

NORMA

NÚMERO: 005/2022
DATA: 28/05/2022

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

A Campanha de Vacinação contra a COVID-19, estabelecida pela Norma 002/2021 da DGS, ao abrigo da Portaria n.º 298-B/2020; de 23 de dezembro, contribuiu para a obtenção de ganhos em saúde através da redução dos casos de doença grave, hospitalização e morte por COVID-19.

Desde o início da pandemia que têm sido encetados esforços para o desenvolvimento de novas terapêuticas para a COVID-19. Os medicamentos entretanto desenvolvidos permitem completar uma estratégia de resposta à COVID-19 assente na prevenção da doença grave, hospitalização e morte por COVID-19, sem constituírem uma alternativa à vacinação contra a COVID-19. A ainda escassa evidência científica relativamente a estes medicamentos justifica um acompanhamento e adaptação permanente das recomendações sobre terapêutica para a COVID-19.

Considerando a evolução da situação epidemiológica, a elevada cobertura vacinal contra a COVID-19 alcançada em Portugal e a disponibilidade atualmente limitada destes medicamentos, impõe-se a implementação de boas práticas que assegurem a equidade no acesso a estas terapêuticas, e a adequação e segurança da prestação de cuidados de saúde, identificando os doentes com maior benefício para cada opção terapêutica disponível, em cada fase e estágio de gravidade da doença.

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

1. A presente Norma aplica-se às pessoas com **COVID-19 sintomática**, nos termos da Norma 004/2020 da DGS, sendo classificada em:
 - a. Doença ligeira, caracterizada por sintomas ligeiros sem evidência de pneumonia ou hipoxemia;
 - b. Doença moderada, definida pela presença de pneumonia mas com SpO₂ igual ou superior a 90% em ar ambiente, e sem instabilidade hemodinâmica;
 - c. Doença grave, definida por pneumonia com dificuldade respiratória (SpO₂ inferior a 90% em ar ambiente), ou com instabilidade hemodinâmica;
 - d. Doença crítica, definida pela presença de síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) ou de choque séptico.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA COVID-19 LIGEIRA-A-MODERADA

Critérios de Elegibilidade

2. A terapêutica antiviral para a COVID-19 deve ser priorizada para quem mais dela beneficia, atenta a situação epidemiológica e as características individuais, nomeadamente a idade, a imunidade e o risco clínico de progressão para doença grave, hospitalização ou morte.
3. Numa primeira fase, **são elegíveis para terapêutica antiviral as pessoas que reúnam cumulativamente os seguintes critérios** (Fluxograma 1):
 - a. COVID-19 confirmada laboratorialmente, nos termos da Norma 020/2020 da DGS; e,
 - b. Doença ligeira-a-moderada, nos termos da Norma 004/2020 da DGS, sem necessidade de oxigenoterapiaⁱ; e,
 - c. Encontrar-se nos primeiros 5 diasⁱⁱ desde o início de sintomas; e,
 - d. Uma das seguintes situações:
 - i. Idade igual ou superior a 12 anos e uma das condições de imunodepressão grave (Quadro 1, alínea i), (1A)ⁱⁱⁱ; ou,
 - ii. Idade igual ou superior a 18 anos e uma das condições de risco elevado na ausência de esquema vacinal primário completo (Quadro 1, alínea ii), (1B);

Quadro 1. Condições prioritárias para terapêutica antiviral para COVID-19 ligeira-a-moderada.

i. Imunodepressão grave (independentemente do estado vacinal)
<ul style="list-style-type: none">- Transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas há menos de 1 ano ou doença de enxerto vs hospedeiro;- Transplante de órgão sólido pulmonar; ou transplante de outro órgão com tratamento de indução há menos de 6 meses ou com rejeição há menos de 3 meses;- Realização de terapêuticas associadas a depleção linfocitária (esplenectomia ou terapêutica com alemtuzumab, leflunomida, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab), cladribina, inibidores da calcineurina, anti-metabolitos (terapêutica com ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato) ou dose elevada de corticosteroides (prednisolona dose cumulativa >10mg/dia durante, pelo menos, três meses ou prednisolona >20mg/dia durante, pelo menos, duas semanas ou equivalente);- Realização de inibidores da tirosina quinase Bruton, terapia com células CAR-T, ou quimioterapia para neoplasia há menos de 6 meses;- Infecção por VIH-SIDA sem tratamento e com contagem de linfócitos TCD4⁺ < 200 cél/mm³;- Síndromes de imunodeficiência primária grave sob terapêutica substitutiva de imunoglobulinas.
ii. Condições de risco elevado em doentes sem esquema vacinal primário completo:

ⁱ Nos doentes sob oxigenoterapia de longa duração, considerar a ausência de incremento do débito em contexto de COVID-19;

ⁱⁱ Conforme avaliação clínica individualizada e consideração do risco-benefício, em casos selecionados de imunossupressão grave e critérios de elegibilidade para anticorpos monoclonais, poderá ser considerada terapêutica até ao 7º dia de sintomas.

ⁱⁱⁱ Os dados de eficácia da administração de **Sotrovimab** em doentes com idades entre 12 e 17 anos foram obtidos por extrapolação dos ensaios com participantes adultos, pelo que o grau de recomendação para esta faixa etária é 2B, podendo ser considerados elegíveis para terapêutica, conforme avaliação clínica individualizada e apresentação das condições mencionadas no Quadro 1.

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

4. O benefício da terapêutica antiviral em pessoas com esquema vacinal contra a COVID-19 primário completo nos termos da Norma 002/2021 da DGS, ou pessoas imunocompetentes com infeção por SARS-CoV-2 nos últimos 180 dias não está demonstrado, pelo que estas pessoas não são elegíveis, nesta fase (1B).

Encaminhamento dos Doentes Elegíveis para Terapêutica em Ambulatório

5. Os doentes com suspeita ou confirmação de infeção por SARS-CoV-2 e critérios de elegibilidade para terapêutica antiviral definidos na presente Norma devem ser avaliados presencialmente por médico.
6. Nos termos da Norma 004/2020 da DGS, os doentes com COVID-19 ligeira-a-moderada, e:
 - a. **Imunodepressão grave** (alínea i., do quadro 1) são avaliados em contexto **hospitalar**: no Serviço de Urgência Hospitalar ou, pelas Equipas Médicas que os acompanham, em caso de contacto direto entre o doente e a Equipa.
 - b. **Condições de risco elevado para doença grave** (definidas na alínea ii., do quadro 1) e **sem esquema de vacinação primário completo** são avaliados em contexto de **cuidados de saúde primários**, cabendo às Administrações Regionais de Saúde a definição dos locais de avaliação destes doentes
7. Os doentes com suspeita de infeção por SARS-CoV-2 e critérios de elegibilidade para terapêutica antiviral definidos na presente Norma realizam um **teste laboratorial para SARS-CoV-2**, nos termos da Norma 019/2020 da DGS, **prioritário**, de forma a garantir o início atempado da terapêutica antiviral.

Avaliação dos Doentes Elegíveis, Seleção e Prescrição do Medicamento Adequado

8. A avaliação médica inclui:
 - a. A confirmação dos critérios de elegibilidade (nos termos do ponto 3 da presente Norma), e registo em processo clínico;
 - b. A seleção do medicamento mais adequado para cada doente, tendo em conta as comorbilidades e a medicação crónica (Anexo I), e registo em processo clínico;

ⁱ Doença pulmonar obstrutiva crónica, Fibrose pulmonar, Bronquiectasias, Fibrose Quística, entre outras doenças com afeção das vias respiratórias terminais ou parênquima pulmonar.

