Uso de Nirmatrelvir/Ritonavir para Covid-19 na rede SUS Bahia

SUS

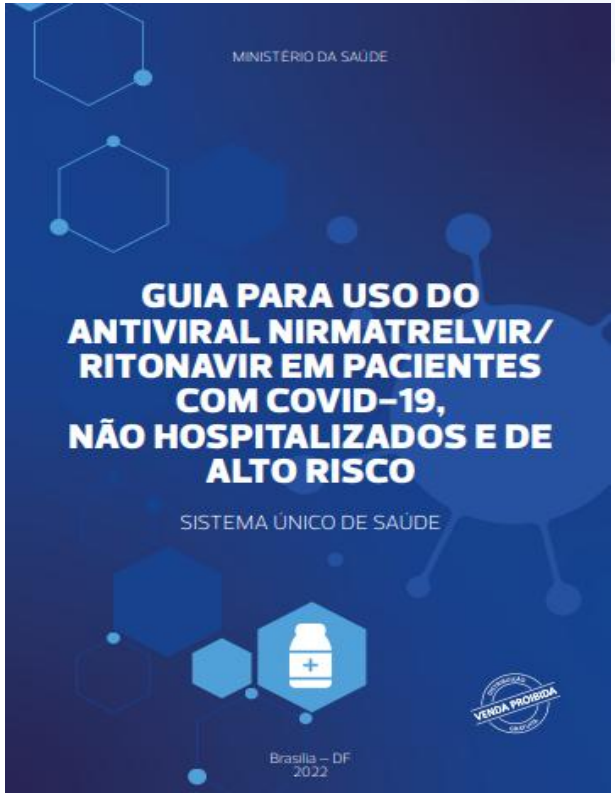
Estado da Bahia | SECRETARIA DA SAÚDE

Distribuição do NMV/r na rede SUS Bahia

- **Única opção terapêutica atualmente incorporada ao SUS para casos leves/moderados da Covid-19**;
- Aprovada autorização temporária pela ANVISA em março/22;
- Incorporação ao SUS pela CONITEC - PORTARIA SCTIE/MS Nº 44, DE 5 DE MAIO DE 2022.
- Distribuição para Sesab de 66.450 comp. pelo MS em nov/2022 equivale 2.215 tratamentos para o Estado; (validade fev 2023)

Ação do nirmatrelvir junto com o ritonavir

- O nirmatrelvir (NMV) é uma molecula **inibidora da protease 3CLpro do SARS-CoV-2** com uma potente atividade antiviral.
- Considerando que o nirmatrelvir é metabolizado pela enzima CYP3A4, o ritonavir tem como função aumentar os níveis séricos do NMV no paciente.
- A utilização do ritonavir entra no esquema para reduzir a velocidade de metabolização do NMV no paciente.



SUS | Estado da Bahia | SECRETARIA DA SAÚDE

Para quem é indicado o uso do NMV/r ?

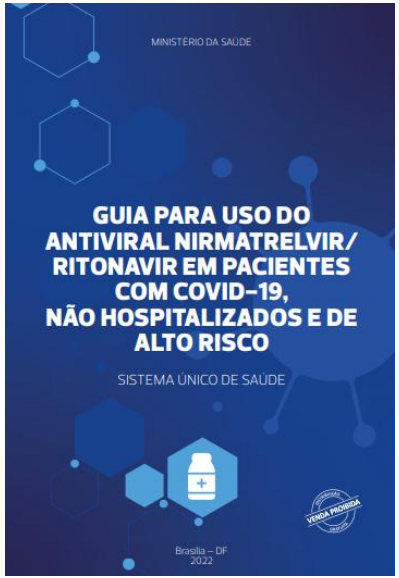
Figura 1 – Pré-requisitos e público-alvo para indicação de uso de nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de casos não graves de covid-19

PRÉ-REQUISITOS

Paciente não grave que não requer oxigênio suplementar
E
Teste reagente/detectável para SARS-CoV-2
E
Até o 5° dia do início dos sintomas

PÚBLICO-ALVO

- Paciente imunossuprimido com idade ≥18 anos
- Paciente com idade ≥65 anos



Indicação do uso do NMV/r

- Ter sintomas respiratórios sem gravidade por até 5 dias
- Ter confirmação da Covid-19 por teste de antígeno ou rt-PCR

+

- ➔ Pelo menos uma das condições abaixo:
- Idade ≥ 65 anos
- Idade ≥ 18 anos e imunossupressão

Condições clínicas para o uso do NMV/r (imunossupressão e 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 ≥20mg/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) ≥30mL/min;
- Doenças imunomediadas inflamatórias crônicas, autoimunes e autoinflamatórias em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune;
- Pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos seis meses.

