

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

Assunto: Profilaxia contra a COVID-19 com Anticorpos monoclonais

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 redução significativa dos casos de doença grave, hospitalização e morte por COVID-19. Contudo, e apesar dos importantes ganhos em saúde alcançados com esta estratégia, alguns grupos de doentes com imunodepressão grave mantêm ainda um risco elevado de doença grave e morte por COVID-19, justificando a implementação de uma estratégia complementar de imunização passiva que, à luz da melhor evidência disponível, assenta na utilização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2.

A presente circular normativa estabelece as boas práticas para assegurar o acesso, a equidade, a adequação e a segurança desta intervenção, priorizando as pessoas com maior benefício para esta estratégia de profilaxia pré-exposicional. As recomendações apresentadas nesta circular normativa são adaptadas à evolução do conhecimento científico, à situação epidemiológica, e disponibilidade destes medicamentos contra a COVID-19, em Portugal.

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 26 de dezembro de 2022, determina-se o seguinte:

1. A profilaxia com anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 (PAM) consiste numa estratégia de prevenção contra a COVID-19 complementar à vacinação,



e destinada a pessoas com imunodepressão muito grave que, após vacinação, mantêm um risco muito elevado de evolução para doença grave.

2. A presente circular normativa estabelece a implementação da profilaxia de pessoas com imunodepressão muito grave, através da utilização de anticorpos monoclonais anti-SARSCoV-2.

ELEGIBILIDADE PARA PROFILAXIA COM ANTICORPOS MONOCLONAIS

3. São elegíveis para profilaxia com anticorpos monoclonais (PAM), as pessoas com idade igual ou superior a 12 anos e peso corporal igual ou superior a 40 Kg¹, com teste para SARS-CoV2 negativo, e com uma das seguintes condições de **imunodepressão muito grave**, nos termos do seguinte quadro:

Quadro 1. Condições de imunodepressão elegíveis para profilaxia com anticorpos monoclonais.

- Transplante alogénico de células hematopoiéticas há menos de 1 ano, ou doença enxerto vs hospedeiro;
- Transplante de coração e/ou pulmãoⁱ;
- Transplante de órgão sólido com tratamento de indução há menos de 1 ano, ou com tratamento para rejeição com depleção linfocitária B ou T no último ano;
- Neoplasia hematológica com quimioterapia sistémica nos últimos 12 mesesⁱⁱ;
- Terapêutica de depleção linfocitária (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab ou alemtuzumab) nos últimos 6 meses;
- Síndromes de imunodeficiência primária grave;
- Infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) sem tratamento e com contagens de linfócitos TCD4+ inferiores a 200 cél/mm³.

¹ Os dados referentes à população entre 12 e 18 anos resultam de modelação e simulação farmacocinética. A administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 em doentes 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.



i Esta intervenção é prioritária para recetores de transplante de coração e/ou pulmão, independentemente do tempo de transplante que tenham infeções recorrentes (respiratórias ou sistémicas graves); ou se encontrem sob depleção linfocitária T ativa ou depleção B nos últimos 6 meses; ou apresentem síndrome de bronquiolite obliterante sob oxigenoterapia ou em lista para novo transplante.

ii Esta intervenção é prioritária para os doentes com depleção linfocitária B (rituximab ou alemtuzumab) nos últimos 12 meses, inibidores de tirosina cinase *Bruton*, timoglobulina, terapia T-CAR, ou plasmaférese nos últimos 12 meses; e para doentes com Linfoma não-*Hodgkin* T em tratamento ativo nos últimos 6 meses e doentes sob quimioterapia para LLA ou LMA.