- c. A informação, ao doente, sobre o medicamento, vigilância de sinais e sintomas de alarme, potenciais reações adversas e efeitos secundários;
 - d. A informação, ao doente, sobre o local para dispensa e/ou referenciação para administração da terapêutica, nos termos dos pontos 14 e 16 da presente Norma;
 - e. O consentimento do representante legal para doentes com incapacidade para decidir e autorizar, de forma consciente e informada, sobre o seu estado de saúde.
9. As **opções terapêuticas antivirais disponíveis para o tratamento da COVID-19 ligeira-a-moderada**, sem necessidade de oxigenoterapia são (Fluxograma 1):
- a. **1.ª Linha: Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)**, (1B);
 - b. **2.ª Linha:**
 - i. **Anticorpos monoclonais** anti-SARS-CoV-2 para doentes imunossuprimidos graves com contra-indicação absoluta para Nirmatrelvir/Ritonavir; e doentes sem esquema vacinal primário completo e com doença renal crónica em hemodiálise ou cirrose hepática em estágio *Child-Pugh*, nos termos do ponto 10 da presente Norma, (1B);
 - ii. **Molnupiravir (Lagevrio®)** para os restantes doentes, (1C);
 - c. **3.ª Linha: Molnupiravir (Lagevrio®)** para os doentes imunodeprimidos graves com contra-indicação para Nirmatrelvir/Ritonavir e sem possibilidade de realização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, nos termos do ponto 10 da presente Norma, (1C).
10. A elegibilidade e referenciação dos doentes para **terapêutica com anticorpos monoclonais** anti-SARS-CoV-2, assim como a seleção da opção terapêutica, dependem da decisão clínica individualizada do risco/benefício e da disponibilidade de anticorpos com atividade neutralizante para a(s) variante(s) predominante(s) em circulação em Portugal. A informação sobre a evolução epidemiológica das variantes de SARS-CoV-2 em circulação está disponível em <https://insaflu.insa.pt/covid19/>, e da informação sobre a atividade neutralizante das opções terapêuticas disponíveis para cada variante em (<https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>).
11. Os esquemas posológicos recomendados para cada opção terapêutica disponível são (Quadro 2):

Quadro 2. Posologias recomendadas para as opções terapêuticas disponíveis para COVID-19 ligeira-a-moderadaⁱ.

Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®)

Nirmatrelvir, 2 comprimidos de 150 mg, e Ritonavir, 1 comprimido de 100 mg, de 12 em 12 horas, durante 5 dias; para adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com doença ligeira-a-moderada, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar, e com factores de risco para doença grave (nos termos do quadro 1 do ponto 3 da presente Norma).

ⁱ As informações aqui constantes não dispensam a consulta dos RCM disponíveis na página do INFARMED, IP: <https://www.infarmed.pt/>

Molnupiravir (Lagevrio®)

Molnupiravir, 4 cápsulas de 200 mg, de 12 em 12 horas, durante 5 dias; para adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com doença ligeira-a-moderada, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar, e com factores de risco para doença grave (nos termos do quadro 1 do ponto 3 da presente Norma e nas condições do ponto 9 da presente Norma).

Sotrovimab (Xevudy®)ⁱ

Sotrovimab 500 mg, administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos, sob monitorização contínua de sinais vitais por 60 minutos; para adultos e adolescentes (com 12 a 18 anos de idade e pesando, pelo menos, 40 kg), com doença ligeira-a-moderada sem necessidade de oxigenoterapia suplementar, e com factores de risco para doença grave (nas condições mencionadas no ponto 9 da presente Norma).

12. O **tratamento com antivirais orais deve ser mantido por 5 dias**, mesmo nas situações em que se verificar progressão para doença grave e/ou necessidade de internamento hospitalar (2B).
13. A **prescrição** das terapêuticas antivirais deve ser realizada da seguinte forma:
 - a. Os medicamentos antivirais orais são prescritos a nível comunitário (nos locais definidos pelas ARS para o efeito) e a nível hospitalar;
 - b. Os anticorpos monoclonais apenas são prescritos a nível hospitalar;
 - c. A prescrição de medicamentos antivirais orais em ambulatório é efetuada na plataforma de Prescrição Eletrónica Médica (PEM);
 - d. Em caso de impossibilidade da prescrição em plataforma PEM, o receituário e o formulário constante do Anexo I da presente Norma, devem ser emitidos em formato materializado e assinados pelo médico prescriptor.
14. Os doentes com indicação para terapêutica antiviral devem ser registados na plataforma Trace-COVID-19, ou o seu estado atualizado, para vigilância e seguimento clínico remotos (Estado vigilância: vigilância sobreativa), de acordo com o protocolo definido para o efeito na Norma 004/2020 da DGS.

Dispensa dos Antivirais Orais e Administração de Anticorpos Monoclonais

15. As Unidades Hospitalares e as ARS implementam o circuito de armazenamento, preparação e dispensa dos medicamentos antivirais indicados na presente Norma, de acordo com as características das respetivas instituições e dispersão geográfica de cada local e região, em articulação com o INFARMED, I.P. (Anexo II), e de acordo com as responsabilidades e competências respetivas (Anexo III).
16. A dispensa de **Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)** e **Molnupiravir (Lagevrio®)** realiza-se, conforme especificado no Anexo II da presente Norma:

ⁱ Os procedimentos para aquisição deste anticorpo monoclonal encontram-se em curso.

- a. Ao nível dos Cuidados de Saúde Primários, nos locais definidos pelas ARS para o efeito, preferencialmente no ACES correspondente ao local de prescrição, numa lógica de proximidade; e,
 - b. A nível hospitalar, através dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares,
17. A prescrição e administração de **anticorpos monoclonais** anti-SARS-CoV-2 decorrem apenas em contexto hospitalar, sendo que a administração decorre preferencialmente em Hospital de Dia, em 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.
18. A administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 decorre sob monitorização contínua de sinais vitais, devendo ser interrompida em caso de ocorrência de sintomas ou sinais de alarme compatíveis com reação associada à perfusão (1A).
19. Após término da administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, os doentes devem permanecer em vigilância, sob monitorização contínua de sinais vitais durante, pelo menos, 60 minutos (1A).

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ESPECÍFICA DA COVID-19 EM INTERNAMENTO

20. A prescrição da terapêutica farmacológica específica para a COVID-19 depende da fase da infeção e da gravidade clínica da doença, conforme o risco de progressão para insuficiência respiratória e de morte (Fluxograma 2) (1A).
21. As opções terapêuticas específicas disponíveis para utilização em internamento hospitalar são (Quadro 3):

Quadro 3. Opções terapêuticas disponíveis para COVID-19 em internamento hospitalarⁱ.

Medicamentos Antivirais
<ul style="list-style-type: none">• Nirmatrelvir 300 mg + Ritonavir 100 mg, per os, de 12 em 12 horas, durante 5 dias; para adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com doença ligeira-a-moderada, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar, e com factores de risco para doença grave nos termos do quadro 1 do ponto 3 da presente Norma.• Molnupiravir (Lagevrio®)ⁱⁱ 800 mg (4 cápsulas de 200 mg, per os) de 12 em 12 horas, durante 5 dias; para adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com doença ligeira-a-moderada, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar, e com factores de risco para

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, interações medicamentosas e outras formas de interação, e ainda à abordagem dos efeitos indesejáveis e reações adversas.

ⁱⁱ Apesar da utilização de Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), Molnupiravir (Lagevrio®) e dos anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 decorrer preferencialmente em regime de ambulatório, em casos selecionados, a sua administração pode ser considerada durante o internamento hospitalar, nos termos do ponto 23 da presente Norma.

doença grave, nos termos do quadro 1 do ponto 3 da presente Norma e nas condições do ponto 9 da presente Norma).

- **Remdesivir (Veklury®), 200 mg (dose de carga) no primeiro dia, seguida de 100 mg uma vez por dia, administradas por perfusão intravenosa durante 5 dias para adultos e adolescentes** (com 12 a 18 anos de idade e pesando, pelo menos, 40 kg) com pneumonia hipoxemianteⁱ (ponto 24 da Norma); ou durante 3 dias para adultos e adolescentes com doença ligeira a moderada, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar e com fatores de risco para doença grave (ponto 23 da Norma)ⁱ.

Anticorpos Monoclonais anti-SARS-CoV-2ⁱⁱ

- **Sotrovimab (Xevudy®), 500 mg durante 30 a 60 minutos, via endovenosa**, sob monitorização contínua de sinais vitais por 60 minutos; para adultos e adolescentes (com 12 a 18 anos de idade e pesando, pelo menos, 40 kg), com doença ligeira-a-moderada sem necessidade de oxigenoterapia suplementar, e com factores de risco para doença grave (nas condições mencionadas no ponto 9 da presente Norma).

Imunomoduladores

- **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 de 6 mg), ou alternativamente, Metilprednisolona ou Prednisolona.
- **Tocilizumab (RoActemra®). 8mg/kg (até um máximo de 800 mg), por perfusão intravenosa durante 60 minutos**, sob monitorização contínua de sinais vitais; para adultos com pneumonia hipoxemiante em agravamento clínico sob corticoterapia sistémica (nos termos do ponto 26 da presente Norma).
- **Anacinra (Kineret®), 100 mg administrados via subcutânea, uma vez por dia, durante 10 dias**; para adultos com pneumonia hipoxemiante em agravamento clínico sob corticoterapia sistémica e em risco de insuficiência respiratória grave (nos termos do ponto 28 da presente Norma).

