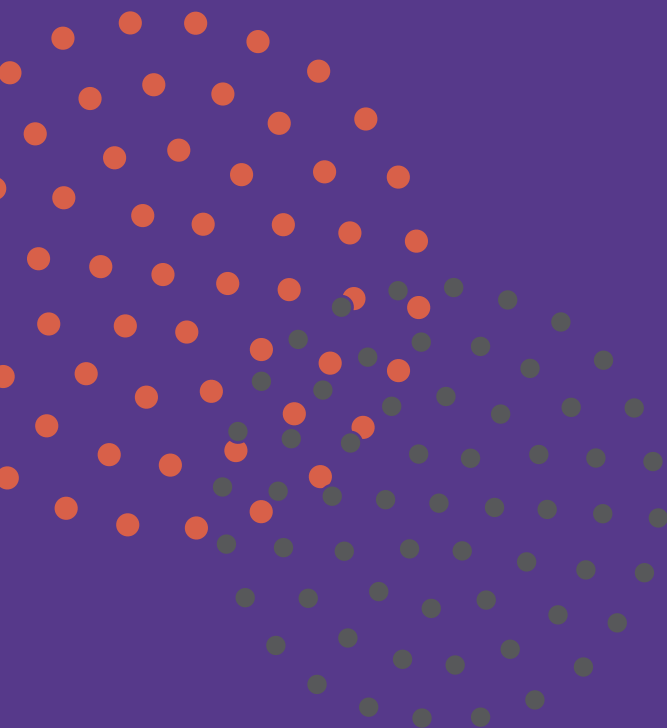


MINISTÉRIO DA SAÚDE

guia para uso do antiviral nirmatrelvir / ritonavir em pacientes com **covid-19 de alto risco**

2ª edição



Brasília DF 2025



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento de Doenças Transmissíveis

guia para uso do antiviral nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com **covid-19 de alto risco**

2ª edição

nirmatrelvir/ritonavir





Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca

Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br.

Tiragem: 2ª edição – 2025 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente

Departamento de Doenças Transmissíveis

Coordenação-Geral de Vigilância da Covid-19, Influenza

e Outros Vírus Respiratórios

SRTVN 701, via W5 Norte, lote D, Ed. PO 700, 6.º andar

CEP: 70719-040 – Brasília/DF

Site: www.saude.gov.br

E-mail: gripe@saude.gov.br

Ministra da Saúde:

Nisia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:

Ethel Leonor Noia Maciel

Edição-geral:

Alda Maria da Cruz – Departamento de Doenças Infecciosas

Marcelo Ferreira da Costa Gomes – Coordenação-Geral de

Vigilância da Covid 19, Influenza e Outros Vírus Respiratórios

Organização:

Elena de Carvalho Cremm Prendergast

Marcela Santos Corrêa da Costa

Simone Monzani Vivaldini

Elaboração:

Evaldo Stanislau Affonso de Araújo

Elena de Carvalho Cremm Prendergast

Greice Madeleine Ikeda do Carmo

Jônatas Cunha Barbosa Lima

Ho Yeh Li

Marcela Santos Corrêa da Costa

Nancy Cristina Junqueira Bellei

Simone Monzani Vivaldini

Colaboração:

Alayne Larissa Martins Pereira

Aline Kelen Vesely Reis

Ana Patrícia de Paula

Antônio Leopoldo Nogueira Neto

Bruna Gisele de Oliveira

Bruno Silva Milagres

Cassia de Fátima Rangel Fernandes

Daiana Araújo da Silva

Débora Reis de Araújo

Ediane de Assis Bastos

Elaine Medeiros de Souza

Eucilene Alves Santana

Fernanda Luiza Hamze

João Paulo Campos Fernandes

Hellen Dantas de Oliveira

Luiz Henrique Arroyo

Luiz Henrique Costa

Maira Batista Botelho

Mariana de Carvalho

Natalia de C. Carvalho

Pedro de Souza Melo

Raphael Câmara Medeiros Parente

Renata Maria de Oliveira Costa

Sandra de Castro Barros

Sebastião Bruno Taveira da Silva

Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz

Sônia Mara Linhares de Almeida

Vania Cristina Canuto Santos

Victor Bertollo Gomes Porto

Walquiria Aparecida Ferreira de Almeida

Colaboradores externos:

Alexandre Naime Barbosa – Sociedade Brasileira

de Infectologia – SBI

André Machado de Siqueira – Opas/OMS – Brasil

Angélica Espinosa Barbosa Miranda – Federação Brasileira

das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo

Ho Yeh Li – Opas/OMS – Brasil

Leonardo Cançado Monteiro Savassi – Sociedade Brasileira

de Medicina de Família e Comunidade – SBMFC

Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda – Sociedade

Brasileira de Medicina Tropical

Nancy Cristina Junqueira Bellei – Unifesp

Ricardo Luiz de Melo Martins – Sociedade Brasileira

de Pneumologia e Tisiologia – SBPT

Roger Dennis Rohloff – UFRJ

Tazio Vanni – Hospital de Base – Iges/DF

Editoria técnico-científica

Paola Barbosa Marchesini – CGEVSA/Daevs/SVSA/MS

Revisão textual:

Yana Palankof – CGEVSA/Daevs/SVSA

Diagramação:

Sabrina Lopes – CGEVSA/Daevs/SVSA

Normalização:

Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis.

Guia para uso do antiviral nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com covid-19 de alto risco [recurso eletrônico] /

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. – 2. ed.

– Brasília : Ministério da Saúde, 2025.

31 p. : il.

2ª edição da obra "Guia para uso do antiviral nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com covid-19, não hospitalizados e de alto risco: Sistema Único de Saúde"

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_nirmatrelvir_ritonavir_covid19.pdf

ISBN 978-65-5993-741-7

1. Tratamento. 2. Nirmatrelvir/ritonavir. 3. Covid-19. 4. Antiviral. I. Título.

CDU 614.2

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2024/0289

Título para indexação:

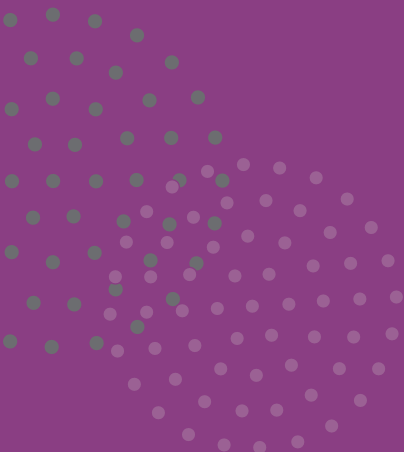
Guide for the use of nirmatrelvir/ritonavir in non-hospitalized, high-risk covid-19 patients

FIGURAS

- Figura 1** | Pré-requisitos e público-alvo para indicação de uso do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de casos não graves de covid-19 12
- Figura 2** | Análise das condições do paciente e do medicamento para prescrição do NMV/r 17
- Figura 3** | Fluxograma para avaliar o gerenciamento de interações medicamentosas de NMV/r 24

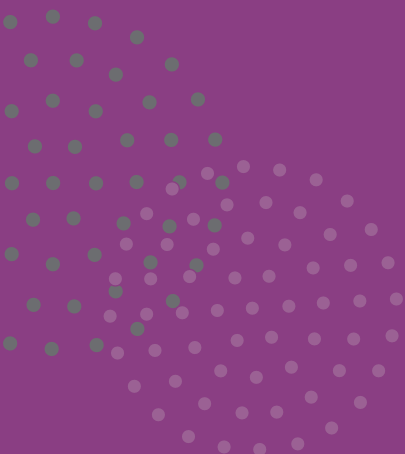
QUADROS

- Quadro 1** | Apresentação e posologia do NMV/r 10
- Quadro 2** | Tabela de drogas modificadoras da resposta imune e doses consideradas imunossupressoras 13
- Quadro 3** | Comorbidades associadas a maior risco de agravamento por covid-19 14
- Quadro 4** | Fármacos que possuem interação medicamentosa relevante com NMV/r 20
- Quadro 5** | 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 26