REFERENCIAÇÃO DAS PESSOAS ELEGÍVEIS PARA AVALIAÇÃO MÉDICA

4. As pessoas elegíveis nos termos do ponto 3 da presente circular normativa, devem ser identificadas pelos médicos assistentes que as acompanham pela condição de imunodepressão, em todas as instituições do Sistema de Saúde (Fluxograma I).
5. A avaliação médica das pessoas elegíveis para a profilaxia com anticorpos monoclonais inclui:
 - a) A confirmação dos critérios de elegibilidade, nos termos da presente circular normativa;
 - b) A prescrição de teste laboratorial para SARS-CoV-2 para confirmação de ausência de diagnóstico de COVID-19, aquando da administração de anticorpos monoclonais;
 - c) A informação, ao doente, sobre o medicamento a ser administrado, vigilância de sinais e sintomas de alarme, potenciais reações adversas e efeitos secundários;
 - d) O agendamento da administração do medicamento, de acordo com os protocolos de cada unidade hospitalar e ajustando às situações específicas de cada doente.

PRESCRIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS

6. A seleção dos anticorpos monoclonais a utilizar na PAM para a COVID-19 assenta na avaliação das opções de anticorpos com efetiva atividade



neutralizante para as variantes de SARS-CoV-2 predominantes em circulação em Portugal, disponíveis no momento da prescrição². Atualmente, recomenda-se a administração conjunta de Tixagevimab e de Cilgavimab (Evusheld®) de acordo com o seguinte quadro:

Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) para profilaxia pré-exposicional contra COVID-19

Tixagevimab 150 mg / 1,5 mL e Cilgavimab 150 mg / 1,5 mL (Evusheld®)

- Tixagevimab 150 mg e Cilgavimab 150 mg³, administrados via intramuscular, em duas injeções sequenciais e em grupos musculares distintos, preferencialmente glúteos⁴.
- A profilaxia é realizada uma **única** vez, visto que não existem dados de segurança e eficácia disponíveis em doses repetidas.
- Não é necessário ajuste de dose em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, insuficiência renal ou insuficiência hepática.

7. A prescrição dos anticorpos monoclonais é realizada através dos sistemas de prescrição das unidades hospitalares ou, na sua indisponibilidade, através de Formulário (Anexo II).
8. A administração de anticorpos monoclonais **realiza-se em contexto hospitalar**, implicando vigilância durante, pelo menos, 60 minutos após o procedimento, em local supervisionado por médico e enfermeiro, com formação

² A informação sobre variantes de SARS-CoV-2 em circulação disponível em <https://insaflu.insa.pt/covid19/>. Informação sobre a atividade neutralizante dos anticorpos monoclonais disponível em <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>. Informação sobre os medicamentos da reserva estratégica disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/terapeuticas-farmacologicas-disponiveis-para-a-covid-19>.

³ A redução da suscetibilidade da linhagem BA.1 ao Tixagevimab/Cilgavimab justificou o desenvolvimento de estudos de eficácia e segurança com duplicação das doses (para 300 mg de Cilgavimab e 300 mg de Tixagevimab), que se encontram em curso. As doses prescritas devem ser atualizadas com a consulta do RCM.

⁴ Cada solução é transferida separadamente para uma seringa. A administração intramuscular é realizada sequencialmente em grupos musculares distintos. Em pessoas com trombocitopenia, diátese hemorrágica ou sob terapêutica anticoagulante, a administração intramuscular deve acompanhar-se de medidas que reduzam o risco de hemorragia no local de administração.



- e treino em suporte avançado de vida, devendo estar disponível o equipamento e material de emergência.
9. As unidades hospitalares onde as pessoas elegíveis para profilaxia são acompanhadas, implementam os procedimentos e circuitos do medicamento por meio dos seus serviços farmacêuticos e em conformidade com as boas práticas, em articulação com a Direção Regional da Saúde (DRS), conforme disponível nos Anexos I e II.
 10. A Reserva Estratégica de anticorpos monoclonais é gerida pelo INFARMED, I.P., em articulação com a DRS, conforme procedimento de gestão e monitorização disposto no Anexo II.
 11. A administração da PAM para a COVID-19 deve ser registada em processo clínico e acompanhada de declaração para o utente, da qual deve constar a identificação do utente; a data e o local da administração e o lote administrado.