Doentes sem necessidade de Oxigenoterapia

22. Os doentes internados por outros motivos, que desenvolvem COVID-19 ligeira a moderada, sem necessidade de oxigenoterapia, são avaliados quanto à elegibilidade para terapêutica antiviral nos primeiros 5 dias de sintomas, caso apresentem **fatores de risco** para doença grave, nos termos do ponto 3 da presente Norma (Quadro 1).

23. A seleção da terapêutica antiviral segue o procedimento recomendado para os doentes elegíveis para terapêutica antiviral em ambulatório, nos termos do ponto 9 da presente Norma (1A).

ⁱ A administração de Remdesivir em doentes com COVID-19 grave, e com idade inferior a 12 anos e/ou peso corporal entre 3,5 e 40 Kg, não está aprovada, pelo que a sua utilização só pode ser considerada a título compassivo, ao abrigo do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 31 de agosto.

ⁱⁱ Os procedimentos para aquisição deste anticorpo monoclonal encontram-se em curso.

24. Adicionalmente, perante a disponibilidade logística para a realização de terapêutica endovenosa, nestes doentes **pode ser considerada a opção de Remdesivir durante 3 dias**, nas situações de impossibilidade de realização de Nirmatrelvir/Ritonavir, ou anticorpos monoclonais, no caso de imunodeprimidos graves (1B).

Doentes com necessidade de Oxigenoterapia

25. Nos doentes internados com COVID-19 e hipoxemia confirmadaⁱ, deve ser administrada **Dexametasona** (ou alternativamente Metilprednisolona ou Prednisolona, sobretudo em idade pediátrica) (1A), e pode ser considerada a administração de **Remdesivir** (2A).
26. Nos doentes adultos internados com **COVID-19 há menos de 5 dias** e que apresentem **agravamento clínico** apesar da corticoterapia sistémica, prescrita nos termos do ponto anterior, pode ser considerada a administração concomitante de **Tocilizumab**, perante o cumprimento cumulativo dos seguintes critérios, (2B):
- Agravamento dos parâmetros de inflamação sistémica (com Proteína C Reativa igual ou superior a 7,5 mg/dL, ou 75 mg/L); e,
 - Agravamento da hipoxemia, evidenciado por:
 - Necessidade de oxigenoterapia em débito igual ou superior a 10 L/minuto; ou,
 - Aumento do débito de oxigenoterapia em mais de 6 L/minuto em 24 horas.
27. Os doentes adultos internados por COVID-19 que realizam terapêutica combinada com Dexametasona e Tocilizumab, devem ser avaliados relativamente a infeções latentes com potencial de reativação e devem realizar profilaxia para infeções oportunistas.
28. Em casos selecionados, de doentes adultos com necessidade de oxigénio suplementar em risco de progressão para insuficiência respiratória grave, com níveis plasmáticos do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR) iguais ou superiores a 6 ng/mL (medidos através de metodologias validadas), pode ser considerada a realização de Anacinra (2B).

Doentes com COVID-19 com necessidade de Oxigenoterapia por alto fluxo por cânula nasal, ou por sistemas de administração por PEEP/CPAP com válvula de resistência calibrada, ou sistemas VNI

29. Os doentes internados que apresentem insuficiência respiratória com necessidade de Oxigenoterapia por Alto Fluxo por cânula nasal, ou por sistemas de administração por PEEP/CPAP com válvula de resistência calibrada (ou sistemas de ventilação não-invasiva), devem iniciar terapêutica com **Dexametasona**, (1A), devendo ser considerada a adição de **Tocilizumab** à corticoterapia sistémica nos doentes adultos (2B).

ⁱ SpO₂ inferior a 90% em ar ambiente nos adultos, ou SpO₂ inferior a 92% em ar ambiente na população pediátrica.

Doentes com COVID-19 com necessidade de Suporte ventilatório invasivo / Ventilação mecânica ou ECMO

30. Os doentes internados com evolução para falência respiratória com necessidade de suporte ventilatório invasivo ou de suporte de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), devem iniciar terapêutica com **Dexametasona** nas primeiras 24 horas de instituição do suporte ventilatório (1A).
31. Nos doentes admitidos há menos de 48 horas em UCI e que se encontrem internados há menos de 96 horas por COVID-19 com necessidade de suporte ventilatório invasivo ou de suporte de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), pode ser considerada a terapêutica com **Tocilizumab**, em adição à corticoterapia sistémica nos doentes adultos (2B).
32. Os doentes que, no momento da instituição de suporte ventilatório invasivo ou de suporte de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), se encontrem sob terapêutica antiviral, devem continuar o tratamento cumprindo os dias preconizados, sem prejuízo da adição de corticoterapia sistémica.

FARMACOVIGILÂNCIA E MONITORIZAÇÃO DE RESISTÊNCIAS AOS ANTIVIRAIS

33. 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.).
34. Nos doentes que desenvolvem doença grave apesar da realização do tratamento completo com medicamentos antivirais nos termos da presente Norma, no mesmo episódio de infeção, deve ser considerada a realização de 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.).
35. Nos 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.
36. 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 004/2020, Norma 015/2020 e Norma 019/2020 da DGS.

37. 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, nos termos da Norma 002/2021 da DGS.
38. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o justifique.



Graça Freitas
Diretora-Geral da Saúde



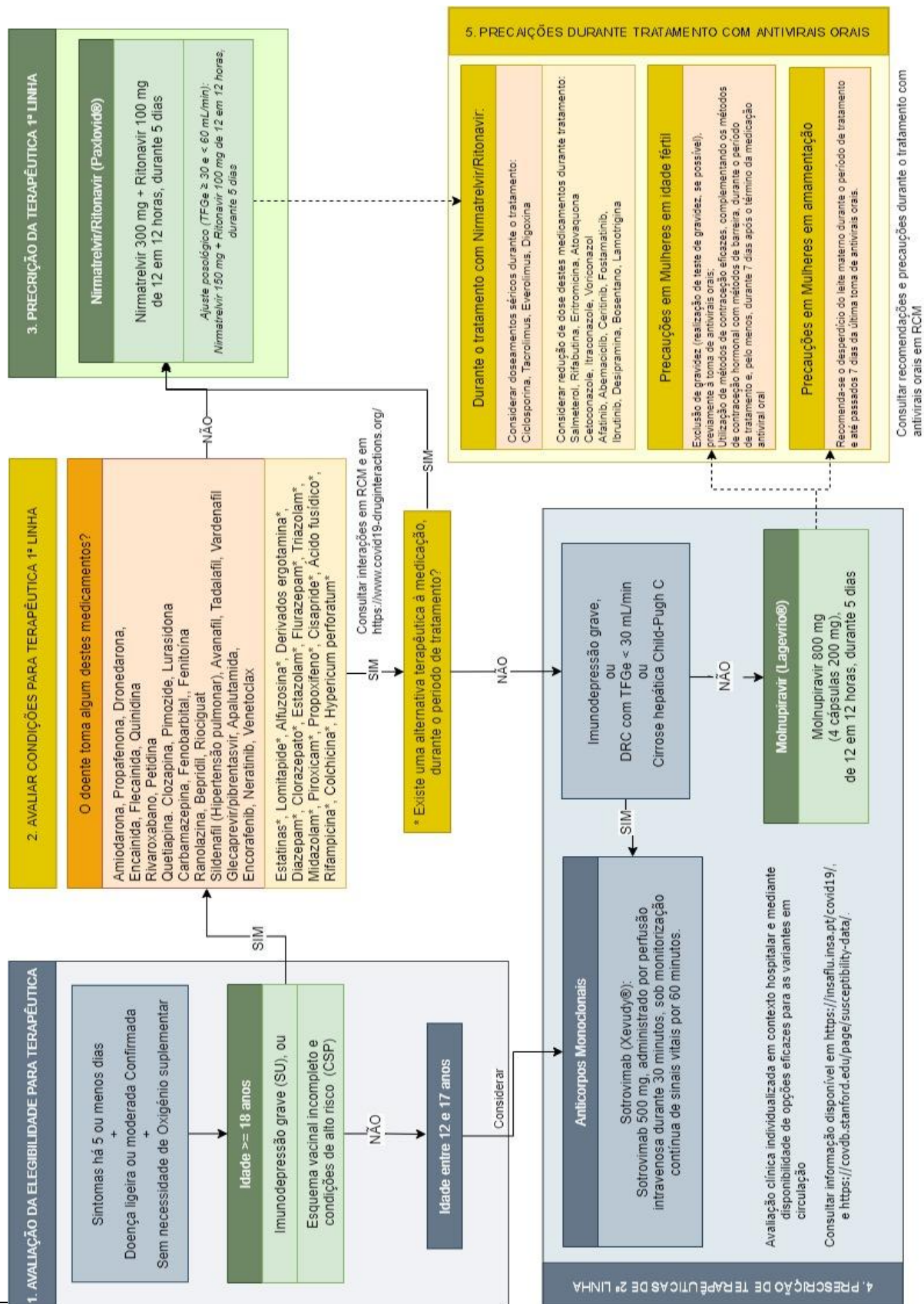
ALGORITMO CLÍNICO INTERATIVO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

