

FLUXO PARA O USO DO ANTIVIRAL NIRMATRELVIR/ RITONAVIR EM PACIENTES COM COVID-19, NÃO HOSPITALIZADOS

Indicações para prescrição dos antivirais:

Pacientes com quadros leves/moderados que estejam nos grupos abaixo descritos:

Grupo 1: indivíduos ≥ 18 anos com imunossupressão de alto grau e indivíduos com idade ≥ 75 anos, independentemente de comorbidades;

Grupo 2: indivíduos ≥ 65 anos, com pelo menos duas comorbidades;

Grupo 3: indivíduos ≥ 65 anos, com apenas uma comorbidade;

Grupo 4: indivíduos ≥ 65 anos, sem comorbidades;

Grupo 5: indivíduos com imunossupressão de baixo grau, idade ≥ 18 anos

Para ter acesso ao tratamento, independentemente do status vacinal, o paciente que se enquadre em um dos grupos anteriormente citados deve cumprir todos os pré-requisitos a seguir:

- Ter covid-19 confirmada por teste rápido de antígeno ou por teste de biologia molecular.
- Estar entre o 1º e o 5º dia de sintomas.
- Apresentar quadro clínico leve ou moderado (covid-19 não grave)
- Não requerer oxigênio suplementar
- Em pacientes em uso prévio de oxigênio domiciliar por doenças pré-existentes, o tratamento poderá ser indicado, desde que não haja necessidade da oferta adicional de oxigênio além do O2 basal por complicações da covid-19
- a infecção assintomática é caracterizada por teste laboratorial positivo para SARS-CoV-2 e ausência de sintomas. O medicamento não está indicado para o tratamento de casos assintomáticos.

A dispensação do medicamento deverá ser mediante a entrega, pelo usuário, do Formulário de Prescrição – Nirmatrelvir/Ritonavir padronizado pelo Ministério da Saúde (Anexo) e mais 2 vias da receita preenchidas pelo médico, sendo que uma deve ser anexada ao formulário e a outra via ficar com o paciente.

Prescrever 2 comprimidos de 150mg de nirmatrelvir (300mg) + 1 comprimido de ritonavir (100mg), duas vezes ao dia por 5 dias.

Os formulários juntamente com a receita devem ser digitalizados pelas farmácias das unidades dispensadoras e deverão ser encaminhadas para a vigilância epidemiológica diariamente através do email epidemiologica@sorocaba.sp.gov.br

A Vigilância epidemiológica deverá enviar diariamente os formulários para a assistência farmacêutica e fará controle dos estoques

A assistência farmacêutica deverá encaminhar os dados pela plataforma e-SUS AF

1- Definição de imunossupressão, para fins de uso dos antivirais em pessoas com idade ≥ 18 anos

- Imunodeficiência primária grave ou erros inatos da imunidade;
- Transplantados de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em uso de drogas imunossupressoras;
- Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV) com CD4 < 200 céls/mm³ (últimos seis meses) ou ausência/abandono de tratamento;
- Uso de corticoides em doses ≥ 20 mg/dia de prednisona, ou equivalente, por um período ≥ 14 dias, ou em pulsoterapia com metilprednisolona;
- Insuficiência renal crônica não dialítica, com taxa de filtração glomerular (TFG) ≥ 30 mL/min;
- Doenças imunomediadas inflamatórias crônicas, autoimunes e autoinflamatórias em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (Tabela 2);
- Pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos seis meses.

2 –Tabela de drogas modificadoras da resposta imune e doses consideradas imunossupressoras

DROGAS MODIFICADORAS DA RESPOSTA IMUNE	DOSE DE IMUNOSSUPRESSÃO
Corticóide: prednisona ou metilprednisolona	≥ 20 mg/dia por um período ≥ 14 dias
Metotrexato	$\geq 0,4$ mg/kg/semana
Leflunomida	0,25 a 0,5mg/kg/dia
Micofenolato de mofetila ou sódico	3g/dia
Ciclofosfamida	0,5 a 2,0mg/kg/dia
Ciclosporina	$> 2,5$ mg/kg/dia
Tacrolimo	0,1 a 0,2mg/kg/dia
6-mercaptopurina	1,5mg/kg/dia
Imunobiológicos: infliximabe, etanercepte, adalimumabe, tocilizumabe, canakinumabe, golimumabe, certolizumabe, abatacepte, secukinumabe, ustekinumabe, rituximabe, belimumabe, ixequizumabe, guselcumabe e vedolizumabe	Qualquer dose é considerada imunossupressora

Fonte: Brasil, 2019 (11).

