
Para: Serviços de Saúde do Serviço Regional de Saúde c/c aos Delegados de Saúde Concelhios

Assunto: Terapêutica Farmacológica para a COVID-19

Fonte: **Direção Regional da Saúde**

Contacto na DRS: sres-drs@azores.gov.pt

Class.:C/C. C/F.

A Campanha de Vacinação contra a COVID-19 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.

Assim sendo, nos termos do artigo 11º do Anexo I do Decreto Regulamentar Regional n.º 15/2021/A, de 6 de julho, alterado e republicado pelo Decreto Regulamentar Regional n.º 32/2021/A, de 28 de dezembro, e na sequência do despacho de Sua

Excelência o Secretário Regional da Saúde e Desporto, datado de 12 de julho de 2022, determina-se o seguinte:

1. A presente circular aplica-se às pessoas com **COVID-19 sintomática**, nos termos da Circular Normativa nº 11, de 12 de maio de 2022, sendo classificada em:
 - a. Doença ligeira, caracterizada por sintomas ligeiros sem evidência de pneumonia ou hipoxemia;
 - b. Doença moderada, definida pela presença febre com 3 ou mais dias de duração, ou dispneia, mas com saturação periférica de O₂ ≥ 90% (ou ≥ 92% na idade pediátrica) em ar ambiente, e sem instabilidade hemodinâmica;
 - c. Doença grave, definida por pneumonia e, pelo menos, um dos seguintes critérios: Dificuldade respiratória, frequência respiratória superior a 30 cpm, ou SpO₂ inferior a 90% em ar ambiente; 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 por teste para SARS-CoV-2, e,

- b. Doença ligeira-a-moderada, nos termos da Circular Normativa nº 11, de 12 de maio de 2022, sem necessidade de oxigenoterapia¹; e,
- c. Encontrar-se nos primeiros 5 dias² 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),³ 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);;

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;

¹ Nos doentes sob oxigenoterapia de longa duração, considerar a ausência de incremento do débito em contexto de COVID-19;

² 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.

³ 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, podendo ser considerados elegíveis para terapêutica, conforme avaliação clínica individualizada e apresentação das condições mencionadas no Quadro 1.

- 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:

- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Doença pulmonar crónica⁴;
- Insuficiência cardíaca;
- Doença renal crónica em hemodiálise;
- Cirrose hepática;
- Diabetes *mellitus* sob insulinoterapia;
- 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, 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.

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 circular devem ser avaliados presencialmente por médico.
6. Nos termos da Circular Normativa nº 11, de 12 de maio de 2022, os doentes com COVID-19 ligeira-a-moderada, e:

⁴ Doença pulmonar obstrutiva crónica, Fibrose pulmonar, Bronquiectasias, Fibrose Quística, entre outras doenças com afeção das vias respiratórias terminais ou parênquima pulmonar.

-
- a. **Imunodepressão grave** (alínea i., do quadro 1) são avaliados em contexto **hospitalar**: no Serviço de Urgência Hospitalar. (À CS fazer-se teleconsulta nas ilhas sem hospital com a presença do médico e do utente na USI/Hospital)
 - 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**, cabe às unidades de saúde de ilha a avaliação destes doentes.
7. Os doentes com suspeita de infeção por SARS-CoV-2 e critérios de elegibilidade para terapêutica antiviral definidos na presente circular realizam um **teste para SARS-CoV-2 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 circular), 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;
 - c. A informação, ao doente, sobre o medicamento, vigilância de sinais e sintomas de alarme, potenciais reações adversas e efeitos secundários, bem como sobre a sua dispensa.
 - d. 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®);**
 - 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 C Child-Pugh, nos termos do ponto 10 da presente Circular;
 - ii. **Molnupiravir (Lagevrio®)** para os restantes doentes;
 - 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 Circular.
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-moderada⁵

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 fatores de risco para doença grave (nos termos do quadro 1 do ponto 3 da presente Circular)
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 fatores de risco para doença grave (nos termos do quadro 1 do ponto 3 da presente Circular e nas condições do ponto 9 da presente Circular).
Sotrovimab (Xevudy®) ⁶
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 fatores de risco para doença grave (nas condições mencionadas no ponto 9 da presente circular).