Parceria DGS – UpHill

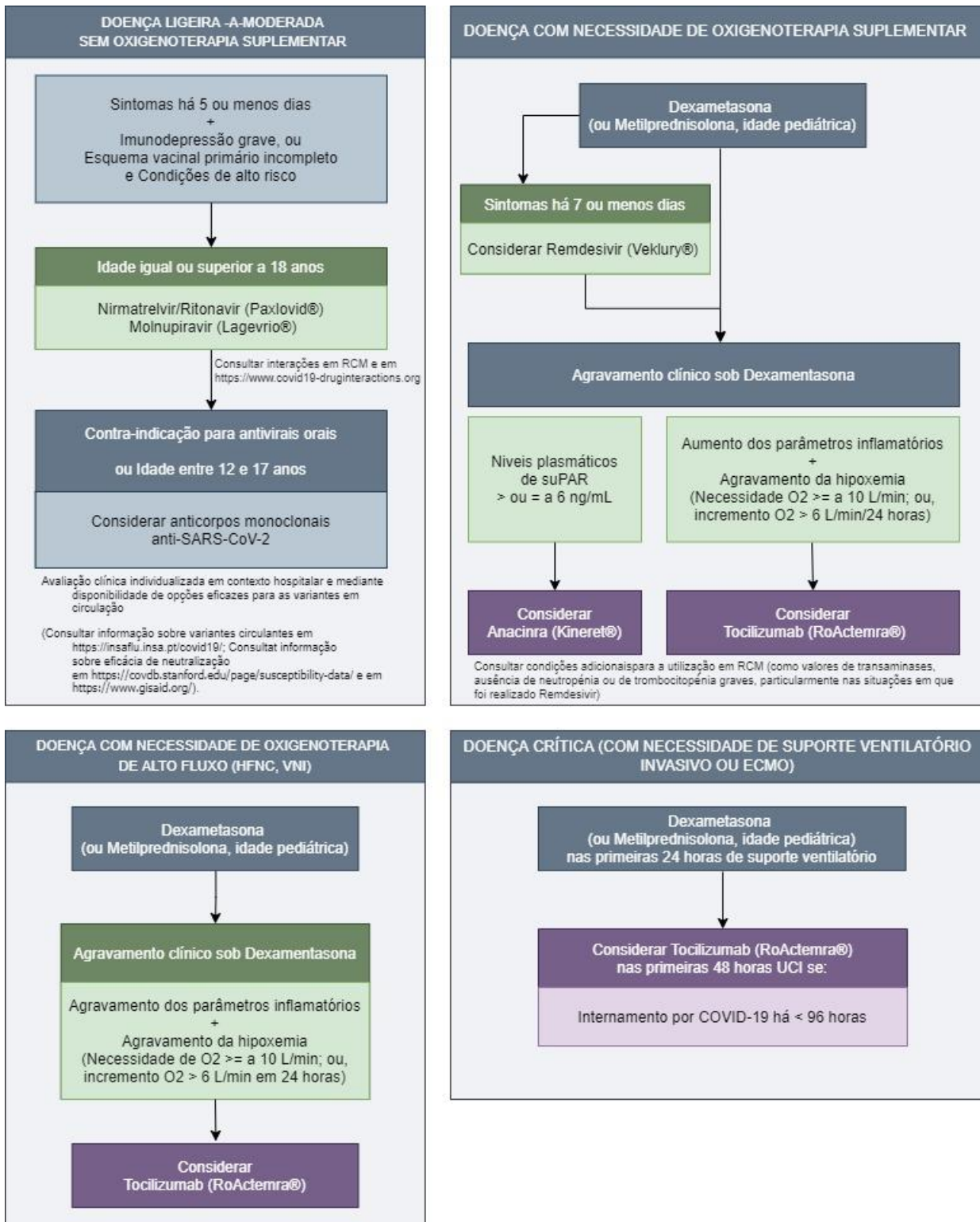
https://uphillhealth.com/uphill/pathways/covid19_therapeutics

FLUXOGRAMA 1: Terapêutica farmacológica para COVID-19 ligeira-a-moderadaⁱ



ⁱ Os procedimentos para aquisição para o anticorpo monoclonal Sotrovimab encontram-se curso.

FLUXOGRAMA 2: Terapêutica farmacológica específica para a COVID-19 em internamento



NOTAS:

A utilização de Anacinra e de Tocilizumab apenas pode ser considerada em doentes com idade igual ou superior a 18 anos. A utilização de Remdesivir e de anticorpos monoclonais pode ser considerada em doentes a partir dos 12 anos de idade e com um peso mínimo de 40 quilogramas; sendo que para doentes e com idade inferior a 12 anos e/ou peso corporal entre 3,5 e 40 Kg, não está aprovada, pelo que a sua utilização só pode ser considerada a título compassivo, ao abrigo do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 31 de agosto.

ANEXO I

PROCEDIMENTOS DE APOIO À PRESCRIÇÃO DOS MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS ORAIS

Conciliação das terapêuticas antivirais orais com a medicação crónica

1. As estratégias para a conciliação da medicação crónica com os medicamentos antivirais orais disponíveis para o tratamento da COVID-19 ligeira-a-moderada sem necessidade de oxigenoterapia, particularmente Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), podem diferir dependendo da magnitude e risco de interação medicamentosa. A par da necessária vigilância de potenciais reações adversas, podem ser adoptadas as seguintes estratégias (Fluxograma 1):
 - a. Ajuste posológico transitório da medicação crónica;
 - b. Substituição transitória por uma alternativa terapêutica à medicação crónica.
2. A utilização de **Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) não é recomendada** em simultâneo com os seguintes medicamentos (Quadro 4):

Quadro 4. Medicamentos cuja utilização concomitante com Nirmatrelvir/Ritonavir não é recomendadaⁱ.

Amiodarona	Glecaprevir/pibrentasvir	Alfuzosina*
Propafenona	Carbamazepina	Estatinas*
Dronedarona	Fenobarbital	Lomitapida*
Bepiridilo	Fenitoína	Diazepam*
Encainida	Apalutamida	Clorazepato*
Flecainida	Encorafenib	Estazolam*
Quinidina	Neratinib	Flurazepam*
Rivaroxabano	Venetoclax	Triazolam*
Ranolazina	Sildenafil (na dose para Hipertensão pulmonar)	Midazolam*
Petidina	Avanafil	Piroxicam*
Quetiapina	Tadalafil	Propoxifeno*
Clozapina	Vardenafil	Cisaprida*
Pimozide	Riociguat	Ácido fusídico*
Lurasidona	Astemizol	Rifampicina*
Derivados ergotamina	Terfenadina	Colquicina*
		<i>Hypericum perforatum*</i>

* Avaliar risco-benefício e viabilidade de alternativa terapêutica, durante o período de tratamento com Nirmatrelvir/Ritonavir.

3. Nos doentes com a seguinte medicação, não é necessária a sua suspensão, recomendando-se, contudo, vigilância apertada e, em casos selecionados, um doseamento dos medicamentos para eventual ajuste posológico (Quadro 5):

ⁱ Esta tabela **não** abrange todos os medicamentos com interações possíveis ou administração contra-indicada com Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), pelo que a pesquisa de interações deve ser realizada com recurso ao RCM.

Quadro 5. Medicamentos com necessidade de vigilância próxima e/ou doseamento sérico durante a terapêutica com Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®).

