

Índice

Enquadramento.....	1
Esquema terapêutico simplificado.....	2
Lopinavir/ritonavir oral.....	3
Lopinavir/ritonavir oral + interferão beta-1B SC.....	4
Lopinavir/ritonavir oral + interferão alfa-2B nebulizado.....	4
Remdesivir IV.....	5
Cloroquina.....	5
Hidroxicloroquina.....	6
Darunavir/cobicistat.....	6
Tocilizumab – dificuldade respiratória aguda.....	7
Outras abordagens ou estratégias terapêuticas.....	8
Preparação de solução oral a partir de comprimidos.....	9
Preparação de SABA.....	11
Medidas gerais dirigidas aos farmacêuticos.....	12

Enquadramento

As autoridades chinesas identificaram um novo coronavírus (inicialmente 2019-nCoV, posteriormente designado como SARS-CoV-221) como agente causador da doença. A propagação deste vírus aumentou à escala global e o número de admissões hospitalares por COVID-19 tem vindo a aumentar a nível nacional, desde o passado mês de fevereiro.

Não existe até ao momento nenhuma molécula registada para o tratamento da infeção por COVID-19. Pese embora o facto de existir pouca literatura disponível, a experiência de utilização de alguns fármacos antivirais tem demonstrado eficácia em determinadas situações, sendo a evidência científica ainda preliminar.

A APFH recomenda que os Farmacêuticos Hospitalares cumpram o estabelecido no *Plano de Contingência da Farmácia Hospitalar, no âmbito da pandemia COVID-19* e discrimina neste documento algumas opções terapêuticas disponíveis no mercado, que embora não específicas para o tratamento da COVID-19, têm demonstrado ser eficazes em algumas situações.

Os estudos demonstram que o início precoce da terapêutica antirretroviral (com remdesivir ou Lopinavir/ ritonavir) reduzem as complicações graves associadas a insuficiência respiratória aguda. A terapêutica deverá ser iniciada o mais precocemente possível em doentes com teste positivo para COVID-19 com sintomatologia leve, mas com algum grau de risco de mortalidade devido à idade ou presença de comorbilidades) ou em doentes com manifestação clínica moderada a severa. Na existência de quadro clínico sugestivo de COVID-19 e atraso nos resultados do diagnóstico ara COVID-19, é razoável iniciar o tratamento antiviral o mais precocemente possível.

Esquema terapêutico simplificado

Tabela 1 - Esquema terapêutico simplificado

Sintomatologia	Quadro Clínico	Terapêutica de Suporte	Tratamento antiretroviral
Assintomático	-	Vigilância	-
Sintomas respiratórios leves	Febre (>37.5°C), tosse, sem dispneia	Tratamento sintomático, repouso e manutenção de ingestão calórica, fluidos e eletrólitos	Considerar iniciar tratamento apenas em doentes
Sintomas leves, idade >70 anos e/ou comorbilidades (DPOC, insuficiência cardíaca), risco de mortalidade; Sintomas respiratórios moderados e/ou rx torácico com quadro de pneumonia	Febre (>37,5°C), tosse, dispneia leve a moderada	Tratamento sintomático - oxigenoterapia (neste caso poderá ser necessário Remdesivir - verificar linha seguinte)	Lopinavir/ ritonavir 200/50 mg 2cp BID + Cloroquina 500 mg BID ou Hidroxicloroquina 400mg (dose de carga no 1º dia) e 200mg BID (dias seguintes) (duração do tratamento de 5 a 20 dias, consoante evolução clínica)
Doente com sintomas severos	SARS ou insuficiência respiratória, descompensação hemodinâmica, insuficiência multiorgânica	Necessário avaliação e transferência para UCI. Doente SARS: dexametasona 20mg/dia ou 10mg/dia (5 dias), consoante indicação do intensivista e/ou <i>Tocilizumab (dose única, se dificuldade respiratória aguda)</i>	Remdesivir (se disponível) Dose de carga no primeiro dia de 200 mg, nos seguintes 100 mg (10 dias) + Cloroquina/ Hidroxicloroquina OU Lopinavir/ ritonavir + Cloroquina/ Hidroxicloroquina

Lopinavir/ritonavir oral

Kaletra 200/50 mg comprimidos revestidos

- Sempre que possível, privilegiar tratamento com comprimidos;
- Os comprimidos não devem ser esmagados ou triturados, pois a biodisponibilidade diminui consideravelmente (45%/47%);
- Engolir o comprimido inteiro, sem mastigar, esmagar ou partir.