⁵ As informações aqui constantes não dispensam a consulta dos RCM disponíveis na página do INFARMED, IP: <https://www.infarmed.pt>

⁶ Os procedimentos para aquisição deste anticorpo monoclonal encontram-se curso.

-
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.
13. A **prescrição** das terapêuticas antivirais deve ser realizada da seguinte forma:
- Os medicamentos antivirais orais são prescritos a nível comunitário (nas unidades de saúde de ilha) e a nível hospitalar;
 - Os anticorpos monoclonais **apenas são prescritos a nível hospitalar**;
 - A prescrição de medicamentos antivirais orais em ambulatório é efetuada na plataforma em utilização no Serviço Regional de Saúde;
 - Em caso de impossibilidade da prescrição em plataforma, deve ser emitido o receituário e o formulário constante do Anexo I da presente circular.

Dispensa dos Antivirais Orais e Administração de Anticorpos Monoclonais

14. A Direção Regional da Saúde e os hospitais, EPER do SRS implementam o circuito de armazenamento, preparação e dispensa dos medicamentos antivirais indicados na presente circular, em articulação com o INFARMED, I.P.
15. A dispensa de **Nirmatrelvir/Ritonavir** (Paxlovid®) e **Molnupiravir** (Lagevrio®):
- Para utilização em domicílio** e após a devida prescrição em cuidados de saúde primários, deve a mesma ser remetida para o hospital, EPER do SRS da área de influência que deve proceder à dispensa e remessa à USI ao cuidado do respetivo diretor clínico ou responsável pelos serviços farmacêuticos (quando aplicável);
 - As USI devem, no primeiro dia útil de cada quinzena, remeter as previsões de necessidade dos respetivos antivirais ao hospital, EPER da sua área de influência. Os hospitais, EPER, por sua vez, devem remeter as previsões quinzenais à Direção Regional da Saúde que submete o formulário em utilização ao Infarmed, IP;
 - Ao nível hospitalar**, através dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.

- 16.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.
- 17.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.
- 18.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.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA ESPECÍFICA DA COVID-19 EM INTERNAMENTO

- 19.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)
- 20.As opções terapêuticas específicas disponíveis para utilização em internamento hospitalar são (Quadro 3):

Quadro 3. Opções terapêuticas disponíveis para COVID-19 em internamento hospitalar⁷

Medicamentos Antivirais

⁷ 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

- **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 fatores de risco para doença grave nos termos do quadro 1 do ponto 3 da presente circular.
- **Molnupiravir (Lagevrio®)⁸ 800 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 fatores de risco para doença grave nos termos do quadro 1 do ponto 3 da presente circular e nas condições do ponto 9 da presente circular).
- **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 hipoxemiante (ponto 23 da circular); 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 22 da Circular)⁹.

Anticorpos Monoclonais anti-SARS-CoV-2¹⁰

- **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

⁸ Apesar da utilização de Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), Molnupiravir (Lagevrio®) e dos anticorpos monoclonais antiSARS-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 22 da presente circular.

⁹ 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, na sua redação atual.

¹⁰ **Os procedimentos para aquisição deste anticorpo monoclonal encontram-se curso**

com factores de risco para doença grave (nas condições mencionadas no ponto 9 da presente circular).

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 25 da presente circular).
- **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 27 da presente circular).

Doentes sem necessidade de Oxigenoterapia

21. 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 **factores de risco** para doença grave, nos termos do ponto 3 da presente circular (Quadro 1).
22. 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 circular.
23. 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.

Doentes com necessidade de Oxigenoterapia

24. Nos doentes internados com COVID-19 e hipoxemia confirmada¹¹, deve ser administrada **Dexametasona** (ou alternativamente Metilprednisolona ou Prednisolona, sobretudo em idade pediátrica), e pode ser considerada a administração de **Remdesivir**.
25. 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:
- 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.
26. 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.