Considerar doseamentos séricos durante a terapêutica	Considerar redução de dose durante a terapêutica
Ciclosporina Tacrolimus Everolimus Digoxina	Salmeterol, Bosentano Rifabutina, Eritromicina, Atovaquona Cetoconazole, Itraconazole, Voriconazol Afatinib, Abemaciclib, Ceritinib, Fostamatinib, Ibrutinib Desipramina, Lamotrigina

- As estratégias para a conciliação da medicação crónica com Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) devem ser consideradas **durante o período de tratamento e até passados 5 dias da última toma de antivirais orais**.
- Nas situações em que não é possível adoptar uma estratégia de conciliação da medicação crónica com a terapêutica antiviral, o médico deve avaliar a possibilidade de optar por uma outra linha terapêutica, nos termos da presente Norma, registando a decisão em processo clínico.

Populações e grupos especiais

- Nas **mulheres em idade fértil**, recomenda-se a exclusão de gravidez (com realização de teste de gravidez previamente à toma de antivirais orais sempre que possível), e 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**.
- Os **medicamentos antivirais orais para a COVID-19 não são recomendados durante a gravidez**.
- Nas grávidas com condições de risco para COVID-19 grave, não vacinadas ou com imunodepressão grave, e sem infeção por SARS-CoV-2 nos últimos 180 dias, pode ser considerada a utilização de anticorpos monoclonais, se o benefício esperado para a mãe justificar o potencial risco para o feto, de acordo com avaliação clínica individualizada pelo médico assistente, e sob consentimento livre e esclarecido, visto que não existem dados, à data, sobre a utilização de anticorpos monoclonais neste grupo de doentes.
- Nas mulheres em **amamentação**, recomenda-se a sua **suspensão, durante o período de tratamento e até passados 7 dias da última toma de antivirais orais**.
- 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®).

Prescrição das terapêuticas antivirais orais

11. No momento de prescrição da terapêutica antiviral selecionada, na plataforma PEM, o médico deve garantir o cumprimento dos critérios de elegibilidade, de acordo com o ponto 3 da presente norma, e a validação da inexistência de contraindicações para o medicamento prescrito, nos termos do presente Anexo, através da aceitação da Declaração de Honra constante na PEM.

12. Em caso de falência ou indisponibilidade da prescrição em plataforma PEM, ou das plataformas de prescrição internas das unidades hospitalares, a prescrição das terapêuticas antivirais orais deve ser realizada em receita manual, nos termos da legislação em vigor, adicionando-se o formulário constante no presente Anexo, devidamente preenchido.

FORMULÁRIO DE PRESCRIÇÃO E DISPENSA DE ANTIVIRAIS ORAIS PARA A COVID-19

(em caso de falência ou 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 laboratorial: ____ / ____ / ____

MEDICAMENTO ANTIVIRAL E POSOLOGIA: _____

Declaro sob minha honra profissional que o/a doente:

1. Cumpre cumulativamente os seguintes **critérios de elegibilidade**:
 - 1.1. COVID-19 confirmada laboratorialmente por TAAN (RT-PCR) ou TRAg de uso profissional, e
 - 1.2. Doença ligeira-a-moderada, nos termos da Norma 004/2020 da DGS, sem necessidade de oxigenoterapia, e
 - 1.3. Encontra-se nos primeiros 5 dias de sintomas, e
 - 1.4. Idade igual ou superior a 18 anos, e
 - 1.5. Uma das situações do ponto 2 do presente formulário.
2. Apresenta uma das **seguintes situações clínicas** (2.1 ou 2.2):
 - 2.1. **Imunossupressão grave (independentemente do estado vacinal contra a COVID-19):**
 Transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas há menos de 1 ano ou doença de enxerto vs hospedeiro; Transplante de órgão sólido pulmonar; ou transplante de outro órgão com tratamento de indução há menos de 6 meses ou com rejeição há menos de 3 meses; Realização de terapêuticas associadas a depleção linfocitária (esplenectomia ou terapêutica com alemtuzumab, leflunomida, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab), cladribina, inibidores da calcineurina, anti-metabolitos (terapêutica com ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato) ou dose elevada de corticosteroides (prednisolona dose cumulativa >10mg/dia durante, pelo menos, três meses ou prednisolona >20mg/dia durante, pelo menos, duas semanas ou equivalente); Realização de inibidores da tirosina quinase Bruton, terapia com células CAR-T, ou quimioterapia para neoplasia há menos de 6 meses; Infeção por VIH-SIDA sem tratamento e com contagem de linfócitos TCD4⁺ < 200 cél/mm³; Síndromes de imunodeficiência primária grave sob terapêutica substitutiva de imunoglobulinas.
 - 2.2. **Ausência de esquema vacinal primário completo contra a COVID-19, nos termos do Anexo I da Norma 002/2021 da DGS, e uma condição de risco elevado para COVID-19 grave:**
 Idade igual ou superior a 60 anos; Doença pulmonar crónica; Insuficiência cardíaca; Doença renal crónica em hemodiálise; Cirrose hepática; Diabetes sob insulino-terapia; Obesidade com IMC ≥ 35 kg/m²; Síndrome de Down; Doença Falciforme.
NOTA: Nos doentes com Cirrose Hepática Child-Pugh C e Doença Renal Crónica em hemodiálise, a **administração de antivirais orais está contraindicada**, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas, em contexto hospitalar.
3. Não apresente interações medicamentosas que contraindiquem a administração de antivirais orais para a COVID-19, nos termos da presente Norma.
4. Foi realizada a conciliação terapêutica nos termos do Anexo I da presente Norma (se clinicamente aplicável).

Local e data da prescrição: _____, ____ / ____ / ____

Nome do Médico Prescritor: _____

Assinatura:

Contacto: _____

Cédula Profissional: M _____

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 entidades 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. Os medicamentos antivirais orais são dispensados no âmbito da deslocação do doente para avaliação médica presencial, cumpridos os critérios de elegibilidade da presente Norma.

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. 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

10. Atendendo à administração via intravenosa, num período temporal curto para o benefício efetivo e a necessidade de monitorização de sinais vitais, a utilização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 deve realizar-se apenas em contexto hospitalar.
11. As unidades hospitalares devem implementar os procedimentos e circuitos de receção, armazenamento, gestão de *stocks* e prazos de validade dos medicamentos, respetiva preparação/reconstituição e dispensa com registo de loteⁱ, por meio dos seus Serviços Farmacêuticos e em conformidade com as boas práticas, e de administração da terapêutica, conforme as condições locais, garantindo uma zona específica com disponibilidade para monitorização de sinais vitais, supervisionada por médico e enfermeiro, em estreita comunicação com os Farmacêuticos Hospitalaresⁱⁱ.
12. A utilização dos medicamentos em contexto de AUE depende da submissão do pedido ao INFARMED através da plataforma SIATS, de acordo com os procedimentos habituais.

Procedimento de gestão e monitorização da reserva estratégica

13. A Reserva Estratégica de anticorpos monoclonais é gerida pelo INFARMED, I.P., em articulação com a DGS, e com as unidades hospitalares, nos seguintes moldes de alocação:
- Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares solicitam, para cada doente específico, o pedido de AUE na plataforma SIATS, suportado na informação clínica do doente e sua contextualização nos termos da presente Norma;
 - O INFARMED, I.P., em articulação com a DGS sempre que necessário, procede à ativação das reservas através da articulação com os TAIM, garantindo o registo e a adequada gestão dos *stocks*, prazos de validade e fluxos de entrada e saída, bem como locais de destino e entrega.
14. Os TAIM garantem a distribuição dos produtos requeridos, após ativação pelo INFARMED, I.P., em cumprimento do disposto no Sistema das Boas Práticas de Distribuição por Grosso de Medicamentos de Uso Humano.

ⁱ A rastreabilidade é essencial para a efetiva notificação de potenciais reações adversas a medicamentos, sendo fundamental para melhorar a farmacovigilância.

ⁱⁱ O medicamento pode ser disponibilizado já reconstituído (a reconstituição é efetuada na altura), ou com instruções para a reconstituição, no local de administração.