Tabela 2 - Dosagem em Adultos de Lopinavir/ritonavir comprimidos

Medicamento	Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Kaletra 200/50 mg comprimidos revestidos	Lopinavir/ritonavir	400/100 mg	12 horas	Oral	10 a 14 dias

Tabela 3 - Dosagem pediátrica de Lopinavir/ritonavir comprimidos

Peso (criança)	Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
≥15 a 25 kg	Lopinavir/ritonavir	200/50 mg	12 horas	Oral	14 dias
> 25 a 25 kg	Lopinavir/ritonavir	300/75mg	12 horas	Oral	14 dias
> 35 kg	Lopinavir/ritonavir	400/100mg	12 horas	Oral	14 dias

Kaletra 80/20 mg solução oral 60 ml

- A solução oral está reservada a doentes intubados na UCI;
- A solução oral contém 42,2% de álcool pelo que, devido à incompatibilidade, não se recomenda a utilização de sondas de poliuretano, sendo preferível a utilização de tubos de silicone;
- A solução contém 15,5% de propilenoglicol (risco de toxicidade).

Tabela 4 - Dosagem em Adultos de Lopinavir/ritonavir comprimidos

Medicamento	Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Kaletra 80/20 mg solução oral	Lopinavir/ritonavir	400/100 mg (5ml)	12 horas	Oral	14 dias

Tabela 5 - Dosagem pediátrica (> 6 meses) de Lopinavir/ritonavir solução oral

Peso (criança)	Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
7 a 15 kg	Lopinavir/ritonavir	12/3 mg/kg	12 horas	Oral	14 dias
> 15 a 40 kg	Lopinavir/ritonavir	10/2.5 mg/kg	12 horas	Oral	14 dias

Lopinavir/ritonavir oral + interferão beta-1B SC

Betaferon 250 mcg/ml pó e solvente para injetáveis

- Para a reconstituição do interferão beta-1b liofilizado injetável, ligar o adaptador do frasco para injetáveis com a agulha, ao frasco para injetáveis. Ligar a seringa pré-cheia com solvente ao adaptador do frasco para injetáveis e injetar os 1,2 ml do solvente (solução de cloreto de sódio 5,4 mg/ml, (0,54% p/v)) no frasco para injetáveis do Betaferon. Dissolver completamente o pó sem agitar. Após a reconstituição, extrair 1,0 ml do frasco para injetáveis para a seringa, para a administração de 250 microgramas de Betaferon. Para a titulação da dose no início do tratamento, extrair o volume correspondente, como indicado na secção 4.2. Remover o frasco para injetáveis com o adaptador da seringa pré-cheia antes da injeção. Betaferon também pode ser administrado com autoinjeter adequado

Tabela 6 - Dosagem Adultos de Interferão beta-1b. Não utilizar em crianças com menos de 12 anos

Medicamento	Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Betaferon 250 mcg/ml pó e solvente para sol. injetável	Interferão BETA-1b	250 mcg (8 milhões UI) em 1ml de solução reconstituída	48 horas	SC	14 dias

Lopinavir/ritonavir oral + interferão alfa-2B nebulizado

Tabela 7 - Dosagem para adultos e crianças de Interferão alfa-2b.

Medicamento	Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Introna	Interferão ALFA-2B	100.000- 200.000 UI / kg para casos leves e 200.000- 400.000 UI / kg para casos graves	12h	Nebulização	5 a 7 dias

Remdesivir IV

Remdesivir 150 mg solução para perfusão

- Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 30 mL de API, obtendo-se uma concentração final de 5 mg/mL. A dose é diluída em 100-250 mL de SF para perfusão em 30 min.
- Estabilidade: 4 h à temperatura ambiente e 24 h no frigorífico.

