afeção das vias respiratórias terminais ou parênquima pulmonar.

6. As terapêuticas antivirais disponíveis para o tratamento da COVID-19 ligeira-a-moderada sãoⁱ:
 - a. Primeira linha: **Nirmatrelvir / Ritonavir** (Paxlovid®) administração via oral durante 5 dias;
 - b. Segunda linha (perante contra-indicação ou elevado risco de interação com Nirmatrelvir/Ritonavir):
 - i. **Remdesivir** (Veklury®): administração via intravenosa durante 3 diasⁱⁱ;
 - ii. **Molnupiravir** (Lagevrio®): administração via oral, durante 5 dias.
7. Em casos selecionados de doentes com imunodepressão grave e com contra-indicação para Nirmatrelvir/Ritonavir (ou com elevado risco de interação medicamentosa com os antivirais mencionados no ponto 6 da presente Norma), de acordo com decisão clínica individualizada do benefício/risco, pode ser considerada a administração de anticorpos monoclonais que se encontrem disponíveis e apresentem atividade neutralizante para a(s) variante(s) predominante(s) em circulaçãoⁱⁱⁱ.
8. O tratamento com antivirais deve ser continuado durante a duração preconizada, mesmo nas situações em que se verificar progressão para doença grave.
9. A prescrição de antivirais orais para realização em ambulatório deve ser realizada na aplicação Prescrição Eletrónica Médica (PEM), sendo que a prescrição para doentes internados deve ser efetuada através dos circuitos de prescrição interna das unidades hospitalares.
10. No caso de indisponibilidade da prescrição nas aplicações mencionadas no ponto 9, a prescrição de antivirais orais deve ser realizada em receita manual, nos termos da legislação em vigor, associada ao preenchimento do formulário constante do Anexo I da presente Norma, a ser enviado para os Serviços Farmacêuticos designados pelas Administrações Regionais de Saúde.
11. Após a prescrição, os doentes devem ter acesso efetivo ao medicamento antiviral prescrito no prazo máximo de **12 horas**. Para este efeito, as Administrações Regionais de Saúde e as unidades hospitalares:
 - a. Disponibilizam aos doentes e profissionais de saúde a informação sobre os locais para a dispensa dos medicamentos, segundo o princípio de proximidade ao doente;
 - b. Implementam o circuito de armazenamento, preparação e dispensa dos medicamentos indicados de acordo com as características das respetivas instituições e dispersão geográfica de cada local e região, em articulação com o INFARMED, I.P.;
 - c. Informam o INFARMED, I.P., das necessidades, nos termos do Anexo II da presente Norma, bem como do seu *stock* disponível, em coordenação com as unidades hospitalares da sua região.
12. A administração de Remdesivir (assim como de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, quando disponíveis), aos doentes em regime de ambulatório, deve decorrer em contexto hospitalar, num local supervisionado por médico e enfermeiro com formação e treino em suporte avançado de vida, devendo estar disponível o equipamento e material de emergência, nos termos da Orientação 008/2011 da DGS. A sua prescrição deve ser efetuada através do circuito de prescrição interna das unidades hospitalares.

ⁱ As informações aqui constantes não dispensam a consulta do RCM, particularmente no que respeita aos ajustes posológicos, advertências e precauções especiais de utilização em populações especiais, às contra-indicações e interações medicamentosas.

ⁱⁱ Na COVID-19 sem necessidade de oxigenoterapia, Remdesivir pode ser administrado em adultos e crianças com um peso corporal mínimo de 40 kg.

ⁱⁱⁱ Atualmente, os estudos de neutralização revelam que nenhum dos anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 disponíveis mantém capacidade efetiva de neutralização *in vitro* das subvariantes circulantes em Portugal, não permitindo a recomendação de uma opção específica. A informação sobre as variantes de SARS-CoV-2 em circulação está disponível em <https://insaflu.insa.pt/covid19/>, e a informação sobre a disponibilidade de anticorpos monoclonais com atividade neutralizante das variantes de SARS-CoV-2 em circulação será atualizada na presente Norma sempre que indicado.

Terapêutica farmacológica da COVID-19 moderada a grave

13. Nos doentes com COVID-19 e hipoxemia confirmada (SpO_2 inferior a 90% em ar ambiente nos adultos, ou SpO_2 inferior a 92% em ar ambiente na população pediátrica) deve ser administrada **Dexametasona** (Quadro 3), ou alternativamente Metilprednisolona ou Prednisolona, durante 10 dias ou até alta clínica, e deve ser considerada a administração de **Remdesivir** durante 5 diasⁱ.
14. Nos adultos internados com COVID-19 que apresentem agravamento progressivo da hipoxemia, com necessidade crescente de oxigenoterapia ou necessidade de suporte ventilatório, apesar da corticoterapia sistémica, deve ser considerada a administração de **Tocilizumab** (Quadro 3).
15. Os doentes que realizam terapêutica combinada com Dexametasona e Tocilizumab devem ser avaliados relativamente a infeções latentes com potencial de reativação (como infeção por *Mycobacterium tuberculosis complex*) e devem realizar profilaxia para infeções oportunistas.
16. Em casos selecionados, de adultos em risco de progressão para insuficiência respiratória grave e com níveis plasmáticos do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR) iguais ou superiores a 6 ng/mL pode ser considerada a administração de **Anacinra** (Quadro 3).
17. Os doentes que apresentam deterioração clínica sob terapêutica antiviral, devem manter o tratamento na duração preconizada, sem prejuízo da adição de terapêuticas imunomoduladoras ou da instituição de medidas invasivas de suporte de órgão, nomeadamente ventilatório.

Quadro 3. Terapêuticas imunomoduladoras disponíveis para COVID-19 moderada a graveⁱⁱ.