ANEXO III

Atividades a desenvolver pelas entidades competentes pela operacionalização da Norma

Entidade(s)	Medidas e Ações
Centro de Contacto SNS24, e SPMS, E.P.E.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Encaminhamento clínico e aconselhamento dos doentes elegíveis para terapêutica antiviral de acordo com os algoritmos validados pela DGS; 2. Adaptação da plataforma de Prescrição Eletrónica Médica (PEM) para a permitir a prescrição de medicamentos antivirais orais;
ARS, Conselhos Administração das Unidades Locais de Saúde e Diretores Executivos dos ACES , em articulação com a ACSS, I.P e com SPMS, E.P.E / SGMS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Implementar a rede de locais destinados a avaliação clínica, realização de testes e dispensa de terapêutica antiviral, ajustada aos indicadores demográficos, epidemiológicos e acesso pelos doentes de cada região e local elegíveis para terapêutica antiviral; 2. Identificar os locais/estruturas que prestam este serviço dentro de cada ACES, e respetivos horários de atendimento, por área geográfica, bem como qual o hospital de referência nos períodos de encerramento dos mesmos; 3. Informação aos cidadãos relativamente aos locais para avaliação e dispensa da terapêutica; 4. Identificação de Pontos Focais em cada ARS de forma a garantir a gestão de stocks de testes e de terapêuticas antivirais de cada local de dispensa, comunicando regularmente as necessidades ao INFARMED, I.P., de modo a assegurar uma efetiva disponibilização de testes laboratoriais e de terapêuticas antivirais aos locais de avaliação e dispensa da terapêutica; 5. Comunicar semanalmente ao INFARMED, I.P., em formulário próprio, a conciliação entre os tratamentos libertados da reserva na semana anterior e os efetivamente utilizados (por local de dispensa da terapêutica); 6. Implementar procedimentos e um circuito de receção (em cada local), armazenamento, gestão de stocks e prazos de validade pelo sistema FEFO, transporte, preparação, prescrição e dispensa dos medicamentos, em articulação com circuito do medicamento definido com INFARMED, I.P. 7. Garantir 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.
ARS, Conselhos de Administração dos Hospitais, Centros Hospitalares e Unidades Locais de Saúde , em articulação com o GCL-PPCIRA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Implementar nas unidades hospitalares um local destinado a avaliação clínica e administração de terapêutica com anticorpo monoclonal, nos termos da presente Norma e de forma articulada com as respostas a nível regional; 2. Implementar procedimentos e um circuito de receção (em cada local), armazenamento, gestão de stocks/prazos de validade dos medicamentos, respetiva preparação/reconstituição e dispensa, e administração da terapêutica, conforme as condições locais, garantindo uma zona específica com disponibilidade para monitorização de sinais vitais, supervisionada por Médico e Enfermeiro, em estreita comunicação com os Farmacêuticos Hospitalares; 3. Garantir as medidas de prevenção e controlo de infeção adequadas nos locais de avaliação clínica e dispensa ou administração da terapêutica, nos termos da Norma 004/2020 da DGS;

<p>INFARMED, ARS, Conselhos Administração Hospitais, Centros Hospitalares e Unidades Locais Saúde</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Garantir a disponibilização e distribuição em tempo clinicamente útil de todos os medicamentos recomendados para a terapêutica dos doentes com COVID-19, nos termos da presente Norma. 2. Assegurar a gestão das quantidades de medicamentos a atribuir a cada ARS e cada unidade hospitalar, de acordo com as necessidades reportadas pelos pontos focais da ARS e Serviços Farmacêuticos Hospitalares, no contexto da quantidade disponível de medicamentos na reserva estratégica; 3. Proceder, em articulação com a DGS sempre que necessário, à ativação das reservas através da articulação com o TAIM; 4. Garantir em articulação com TAIM, o registo e a adequada gestão dos stocks pelo sistema FEFO e fluxos de entrada e saída de medicamentos, bem como locais de destino e entrega;
<p>Laboratórios e serviços criados ou selecionados para a colheita e/ou realização de testes laboratoriais</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Garantir a colheita de amostras no domicílio, ou o agendamento remoto para áreas dedicadas para o efeito, particularmente em condições de imobilidade dos doentes elegíveis para as terapêuticas; 2. Garantir a disponibilização dos resultados dos testes laboratoriais até 12 horas após a sua realização; 3. Notificar todos os resultados de testes laboratoriais para SARS-CoV-2 na plataforma SINAVElab (<i>área laboratórios</i>) até 12 horas após a sua realização; 4. Integrar todos os resultados de testes laboratoriais para SARS-CoV-2 no Registo de Saúde Eletrónico (RSE);
<p>Equipas de saúde das Entidades Hospitalares e USF / UCSP</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Registrar os doentes que iniciam terapêuticas antivirais na plataforma Trace-COVID-19, para acompanhamento durante o restante período de tratamento e de isolamento no domicílio, por parte das equipas das USF / UCSP, nos termos da Norma 004/2020 da DGS. 2. Fornecer ao doente a informação de acesso ao local de dispensa ou administração da terapêutica; 3. Fornecer ao doente (ou responsável legal) as informações relativas à vigilância de sinais e sintomas de alarme, bem como o procedimento a adoptar em caso de potenciais reações adversas e efeitos secundários das terapêuticas; 4. Notificar os casos de falência terapêutica, reações adversas e efeitos considerados como secundários às terapêuticas antivirais, através do portal de notificação de RAM do Sistema Nacional de Farmacovigilância (https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram);
<p>Entidades Prestadoras de Cuidados de Saúde fora do SNS</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Garantir a informação e o adequado encaminhamento dos doentes identificados como elegíveis para terapêutica antiviral, aos locais definidos para avaliação, nos termos da presente Norma.

FUNDAMENTAÇÃO

Desde o início da pandemia que têm sido desenvolvidos esforços a nível internacional para a investigação e utilização de terapêuticas para a COVID-19. A par da efetividade e segurança demonstradas pela estratégia de vacinação, 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.

Ao longo dos últimos dois anos, a Agência Europeia do Medicamento tem aprovado a utilização de uma ampla gama de opções terapêuticas para as diferentes fases e estádios de gravidade da COVID-19 – desde medicamentos antivirais, como Remdesivir e Nirmatrelvir/Ritonavir, a anticorpos monoclonais dirigidos para o SARS-CoV-2, como Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab e Regdanvimab, tendo ainda aprovado outros medicamentos previamente autorizados noutras doenças, como Tocilizumab e Anacinra.

Atualmente, a grande maioria das pessoas infetadas por SARS-CoV-2 desenvolve uma infeção pouco sintomática e/ou autolimitada, não necessitando de terapêutica específica para a COVID-19. Contudo, alguns grupos de pessoas com doença ligeira-a-moderada, mesmo que se mantenham em autocuidados em ambulatório ou que estejam internadas por outros motivos, ainda permanecem vulneráveis à progressão para doença grave, justificando uma intervenção atempada (com terapêutica antiviral) de modo a prevenir a evolução da doença. Por outro lado, doentes que desenvolvem doença moderada a grave com necessidade de oxigenoterapia e doentes com evolução para doença crítica, com necessidade de suporte ventilatório, necessitam de outro tipo de terapêuticas com um racional adequado à fase hiperinflamatória em que se encontram.

O tratamento específico para a COVID-19 assenta assim numa avaliação clínica individualizada, dependendo a prescrição de terapêutica farmacológica específica da fase da infeção, da gravidade clínica da doença e do risco de progressão para falência respiratória e/ou morte. Deste modo, importa estabelecer critérios de elegibilidade para cada uma das opções terapêuticas farmacológicas específicas conforme a fase da doença em que os doentes com COVID-19 se encontram.

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

A definição destes grupos impõe uma revisão dos *fatores de risco* definidos numa fase inicial da pandemia, integrando novos cenários, visto que a maioria dos estudos que os definiram não incluiu doentes vacinados^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}.

No último ano, acumularam-se evidências da importância de um esquema vacinal completo na prevenção da hospitalização (mesmo perante novas variantes, como Ómicron^{10,11}), permitindo constatar nos estudos com *Breakthrough infections* que as comorbilidades classicamente associadas à COVID-19 grave sofreram modulação do seu risco após a vacinação^{12,13}. Assim, a existência de um **esquema vacinal primário completo** deve ser considerada na estratificação de risco para doença grave.

Por outro lado, os estudos de seroconversão têm revelado uma variabilidade da efetividade da vacina contra a COVID-19 nos doentes com imunodepressão grave, como recetores de transplante^{14,15}, e doentes oncológicos^{16,17,18,19}. 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 anti-CD20)²⁰. 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-2²¹.

Neste sentido, numa primeira fase de acesso à terapêutica antiviral, perante a limitada disponibilidade de medicamentos, recomenda-se a priorização da utilização destes medicamentos para grupos de pessoas que possam obter os maiores benefícios do tratamento – pessoas com condições associadas a imunossupressão grave, ou pessoas não vacinadas e com condições de risco para COVID-19 grave²².

Atualmente estão disponíveis várias opções terapêuticas que revelaram maior 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, em avaliação pela EMA, e anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2.