Remdesivir 100 mg solução para perfusão

- Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 19 mL de API, obtendo-se uma concentração final de 5 mg/mL. A dose é diluída em 100-250 mL de SF para perfusão em 30 min.
- Estabilidade: 4 h à temperatura ambiente e 24 h no frigorífico.

Tabela 8 - Dosagem para adultos de Remdesivir

Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Remdesivir	Dose de carga no primeiro dia de 200 mg, seguido de dose de manutenção de 100 mg	24h	IV (30 min)	10 dias

Tabela 9 - Dosagem pediátrica de Remdesivir

Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Remdesivir	Dose de carga no primeiro dia de 5 mg/kg, seguido de dose de manutenção de 2.5 mg/kg	24h	IV (30min)	10 dias

Cloroquina

Tabela 10 - Dosagem Cloroquina

Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Cloroquina	Adultos: 500 mg Crianças (peso > 10 kg): 5 mg/kg	12h	Oral	5 a 20 dias

- Não deve ser administrada a doentes cardíacos;
- Risco de cardiotoxicidade e hipoglicémia;
- Na insuficiência renal/hemodiálise: duração máxima de 5 dias;
- Ritonavir aumenta a concentração de cloroquina.

Hidroxicloroquina

Tabela 11 – Dosagem para adultos de hidroxicloroquina

Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Hidroxicloroquina	400 mg no 1º dia e 200 mg nos 4 dias seguintes	12h	oral	5 dias

Tabela 12 – Dosagem pediátrica de hidroxicloroquina

Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Hidroxicloroquina	3-5 mg/kg/dia (máximo: 7 mg/kg/dia ou 400 mg/dia)	12h (ou 24h)	oral	5 dias

- Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg + Cloroquina 500 mg / Hidroxicloroquina 200 mg
 - BID; 5 a 7 dias, consoante evolução clínica
 - A terapia combinada pode aumentar o risco de efeitos colaterais devido ao aumento da concentração de cloroquina.
 - Risco de prolongamento do intervalo QT ou cardiotoxicidade.
- Remdesivir + Cloroquina 500 mg
 - Remdesivir 200 mg no primeiro dia e 100 mg nos 9 dias seguintes + cloroquina 500 mg 12h/12h (duração total do tratamento: 5 a 20 dias, segundo evolução clínica)
- Remdesivir + Hidroxicloroquina 200 mg
 - Remdesivir 200 mg no primeiro dia e 100 mg nos 9 dias seguintes + cloroquina 200 mg 12h/12h (duração total do tratamento: 5 a 20 dias, segundo evolução clínica)

Darunavir/cobicistat

Embora não exista evidência suficiente, poderá ser uma alternativa ao lopinavir/ritonavir em caso de rutura de stock, uma vez que tem um mecanismo de ação semelhante. Segundo a literatura, o esmagamento dos comprimidos para administração por sonda não afeta a biodisponibilidade.

- Tabela 13 – Dosagem para crianças de hidroxicloroquina

Medicamento	Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
Rezolsta	Darunavir/cobicistat	800/150 mg	24h	oral	14 dias

Tocilizumab – dificuldade respiratória aguda

Tabela 14 – Dosagem para adultos de Tocilizumab

Medicamento	Substância ativa	Dose	Frequência	Via	Duração
RoActemra	Tocilizumab	400 mg diluído em 100 ml de SF (12mg/kg para doentes com peso < 30 kg) 35 – 45 kg (320 mg) 46 – 55 kg (400 mg) 56 – 65 kg (480 mg) 66 – 75 kg (560mg) 76 – 85 kg (600 mg) >86 kg (800 mg)	1x (dose única)	IV (60 min.)	Após 8 a 12 horas, caso não exista resposta clínica (parâmetros clínicos, radiológicos e sanguíneos, incluindo IL-6), poderá ser realizada uma segunda infusão. O intervalo entre doses consecutivas deve ser pelo menos de 8 horas. Pode ainda ser considerada uma 3ª dose 16 a 24 horas após a primeira, se necessário.