SITUAÇÕES ESPECÍFICAS DE PAM PARA A COVID-19

12. Nas pessoas propostas para iniciar tratamento imunossupressor, a profilaxia com anticorpos monoclonais deve ser realizada, sempre que possível, antes do início dos tratamentos, não devendo, porém, motivar a sua interrupção ou adiamento.
13. Apesar de não ser previsível que a vacina altere a depuração de Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®), nas pessoas com imunodepressão muito grave, que realizaram vacinação contra a COVID-19, a administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 deve realizar-se, logo que possível, após um mínimo de 14 dias após a vacinação, não sendo necessária a determinação dos níveis séricos de anticorpos para este efeito.
14. Nas pessoas com imunodepressão muito grave, que recuperaram de COVID-19, independentemente de terem realizado tratamento antiviral nesse episódio, a administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 pode realizar-se



a partir do 14.º dia após o cumprimento dos critérios de fim do isolamento definidos na Circular Normativa nº 24, de 6 de dezembro de 2022.

15. Nas pessoas com doença autoimune ou autoinflamatória, não existe evidência de que a administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 agrave ou desencadeie atividade de doença (*flare*).
16. Nas pessoas que realizam administração regular de imunoglobulinas, não existe evidência de interação entre imunoglobulina endovenosa e anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, pelo que a PAM para a COVID-19 não deve alterar a posologia ou o esquema de tratamento com imunoglobulinas.
17. A informação sobre a utilização de anticorpos monoclonais para profilaxia contra a COVID-19 em grávidas é insuficiente e limitada. Nas grávidas com critérios de elegibilidade nos termos da presente circular normativa, a utilização de anticorpos monoclonais pode ser considerada, apenas se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto, e de acordo com a avaliação clínica individualizada pelo médico assistente, sob consentimento livre e esclarecido⁵.
18. Nas mulheres a amamentar com critérios de elegibilidade, nos termos da presente circular normativa, pode ser considerada a utilização de anticorpos monoclonais, de acordo com avaliação clínica individualizada pelo médico assistente, e sob consentimento livre e esclarecido, visto que os dados sobre a realização de PAM para a COVID-19 neste grupo são limitados e insuficientes.
19. O benefício da PAM para a COVID-19 em pessoas com doença incurável, progressiva e em estado avançado ou em estado final de vida deve ser avaliado, caso a caso, pelo médico assistente, com a pessoa e a sua família e/ou cuidador, numa perspetiva ética e deontológica.

⁵ Apesar dos estudos de reatividade tecidual cruzada com anticorpos monoclonais utilizando tecidos fetais humanos não terem revelado ligação de interesse clínico, os anticorpos de imunoglobulina G1 (IgG1) humanos atravessam a placenta com potencial de transferência da mãe para o feto em desenvolvimento.