Nirmatrelvir/Ritonavir

O Nirmatrelvir é um inibidor da protease viral M^{pro}, ou 3C-like protease – uma enzima de 33,8 KDa responsável pela clivagem de polipéptidos essenciais à replicação e transcrição génica do SARS-CoV-2²³. A ausência de homologia próxima em humanos torna esta protease viral num alvo específico²⁴.

O ensaio clínico randomizado e controlado de fase 2/3, EPIC-HR – que incluiu doentes não vacinados, com COVID-19 ligeira-a-moderada e sem necessidade de oxigenoterapia, mas com elevado risco de progressão para doença grave – administração de Nirmatrelvir/Ritonavir nos primeiros 5 dias de sintomas reduziu significativamente o risco relativo de internamento ou morte, em comparação com placebo, nos 28 dias seguintes ao tratamento. A redução do risco absoluto foi maior nos doentes sem infeção prévia por SARS-CoV-2 (reforçando o potencial maior benefício em doentes sem imunidade preexistente, como pessoas sem esquema vacinal primário completo, imunodeprimidas graves ou sem infeção prévia). A maioria dos doentes no estudo estava infetada pela variante Delta mas, de acordo com estudos *in vitro*, o fármaco mantém a sua atividade preservada perante outras variantes^{25,26}.

A biodisponibilidade oral do Nirmatrelvir facilita a sua utilização em doentes em ambulatório, porém, à semelhança de outros inibidores de proteases, a sua rápida metabolização pelo citocromo P450 (CYP3A4) motivou a sua associação ao Ritonavir (inibidor deste citocromo) para garantir a estabilidade dos seus níveis séricos em intervalos terapêuticos. As potenciais interações medicamentosas com o Ritonavir (apesar de estabelecidas em doses superiores às presentes nesta terapêutica) devem motivar particular prudência, justificando uma avaliação médica individualizada e uma revisão da medicação crónica (incluindo medicamentos de venda livre ou de erva) no momento da sua prescrição. Não obstante, entre os 2.224 participantes incluídos na análise de segurança do ensaio EPIC-HR, a descontinuação da terapêutica devido a um evento adverso foi maior no braço do placebo que no grupo de intervenção (4% vs. 2%).

Molnupiravir

Ainda em avaliação pela EMA, o Molnupiravir é a pró-fármaco oral da β-D-N4-hidroxicitidina (NHC), um ribonucleosídeo que utilizado por RNA-polimerases dependentes de RNA viral origina mutações letais para os vírus RNA^{27,28}.

No ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3, MOVE-OUT – que incluiu adultos não vacinados, com COVID-19 ligeira-a-moderada e sem necessidade de oxigenoterapia, mas com 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 as

análises interinas, a atualização dos resultados com base em 1.408 participantes 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 via de metabolização. Na análise de segurança do ensaio MOVE-OUT não se registaram diferenças significativas entre os grupos de intervenção e placebo em termos de eventos adversos. Contudo, tratando-se de um agente ribonucleosídeo com potencial mutagénico, apesar do baixo risco de genotoxicidade do hospedeiro de acordo com os dados disponíveis quando utilizado por 5 dias de tratamento, o Molnupiravir não é recomendado em doentes grávidas ou mulheres em idade fértil sem métodos anticoncepcionais eficazes, pelo risco de toxicidade fetal²⁹.

Anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2

Os anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 têm sido desenvolvidos para a neutralização das partículas virais através do atingimento da proteína da espícula, particularmente para a região receptor-binding-domain (RBD), que interage com a enzima de conversão de angiotensina 2 (receptor-alvo). A sua especificidade para um alvo essencial à entrada na célula do hospedeiro, numa fase precoce da infeção viral, tem fundamentado a utilização de anticorpos monoclonais em diferentes contextos além da terapêutica, como a profilaxia pré e pós-exposicional precoce.

Em ensaios clínicos controlados fase 3, com doentes com COVID-19 ligeira a moderada, em ambulatório e com risco para 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. No ensaio clínico aleatorizado, dupla ocultação e controlado por placebo NCT04425629, a administração de casirivimab e imdevimab nos primeiros 7 dias após o aparecimento dos sintomas, em doentes com COVID-19 ligeira a moderada em ambulatório e com risco de progressão para doença grave, atingiu reduções do risco de hospitalização ou morte até ao dia 29 do estudo, superiores a 70,4% em comparação com placebo^{30,31}. No ensaio clínico COMET-ICE, a administração de Sotrovimab nos primeiros 5 dias de sintomas, em doentes com COVID-19 ligeira a moderada em ambulatório mas com risco de progressão para doença grave conseguiu uma redução de 85% do risco relativo hospitalização ou morte, em comparação com o placebo³². As alterações introduzidas na região Fc da molécula de Sotrovimab permitem um prolongamento do seu tempo de meia-vida farmacocinética, cuja extensão aumenta a proteção conferida por este anticorpo em vários meses.

Em termos de segurança, as interações medicamentosas com anticorpos monoclonais são improváveis, sendo ainda relativamente seguros em pessoas com doença renal e doença hepática avançadas. A maior preocupação prende-se com reações associadas à infusão e reações de hipersensibilidade (observadas em 1% e 2%, respetivamente, dos participantes no grupo de intervenção do COMET-ICE). Assim, a administração intravenosa de anticorpos monoclonais deve ocorrer apenas em estabelecimentos de saúde, sob monitorização e vigilância por profissionais de saúde qualificados. Este aspeto restringe a utilização deste medicamento a grupos com contra-indicação para medicamento antiviral oral.

Apesar das reduções dos riscos relativos de hospitalização ou morte relatadas nos estudos com anticorpos monoclonais, este efeito foi relatado antes da circulação da variante Omicron, cujas mutações nos genes codificadores da proteína da espícula reduziram significativamente a susceptibilidade do vírus ao Bamlanivimab/Etesevimab e ao Casirivimab/Imdevimab. A dinâmica de aparecimento de novas variantes 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 para neutralização deste alvo terapêutico. Os estudos de escape *in vitro* têm revelado o potencial risco de falência terapêutica com cada anticorpo monoclonal estudado. Nalguns casos observa-se aumentos significativos do fator de comparação

de evasão da variante face à estirpe ancestral. Contudo, noutros a capacidade de evasão da nova variante parece diminuir para determinados anticorpos monoclonais. Esta heterogeneidade de resistências impõe um uso judicioso destas opções terapêuticas e exige também uma atualização mais frequente da viabilidade de cada uma na neutralização da variante predominante em circulação, conforme a evolução epidemiológica local.

Seleção da Terapêutica antiviral na doença ligeira-a-moderada

A seleção da terapêutica antiviral adequada a cada doente deve assentar assim 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.

Embora as diferentes opções terapêuticas não tenham sido comparadas diretamente em ensaios clínicos, a maior redução do risco relativo de internamento e morte conferida Nirmatrelvir/Ritonavir face à redução conferida por Molnupiravir permite estabelecer o Nirmatrelvir/Ritonavir como opção de primeira linha para terapêutica antiviral específica. Atualmente, não há dados de ensaios clínicos que comparem a eficácia clínica entre os agentes antivirais e/ou anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 para o tratamento de COVID-19.

A maior facilidade e exequibilidade de utilização dos antivirais orais em regime ambulatorio, possibilita maior conforto ao doente minimizando a necessidade de recurso a cuidados de saúde altamente diferenciados, tornando o Nirmatrelvir/Ritonavir e o Molnupiravir como as opções preferenciais para prescrição em Cuidados de Saúde Primários.

Em contexto hospitalar, em casos selecionados e, particularmente, em situações de impossibilidade de utilização de Nirmatrelvir/Ritonavir, deve ser considerada a administração de Sotrovimab, dentro da capacidade de administração em tempo útil.

Terapêutica farmacológica para a COVID-19 moderada-a-crítica

Remdesivir

O Remdesivir, um pró-fármaco do nucleótido de adenosina que suspende a replicação do ARN viral pela ARN-polimerase viral, demonstrou capacidade de inibição da replicação de SARS-CoV-2 em linhagens celulares epiteliais das vias respiratórias e pulmão, tendo sido o primeiro fármaco antiviral a ser aprovado para o tratamento da COVID-19 pela Agência Europeia do Medicamento.

O ensaio clínico ACTT-1 demonstrou que a administração de Remdesivir em doentes internados com COVID-19, predominantemente grave, resultou numa recuperação mais rápida no grupo de intervenção comparativamente ao grupo placebo. A redução da mortalidade não foi homogénea em todos os estádios da doença, tendo apenas obtido significado estatístico no subgrupo de doentes sob oxigenoterapia e sem necessidade de dispositivos de alto fluxo ou suporte ventilatório invasivo³³.