- O Tocilizumab bloqueia o recetor da IL-6. Antes de iniciar o tratamento, determinar concentração sérica de IL-6 (efetuar tratamento apenas se IL-6 > 40 pg/ml);
- Avaliar se não existem contraindicações: idade inferior a 18 anos, mulheres grávidas ou a amamentar, ALT/AST maior que 5 vezes o limite de referência, < 50.000 plaquetas/mm³, < 500 neutrófilos/mm³, em doentes com tuberculose pulmonar, infeções bacterianas ou fúngicas, diverticulite ou perfuração intestinal, infeção tópica, terapia imunossupressora;
- Não são recomendadas doses superiores a 800 mg/kg;
- Após diluído, é estável 4h à T °C ambiente e 24h no frigorífico.

Outras abordagens ou estratégias terapêuticas

- Oseltamivir
- Umifenovir (Arbidol)
- Darunavir + Cobicistat
- Azivudine
- Triazavirin
- Fingolimod
- Pirfenidone (Esbriet) (importante)
- Terapia celular com células estaminais, células NK, macrófagos Tipo I
- Fármacos imunomoduladores –glucocorticoides, metilprednisolona, corticosteroides; interferão alfa1beta, interferão, Novaferon
- Imunoglobulinas incluindo plasma inativado anti-vírus SARS-CoV-2 de convalescentes
- Anticorpos monoclonais –Meplazumab, Bevacizumab, Eculizumab (Soliris), Tocilizumab (importante)vMIP, anticorpo monoclonal anti PD1
- Polyinosinic:polycytidylic acid
- Thymosin
- Tranilast
- Granulocyte colony–stimulating factor
- Ruxolitinib (Jakavi) + stem cell therapy
- Jakotinib
- ACE-2
- Óxido de azoto
- ECMO
- Perfusão de Vitamina C
- Microbiota
- Probióticos
- Talidomida
- Escinato de sódio GD31 (análogo nucleósido)
- Suramina sódica

Preparação de solução oral a partir de comprimidos

- A preparação deverá ser efetuada no laboratório da Farmácia Hospitalar, sendo necessária a utilização de equipamento de proteção individual;
 - O esmagamento de comprimidos deve ser evitado, sempre que exista literatura que suporte a diminuição de biodisponibilidade decorrente desse processo;
1. Esmagar os comprimidos
 2. Pesar a quantidade exata de dose a ser administrada
 3. Remover o êmbolo e despejar o pó em seringa de 50 ml
 4. Reinsere o êmbolo e empurrar até ao fim, sem compactar o pó
 5. Bater na seringa
 6. Etiquetar
 7. Colocar 20 ml de uma solução aquosa a 1% de carboximetilcelulose sódica ou equivalente em seringa de 50 ml
 8. Conectar ambas as seringas
 9. Passar o conteúdo da seringa que contém a solução para a seringa que contém o pó e repetir este procedimento para a seringa anterior as vezes necessárias até a suspensão completa do pó
 10. Rotular

Preparação de suspensão hidroxycloquina 25 mg/ml

Tabela 15 –Suspensão Hidroxycloquina 25 mg/ml (com carboximetilcelulose)

Hidroxycloquina sulfato	2500 mg	Preparar a carboximetilcelulose sódica e a solução de parabenos. Juntar o p.a. com a glicerina e o xarope simples até formar uma pasta homogénea. Juntar o restante veículo até completar o volume.
Solução de parabenos	1 ml	
Glicerina	6 ml	
Xarope	35 ml	
Carboximetilcelulose sódica 1%	qbp 100 ml	
Estabilidade: 28 dias à temperatura ambiente		

Tabela 16 –Suspensão Hidroxycloquina 25 mg/ml (com metilcelulose, sem parabenos)