Ag	Antígeno
ALT (TGP)	Alanina aminotransferase (transaminase glutâmico-pirúvica)
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AAS	Ácido acetilsalicílico
AT-Ag	Autoteste de antígeno
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Devit	Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis
e-SUS-AF	Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica
HAR	Hipertensão arterial resistente
HPB	Hiperplasia prostática benigna
IC	Insuficiência cardíaca
IM	Interações medicamentosas
IMC	Índice de Massa Corpórea
ITE	Índice Terapêutico Estreito
LAMP	Amplificação Isotérmica
LOA	Lesão em órgão-alvo
MS	Ministério da Saúde
NMV/r	Nirmatrelvir e ritonavir
PA	Pressão arterial
p-gp	P-glicoproteína
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV/aids
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real
SARS-CoV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TR-Ag	Teste rápido de antígeno

PRÉ-REQUISITOS PARA A PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO	6
Definição de caso não grave de covid-19 para fins de prescrição do medicamento NMV/r	7
Diagnóstico laboratorial de covid-19	7
CARACTERÍSTICAS DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR	9
Posologia	9
PÚBLICO-ALVO PARA USO DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR	11
Definição de imunocomprometimento para fins de uso do medicamento em pessoas com idade ≥ 18 anos	12
Definição de comorbidades	13
ANÁLISE DAS CONDIÇÕES DO PACIENTE PARA PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO	16
Limitações de uso conforme a bula	18
Precauções de uso	18
Contraindicações	18
PRESCRIÇÃO DO NMV/R PARA PESSOAS VIVENDO COM HIV E OUTRAS CONDIÇÕES	25
ORIENTAÇÕES PARA DISPENSAÇÃO DO NMV/R	27
REAÇÕES ADVERSAS	29
REFERÊNCIAS	30



PRÉ-REQUISITOS PARA A PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO

O Ministério da Saúde incorporou o antiviral NMV/r para o tratamento da covid-19 com indicação para os seguintes grupos específicos de pacientes:

- imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos;
- todas as pessoas com idade ≥ 65 anos.

Para ter acesso ao tratamento, 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 (TR-AG) ou por teste de biologia molecular;
- estar nos cinco primeiros dias do início dos sintomas;
- apresentar quadro clínico de covid-19 não grave; e
- não apresentar a necessidade de oxigênio suplementar ou oferta adicional de oxigênio além do O_2 basal por complicações da covid-19.



ATENÇÃO: em pacientes em uso prévio de oxigênio domiciliar por doenças preexistentes, o tratamento poderá ser indicado desde que não haja necessidade da oferta adicional de oxigênio além do O_2 basal por complicações da covid-19.

Definição de caso não grave de covid-19 para fins de prescrição do medicamento NMV/r

Covid-19 não grave: indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos, com confirmação laboratorial para covid-19 e sem indicação de oxigenoterapia suplementar ou oferta adicional de oxigênio além do O₂ basal por complicações da covid-19 (Brasil, 2022c).

Diagnóstico laboratorial de covid-19

Para iniciar o tratamento com NMV/r, o diagnóstico laboratorial da infecção pelo SARS-CoV-2 deve ser confirmado por meio de testes rápidos de antígeno (TR-Ag) ou por testes de biologia molecular. O método diagnóstico deve ser escolhido conforme o tempo de resultado do teste em cada localidade, visando instituir o tratamento em até cinco dias do início dos sintomas.

Os testes rápidos de antígeno são imunoenaios que utilizam a metodologia de imunocromatografia de fluxo lateral. Os testes rápidos para detecção de antígenos virais conseguem detectar o SARS-CoV-2 em amostra nasal/nasofaríngea e podem ser utilizados para a identificação da infecção ativa (fase aguda).

Os testes de biologia molecular permitem identificar a presença do material genético (RNA) do vírus SARS-CoV-2 em amostra de secreção respiratória (nasal/nasofaríngea ou saliva) por meio das metodologias em tempo real (RT-qPCR) e por amplificação isotérmica (LAMP). Quando disponível, e desde que assegurado o resultado em tempo hábil para o tratamento do paciente, deve-se considerar o teste RT-qPCR o diagnóstico padrão ouro.

