

## Terapêuticas Experimentais no tratamento de COVID-19 –infeção pelo SARS-CoV-2

Documento elaborado pelo INFARMED a 25-03-2020 que será alvo de revisão e atualização sistemática

Não existem atualmente medicamentos autorizados para o tratamento de COVID-19. Existem, contudo, várias moléculas apontadas como possíveis candidatos terapêuticos embora nenhuma das potenciais aproximações terapêuticas referidas neste documento apresenta evidência clínica robusta.

A Direção Geral da Saúde publicou a 23 de março de 2020, a Norma 004/2020 relativa a Abordagem do Doente com Suspeita ou Infeção por SARS-CoV-2.

O INFARMED, I.P. informa que nenhuma das potenciais aproximações terapêuticas referidas neste documento apresenta evidência clínica robusta, mas pretende-se apresentar, de forma resumida e prática, as principais opções terapêuticas a considerar na COVID-19.

### HIDROXICLOROQUINA / CLOROQUINA

A **cloroquina** e **hidroxicloroquina** têm apresentado resultados promissores em termos de EC<sub>50</sub> em células Vero. A cloroquina e a hidroxicloroquina inibem o SARS-COV-2 in vitro, a hidroxicloroquina parece ter uma atividade antiviral mais potente. A utilização da cloroquina e hidroxicloroquina é preconizada por diversas linhas de orientação clínica internacionais.

Os dados clínicos publicados sobre estes medicamentos são muito limitados. Apesar da fragilidade dos dados clínicos disponíveis e atento à ausência de intervenções comprovadamente benéficas, face ao perfil de atividade antiviral in vitro, à segurança da utilização destes medicamentos no curto prazo é preconizada a sua utilização em doentes graves com coronavírus, devendo, no entanto, ser considerado o perfil de toxicidade (cardíaca e oftalmológica) em doentes suscetíveis. A OMS, após revisão da recente evidência disponível sobre a cloroquina/hidroxicloroquina, decidiu que existe equipose para a inclusão da cloroquina nos estudos clínicos e para prosseguir com a avaliação do uso de cloroquina nos doentes COVID-19. A cloroquina tem igualmente tido um aumento significativo de atenção nos países como um agente profilático para além do potencial efeito curativo, o que levou à necessidade de analisar as evidências emergentes para suportar uma decisão sobre seu possível papel. Estão a ser planeados estudo a longo prazo em profissionais de saúde.

Inserida a 13 março no âmbito dos ensaios clínicos preconizados pela OMS.

Medicamento	Condições de acesso	Posologia	Critérios DGS
<b>CLOROQUINA</b> <b>HIDROXICLOROQUINA</b>	Medicamento autorizado em malária, artrite e lúpus;  Em reforço de stock nacional no âmbito da REM	Cloroquina 250mg, 2 cp de 12/12 horas durante pelo menos 7 dias OU Hidroxicloroquina 200mg, 1cp de 12/12 horas durante pelo menos 7 dias	<b>Internamento, enfermaria:</b> Insuficiência respiratória com PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 OU Evidência radiológica de pneumonia  <b>Internamento, UCI:</b> Todos os doentes

## LOPINAVIR + RITONAVIR

A associação **lopinavir/ritonavir** é outra das opções. Trata-se do medicamento antirretroviral já autorizado na União Europeia (EU), que pertence ao grupo dos inibidores da protease, utilizado em monoterapia ou em associação com o IFN beta 1b, combinação esta que está a ser estudada num ensaio clínico no âmbito do tratamento da Síndrome Respiratória do Médio Oriente por coronavírus (MERS) - ensaio MIRACLE. Existem dúvidas sobre se a combinação exerce atividade em humanos nas doses testadas (as mesmas utilizadas no HIV). A base de dados clínica UpToDate refere que esta associação não seria a mais recomendável face às incertezas sobre o seu potencial benefício nomeadamente atendendo aos resultados publicados no N Eng J Med. 2020 Mar 18. Alguns autores afirmam, no entanto que dadas as limitações deste estudo se justificaria aguardar os resultados de estudos de grande dimensão.