- **Dexametasona, 6 mg**, uma vez por dia, administração intravenosa ou oral, durante 10 dias ou até alta clínica; Ajuste na população pediátrica 0.15 mg/kg/dia (máximo 6 mg), ou alternativamente, Metilprednisolona ou Prednisolona.
- **Tocilizumab (RoActemra®)**: 8 mg/kg (até máximo 800 mg), perfusão intravenosa em 60 minutos.
- **Anacinra (Kineret®)**: 100 mg uma vez por dia, durante 10 dias; administração subcutânea.

Farmacovigilância e monitorização de resistências aos antivirais

18. As suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) e a suspeita de falta de eficácia devida ao desenvolvimento de resistência antiviral recente, devem ser notificadas ao [Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do Portal RAM](#) (INFARMED, I.P.).
19. Nas situações de doentes que desenvolvem doença grave apesar da realização do tratamento completo com medicamentos antivirais no mesmo episódio de infeção, devem ser realizadas colheitas de exsudado nasofaríngeo para investigação laboratorial, em meio de transporte para vírus, sem inativadores, para a realização de isolamento viral e caracterização antigénica e genética do vírus SARS-CoV-2 detetado, pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, I.P.).

ⁱ Na COVID-19 com necessidade de oxigenoterapia no início do tratamento, Remdesivir pode ser administrado em doentes com, pelo menos, 4 semanas de idade e com peso corporal mínimo de 3 kg.

ⁱⁱ As informações aqui constantes não dispensam a consulta do RCM, particularmente no que respeita às faixas etárias em que a sua utilização é permitida, aos ajustes posológicos, advertências e precauções especiais de utilização em populações especiais, às contraindicações, interações medicamentosas e outras formas de interação.

20. Nas situações de doentes que desenvolvem nova infeção por SARS-CoV-2 nos primeiros 90 dias após tratamento com anticorpos monoclonais deve ser considerado o envio de amostra respiratória ao INSA, I.P., em meio de transporte para vírus, sem inativadores, para a realização de isolamento viral e caracterização antigénica e genética do vírus SARS-CoV-2 detetado, mantendo-se a indicação para terapêutica antiviral, caso cumpram os critérios de elegibilidade constantes na presente Norma.
21. As pessoas que realizaram terapêutica antiviral contra a COVID-19 devem manter o cumprimento de medidas não farmacológicas, bem como os pontos aplicáveis da Norma 013/2022 da DGS.
22. As pessoas que realizaram terapêutica contra a COVID-19 podem retomar o esquema de vacinação, caso ainda não tenha sido completado, de acordo com as recomendações de vacinação para pessoas recuperadas de COVID-19, nos termos da Normasda DGS.
23. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o justifique.

Graça Freitas

Diretora-Geral da Saúde



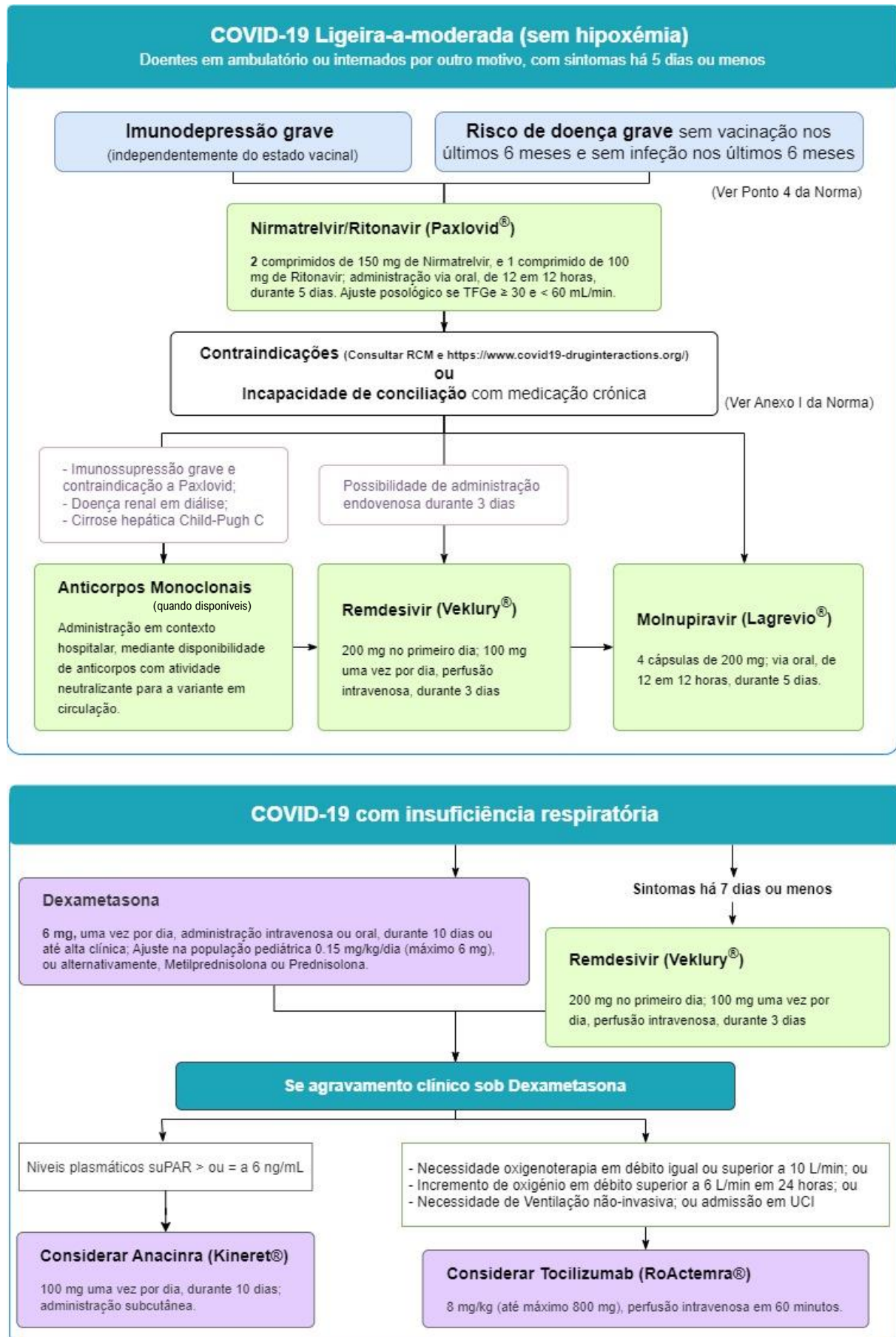
ALGORITMO CLÍNICO INTERATIVO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Parceria DGS – UpHill