¹¹ SpO2 inferior a 90% em ar ambiente nos adultos, ou SpO2 inferior a 92% em ar ambiente na população pediátrica

27. 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.

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

28. 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.**, devendo ser considerada a adição de **Tocilizumab** à corticoterapia sistémica nos doentes adultos.

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

29. Os doentes internados com evolução para falência respiratória com necessidade de suporte ventilatório invasivo ou de suporte de oxigenação por membrana extracorporal (ECMO), devem iniciar terapêutica com **Dexametasona** nas primeiras 24 horas de instituição do suporte ventilatório.

30. 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 extracorporal (ECMO), pode ser considerada a terapêutica com Tocilizumab, em adição à corticoterapia sistémica nos doentes adultos.

31. 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

32. 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 à Unidade de Farmacovigilância dos Açores, através ufa@azores.gov.pt
33. Nos doentes que desenvolvem doença grave apesar da realização do tratamento completo com medicamentos antivirais nos termos da presente circular, 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.).
34. 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 circular.
35. As pessoas que realizaram terapêutica antiviral contra a COVID-19 devem manter o cumprimento de medidas não farmacológicas.
36. As pessoas que realizaram terapêutica contra a COVID-19 podem retomar o esquema de vacinação, caso ainda não tenha sido completado, de acordo com

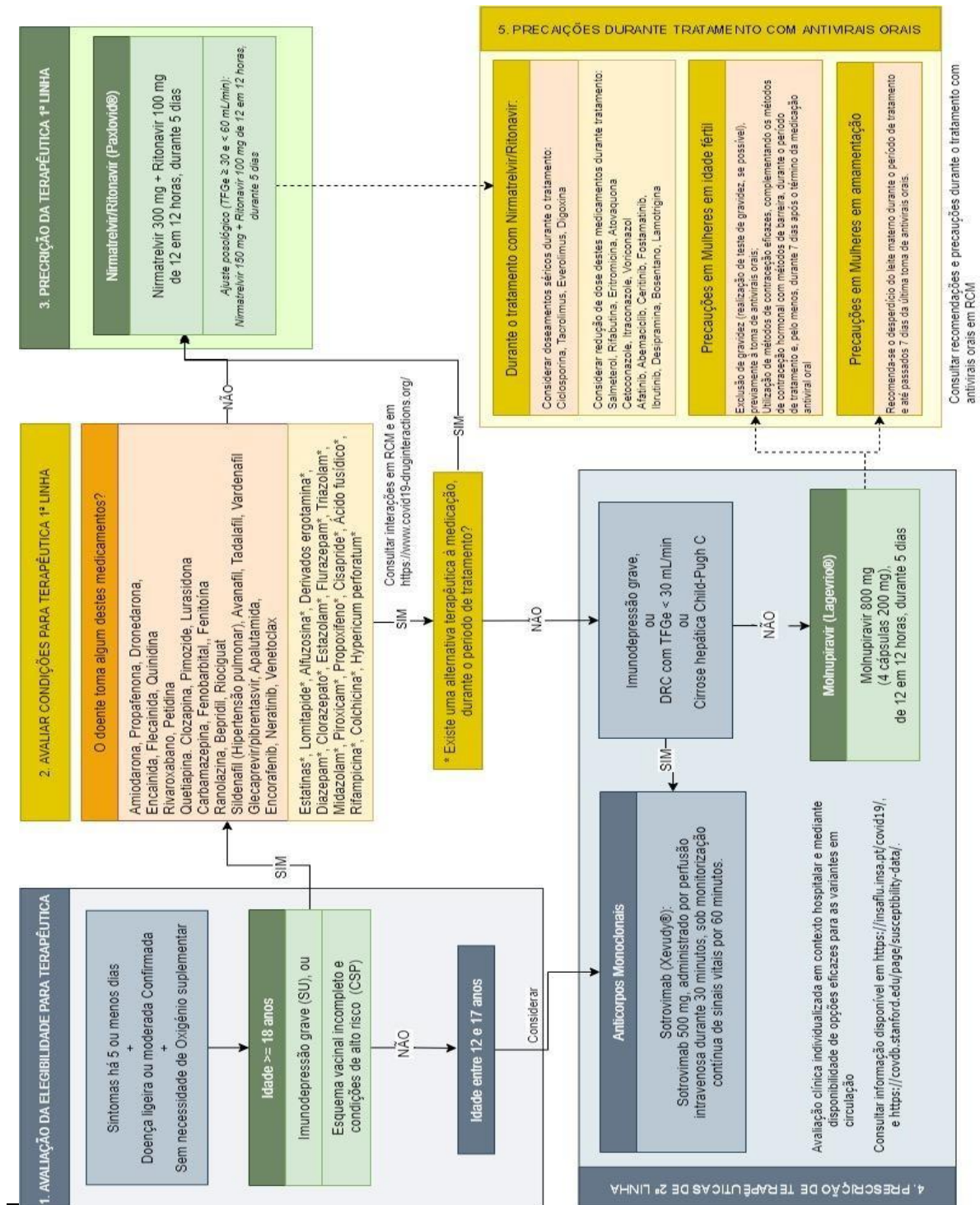
as recomendações em vigor na Região para a vacinação de pessoas recuperadas.