3- Contra-indicações para prescrição das medicações:

Início do tratamento após o 5º dia dos primeiros sintomas;
Pessoas com peso inferior a 40kg;
Pacientes com insuficiência renal grave ou dialítica;
Pacientes com insuficiência hepática grave conhecida ou suspeita de cirrose;
Quaisquer hipersensibilidades aos componentes da fórmula medicamentosa.

4- Indicação, contraindicação e posologia do NMV/r para adultos de alto risco não hospitalizados com covid-19 leve a 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 ≥ 60 mL/min	Indicação de uso do NMV/r 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	Indicação de uso do NMV/r 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: TFG ≥ 30 a < 60 mL/min	Ajuste de dose do NMV/r Nirmatrelvir 150mg (1 comp.) com ritonavir 100mg (1 comp.), 2x ao dia, por 5 dias.
	Insuficiência renal grave: TFG < 30 mL/min	Contraindicado o uso do NMV/r
Insuficiência hepática	Child-Pugh classe C	Contraindicado o uso do NMV/r
Peso	Menor ou igual a 40kg	Contraindicado o uso do NMV/r
Idade	Menor de 18 anos de idade	Não recomendado o uso pela Anvisa
Gestação	Gestante	Não recomendado o uso pela Anvisa

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

5- Descrição das comorbidades incluídas como prioritárias para dispensação de NMV/r

GRUPO DE COMORBIDADES	DESCRIÇÃO	GRUPO DE COMORBIDADES	DESCRIÇÃO
Diabetes mellitus	Qualquer indivíduo com diabetes.		
Pneumopatias crônicas graves	Indivíduos com pneumopatias graves, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, fibroses pulmonares, pneumoconioses, displasia broncopulmonar e asma grave (uso recorrente de corticoides sistêmicos, ou internação prévia por crise asmática, ou uso de doses altas de corticoide inalatório e de um segundo medicamento de controle no ano anterior).	Valvopatias	Lesões valvares com repercussão hemodinâmica ou sintomática ou com comprometimento miocárdico (estenose ou insuficiência aórtica; estenose ou insuficiência mitral; estenose ou insuficiência pulmonar; estenose ou insuficiência tricúspide e outras).
Hipertensão Arterial Resistente (HAR)	Condição em que a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes terapêuticas, em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão, ou PA controlada em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos.	Miocardiopatias e pericardiopatias	Miocardiopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática.
Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg, independentemente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA).	Doenças da aorta e dos grandes vasos; fístulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos.
Hipertensão arterial estágios 1 e 2 com lesão em órgão-alvo	PA sistólica entre 140 e 179 mmHg e/ou diastólica entre 90 e 109 mmHg na presença de LOA.	Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e flutter atriais, entre outras).
Insuficiência cardíaca (IC)	IC com fração de ejeção reduzida, intermediária ou preservada; em estágios B, C ou D, independentemente da classe funcional da New York Heart Association (NYHA)*.	Cardiopatias congênicas no adulto	Cardiopatias congênicas com repercussão hemodinâmica; crises hipoxêmicas; insuficiência cardíaca; arritmias; comprometimento miocárdico.
Cor pulmonale e hipertensão pulmonar	Cor pulmonale crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária.	Próteses valvares e dispositivos cardíacos implantados	Portadores de próteses valvares biológicas ou mecânicas e dispositivos cardíacos implantados (marca-passos, cardioversores desfibriladores, resincronizadores, assistência circulatória de média e longa permanência).
Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo).	Doenças neurológicas crônicas	Doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, ataque isquêmico transitório, demência vascular); doenças neurológicas crônicas que impactem na função respiratória; indivíduos com paralisia cerebral, esclerose múltipla e condições similares; doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular; deficiência neurológica grave.
Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (<i>angina pectoris</i> estável, cardiopatia isquêmica, pós-infarto agudo do miocárdio, entre outras).	Hemoglobinopatias graves	Doença falciforme e talassemia maior.
		Obesidade mórbida	Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 40 .
		Síndrome de Down	Trissomia do cromossomo 21.
		Cirrose hepática	Cirrose hepática classes A e B no escore Child-Pugh**.

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS, com base nas revisões de literatura contidas nas referências deste documento, adaptadas pela CGGRIPE (11).

*Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels, 9th ed. Little Brown & Co., 1994.