Utilize o código QR para abrir o algoritmo em aplicação móvel.

https://uphillhealth.com/uphill/pathways/covid19_therapeutics

FLUXOGRAMA



ANEXO I

Procedimentos de apoio à prescrição das terapêuticas farmacológicas para a covid-19

1. Nos doentes que realizam medicação crónica, deve ser avaliado o potencial de interaçãoⁱ, com **Nirmatrelvir/Ritonavir** (Paxlovid®), de modo a adoptar estratégias de conciliação terapêutica, durante o período de tratamento e até passados 5 dias da última toma do antiviral, e que consistem em:
 1. Ajuste posológico transitório da medicação crónica; ou,
 2. Substituição transitória por uma alternativa terapêutica à medicação crónica;
2. Nas situações em que não é possível adotar uma estratégia de conciliação da medicação crónica com a terapêutica antiviral, ou cuja estratégia implique a realização de doseamentos séricos frequentes da medicação crónica, o médico deve **optar por outra linha terapêutica**, nos termos da presente Norma, registando a decisão em processo clínico.

Populações e grupos especiais

3. A utilização de antivirais orais (Nirmatrelvir/Ritonavir e Molnupiravir) está contraindicada nos doentes com **idade inferior a 18 anos**.
4. Nos doentes com **idade entre 12 e 17 anos**, os dados de eficácia de anticorpos monoclonais foram obtidos por extrapolação dos ensaios com adultos, podendo a sua administração ser considerada conforme avaliação clínica individualizada e evidência de imunodepressão grave.
5. Na COVID-19 sem necessidade de oxigenoterapia, Remdesivir pode ser administrado em crianças com um peso corporal mínimo de 40 kg. Na COVID-19 com necessidade de oxigenoterapia, Remdesivir pode ser administrado em doentes com, pelo menos, 4 semanas de idade e com peso corporal mínimo de 3 kg.
6. Os **antivirais orais** para a COVID-19 **não são recomendados durante a gravidez**.
7. Nas **mulheres em idade fértil**, recomenda-se a realização de teste de gravidez previamente à toma de antivirais orais, assim como a utilização de métodos de contraceção eficazes, complementando os métodos de contraceção hormonal com métodos de barreira, durante o período de tratamento e, pelo menos, durante 7 dias após o término da medicação antiviral oral.
8. Não existem dados sobre a utilização de anticorpos monoclonais durante a gravidez. Nas grávidas com condições de risco para COVID-19 grave ou com imunodepressão grave, a utilização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 pode ser considerada, conforme avaliação clínica pelo Médico assistente, e sob consentimento livre e esclarecido.
9. Nas mulheres em **amamentação**, recomenda-se a sua suspensão da amamentação durante o período de tratamento e até passados 7 dias da última toma de antivirais orais.
10. A terapêutica antirretroviral para a infeção por VIH-SIDA, não necessita de ser substituída ou ajustada para a realização de terapêutica com Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®).

ⁱ São medicamentos contraindicados Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) os seguintes: alfuzosina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, colquicina, rifampicina, ácido fusídico, cisaprida, lovastatina, sinvastatina, lomitapida, amiodarona, bepridilo, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, petidina, propoxifeno, ranolazina, clorzepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral e triazolam, neratinib, venetoclax, astemizol, terfenadina, lurasidona, pimizida, clozapina, quetiapina, dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina, avanafil, sildenafil, vardenafil e *Hypericum perforatum*. Consulta online disponível em <https://www.covid19-druginteractions.org/>.



FORMULÁRIO DE PRESCRIÇÃO E DISPENSA DE MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS ORAIS

(Para utilização exclusiva em caso de indisponibilidade da prescrição em plataforma informática)

Por favor, preencha apenas as zonas a sombreado.

IDENTIFICAÇÃO DO/A DOENTE

Nome: _____ Data de Nascimento ____ / ____ / ____ N.º Utente SNS: _____

DIAGNÓSTICO DE COVID-19: _____ Data de início de sintomas: ____ / ____ / ____ Data de teste: ____ / ____ / ____

MEDICAMENTO ANTIVIRAL E POSOLOGIA _____

1. Declaro sob minha honra profissional que o/a doente apresenta COVID-19 confirmada com teste de uso profissional, de gravidade ligeira a moderada, sem necessidade de oxigenoterapia *de novo*, e que cumpre apresenta uma das situações seguintes:

a. Imunossupressão grave:

- **Transplante** pulmonar ou cardíaco, independentemente do tempo de transplante;
- Transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas há menos de 1 ano ou doença de enxerto vs hospedeiro; ou transplante de outro órgão com indução ou com rejeição há menos de 6 meses;
- Realização de terapêuticas associadas a **depleção linfocitária** (esplenectomia ou terapêutica com anti-CD20, anti-CD52, leflunomida), cladribina, inibidores da calcineurina, anti-metabolitos (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato); prednisolona em dose cumulativa > 10 mg/dia durante, pelo menos, três meses; ou prednisolona > 20 mg/dia durante, pelo menos, duas semanas;
- Realização de **inibidores da tirosina quinase Bruton** ou terapia com **CAR-T** há menos de 6 meses;
- Realização de **quimioterapia ou radioterapia** para neoplasia há menos de 6 meses;
- Infecção por **VIH sem tratamento** e com contagem de linfócitos TCD4⁺ < 200 cél./mm³;
- Síndromes de **imunodeficiência primária** grave.