37.O conteúdo da presente circular será atualizado sempre que a evidência científica¹² assim o justifique.

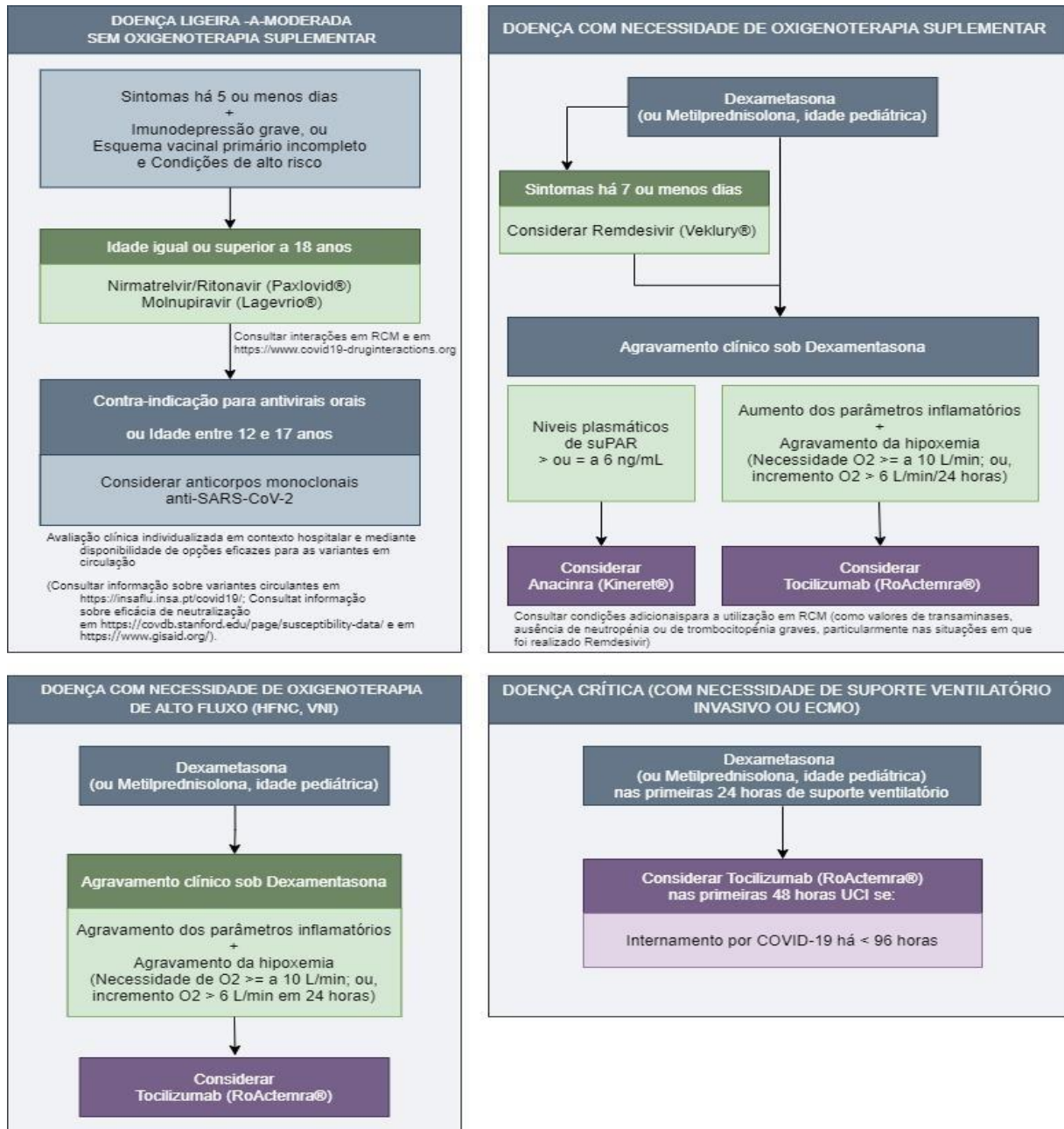
O Diretor Regional

¹² Fundamentação científica sobre os “*Critérios de elegibilidade para terapêutica antiviral na COVID-19 ligeira-a-moderada*”, “*Seleção da Terapêutica antiviral na doença ligeira-a-moderada*” e “*Terapêutica farmacológica para a COVID-19 moderada-a-crítica*” consultar através de <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052022-de-28052022-pdf.aspx>

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



FLUXOGRAMA 2: Terapêutica farmacológica para 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, na sua redação atual.

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 recomendada¹³

Amiodarona	Glecaprevir/pibrentasvir	Alfuzosina*
Propafenona	Carbamazepina	Estatinas*
Dronedarona	Fenobarbital	Lomitapida*
Bepiridilo	Fenitoína	Diazepam*
Encainida	Apalutamida	Clorzepato*
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		Ácido fusídico*

¹³ Este quadro **não** abrange todos os medicamentos com interações possíveis ou administração contraindicada com Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)

Lurasidona Derivados ergotamina	Riociguat Astemizol Terfenadina	Rifampicina* Colquicina* <i>Hypericum perforatum</i>
------------------------------------	---------------------------------------	--

*Avaliar risco-benefício e viabilidade de alternativa terapêutica, durante o período de tratamento

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):

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

4. 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**.
5. Nas situações em que não é possível adotar 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 circular, registando a decisão em processo clínico.