Hidroxycloquina sulfato	2500 mg	Juntar o p.a. à metilcelulose, agitando até formar uma pasta homogénea. Juntar o xarope simples até completar o volume.
Xarope simples	30 ml	
Metilcelulose 1%	qbp 100 ml	
Estabilidade: 30 dias no frigorífico		

Tabela 17 –Suspensão Hidroxycloquina 25 mg/ml (com metilcelulose, sem parabenos)

Hidroxycloquina sulfato	2500 mg	Juntar o p.a. a Ora-Plus® até formar uma pasta homogénea. Juntar a água até completar o volume.
Ora-Plus®	60 ml	
Água	qbp 120 ml	
Estabilidade: 30 dias no frigorífico		

Preparação de SABA

Tabela 18 - Formulação SABA Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations

Fórmula SABA A 6604934	1 L	FÓRMULA SABA B 6604926	1 L
Etanol 96,6 °C, puro	833,3 ml	Álcool isopropílico 99,8%	751,5 ml
Peróxido de Hidrogénio 3%**	41,7 ml	Peróxido de Hidrogénio 3%**	41,7 ml
Glicerina, pura (≥98%)	14,5 ml	Glicerina, pura (≥98%)	14,5 ml
Água purificada*	qbp 1000 ml	Água purificada*	qbp 1000 ml

*A OMS recomenda água estéril, a qual não estando disponível pode ser substituída por água purificada, abrindo uma nova embalagem na altura ou fervendo e arrefecendo a água antes de usar.

**Peróxido de hidrogénio 3% = água oxigenada a 10V

1. Medir o álcool etílico/isopropílico para proveta;
2. Adicionar lentamente o peróxido de hidrogénio 3% e a glicerina pura;
3. Homogeneizar com agitação suave;
4. Completar o volume com água purificada e agitar;
5. Proceder ao controlo de qualidade;
6. Embalar e rotular a preparação conforme a legislação.

Esta solução deverá ser preparada no laboratório da Farmácia Hospitalar:

- Validar a qualidade farmacêutica das matérias-primas, registar os movimentos e proceder ao registo da preparação;
- Usar luvas, máscara e óculos de proteção;
- Prazo de utilização: 3 meses, à temperatura ambiente, em embalagem de vidro ou plástico, estanque e, preferencialmente, opaca.

Medidas gerais dirigidas aos farmacêuticos

- O stock dos medicamentos listados neste documento deverá ser supervisionado e controlado rigorosamente pelo farmacêutico, sendo aconselhável a realização de contagens físicas frequentes;
- O doente deverá assinar um consentimento informado caso se opte por algum dos fármacos descritos neste documento;
- A prescrição de um destes fármacos requer a validação e dispensa urgente pelo farmacêutico, ao longo do dia. Para tal, os protocolos de prescrição, dosagem e duração do tratamento devem estar documentados e disponíveis no sistema eletrónico;
- Para análise das possíveis interações ou ajustes à prescrição, é recomendável consultar: <http://www.covid19-druginteractions.org/>;
- Deverá garantir-se a disponibilidade destes medicamentos na UCI caso seja previsível a não comparência de um farmacêutico na Farmácia ou fecho da mesma ou para emergências;
- Estes medicamentos devem ser dispensados em unidose;
- Se devolvidos à Farmácia, devem ser descartados;
- Recomendamos a monitorização dos resultados clínicos da utilização dos medicamentos acima listados (ou quaisquer outros utilizados para o tratamento da COVID-19), uma vez que a análise de tais informações pode ser crucial nas próximas semanas/meses;
- Qualquer informação relativa aos resultados clínicos poderá ser enviada para a APFH para divulgação a todos os farmacêuticos;
- Dispensar comprimidos de lopinavir/ritonavir para doentes VIH apenas para 1 mês e transferir doentes aos quais é administrado lopinavir/ritonavir solução por comprimidos. Os doentes VIH podem ser reavaliados e os protocolos modificados por alternativas viáveis;
- Se faltar solução comercial desinfetante, preparar segundo: https://www.who.int/gpsc/5may/Guide_to_Local_Production.pdf