- b. Uma das seguintes condições de risco para COVID-19 grave e ausência de infeção documentada ou de vacinação contra a COVID-19 nos 6 meses precedentes: Doença pulmonar crónica, Insuficiência cardíaca crónica, Insuficiência renal crónica, Cirrose hepática, Diabetes *mellitus*, Síndrome de *Down*, Doença Falciforme, Idade igual ou superior a 60 anos, ou Obesidade com IMC ≥ 35 kg/m².

2. O/A doente não apresenta interações medicamentosas que contraindiquem a administração de antivirais orais para a COVID-19, nos termos da presente Norma.

3. Foi realizada a conciliação da terapêutica nos termos do Anexo I da presente Norma (se clinicamente aplicável).

Local e data de prescrição: _____, ____ / ____ / ____ Contacto _____

Nome do Médico Prescritor: _____ N.º Ordem dos Médicos _____

Assinatura _____ Vinheta _____

ANEXO II

CIRCUITO DO MEDICAMENTO – MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS ORAIS

Locais de administração e dispensa da terapêutica

1. A dispensa de medicamentos antivirais orais é realizada segundo o critério de proximidade, em locais definidos para o efeito por cada ARS, e nas unidades hospitalares, garantindo o acesso do doente ao medicamento no prazo da janela terapêutica.
2. Os Serviços Farmacêuticos das ARS em articulação com os Serviços Farmacêuticos Hospitalares de cada região devem implementar um circuito e procedimentos de receção, armazenamento, preparação (quando aplicável) e dispensa da terapêutica.
3. As ARS e as unidades hospitalares garantem a integração da dispensa dos medicamentos antivirais na Base de Dados Nacional de Prescrições (BNDP), procedendo à adaptação dos sistemas de informação existentes ou adotando sistemas para o efeito que comuniquem com os serviços centrais disponibilizados pela BNDP, tendo em conta, no caso das unidades hospitalares, o disposto no Despacho n.º 13382/2012 de 4 de outubro e na Portaria n.º 210/2018, de 27 de março.

Procedimento de gestão e monitorização da reserva estratégica de antivirais orais

4. A distribuição de Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) e de Molnupiravir (Lagevrio®) a cada ARS é coordenada pelo INFARMED, I.P., em articulação com a DGS sempre que necessário, devendo o ponto focal de cada ARS (em articulação com os Serviços Farmacêuticos das Unidades Hospitalares da sua região), comunicar periodicamente ao INFARMED, I.P., através de formulário disponibilizado pelo INFARMED, I.P. para o efeito, as seguintes informações:
 - a. Quantidade de antivirais orais em *stock*;
 - b. Estimativa do número de doentes com COVID-19 ligeira a moderada e elegibilidade para terapêutica nos termos da presente Norma.
5. As ARS são responsáveis pela gestão do *stock* de medicamentos e sua distribuição/dispensa, e informam o INFARMED, I.P., das necessidades semanais, bem como do seu *stock* disponível, em coordenação com as unidades hospitalares da sua região.
6. O INFARMED, I.P., em articulação com a DGS sempre que necessário, procede à ativação das reservas através da articulação com os Titulares de Autorizações de Introdução no Mercado (TAIM), garantindo o registo e a adequada gestão dos *stocks* e fluxos de entrada e saída, bem como locais de destino e entrega.
7. Os TAIM garantem a distribuição dos produtos requeridos, após ativação pelo INFARMED, I.P., em cumprimento com o disposto no Sistema das Boas Práticas de Distribuição por Grosso de Medicamentos de Uso Humano.
8. Os Serviços Farmacêuticos das ARS e os Serviços Farmacêuticos Hospitalares garantem o cumprimento das normas legais relativas à dispensa da medicação.
9. Nas regiões de acesso remoto, e particular dificuldade de acesso a cuidados de nível terciário, deve ser considerado um reforço do *stock* disponível de medicação de modo a garantir a facilidade no acesso à medicação e exequibilidade da sua administração em tempo útil.
10. As questões sobre a alocação dos medicamentos devem ser dirigidas ao INFARMED, I.P..

CIRCUITO DO MEDICAMENTO – ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-SARS-CoV-2

Locais de administração e dispensa da terapêutica de anticorpos monoclonais

1. A administração de anticorpos monoclonais realiza-se em contexto hospitalar. Para este efeito, as unidades hospitalares implementam os procedimentos e circuitos do medicamento por meio dos seus Serviços Farmacêuticos e em conformidade com as boas práticas, em articulação com ARS de cada região e com o INFARMED, I.P..

Procedimento de gestão e monitorização da reserva estratégica

1. A distribuição de anticorpos monoclonais a cada ARS é coordenada pelo INFARMED, I.P., em articulação com a DGS sempre que necessário
2. As ARS são responsáveis pela gestão do stock de medicamentos e sua distribuição/dispensa, e informam o INFARMED, I.P., das necessidades quinzenais, bem como do seu stock disponível, em coordenação com as unidades hospitalares da sua região.
3. O INFARMED, I.P., em articulação com a DGS sempre que necessário, procede à ativação das reservas através da articulação com os Titulares de Autorizações de Introdução no Mercado (TAIM), garantindo o registo e a adequada gestão dos stocks e fluxos de entrada e saída, bem como locais de destino e entrega.
4. Os TAIM garantem a distribuição dos produtos requeridos, após ativação pelo INFARMED, I.P., em cumprimento com o disposto no Sistema das Boas Práticas de Distribuição por Grosso de Medicamentos de Uso Humano.
5. Os Serviços Farmacêuticos das ARS e os Serviços Farmacêuticos Hospitalares garantem o cumprimento das normas legais relativas à dispensa da medicação.
6. As questões sobre a alocação dos medicamentos devem ser dirigidas ao INFARMED, I.P..