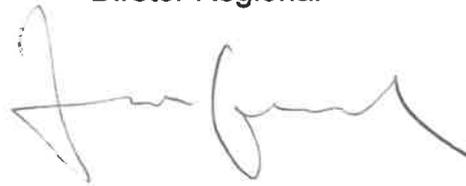
FARMACOVIGILÂNCIA E MONITORIZAÇÃO DE RESISTÊNCIAS

20. Todas as suspeitas de reações adversas, bem como os erros de administração, devem ser reportados pelos profissionais de saúde, à Unidade de Farmacovigilância dos Açores, através ufa@azores.gov.pt.
21. Os profissionais de saúde envolvidos na realização de PAM para a COVID-19, devem estar especialmente atentos a eventuais reações adversas e consultar o Resumo das Características do Medicamento, disponível na base de dados de Medicamentos de Uso Humano – INFOMED (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>) – no site do INFARMED, I.P..
22. A monitorização da efetividade da estratégia de PAM para a COVID-19 é realizada sob a responsabilidade do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, I.P.), com base em estudos de seguimento da população-alvo.
23. Os casos de COVID-19 diagnosticados em doentes que realizaram anticorpos monoclonais nos 6 meses precedentes devem ser notificados, e deve ser enviada uma 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.
24. Os doentes que desenvolvem infeção por SARS-CoV-2 após a realização de anticorpos monoclonais mantêm indicação para terapêutica antiviral, desde que cumpram os critérios de elegibilidade para terapêutica, nos termos da Circular Normativa nº 17 de 14 de julho de 2022.
25. As pessoas que realizaram PAM para a COVID-19 devem manter o cumprimento de medidas não farmacológicas e de prevenção e controlo de infeção em vigor.
26. O conteúdo da presente circular normativa será atualizado sempre que a evidência científica assim o justifique⁶.

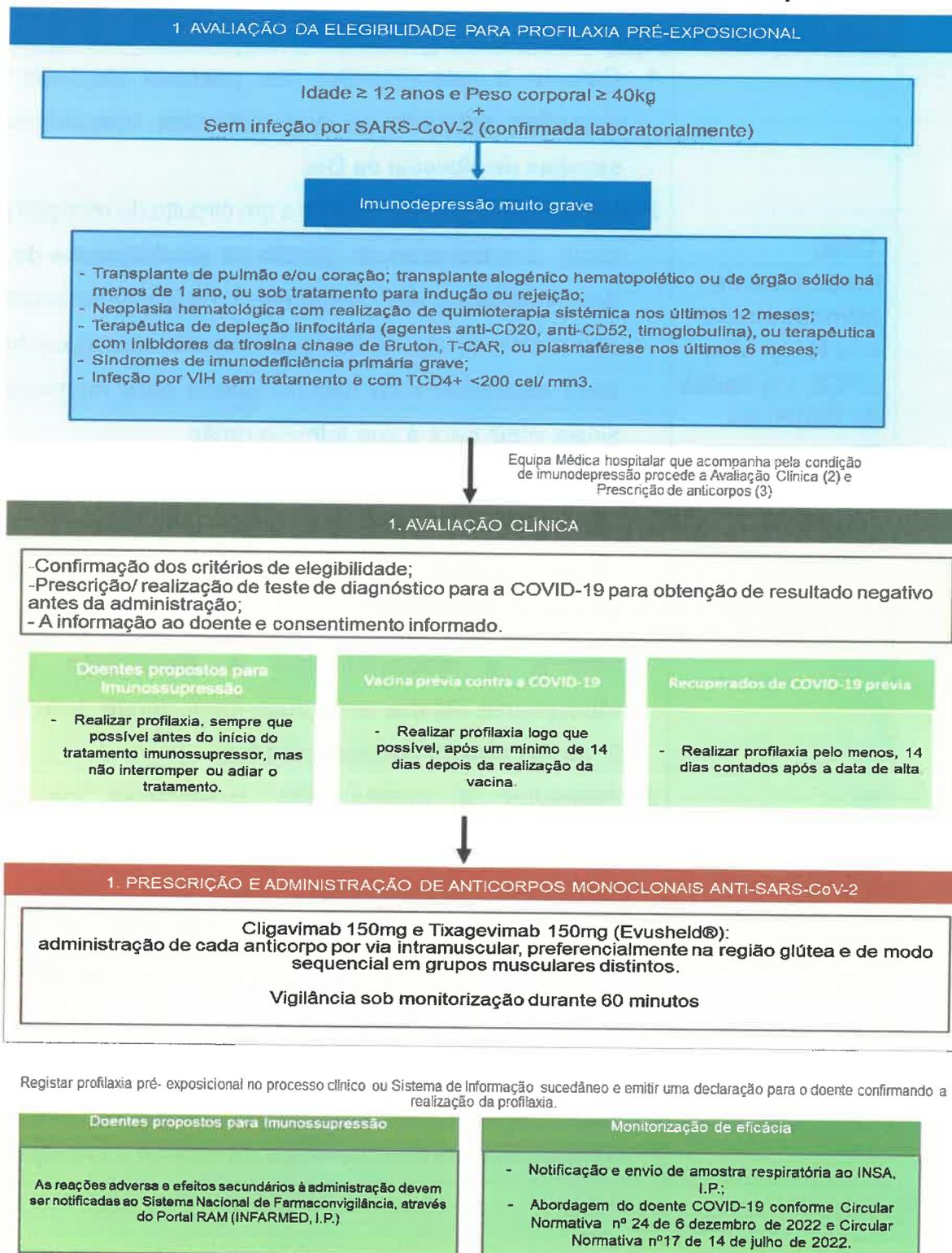
⁶ Fundamentação científica sobre os “Critérios de elegibilidade para terapêutica antiviral na COVID-19 ligeira-a-moderada”, “Seleção da Terapêutica antiviral na doença ligeira-a-moderada” e “Terapêutica farmacológica para a COVID-19 moderada-a-crítica” consultar através de <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052022-de-28052022-pdf.aspx>