Em caso de testes iniciais com resultados negativos e presença de forte suspeita clínico-epidemiológica de covid-19, sugere-se realizar TR-Ag ou um teste molecular (RT-qPCR ou LAMP) após 24 a 48 horas. Deve-se considerar o tempo de obtenção do resultado para que não se perca a janela de oportunidade da prescrição do NMV/r, que é de até cinco dias do início dos sintomas.



ATENÇÃO: a infecção assintomática é caracterizada por teste laboratorial ou teste rápido de antígeno positivo para SARS-CoV-2 e ausência de sintomas. O medicamento não está indicado para o tratamento de casos assintomáticos. O medicamento também não está indicado para prevenir a infecção pelo SARS-CoV-2, portanto não previne a covid-19.

Estão disponíveis no mercado testes rápidos que podem ser realizados pelos próprios pacientes, os denominados autotestes. Ressalta-se que **os autotestes de antígeno (AT-Ag) com resultado reagente (positivo) não podem ser considerados para indicação do NMV/r** devido à variabilidade da qualidade dos testes e às condições de coleta. O médico assistente deve solicitar a realização de outro teste (rápido ou biologia molecular) em qualquer serviço de saúde público ou privado para confirmar o resultado e indicar/prescrever o NMV/r (Brasil, 2022a).



CARACTERÍSTICAS DO NIRMATRELVIR /RITONAVIR

O nirmatrelvir (NMV) é uma molécula inibidora da protease 3CLpro do SARS-CoV-2 que gera uma potente atividade antiviral contra o coronavírus (Owen, 2021), pois inibe a clivagem da poliproteína viral e, consequentemente, a liberação das proteínas que atuam durante o mecanismo de replicação do vírus. Considerando que o nirmatrelvir é metabolizado pela enzima CYP3A4, o ritonavir tem como função aumentar os níveis séricos (ou concentração plasmática) do NMV no paciente. A utilização do ritonavir justifica-se, então, pela redução da velocidade de metabolização (ou depuração) do nirmatrelvir pelo organismo (Chen, 2014).

Posologia

A apresentação farmacêutica do NMV/r se dá em forma de comprimidos, com cores diferentes: nirmatrelvir (rosa) e ritonavir (branco) na mesma embalagem.

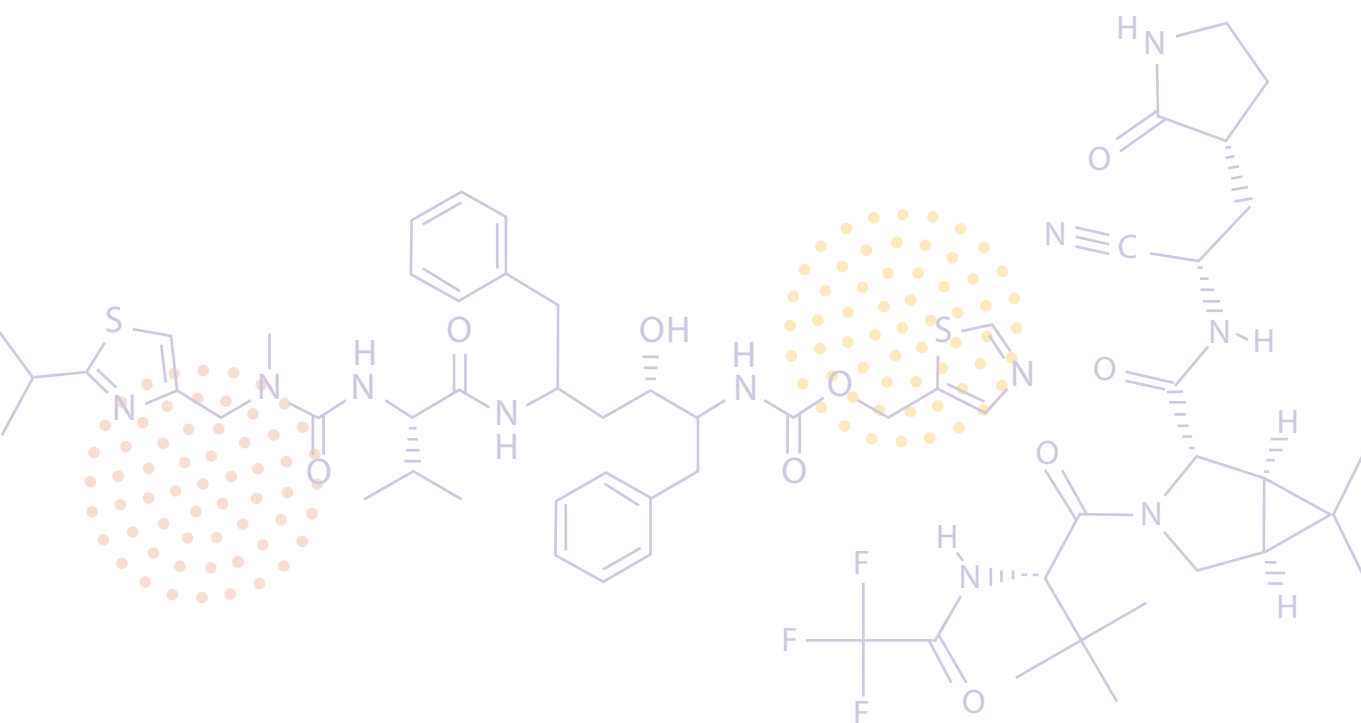
Cada dose do tratamento contém dois comprimidos de 150 mg de nirmatrelvir (total de 300 mg) e um comprimido de ritonavir (100 mg), que devem ser ingeridos simultaneamente. Essa dosagem deve ser administrada, na maior parte dos pacientes, duas vezes ao dia por um período de cinco dias (Quadro 1).