FUNDAMENTAÇÃO

Desde o início da pandemia que têm sido desenvolvido e avaliadas opções terapêuticas para a COVID-19. A par da vacinação e das medidas de prevenção, o desenvolvimento de terapêuticas seguras e eficazes para a COVID-19 constitui uma prioridade na redução da incidência de doença grave, hospitalização e na mortalidade associada a esta infeção.

Perante a disponibilidade de várias opções terapêuticas aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento para as diferentes fases da COVID-19 importa estabelecer critérios de elegibilidade conforme a fase da doença em que os doentes se encontram.

1. Critérios de elegibilidade para terapêutica antiviral na COVID-19 ligeira a moderada

Atualmente, a maioria das pessoas infetadas por SARS-CoV-2 desenvolve uma infeção autolimitada. Tal como demonstrado pelo ensaio EPIC-SR (*Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients*, NCT05011513), a utilização de medicamentos antivirais como Nirmatrelvir/Ritonavir em pessoas sem fatores de risco para doença grave não revelou redução estatisticamente significativa do risco de morte ou hospitalização por COVID-19. Assim, a terapêutica antiviral deve ser priorizada para as pessoas que permanecem vulneráveis à progressão para doença grave e morte.

a. Condição de risco elevado para COVID-19 grave na ausência de esquema vacinal atualizado ou infeção prévia há menos de 4 meses

As condições associadas a risco de evolução para COVID-19 grave foram definidas maioritariamente em estudos decorridos numa fase inicial da pandemia, que não incluíram pessoas vacinadas nem recuperadas de infeção prévia^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}. Entretanto, a vacinação demonstrou inequivocamente uma redução significativa do risco associado a estas comorbilidades^{10,11,12,13}. As análises de casos de *Breakthrough infections* confirmaram este efeito da vacinação na modulação significativa do risco das comorbilidades classicamente associadas a risco de COVID-19 grave^{14,15}.

Contudo, a efetividade da vacina diminui progressivamente ao longo do tempo desde a sua administração, reconhecendo-se um decaimento mais acelerado da imunidade nas pessoas mais vulneráveis. A proteção conferida pelas vacinas pode ser reestabelecida com a administração de uma dose de reforço^{16,17}. Assim, nas pessoas com condições de risco elevado para COVID-19 grave, a **atualização do esquema vacinal** assim como a **imunidade adquirida por infeção prévia** devem ser consideradas na estratificação do risco e, conseqüentemente, na elegibilidade para terapêutica antiviral.

b. Imunodepressão grave

Os estudos de seroconversão têm revelado uma variabilidade da efetividade da vacina contra a COVID-19 nos doentes com imunodepressão grave, particularmente nas pessoas recetoras de transplante^{18,19} e nos doentes oncológicos^{20,21,22,23}. Nestes últimos, a efetividade da vacina foi menor nos casos em que o tratamento antineoplásico tinha ocorrido há menos de 6 meses, ou com fármacos com potencial imunossupressor (como quimioterapia, corticoterapia em doses elevadas ou agentes depletos de linfócitos como anticorpos monoclonais anti-CD20)²⁴. Assim, as condições associadas a **imunossupressão grave** ganham particular relevância enquanto fatores de risco para doença grave, independentemente do estado vacinal ou do desenvolvimento de infeção prévia por SARS-CoV-2²⁵.

2. Seleção da terapêutica antiviral na doença ligeira a moderada

Atualmente estão disponíveis várias opções terapêuticas que revelaram benefício em doentes com COVID-19 ligeira a moderada em risco de progressão da doença. Em Portugal, as terapêuticas disponíveis para os

doentes com COVID-19 ligeira a moderada são medicamentos antivirais orais, como Nirmatrelvir/Ritonavir e Molnupiravir, e os anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2.

a. Nirmatrelvir/Ritonavir

O Nirmatrelvir é um inibidor da protease viral M^{pro}, ou 3C-*like* protease – uma enzima específica do vírus SARS-CoV-2, responsável pela clivagem de polipéptidos essenciais à sua replicação^{26,27}. No ensaio clínico EPIC-HR – que apenas incluiu doentes não-vacinados, com COVID-19 ligeira a moderada mas elevado risco de progressão para doença grave – a administração de Nirmatrelvir/Ritonavir nos primeiros 5 dias de sintomas reduziu significativamente o risco relativo de internamento ou morte, em comparação com placebo. Apesar da maioria dos doentes no estudo ter infeção por variantes ancestrais à Ómicron, o fármaco mantém a sua atividade preservada perante as novas variantes^{28,29,30}.

O EPIC-HR apenas incluiu doentes não-vacinados e demonstrou uma redução do risco maior em doentes sem infeção prévia por SARS-CoV-2 (reforçando o maior benefício da sua utilização em doentes sem imunidade preexistente). Porém, mais recentemente, estudos retrospectivos com mais de 100.000 participantes revelaram que o Nirmatrelvir/Ritonavir mantém eficácia na redução de risco de COVID-19 grave em doentes vacinados, particularmente em doentes com comorbilidades de risco ou com idades acima dos 65 anos^{31,31,32}.