Condições clínicas para uso do NMV/r (idade & imunossupressão)

- Pessoas com ≥ 65 anos sem comorbidades;

- Pessoas com ≥ 65 anos com comorbidades ;

DROGAS MODIFICADORAS DA RESPOSTA IMUNE	DOSE DE IMUNOSSUPRESSÃO
Corticoide	Doses menores que as definidas para alto grau por mais de 14 dias ou dias alternados
Metotrexato	Doses de 0,4mg/kg/semana
Azatioprina	≤3mg/kg/dia
6-mercaptopurina ≤1,5mg/kg/dia	≤1,5mg/kg/dia

Condições clínicas iniciais que excluem uso do NMV/r

- Paciente com saturação de oxigênio em ar ambiente abaixo de 95% de forma persistente
- Paciente com necessidade de uso de oxigênio suplementar, por cateter nasal, máscara não-reinalante, CPAP, e outros
- Paciente entubado em ventilação mecânica
- Paciente com mais de 5 dias de sintomas respiratórios
- Paciente sem confirmação de Covid-19
- Paciente fora da faixa de idade ou de condição imunossupressão
- Paciente com insuficiência renal avançada (ClCr < 30mL/min)
- Paciente com insuficiência hepática avançada (Child C)

Interações medicamentosas

- O ritonavir é usado há várias décadas no tratamento de pacientes com HIV/AIDS, sendo droga muito segura
- A colocação junto ao NMV foi intencional, para interferir no metabolismo desse inibidor de protease do SARS-CoV2, e permitir eficácia em 2 tomadas diárias
- Devido a essa mesma razão de interação com o sistema enzimático CYP3A4 hepático, existem algumas medicações que também sofrem influência em sua metabolização, podendo aumentar ou diminuir a concentração das mesmas
- Se o paciente estiver em uso de uma dessas medicações existem 3 alternativas:
- ➔ Não usar o NMV/r
- ➔ Suspender temporariamente o uso da outra medicação pelos 5 dias
- ➔ Aumentar ou diminuir a dose da outra medicação pelos 5 dias

CLASSES TERAPÊUTICAS DE MEDICAMENTOS	NÃO UTILIZAR CONCOMITANTEMENTE AO NMV/r	SUSPENDER TEMPORARIAMENTE O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E AVALIAR RISCO/ BENEFÍCIO DO NMV/r
Agentes anti-infecciosos	Glecaprevir/pibrentasvir Rifampicina Rifapentina	Eritromicina
Agentes cardiovasculares	Amiodarona Clopidogrel Disopiramida Dofetilida Dronedarona Eplerenona Flecainida Ivabradina Propafenona Quinidina	Não use junto Alisquireno Ranolazina Ticagrelor Vorapaxar
Agentes modificadores de lipídios	-	Atorvastatina Lomitapida Lovastatina Rosuvastatina Sinvastatina

CLASSES TERAPÊUTICAS DE MEDICAMENTOS	NÃO UTILIZAR CONCOMITANTEMENTE AO NMV/r	SUSPENDER TEMPORARIAMENTE O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E AVALIAR RISCO/ BENEFÍCIO DO NMV/r
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Primidona	Não use junto -
Medicamentos para hipertensão pulmonar*/ respiratórios/ Medicamentos para disfunção erétil**	Sildenafila* Tadalafila* Vardenafila*	Não use junto Avanafila Salmeterol

Forma de administrar e dose diária

- A apresentação NMV/r é em forma de comprimidos, com cores diferentes para o nirmatrelvir (**rosa**) e ritonavir (**branco**), embalados juntos.