Medicamento	Condições de acesso	Posologia	CrITÉRIOS DGS
<b>LOPINAVIR</b> + <b>RITONAVIR</b>	Medicamento autorizado para tratamento HIV; Em reforço de stock nacional no âmbito da REM	Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg, 2cp de 12/12 horas durante, pelo menos 7 dias.	<b>Considerar adicionar a Hidroxicloroquina ou cloroquina:</b>  <b>Internamento, enfermaria:</b> Insuficiência respiratória com PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 OU Evidência radiológica de pneumonia  <b>Internamento, UCI:</b> Todos os doentes

## REMDESIVIR

**Remdesivir** é considerada uma das moléculas promissoras no tratamento de COVID-19 tendo em conta o seu largo espectro antiviral (considerando as sequências genéticas do vírus, é expectável que mantenha atividade contra o SARS-CoV-2)<sup>1</sup>, a informação *in vitro* e *in vivo* disponível para os coronavírus, assim como a extensiva base de dados de segurança clínica (proveniente de ensaio clínico do vírus Ébola e no contexto do *Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions -MEURI*).

Adicionalmente, estudos com ratinhos a receber Remdesivir demonstraram uma superioridade de eficácia relativamente à combinação lopinavir/ritonavir + IFN beta. Há dados preliminares já publicados na *Nature Communications* que são favoráveis a uso de Remdesivir neste contexto.

Estão em recrutamento ensaios clínicos com Remdesivir na China, EUA e alargamento a países da UE.

O Impacto Clínico do Remdesivir permanece desconhecido.

Medicamento	Condições de acesso	Posologia	CrITÉRIOS DGS
<b>REMDESIVIR</b>	Medicamento experimental; EC na China, EUA e alargamento a países da UE  Disponibilidade <b>muito limitada</b> via contacto com empresa (à data somente a grávidas e ≤18 anos; potencial uso compassivo com recolha sistemática de dados) Requer <b>AUE</b> concedida pelo INFARMED	Adultos e Pediatria (peso ≥ a 40 kg): Dose de carga de 200 mg IV no dia 1 + 100 mg IV de dose de manutenção até dia 10  Pediatria peso < a 40 kg: 5 mg/kg IV (perfusão de 30min-60 min) no dia 1 + 2.5 mg/kg IV (perfusão de 30min-60 min) de dose de manutenção	<b>Internamento, UCI:</b> considerar em alternativa a outros tratamentos.

Estão também a ser considerados outros fármacos como Tocilizumab, Favipiravir, Oseltamivir, Umifenovir, Darunavir / Cobicistat, Azivudine, Triazavirin, células estaminais, glucocorticoides, imunoglobulinas, anticorpos monoclonais e policlonais, plasma dos convalescentes, entre outros.

- Limitações dos níveis de evidência atuais: Conhecimentos insuficientes da evolução clínica de COVID-19, informações epidemiológicas insuficientes para orientar com precisão a definição da população-alvo e *endpoints* finais de eficácia, atividade in vitro / in vivo contra SARS-CoV-2, dados insuficientes sobre a dosagem apropriada de terapêutica a ser usada em COVID-19, dados limitados sobre eficácia e segurança da terapêutica candidata disponível contra SARS-nCoV-2.

- No que respeita às vacinas, não existem também presentemente vacinas aprovadas para o SARS-CoV-2 ou para outros coronavírus. Segundo a OMS, após reunião de grupo de peritos, encontram-se em curso 2 ensaios clínicos.

- Este documento pretende informar sobre as potenciais terapêuticas experimentais ou vacinas para a doença pelo novo Coronavirus 2019- SARS-CoV-2 e o potencial acesso aos mesmos **alertando para o acesso muito limitado à data a estas opções** e teve em conta a informação disponível da Agência Europeia do Medicamento, ECDC, OMS e outras fontes bibliográficas.

Mais informação disponível em:

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/covid-19>

<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042020-de-23032020.aspx>