A biodisponibilidade oral do Nirmatrelvir facilita a sua utilização em doentes em ambulatório, porém, a sua rápida metabolização pelo citocromo P450 (CYP3A4) motivou a sua associação ao Ritonavir (inibidor deste citocromo) para garantir uma estabilidade dos níveis séricos em intervalos terapêuticos. Todavia, as potenciais interações medicamentosas com o Ritonavir devem motivar uma revisão da medicação crónica no momento da sua prescrição.

b. Molnupiravir

Ainda em avaliação pela EMA, o Molnupiravir é um pró-fármaco oral da β-D-N4-hidroxicidina (NHC), um ribonucleosídeo utilizado por RNA-polimerases dependentes de RNA viral e que introduz mutações letais para os vírus RNA^{33,34}. No ensaio clínico MOVE-OUT – que incluiu adultos não vacinados, com COVID-19 ligeira a moderada mas elevado risco de progressão para doença grave – a administração de Molnupiravir nos primeiros 5 dias de sintomas contribuiu para uma redução do risco relativo de internamento ou morte em comparação ao placebo. No entanto, após análises interinas, a atualização dos resultados revelou uma menor redução do risco de hospitalização ou morte (de 9,7% no grupo placebo para 6,8% no grupo de intervenção). A sua biodisponibilidade oral favorece a utilização em doentes em ambulatório, não apresentando relevantes interações com outros medicamentos, em termos da sua metabolização e eliminação. Na análise de segurança do ensaio MOVE-OUT não se registaram diferenças significativas entre grupos de intervenção e placebo, em termos de eventos adversos.

Apesar de não se verificar risco de genotoxicidade do hospedeiro, de acordo com os dados disponíveis quando utilizado durante 5 dias, tratando-se de um agente ribonucleosídeo com potencial mutagénico, não se recomenda a utilização de Molnupiravir em grávidas ou mulheres em idade fértil sem métodos anticoncecionais eficazes³⁵.

c. Anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2

Os anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 neutralizam a proteína da espícula, que interage com a enzima de conversão de angiotensina 2 (receptor-alvo). Esta especificidade para um alvo essencial à entrada na célula do hospedeiro numa fase precoce da infeção viral, fundamenta a sua utilização em diferentes contextos, como a profilaxia pré-exposicional.

Em ensaios clínicos incluindo doentes com COVID-19 ligeira a moderada e em risco para desenvolver doença grave, vários anticorpos monoclonais como Bamlanivimab/Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab e Sotrovimab demonstraram reduções dos riscos relativos de hospitalização ou morte entre 70% e 85%, quando comparados com placebo^{36,37,38}. Mais recentemente, a utilização de Tixagevimab/Cilgavimab para o tratamento de adultos com COVID-19 sem necessidade de oxigenoterapia demonstrou uma redução da evolução para doença grave e morte, quando comparada com placebo. Não tendo interações medicamentosas relevantes, os efeitos adversos mais frequentes consistem em reações associadas à infusão e reações de hipersensibilidade, pelo que a sua administração intravenosa deve ocorrer apenas em estabelecimentos de saúde, sob monitorização e vigilância clínica. Estes medicamentos estão assim reservados, como segunda-linha terapêutica da doença ligeira a moderada em imunodeprimidos graves com contraindicação para antiviral oral de primeira linha.

A especificidade de muitos dos anticorpos monoclonais aos domínios de ligação ao receptor (RBD) faz com que a sua efetividade dependa da variante do SARS-CoV-2 em circulação. O aparecimento de novas subvariantes de SARS-CoV-2, com novas mutações dos genes codificadores da proteína S, tem colocado desafios adicionais à utilização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, inefetivando rapidamente a sua capacidade de neutralização. Este aspeto impõe um uso judicioso dos anticorpos monoclonais, bem como uma atualização mais frequente da viabilidade de cada anticorpo na neutralização específica da variante predominante em circulação, conforme a evolução epidemiológica local.

A seleção da terapêutica antiviral adequada a cada doente deve assentar nos pressupostos de: a) maior eficácia demonstrada nos ensaios clínicos; b) perfil de segurança mais favorável e menor risco possível de complicações; e c) facilidade no acesso à medicação e exequibilidade da sua administração em tempo útil.

O benefício da terapêutica antiviral na prevenção de doença grave ou morte por COVID-19 decorre da sua administração numa fase precoce da infeção. Nesse sentido, a utilização destas terapêuticas depende da administração em tempo útil e não deve ser condicionada ao local onde decorre o diagnóstico, podendo ser prescritas em ambulatório (Cuidados de Saúde Primários, episódio de urgência hospitalar ou locais de prescrição hospitalar para ambulatório, como consulta externa ou hospital de dia), mas também em regime de internamento hospitalar (por exemplo em doentes que adquirem COVID-19 ligeira a moderada sem necessidade de oxigenoterapia e apresentam fatores de risco para doença grave, nos termos da presente Norma.

3. Seleção da terapêutica farmacológica para a COVID-19 moderada a grave

a. Remdesivir

Este pró-fármaco do nucleótido de adenosina que suspende a ARN-polimerase viral, foi o primeiro fármaco antiviral aprovado para o tratamento da COVID-19 pela Agência Europeia do Medicamento. No ensaio clínico ACTT-1 a administração de Remdesivir em doentes internados com COVID-19 resultou numa recuperação clínica mais rápida, tendo a redução da mortalidade obtido significado estatístico no subgrupo de doentes sob oxigenoterapia e sem necessidade de dispositivos de alto fluxo ou suporte ventilatório invasivo³⁹. A maioria das metanálises veio corroborar este benefício clínico neste grupo (de doentes com COVID-19 grave hipoxemiante, sem dispositivos de alto fluxo ou ventilação mecânica), traduzido por recuperação mais rápida e menor progressão para suporte ventilatório^{40,41,42,43}.

No ensaio PINE-TREE, em doentes sem hipoxemia mas com fatores de risco para doença grave, a administração endovenosa de Remdesivir durante três dias revelou benefício na redução do risco para doença grave. A sua administração pode ser assim considerada nos doentes que desenvolvam doença ligeira e que apresentem fatores de risco para doença grave e contra-indicação a Nirmatrelvir/Ritonavir, antes da prescrição de Molnupiravir⁴⁴.