- A dose diária é de dois comprimidos de 150mg de nirmatrelvir (total de 300mg) junto com um **comprimido de ritonavir (100mg),** administrados cada 12 horas (2 vezes por dia)
- Se Clearance de creatinina entre 30-60mL/min ➔ reduzir a dose para um comprimido de 150mg de nirmatrelvir (total de 300mg) junto com um **comprimido de ritonavir (100mg)*****

- Período total de 5 dias
- Total de comprimidos ➔ 30 (6 por dia por 5 dias) ou 20 (4 por dia por 5 dias)*

FORMULÁRIO DE PRESCRIÇÃO – NIRMATREVIR/ RITONAVIR

- O formulário tem que ser preenchido pelo médico, podendo contar com a colaboração da enfermeira, e tem que ter a assinatura do paciente no item 25
- Não esquecer de ter um telefone de contato com o paciente para posterior análise dos desfechos
- Os pacientes deverão ser contactados para marcação de consulta de retorno

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PRESCRIÇÃO DE TRATAMENTO COM NIRMATRELVIR/RITONAVIR – TRATAMENTO POR 5 (CINCO) DIAS

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE
Covid-19 confirmada E sintomática por 5 (cinco) dias ou menos (o dia de início dos sintomas é considerado o primeiro dia) E ≥65 anos OU ≥18 anos com imunossupressão (conforme relação no verso do formulário).

1. Data do preenchimento: / /

DADOS DA UNIDADE DE SAÚDE

2. UF: Município:
3. Unidade de saúde do SUS prescritora:

Código (CNES):
Telefone: ( )

IDENTIFICAÇÃO E DEMAIS INFORMAÇÕES DO PACIENTE

4. Nome do paciente:

5. CPF:
6. Cartão Nacional de Saúde (CNS):
7. Data de nascimento: / /
8. Data de início dos sintomas: / /
9. Teste diagnóstico de covid-19: TR-Ag, RT-qPCR ou LAMP ○ Positivo ○ Negativo
10. Peso: kg (contraindicado para pacientes com peso inferior a 40kg)
11. Paciente é imunossuprimido: ○ Sim ○ Não
12. Paciente tem insuficiência hepática grave? ○ Sim ○ Não
(NÃO é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave)

13. a) Paciente tem insuficiência renal, com TFGe ≥30 a <60mL/min? ○ Sim ○ Não
Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥30 a <60mL/min), a dose deve ser reduzida para 150mg de nirmatrelvir (metade da dose padrão) e 100mg de ritonavir, tomados em conjunto duas vezes/dia, durante 5 dias.

b) Paciente tem insuficiência renal grave, com TFGe <30mL/min? ○ Sim ○ Não
Em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe <30mL/min) ou que requerem diálise, o nirmatrelvir é contraindicado.

Esta prescrição deverá ser realizada após checar todos os medicamentos utilizados pelo paciente (Quadro 5 do guia para uso do NMV/r).

DADOS RESIDENCIAIS E DE CONTATO DO PACIENTE

14. CEP:
15. UF:
16. Município:
17. Bairro:
18. Logradouro (rua, avenida etc.):
19. Nº:
20. Complemento (apto, casa etc.):
21. Telefone: ( )
22. Zona: 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado
23. País (se residente fora do Brasil):

CRITÉRIO UTILIZADO PARA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO*

24. Critérios utilizados para a indicação do tratamento com uso de NMV/r:

- ○ Grupo 1: indivíduos ≥18 anos com imunossupressão de alto grau ou indivíduos com idade ≥75 anos, independentemente de comorbidade
- ○ 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

ATENÇÃO: indicar no verso da ficha o tipo de imunossupressão ou comorbidade apresentada pelo paciente.

