

## USO DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR (NMV/r) CONTRA A COVID-19 NA REDE SUS BAHIA

Esta Nota Técnica tece orientações quanto ao uso do medicamento Nirmatrelvir/Ritonavir (NMV/r) fornecido pelo Ministério da Saúde para o tratamento ambulatorial de pacientes adultos com quadro leve/moderado de Covid-19 na rede SUS do Estado.

**Considerando** a necessidade diária de internações por Covid-19, mesmo com queda acentuada e progressiva desse indicador atualmente, além da necessidade de proteger a população, sobretudo idosos e imunossuprimidos, contra uma evolução negativa da doença que pode deixar sequelas irreversíveis e levar a óbito;

**Considerando** que a associação de Nirmatrelvir e Ritonavir é a única opção terapêutica incorporada ao SUS para casos leves/moderados da doença;

**Considerando** que o NMV/r teve aprovação emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA para pacientes adultos com Covid-19 leve a moderada que não requerem oxigênio suplementar e com alto risco de agravamento da doença em março de 2022 e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC incorporou oficialmente a medicação para distribuição e uso no SUS em maio de 2022;

**Considerando** a distribuição do complexo antiviral pelo Ministério da Saúde em novembro de 2022;

**Considerando** a importância da equidade e amplitude da disponibilização do medicamento em todos os cenários de atendimento, quer sejam serviços de saúde ambulatoriais primários, secundários e terciários de todos os 417 municípios do Estado, bem como contemplar todos os grupos populacionais com alto risco de progressão para Covid-19 grave, se incluindo nesse cenário, indivíduos imunossuprimidos e idosos, independente da situação vacinal, conforme recomendações dos guias de aprovação da ANVISA e da CONITEC.

**Recomenda-se o uso do medicamento conforme:**

- Informações do Medicamento

O Nirmatrelvir (NMV) inibe a liberação das proteínas que atuam durante o mecanismo de replicação do vírus. A composição com o Ritonavir justifica-se, então, pela redução na velocidade de metabolização (ou depuração) do Nirmatrelvir pelo organismo.

A apresentação farmacêutica do NMV/r se dá em forma de comprimidos, com cores diferentes para o Nirmatrelvir (rosa) e Ritonavir (branco), embalados juntos. Cada dose do tratamento contém dois comprimidos de 150 mg de Nirmatrelvir (total de 300 mg) e um comprimido de Ritonavir (100 mg), que devem ser tomados simultaneamente. Essa dosagem deve ser administrada, na maior parte dos pacientes, duas vezes ao dia, por um período de cinco dias.

- Indicação Terapêutica

O medicamento deve ser utilizado, exclusivamente, por pacientes adultos com Covid-19, que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave. O medicamento deve ser administrado, assim que possível, após resultados positivos de testagem diagnóstica para SARS-CoV-2, e no prazo de até 5 (cinco) dias após o início dos sintomas, isto é, na fase inicial da infecção. O tratamento com base no diagnóstico clínico não é indicado.

Os testes rápidos que podem ser realizados pelos próprios pacientes, denominado autotestes, não pode ser considerado para indicação do NMV/r, mesmo diante do resultado positivo, devido à variabilidade da qualidade dos testes e às condições de coleta. Nesses casos, o médico deverá solicitar a realização de outro teste (rápido ou biologia molecular) para confirmar o resultado.

A NMV/r não está autorizado para a prevenção pré ou pós-exposição ao SARS-CoV-2, nem para o início do tratamento naqueles que requerem hospitalização devido à Covid-19 grave ou crítica. O medicamento não substitui a vacina para os indivíduos cuja vacinação e as doses de reforço são recomendadas.

- Contra indicação e efeitos colaterais

Seu uso é contraindicado em mulheres grávidas, pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, insuficiência renal grave ou insuficiência hepática grave. O tratamento com o medicamento pode fazer com que os medicamentos usados para tratar o HIV (vírus da imunodeficiência humana) se tornem menos eficazes.

Os possíveis efeitos colaterais do medicamento são: diminuição do paladar, diarreia, pressão alta e dores musculares. Além disso, o uso concomitante com outras drogas pode resultar em interações medicamentosas potencialmente significativas.

Conforme informações extraídas da bula do medicamento, segue tabela com medicamentos contraindicados para uso concomitante com Nirmatrelvir/Ritonavir:

Classe de medicamento	Medicamentos dentro da classe	Comentários clínicos
<b>Interações que resultam em concentrações aumentadas do medicamento concomitante, uma vez que Paxlovid™ inibe a via metabólica do CYP3A4</b>		
Antagonista do adrenoceptor alfa 1	alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina podem causar hipotensão grave.
Analgésicos	petidina, propoxifeno	Concentrações plasmáticas aumentadas de norpetidina e propoxifeno podem resultar em depressão respiratória grave ou anomalias hematológicas.
Antianginal	ranolazina	Concentrações plasmáticas de ranolazina potencialmente aumentadas podem resultar em reações graves e/ou potencialmente fatais.
Anticâncer	neratinibe	Concentrações plasmáticas aumentadas de neratinibe podem aumentar o potencial para reações graves e/ou potencialmente fatais, incluindo hepatotoxicidade.
	venetoclax	Concentrações plasmáticas aumentadas de venetoclax podem aumentar o risco de síndrome de lise tumoral no início da dose e durante a fase de titulação da dose.
	apalutamida	A coadministração é contraindicada devido à potencial perda de resposta virológica e possível resistência.
Antiarrítmicos	amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina	Concentrações plasmáticas potencialmente aumentadas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona e quinidina podem resultar em arritmias ou outros efeitos adversos graves.
Antibióticos	ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico e ritonavir.
Antigota	colchicina	Concentrações plasmáticas aumentadas de colchicina podem resultar em reações graves e/ou potencialmente fatais em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática.
Anti-histamínicos	astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina podem resultar em arritmias graves com esses agentes.
Antipsicóticos/ neurolépticos	lurasidona, pimizida, clozapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona, pimizida e clozapina podem resultar em reações graves e/ou potencialmente fatais.

	quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina podem levar ao coma.
Derivados do ergot	diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados do ergot, levando à toxicidade aguda do ergot, incluindo vasoespasmo e isquemia.
Agente de motilidade gastrointestinal	cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida, aumentando assim o risco de arritmias graves com este agente.
Agentes modificadores de lipídios		
Inibidores da HMG-CoA redutase	lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina, resultando em aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise.
Inibidor da proteína de transferência de triglicerídeo microsomal (MTTP)	lomitapida	Concentrações plasmáticas elevadas de lomitapida.
Inibidores PDE5	avanafil, vardenafila	Concentrações plasmáticas aumentadas de avanafil e vardenafila.
	sildenafil, quando usado para hipertensão arterial pulmonar (HAP)	Concentrações plasmáticas aumentadas de sildenafil podem resultar em anormalidades visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope.
Sedativo/hipnótico	clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam oral	Concentrações plasmáticas aumentadas de clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam e midazolam oral podem aumentar o risco de sedação extrema e depressão respiratória.
<b>Interações que resultam em concentrações diminuídas de nirmatrelvir/ritonavir, uma vez que os medicamentos concomitantes induzem a via metabólica do CYP3A4 de Paxlovid™</b>		
Anticonvulsivantes	carbamazepina <sup>a</sup> , fenobarbital, fenitoína	Diminuição das concentrações plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir pode levar à perda da resposta virológica e possível resistência.
Antimicobacterianos	rifampicina	Concentrações plasmáticas potencialmente diminuídas de nirmatrelvir/ritonavir podem levar à perda da resposta virológica e possível resistência.
Produtos fitoterápicos	Erva de São João ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Concentrações plasmáticas potencialmente diminuídas de nirmatrelvir/ritonavir podem levar à perda da resposta virológica e possível resistência.

- Dosagem e via de administração

O Guia para uso do antiviral, elaborado pelo Ministério da Saúde, recomenda no tratamento da Covid-19 a dose de 2 comprimidos de Nirmatrelvir 300 mg com 1 comprimido de Ritonavir 100 mg, 2 vezes ao dia, por 5 dias.

Além disso, o quadro abaixo resume a indicação e posologia do NMV/r para adultos de alto risco não hospitalizados com Covid-19 leve e moderada com HIV e demais condições.

CONDIÇÃO/ CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	PARÂMETRO CLÍNICO DO PACIENTE	INDICAÇÃO/CONTRAINDICAÇÃO E POSOLOGIA DO MEDICAMENTO
Sem alteração renal (indicação geral)	TFGe $\geq$ 60mL/min	<b>Indicação de uso do NMV/r</b> Utilizar conforme bula. Nirmatrelvir 300mg (2 comp.) com ritonavir 100mg (1 comp.), 2x ao dia, por 5 dias.
HIV	PVHIV que fazem tratamento com antirretrovirais (ARV) contendo ritonavir	<b>Indicação de uso do NMV/r</b> Utilizar conforme bula. Nirmatrelvir 300mg (2 comp.) com ritonavir 100mg (1 comp.), 2x ao dia, por 5 dias. Não é necessário realizar ajuste de dose para PVHIV que façam uso de ritonavir.
Alteração renal	Insuficiência renal moderada: TFGe $\geq$ 30 a $<$ 60mL/min	<b>Ajuste de dose do NMV/r</b> Nirmatrelvir 150mg (1 comp.) com ritonavir 100mg (1 comp.), 2x ao dia, por 5 dias.
	Insuficiência renal grave: TFGe $<$ 30mL/min	<b>Contraíndicado o uso do NMV/r</b>
Insuficiência hepática	Child-Pugh classe C	<b>Contraíndicado o uso do NMV/r</b>
Peso	Menor ou igual a 40kg	<b>Contraíndicado o uso do NMV/r</b>
Idade	Menor de 18 anos de idade	<b>Não recomendado o uso pela Anvisa</b>
Gestação	Gestante	<b>Não recomendado o uso pela Anvisa</b>