Relativamente ao seu perfil de segurança, Remdesivir não é recomendado durante a gravidez e amamentação mas apresenta um perfil favorável na população pediátrica. O efeito adverso mais frequentemente relatado é o aumento das transaminases, pelo que se recomenda uma avaliação destas enzimas e da função hepática antes e durante a terapêutica.

b. Dexametasona

A utilização de corticosteroides no tratamento da COVID-19 tem revelado resultados consistentes de eficácia, particularmente nas formas de apresentação grave, pelo seu efeito imunomodulador na resposta inflamatória^{45,46}. No estudo RECOVERY, a administração de 6 mg/dia de dexametasona até 10 dias, em doentes internados por COVID-19, permitiu uma redução da mortalidade global em 17% e da mortalidade no grupo de doentes sob ventilação invasiva ou ECMO em 36%, comparativamente ao *standard of care*. Estes resultados, reforçados por metanálises posteriores, fundamentam a utilização de dexametasona no tratamento da COVID-19 grave em indivíduos com 12 ou mais anos de idade e com peso ≥ 40 kg, hospitalizados e com necessidade de oxigenoterapia ou de suporte ventilatório⁴⁷. Este efeito imunomodulação pode ser ainda potenciado, nos doentes em progressão rápida para insuficiência respiratória grave, com a utilização combinada de inibidores da interleucina-6 (como Tocilizumab). Porém, na doença ligeira e sem necessidade de oxigenoterapia, a utilização de Dexametasona não demonstrou benefícios inequívocos na recuperação clínica e na redução da mortalidade, mas antes uma tendência para maior número de efeitos adversos e complicações, não estando por isso recomendada nestes doentes⁴⁸.

Apesar do seu perfil de segurança, as complicações metabólicas e infecciosas associadas justificam uma duração máxima de tratamento de dez dias ou até à melhoria clínica, se ocorrer antes. Perante a indisponibilidade de utilização de dexametasona, particularmente na população pediátrica, poderá ser utilizada metilprednisolona em dose equivalente, apesar do benefício com outros corticosteroides não ter sido uniformemente objetivado^{37,49}.

c. Tocilizumab

Este anticorpo monoclonal recombinante humanizado da subclasse IgG1, específico para os recetores da interleucina-6 (IL-6), inibe a sinalização mediada por esta citocina pro-inflamatória, e a ativação de linfócitos, monócitos, fibroblastos, bem como a síntese hepática de proteínas de fase aguda. No RECOVERY, nos doentes internados por COVID-19 e com progressão rápida da insuficiência respiratória e dos parâmetros inflamatórios (proteína C reativa $\geq 7,5$ mg/dL), a administração de tocilizumab combinada com corticosteroides reduziu a necessidade de suporte ventilatório invasivo e a mortalidade⁵⁰. No REMAP-CAP a sua administração nas primeiras horas de instituição de suporte ventilatório revelou maior benefício em termos de mortalidade aos 28 dias⁵¹.

O efeito adverso mais frequente de Tocilizumab – a elevação das transaminases – trata-se de um efeito dose-dependente que deve ser considerado quando a sua utilização sucede a de Remdesivir. A inibição da IL-6 deve motivar especial atenção ao risco de neutropenia, trombocitopenia e de infeções secundárias, particularmente quando administrado com dexametasona. Perante a necessidade de administração conjunta de Tocilizumab e Dexametasona recomenda-se a exclusão de infeções latentes e atenção a sobreinfeções bacterianas, fúngicas e parasitárias.

d. Anacinra

A libertação precoce de IL-1 α pelas células epiteliais pulmonares infetadas com vírus SARS-CoV-2 e a estimulação da produção de IL-1 β pelos macrófagos alveolares têm sido associadas à progressão para COVID-19 grave, sugerindo a utilização de inibidores da IL-1, como Anacinra, no arsenal terapêutico da COVID-19 moderada a grave. No estudo aleatorizado SAVE-MORE, a administração subcutânea de Anacinra durante 10 dias em doentes adultos com pneumonia hipoxemiante e em progressão da insuficiência respiratória (86,4% dos quais sob dexametasona), demonstrou uma redução da mortalidade e uma melhoria significativa do estado clínico aos 28 dias, comparativamente ao *standard of care*. Uma vez que a seleção dos doentes para tratamento com Anacinra se baseou na determinação da concentração plasmática do *recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel* (suPAR), com um *cut-off* mínimo de 6 ng/mL, recomendamos a adopção deste critério (determinado por metodologia laboratorial validada), para a sua prescrição⁵².

A utilização de Anacinra em doentes internados com COVID-19 ligeira a moderada não revelou benefício clínico. Nos doentes com COVID-19 crítica sob suporte ventilatório invasivo ou ECMO, a eficácia de Anacinra não se encontra estabelecida, não se recomendando assim a sua utilização nestes grupos de doentes⁵³.

O perfil de segurança global em doentes com COVID-19 tratados com Anacinra é semelhante ao dos doentes com Artrite reumatoide sob a mesma terapêutica. Contudo, atendendo ao pleiotropismo da IL-1, fundamental na mediação de muitas respostas celulares, a utilização de Anacinra impõe precauções em doentes com neutropenia ou sob outros Imunomoduladores, particularmente antagonistas do TNF- α .

GRUPO DE ELABORAÇÃO DA NORMA

Grupo de Peritos Conjunto DGS-INFARMED, IP da versão anterior: Carlos Lima Alves, Filipe Froes, João Gonçalves, João Furtado (Coordenação), Joana Cunha, José Gonçalo Marques, Margarida Tavares, Marta Couto, Nuno Janeiro, Válder Fonseca.