De facto, apesar de vários ensaios multicêntricos como o SOLIDARITY não demonstrarem de forma consistente a eficácia do tratamento com remdesivir em todos os doentes hospitalizados, é precisamente no subgrupo de doentes com COVID-19 grave hipoxemiante, sem dispositivos de alto fluxo ou ventilação

mecânica que as metanálises vêm sugerir um benefício clínico, traduzido por recuperação mais rápida e menor progressão para suporte ventilatório^{34,35,36,37}.

Nos doentes internados com necessidade de oxigenoterapia, quando considerado, o tratamento com remdesivir deve assim ser iniciado o mais precocemente possível (nos primeiros 7 dias após o início de sintomas), e mantido durante 5 dias.

Nos doentes sem hipoxemia mas com fatores de risco para doença grave, o Remdesivir parece ter um benefício, apesar da logística associada à terapêutica, administrada por via endovenosa durante três dias, condicionar significativamente a sua realização em ambulatório. Pode ser assim considerada como alternativa nos doentes internados, e com via endovenosa de fácil utilização, que desenvolvam doença ligeira e que apresentem fatores de risco para doença grave e contra-indicação a Nirmatrelvir/Ritonavir ou anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2.³⁸ São necessários mais dados sobre o risco de desenvolvimento de resistências nos tratamentos de curta-duração, particularmente em doentes com imunossupressão grave²⁴.

Relativamente ao seu perfil de segurança, não sendo recomendado durante a gravidez e amamentação, o Remdesivir tem apresentado um perfil favorável na população pediátrica com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal igual ou superior a 40 kg. O efeito adverso mais frequente foi o aumento das transaminases, pelo que se recomenda uma avaliação destas enzimas e da função hepática antes e durante a terapêutica. De igual modo, a administração de remdesivir não deve ser iniciada, e deve ser descontinuada, perante um aumento igual ou superior a 5 vezes o limite superior do normal dos valores de reverência de ALT, ou perante elevações de ALT acompanhando alterações da função hepática (como hiperbilirrubinémia ou alteração do INR).

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^{39,40}.

A administração de 6 mg de dexametasona por dia até um máximo de 10 dias em doentes internados por COVID-19, no estudo RECOVERY, 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 ≥ 40 kg, hospitalizados e com necessidade de oxigenoterapia ou mesmo de suporte ventilatório⁴¹.

O potencial da Dexametasona enquanto imunomodulador da resposta inflamatória sistémica tem especial importância nos doentes em elevado risco de progressão para insuficiência respiratória grave, permitindo a sua utilização em combinação com inibidores da interleucina-6 (como Tocilizumab). Não obstante, na doença ligeira, sem necessidade de oxigenoterapia, a utilização de Dexametasona não demonstrou redução da mortalidade ou benefícios clínicos inequívocos, mas antes uma tendência para maior número de efeitos adversos e complicações, não estando por isso recomendada nestes doentes⁴².

Apesar do seu perfil de segurança, recomenda-se a monitorização frequente da glicémia e da pressão arterial, assim como a vigilância do risco acrescido de sobreinfecções durante o tratamento com Dexametasona, estabelecendo-se uma duração máxima de tratamento em 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^{37,43}.

Tocilizumab

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, da subclasse IgG1, específico para os recetores solúveis e membranares da interleucina-6 (IL-6). A inibição da sinalização mediada por esta citocina pro-inflamatória reduz a ativação de linfócitos T e B, monócitos, fibroblastos e a síntese hepática de proteínas de fase aguda, características da patogénese de várias doenças inflamatórias. Este racional suportou a inclusão deste medicamento nos ensaios clínicos RECOVERY e REMAP-CAP.

No RECOVERY quando administrado conjuntamente com corticosteroides no subgrupo de doentes internados com COVID-19 e com rápido agravamento da insuficiência respiratória e dos parâmetros inflamatórios (com proteína C reativa igual ou superior a 7,5 mg/dL), a administração de tocilizumab reduziu a necessidade de suporte ventilatório invasivo e a mortalidade no grupo de intervenção⁴⁴. No REMAP-CAP a sua inclusão no tratamento dos doentes nas primeiras horas de instituição de suporte ventilatório revelou maior benefício em termos de mortalidade aos 28 dias⁴⁵.

O efeito adverso da administração de tocilizumab mais frequentemente relatado é a elevação de transaminases (com efeito dose-dependente), aspeto a ter em especial consideração 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. Nesse sentido, a sua utilização não está recomendada em doentes com contagens de neutrófilos inferiores a 1.000 células/microlitro, contagens plaquetárias inferiores a 50.000/microlitro, ou elevações da ALT superiores a 10 vezes o limite da normalidade. Antes do tratamento com Tocilizumab em conjunto com Dexametasona, aconselha-se a exclusão de infeções latentes e, durante a terapêutica, recomenda-se particular atenção a sobreinfeções bacterianas, fúngicas e parasitárias (como *Strongyloides stercoralis*).

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.

No estudo aleatorizado SAVE-MORE, a administração subcutânea de Anacinra durante 10 dias em doentes adultos com pneumonia hipoxemiante e em risco progressão da insuficiência respiratória, (86,4% dos quais sob Dexametasona), demonstrou uma redução da mortalidade (HR 0,45, 95% CI 0,21-0,98) e uma melhoria significativa do estado clínico aos 28 dias (OR 0,36 [IC 95% 0,26 a 0,50), entre os grupos de intervenção e placebo. A seleção dos doentes para o tratamento com Anacinra, neste ensaio clínico, baseou-se na determinação da concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR), com um cut-off mínimo de 6 ng/mL⁴⁶.

A seleção de doentes para tratamento com Anacinra deve, assim, basear-se num nível de suPAR \geq 6 ng/ml determinado por metodologia laboratorial validada.

A utilização de Anacinra em doentes internados com COVID-19 ligeira-a-moderada não revelou benefício clínico e, nos doentes com COVID-19 crítica, sob suporte ventilatório invasivo ou ECMO, a sua eficácia não se encontra estabelecida, não se recomendando assim a sua utilização nestes grupos de doentes⁴⁷.

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, citocina fundamental na mediação de muitas respostas celulares, a utilização de Anacinra impõe precauções em doentes com neutropenia, ou sob outros imunomoduladores. Nesse sentido, não se recomenda a sua administração em doentes com contagens absolutas de neutrófilos inferiores a 1.500 por microlitro, ou doentes que tenham recebido terapêutica recente com antagonistas do TNF- α .

GRUPO DE ELABORAÇÃO DA NORMA

Grupo de Peritos Conjunto DGS-INFARMED, IP: Carlos Lima Alves, Filipe Froes, João Gonçalves, João Furtado, Joana Cunha, José Gonçalo Marques, Margarida Tavares, Marta Couto, Nuno Janeiro, Válter Fonseca.

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

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 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. *medRxiv* 12, 14.21267615 (2021)
- ¹¹ Barda N, Dagan N, Cohen C, *et al.* Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet* 398, 2093-2100 (2021).
- ¹² 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).
- ¹³ 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).
- ¹⁴ 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).
- ¹⁵ Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, *et al.* Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Elvesier* 39, 1081-1090 (2021).
- ¹⁶ 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).
- ¹⁷ 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).
- ¹⁸ 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).
- ¹⁹ 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).
- ²⁰ 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).
- ²¹ 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).
- ²² National Institutes of Health. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Interim Statement on Patient Prioritization for Outpatient Anti-SARS-CoV-2 Therapies or Preventive Strategies When There Are Logistical or Supply Constraints. *Acessível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>*
- ²³ 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).
- ²⁴ 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).

- ²⁵ 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).
- ²⁶ 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).
- ²⁷ 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).
- ²⁸ Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, *et al.* Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 28, 740-746 (2021).
- ²⁹ 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).
- ³⁰ 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)
- ³¹ 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).
- ³² 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).
- ³³ 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).
- ³⁴ 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).
- ³⁵ Ansems K, Grundeis F, Dahms K, *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 8, CD014962 (2021).
- ³⁶ 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).
- ³⁷ 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).
- ³⁸ 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).
- ³⁹ 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).
- ⁴⁰ Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, *et al.* Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 8, CD014963 (2021).
- ⁴¹ Horby P, Lim WS, *et al.* RECOVERY Collaborative Group, Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384, 693 (2021).
- ⁴² 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).
- ⁴³ 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).
- ⁴⁴ RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397, 1637 (2021).
- ⁴⁵ 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).
- ⁴⁶ 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).
- ⁴⁷ 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).