Diretor Regional



FLUXOGRAMA 1: Profilaxia contra a COVID-19 com Anticorpos Monoclonais



ANEXO I – Atividades a desenvolver pelas entidades competentes para operacionalização da Norma

Entidade(s)	Medidas e Ações
<p>DRS, Conselhos de Administração dos Hospitais, EPER, Unidades de Saúde de Ilha</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Garantir a referenciação das pessoas elegíveis para as consultas externas de especialidades hospitalares e das sessões de Hospital de Dia; 2. Implementar procedimentos e um circuito de receção (em cada local), armazenamento, gestão de <i>stocks</i>/prazos de validade dos medicamentos, respetiva preparação/reconstituição e administração dos anticorpos monoclonais, garantindo uma zona específica com disponibilidade para monitorização de sinais vitais para a sua administração. 3. Garantir que o processo de prescrição e validação pode ser monitorizado e auditado, pelas entidades responsáveis localmente pela gestão dos medicamentos, nomeadamente DRS e respetivas CFT.
<p>DRS, Conselhos de Administração dos Hospitais, EPER</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Garantir a disponibilização e distribuição em tempo clinicamente útil dos anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2, nos termos da presente circular. 2. Assegurar a gestão das quantidades de anticorpos monoclonais a atribuir a cada unidade hospitalar, de acordo com as necessidades reportadas pelos Serviços Farmacêuticos respetivos de cada unidade; 3. Proceder, em articulação com a DGS sempre que necessário, à ativação das reservas; 4. Garantir em articulação com INFARMED, I.P., o registo e a adequada gestão dos <i>stocks</i> e fluxos de anticorpos monoclonais, bem como locais de destino e entrega;

<p>Equipas de Saúde das Entidades Hospitalares</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Identificar os doentes potencialmente elegíveis para a estratégia de profilaxia com anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2;2. Fornecer aos doentes elegíveis a informação sobre os riscos e benefícios desta profilaxia, ajustada à sua condição clínica e assegurar a prescrição e administração dos anticorpos monoclonais;3. Fornecer ao doente (ou responsável legal) as informações relativas à vigilância de sinais e sintomas de alarme, bem como o procedimento a adotar em caso de potenciais reações adversas e efeitos secundários desta intervenção;4. Registrar no processo clínico os parâmetros essenciais à monitorização desta intervenção, e critérios de elegibilidade nos termos da presente circular normativa;5. Emitir uma declaração confirmatória da realização da profilaxia para o utente, nos termos da presente circular normativa.6. Notificar as reações adversas e efeitos considerados como secundários aos anticorpos monoclonais, devem ser reportados pelos profissionais de saúde, à Unidade de Farmacovigilância dos Açores, através ufa@azores.gov.pt.7. Notificar os casos de falência da profilaxia (diagnóstico de nova infeção nos termos da presente circular normativa).
---	---