Foram auscultadas as seguintes instituições INFARMED, IP, ACSS, IP, INSA, IP, SPMS, EPE, Administrações Regionais de Saúde, Autoridades de Saúde Regionais.

Grupo de Peritos da presente atualização: Diana Costa, Diogo Bento, Fernando Maltez, Filipe Froes, Joana Vaz Cunha, João Gonçalves, João Furtado, José Gonçalo Marques, Marta Couto, Nuno Janeiro, Nuno Pereira.

REFERÊNCIAS

- ¹ Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, *et al.* Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS medicine* 17, e1003321 (2020).
- ² De Giorgi F, Fabbian S, Greco, *et al.* Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV-2 infection by comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24,10258-10266 (2020).
- ³ Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69, 759 (2020).
- ⁴ Garg S, Kim L, Whitaker M, *et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69 (2020).
- ⁵ Lighter J, Phillips M, Hochman S, *et al.* Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* 71, 896 (2020).
- ⁶ Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323, 2052 (2020).
- ⁷ Docherty AB, Harrison EM, Green CA, *et al.* Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 369, 1985 (2020).
- ⁸ Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, *et al.* Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* 3, e2029058 (2020).
- ⁹ Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430 (2020).
- ¹⁰ Baden LR, El Sahly HM, Essink B, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 384, 403-416 (2021).
- ¹¹ Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383, 2603-2615 (2020).
- ¹² Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv* 2021.02.10.21251247 (2021).
- ¹³ Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, *et al.* Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 384, 2187-2201 (2021).
- ¹⁴ Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, *et al.* Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* 374 (2021).
- ¹⁵ Castilla J, Guevara M, Miqueleiz A, *et al.* The Working Group For The Study Of Covid-In Navarra. Risk Factors of Infection, Hospitalization and Death from SARS-CoV-2: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Med* 13, 10, 2608 (2021).
- ¹⁶ Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, *et al.* Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. *medRxiv* 2021.07.08.21259776 (2021).
- ¹⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment - Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update. 15 December 2021.
- ¹⁸ Ali NM, Alnazari N, Mehta SA, *et al.* Development of COVID-19 Infection in Transplant Recipients After SARS-CoV-2 Vaccination. *Transplantation* 105, 104-106 (2021).
- ¹⁹ Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, *et al.* Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Elvesier* 39, 1081-1090 (2021).
- ²⁰ Terpos E, Zagouri F, Liontos M, *et al.* Low titers of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies after first vaccination dose in cancer patients receiving checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol* 31, 14, 86 (2021).
- ²¹ Palich R, Veyri M, Marot S, *et al.* Weak immunogenicity after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in treated cancer patients. *Ann. Oncol* 32, 1051-1053 (2021).
- ²² Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, *et al.* Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 22, 765-778 (2021).
- ²³ Iacono D, Cerbone L, Palombi L, Serological response to COVID-19 vaccination in patients with cancer older than 80 years. *J Geriatr Oncol* 12, 1253-1255 (2021).
- ²⁴ Addeo A, Shah PK, Bordry N, *et al.* Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA Vaccines in Patients with Cancer. *Cancer Cell* 39, 1091-1098 (2021).

- ²⁵ Galmiche S, Luong Nguyen LB, Tartour E, *et al.* Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 28, 163-177 (2022).
- ²⁶ Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, *et al.* An oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 374, 1586-1593 (2021).
- ²⁷ Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, *et al.* An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *J Med Chem* 59, 6595-6628 (2016).
- ²⁸ Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, *et al.* Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 386, 305-315 (2022).
- ²⁹ Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, *et al.* Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 omicron variant. *N Engl J Med* 386, 995-998 (2022).
- ³⁰ Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, *et al.* Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. *Clin Infect Dis*, ciac443 (2022).
- ³¹ Arbel R, Sagy YW, Hoshen M, *et al.* Oral nirmatrelvir and severe Covid-19 outcomes during the Omicron surge. *Research Square* (2022). Acessível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1705061/v1>
- ³² Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, *et al.* Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system. Preprint. *medRxiv*, 2022.06.14.22276393 (2022).
- ³³ Zhou S, Hill CS, Sarkar S, *et al.* Beta-d-N4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *J Infect Dis* 224, 415-419 (2021).
- ³⁴ Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, *et al.* Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 28, 740-746 (2021).
- ³⁵ Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, *et al.* Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 386, 509-520 (2022).
- ³⁶ Dougan M, Nirula A, Azizad M, *et al.* Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med* 385, 1382-1392 (2021)
- ³⁷ Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, *et al.* REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 385, 23 (2021).
- ³⁸ Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, *et al.* Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 385, 1941-1950 (2021).
- ³⁹ Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 383, 1813 (2020).
- ⁴⁰ WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 384, 497 (2021).
- ⁴¹ Ansems K, Grundeis F, Dahms K, *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 8, CD014962 (2021).
- ⁴² Kaka AS, MacDonald R, Linskens EJ, *et al.* Major Update 2: Remdesivir for Adults With COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med* 21-4784 (2022).
- ⁴³ Olender SA, Perez KK, Go AS, *et al.* Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clin Infect Dis* 73, 11, 4166 (2022).
- ⁴⁴ WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet* (2022). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0).
- ⁴⁵ Sterne JAC, Murthy S, *et al.* WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 324, 1330 (2020).
- ⁴⁶ Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, *et al.* Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 8, CD014963 (2021).
- ⁴⁷ Horby P, Lim WS, *et al.* RECOVERY Collaborative Group, Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384, 693 (2021).
- ⁴⁸ World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance. Acessível em <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (2020).

⁴⁹ Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, *et al.* Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324, 1317 (2020).

⁵⁰ RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397, 1637 (2021).

⁵¹ Gordon AC, Mouncey PR, *et al.* REMAP-CAP Investigators, Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384, 1491 (2021).

⁵² Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, *et al.* Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nature Med* 27, 1752 (2021).

⁵³ CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 9, 295 (2021).