Fonte: adaptado de National Institute of Health, 2021. (13)

- Fluxo de dispensação

O medicamento deverá ser distribuído em toda a rede SUS do Estado, e nas unidades contratualizadas sob gestão estadual para o atendimento de pacientes adultos com Covid-19 elegíveis para o tratamento: Imunossuprimidos acima de 18 anos; idosos acima de 65 anos, independente se possui comorbidades ou não; **E** com diagnóstico confirmado da doença, com início dos sintomas ou confirmação laboratorial (o que for maior) em até 5 dias, **E** não hospitalizados **E** que não necessitam de terapia com oxigênio suplementar **E** que não use as medicações contraíndicadas para uso concomitante com o NMV/r.

O paciente deverá passar por uma avaliação médica para prescrição dos medicamentos seguindo os critérios descritos.

Os pacientes que não se enquadrarem nos critérios de inclusão deverão seguir o protocolo de tratamento já adotado pelo serviço para a Covid-19.

Para os pacientes aptos ao uso do NMV/r, a unidade de saúde deverá preencher a ficha de dispensação do medicamento formulado pelo Ministério da saúde (Anexo do Guia do Ministério da Saúde disponível no endereço eletrônico <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2022/guia-para-uso-antiviral-nmvr-covid.pdf>).

A administração do medicamento deve ser oportuna, ou seja, nas primeiras 48 horas, ou até cinco dias após o início dos sintomas.

De posse da prescrição médica contida no Formulário de Prescrição, o paciente deverá seguir o fluxo de dispensação do serviço de saúde.

Para que os pacientes que utilizarem o NMV/r possam ser contatados para o acompanhamento dos resultados do tratamento, é necessário o seu consentimento expresso para a disponibilização dos seus dados pessoais, mediante assinatura do item 25, constante no Formulário de Prescrição – Nirmatrelvir/Ritonavir.

Esse formulário contém dados da unidade de saúde prescritora, identificação do paciente, informações sobre os pré-requisitos para indicação do NMV/r, dados residenciais e de contato do paciente, critério utilizado para indicação do medicamento e dados do clínico prescritor.

#### Sobre a Distribuição do Medicamento para as Unidades de Saúde

- O Nirmatrelvir/Ritonavir deverá ser solicitado por todos os Núcleos e Bases Regionais de Saúde (NRS/BRS) à Diretoria de Assistência Farmacêutica (DASF), através do Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica - SIGAF;
- As Bases e Núcleos deverão suprir suas respectivas Secretarias Municipais de Saúde, as quais deverão manter estoque estratégico em unidades com funcionamento 24 horas (Hospitais/UPAS/PA) que fazem parte da sua rede. Aconselha-se manter estoque em unidade de referência, para melhor direcionamento dos usuários;
- Para o município de Salvador e Região Metropolitana, a solicitação do Nirmatrelvir/Ritonavir é realizada diretamente da Secretaria Municipal de Saúde para a Diretoria de Assistência Farmacêutica (DASF), através do sistema SIGAF.

A distribuição às unidades considerará o seu perfil assistencial, bem como dados epidemiológicos da região de saúde como densidade populacional de idosos acima de 65 anos e imunossuprimidos, público-alvo para uso da medicação.

- **Monitoramento dos casos**

Conforme descrito no guia para uso do antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir, elaborado pelo Ministério da Saúde, os pacientes que usarão a medicação deverão ser monitorados ao final do tratamento pela Secretaria Municipal da Saúde.

Nos casos de eventos adversos graves, inesperados, ocorridos no município, cuja relação com produto sob investigação seja possível, provável ou definida, a unidade deve notificar à Anvisa por meio de formulário eletrônico específico no sítio eletrônico da entidade.

Estas são as recomendações informadas por evidências disponíveis até a presente data e estão sujeitas a revisão mediante novas publicações e estudos científicos, durante a vigência da pandemia.

## REFERENCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Anvisa aprova uso emergencial do medicamento Paxlovid para Covid-19. Brasília, DF: Anvisa, 30 mar. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias/anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-do-medicamento-paxlovid-paracovid-19>. Acesso em: 07 nov. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria SCTIE/MS n.º 44, de 5 de maio de 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o nirmatrelvir/ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento da Covid-19 [...]. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: <https://brasilsus.com.br/wp-content/uploads/2022/05/portaria44.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. GUIA PARA USO DO ANTIVIRAL NIRMATRELVIR/RITONAVIR EM PACIENTES COM COVID-19, NÃO HOSPITALIZADOS E DE ALTO RISCO. Brasília, DF.2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2022/guia-para-uso-antiviral-nmvr-covid.pdf>. Acesso em 07 nov. 2022.

COMISSAO NACIONAL DE INCORPORACAO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Relatório de recomendação n.º 727. Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARSCoV-2 não hospitalizados e de alto risco. Brasília, DF: Conitec, 2022