Populações e grupos especiais


6. 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.**

7. Os **medicamentos antivirais orais para a COVID-19 não são recomendados durante a gravidez.**
8. 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.
9. 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.**
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®).

Prescrição das terapêuticas antivirais orais

11. No momento de prescrição da terapêutica antiviral selecionada, na plataforma, o médico deve garantir o cumprimento dos critérios de elegibilidade, de acordo com o ponto 3 da presente circular, e a validação da inexistência de contraindicações para o medicamento prescrito.
12. Em caso de falência ou indisponibilidade da prescrição em plataforma, 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.

	GOVERNO DOS AÇORES
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: _____
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, 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 (prednisona dose cumulativa >10mg/dia durante, pelo menos, três meses ou prednisona >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/mm ³ ; Síndromes de imunodeficiência primária grave sob terapêutica substitutiva de imunoglobulinas.	
2.2. Ausência de esquema vacinal primário completo contra a COVID-19, 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/m ² ; Síndrome de Down; Doença Falciforme.	
NOTA: Nos doentes com <u>Cirrose Hepática Child-Pugh C</u> e <u>Doença Renal Crónica em hemodiálise</u> , 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 (se clinicamente aplicável).	
Local e data da prescrição: _____, ____ / ____ / ____	Contacto: _____
Nome do Médico Prescritor: _____	Cédula Profissional: M _____
Assinatura: _____	Vinheta: _____