ANEXO II – CIRCUITO DO MEDICAMENTO

Locais de administração e de dispensa de anticorpos monoclonais

1. A administração de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 realiza-se apenas em contexto hospitalar.
2. O Hospital, EPER, deve garantir que os procedimentos de identificação de elegibilidade, avaliação médica, prescrição e administração dos anticorpos monoclonais decorrem nos termos definidos pela presente circular normativa, podendo ser monitorizados ou auditados pelas entidades responsáveis localmente pela gestão dos medicamentos, nomeadamente pela DRS.

Procedimento de gestão e monitorização da reserva estratégica

1. A distribuição de Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld ®) a cada Hospital, EPER, é coordenada pelo INFARMED, I.P., em articulação com a DRS sempre que necessário, devendo esta (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 medicamentos em *stock*;
 - b. Estimativa do número de pessoas elegíveis para PAM para a COVID-19 nos termos da presente circular normativa.
2. A DRS é responsável pela gestão do *stock* de medicamentos e sua distribuição/dispensa, e informam o INFARMED, I.P., das necessidades e do seu *stock* disponível, em coordenação com as unidades hospitalares da sua região.
3. O INFARMED, I.P., em articulação com a DRS sempre que necessário, procede à ativação das reservas através da articulação com o Titular de Autorização de



Introdução no Mercado (TAIM), garantindo o registo e a adequada gestão dos stocks e fluxos de entrada e saída, bem como locais de destino e entrega.

4. O TAIM garante a distribuição dos produtos requeridos, após ativação pelo INFARMED, I.P., em cumprimento com o disposto no Sistema das Boas Práticas de Distribuição por Grosso de Medicamentos de Uso Humano.

5. Os serviços farmacêuticos hospitalares garantem o cumprimento das normas legais relativas à dispensa da medicação.

6. As questões sobre a alocação de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 devem ser dirigidas à DRS, através do endereço de correio eletrónico sres-drs@azores.gov.pt.



FORMULÁRIO DE PRESCRIÇÃO E DISPENSA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-SARS-CoV-2

Por favor, preencha apenas as zonas a sombreado.

IDENTIFICAÇÃO DO/A DOENTE

Nome: _____

Data de nascimento ____ / ____ / ____

N.º Utente SNS: _____

ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-SARS-CoV-2: _____

Declaro sob minha honra profissional que o/a doente:

1. Cumpre cumulativamente os seguintes critérios de elegibilidade:

- Idade igual ou superior a 12 anos;
- Peso corporal igual ou superior a 40 Kg;
- Teste laboratorial para SARS-CoV-2 negativo;
- Uma das situações do ponto 2 do presente formulário.

2. Apresenta uma das seguintes condições de Imunossupressão muito grave:

- Transplante alogénico de células hematopoiéticas há menos de 1 ano, ou doença enxerto vs hospedeiro;
- Transplante de coração e/ou pulmão;
- Transplante de órgão sólido com tratamento de indução há menos de 1 ano, ou com tratamento para rejeição com depleção linfocitária B ou T no último ano;
- Neoplasia hematológica com realização de quimioterapia sistémica nos últimos 12 meses;
- Terapêutica de depleção linfocitária (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab ou alemtuzumab) nos últimos 6 meses;
- Síndromes de imunodeficiência primária grave;
- Infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) sem tratamento e com contagens de linfócitos TCD4+ inferiores a 200 cel/mm³.

3. Não apresenta contraindicações à administração de anticorpos monoclonais, nos termos da presente Norma, como reações de hipersensibilidade ou anafilaxia a administrações prévias de anticorpos monoclonais.

4. Foi prestada **informação**, ao doente, sobre o medicamento a ser administrado, vigilância de sinais e sintomas de alarme, potenciais reações adversas e efeitos secundários;

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

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

Assinatura _____ Vinheta _____