<https://www.worldcat.org/pt/title/nomenclature-and-criteria-for-diagnosis-of-diseases-of-the-heart-and-great-vessels/oclc/29430883>

**Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964;1:1-85. PMID: 4950264. From:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4950264/>



**FLUXO PARA O USO DO ANTIVIRAL NIRMATRELVIR/ RITONAVIR EM PACIENTES
COM COVID-19, NÃO HOSPITALIZADOS**

6— Fármacos que possuem interação medicamentosa relevante com NMV/r

CLASSES TERAPÊUTICAS DE MEDICAMENTOS	NÃO UTILIZAR CONCOMITANTEMENTE AO NMV /r	SUSPENDER TEMPORARIAMENTE O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E AVALIAR RISCO/ BENEFÍCIO DO NMV /r	AJUSTAR A DOSE DO MEDICAMENTO CONCOMITANTE E MONITORAR AS REAÇÕES ADVERSAS DO NMV /r	CONTINUAR O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E MONITORAR AS REAÇÕES ADVERSAS DO NMV /r
Agentes anti-infecciosos	Glecaprevir/pibrentasvir Rifampicina Rifapentina	Eritromicina	Clarithromicina Itraconazol Cetoconazol Maraviroque Rifabutina	Cobicistate Antiretrovirais combinados com ritonavir Isavuconazol Posaconazol Voriconazol
Agentes cardiovasculares	Amiodarona Clopidogrel Disopirâmida Dofetilida Dronedarona Eplerenona Flecainida Ivabradina Propafenona Quinidina	Alisquireno Ranolazina Ticagrelor Vorapaxar	Cilostazol Digoxina Mexiletina	Anlodipino Diltiazem Felodipina Nifedipino Sacubitril Valsartana Verapamil
Agentes modificadores de lipídios	-	Atorvastatina Lomitapida Lovastatina Rosuvastatina Sinvastatina	-	-
Agentes neuropsiquiátricos (antipsicóticos/ neurolépticos)	Clozapina Lumateperona Lurasidona Midazolam oral (e parenteral usado com cautela) Pimozida	Clonazepam Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Suvorexanto Triazolam	Alprazolam Aripiprazol Brexiprazol Buspirona Cariprazina Clordiazepóxido Clobazam Iloperidona Pimavanserina Quetiapina Trazodona	Haloperidol Hidroxicina Mirtazapina Risperidona Ziprasidona Zolpidem
Analgésicos/ medicamentos para enxaqueca	Petidina	Eletriptano Rimegepant Ubrogepant	Fentanil Hidrocodona Oxicodona	Buprenorfina Hidromorfona Metadona Morfina
Anticoagulantes	-	Rivaroxabana	Apixabana Dabigatrana Edoxabana	Varfarina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Primidona	-	-	-
Hipoglicemiantes orais	-	-	Saxagliptina	Glibenclâmida Gliburida Glibencilâmida
Imunossupressores	Voclosporina	Everolimo Sirolimo Tacrolimo	Ciclosporina	-

CLASSES TERAPÊUTICAS DE MEDICAMENTOS	NÃO UTILIZAR CONCOMITANTEMENTE AO NMV /r	SUSPENDER TEMPORARIAMENTE O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E AVALIAR RISCO/ BENEFÍCIO DO NMV /r	AJUSTAR A DOSE DO MEDICAMENTO CONCOMITANTE E MONITORAR AS REAÇÕES ADVERSAS DO NMV /r	CONTINUAR O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E MONITORAR AS REAÇÕES ADVERSAS DO NMV /r
Medicamentos para hipertensão pulmonar*/ respiratórios/ Medicamentos para disfunção erétil**	Sildenafil* Tadalafila* Vardenafila*	Avanafila Salmeterol	Sildenafil** Tadalafila** Vardenafila** Riociguate	-
Medicamentos para Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)	-	Alfuzosina Silodosina	Tansulosina	Doxazosina Terazosina
Variadas (medicamentos de diferentes classes terapêuticas)	Bosentana Agentes anticâncer Derivados de ergot (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) Lumacaftor /ivacaftor Erva de São João (Hypericum perforatum) Tolvaptano	Agentes anticâncer Colchicina Finerenona Flibanserina Naloxegol	Agentes anticâncer Darifenacina Elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor Eluxadolina Ivacaftor Tezacaftor / ivacaftor	-

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

7- Reações Adversas

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 1\%$) foram disgeusia, diarreia, aumento do D-dímero e da alanina aminotransferase, diminuição da depuração renal da creatinina, dor de cabeça, hipertensão arterial, náusea e vômito, sendo que todas são consideradas não graves (graus 1 e 2).

Caso ocorram eventos adversos em decorrência do medicamento, estes devem ser notificados no site da Anvisa (Vigimed), conforme as orientações disponíveis no endereço: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>.