25. O paciente autoriza o compartilhamento dos dados pessoais constantes neste Formulário de Prescrição entre órgãos do Ministério da Saúde e instituições de pesquisa para convite posterior, visando participar de estudo que avaliará os efeitos do medicamento nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento da covid-19? ○ Sim ○ Não

Assinatura do paciente: _____

26. Caso não seja possível o contato direto com o paciente, quem poderia ser contatado?

27. Telefone do contato: ( )
28. Observação:

29. Nome do médico prescritor:

30. Número do registro no CRM:

***CRITÉRIO UTILIZADO PARA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO**

Indicar o tipo de imunossupressão apresentada pelo indivíduo:

Grupo 1: indivíduos ≥18 anos com imunossupressão de alto grau ou pessoas com idade ≥75 anos, independentemente de comorbidade

- ○ 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 com CD4 <200 céls/mm³ (últimos 6 meses) ou ausência/abandono de tratamento;
- ○ Uso de corticoides em doses ≥20mg/dia de prednisona ou equivalente, por um período ≥14 dias ou em pulsoterapia com metilprednisolona;
- ○ Insuficiência renal crônica não dialítica, com TFG ≥ 30mL/min;
- ○ Doenças imunomediadas inflamatórias crônicas, autoimunes e autoinflamatórias em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune;
- ○ Pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos 6 meses.

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

○

SITUAÇÕES DE BAIXO GRAU DE IMUNOSSUPRESSÃO
○ Corticoide em doses menores que as definidas para alto grau por mais de 14 dias ou dias alternados.
○ Metotrexato em doses de 0,4mg/kg/semana.
○ Azatioprina ≤3mg/kg/dia.
○ 6-mercaptopurina ≤1,5mg/kg/dia.

Grupos 2 e 3 – Relação de comorbidades Indicar a(s) comorbidade(s) apresentada(s) pelo indivíduo:		
○	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).
○	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.
○	Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥180mmHg e/ou diastólica ≥110mmHg, independentemente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA).
○	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.
○	Insuficiência cardíaca (IC)	IC com fração de ejeção reduzida, intermediária ou preservada; em estágios B, C ou D, independente de classe funcional da New York Heart Association (NYHA).
○	*Cor pulmonale* e hipertensão pulmonar	*Cor pulmonale* crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária.
○	Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo).
○	Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (*angina pectoris* estável, cardiopatia isquêmica, pós-infarto agudo do miocárdio, entre outras).
○	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, entre outras).
○	Miocardiopatias e pericardiopatias	Miocardiopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática.
○	Doenças da aorta e dos grandes vasos; fístulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos.
○	Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e flutter atriais, entre outras).
○	Cardiopatias congênitas no adulto	Cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica; crises hipoxêmicas; insuficiência cardíaca; arritmias; comprometimento miocárdico.
○	Próteses valvares e dispositivos cardíacos implantados	Portadores de próteses valvares biológicas ou mecânicas e dispositivos cardíacos implantados (marca-passos, cardioversores desfibriladores, ressincronizadores, assistência circulatória de média e longa permanência).
○	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.
○	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.

Fluxograma de atendimento do paciente

- Paciente dá entrada em unidade de pronto-atendimento ou UPA com sintomas respiratórios sem gravidade iniciados a no máximo 5 dias
- Realiza teste de antígeno ou rt-PCR SARS-CoV-2
- Teste Positivo !
- Triagem de idade (≥ 65 anos) e de imunossupressão (≥ 18 anos)
- Triagem Positiva !
- Encaminha para o médico com o Formulário de Prescrição

Fluxograma de atendimento do paciente

- Médico avalia função renal do paciente
- Checa as medicações para possíveis interações
- Paciente sem contraindicação!
- Preenche o Formulário de Prescrição
- Paciente assina item 25 e disponibiliza contato
- Médico prescreve NMV/r e encaminha paciente para dispensação da medicação

Após tratamento com NMV/r

- A unidade de saúde entra em contato com paciente após tratamento
- Agenda consulta de retorno
- Na consulta de retorno avalia o desfecho do caso e registra internações ou agravamento do caso, ou efeitos adversos que possam ter surgido

NOTA TÉCNICA COE SAÚDE Nº 94 DE 22 DE NOVEMBRO DE 2022

GOVERNO DO ESTADO | SECRETARIA DA SAÚDE

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 critica. 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.

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.

- 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 contraindicadas 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.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes (incidência ≥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) (19).

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

SUS

Estado da Bahia

SECRETARIA
DA SAÚDE