QUADRO 1 | Apresentação e posologia do NMV/r

TIPO	MEDICAMENTO
Princípio ativo	NMV/r
Apresentação	Nirmatrelvir (comprimidos de 150 mg) e ritonavir (comprimidos de 100 mg)
Dose*	Dois comprimidos de 150 mg de nirmatrelvir (300 mg) + um comprimido de ritonavir (100 mg)
Frequência	Duas vezes ao dia
Período	Cinco dias

Fonte: elaboração dos autores.

*Pode variar conforme a avaliação do paciente.



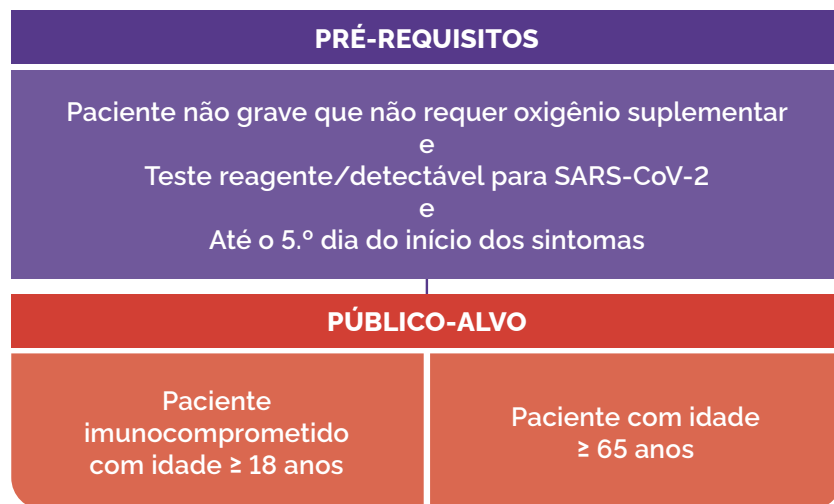
PÚBLICO-ALVO PARA USO DO NIRMATRELVIR /RITONAVIR

O NMV/r foi incorporado como medicamento no âmbito do SUS para pacientes com sintomas não graves, independentemente da condição vacinal, com teste reagente/detectável para SARS-CoV-2 por testes rápidos de antígeno (TR-Ag) ou por testes de biologia molecular (RT-qPCR ou LAMP), no período de cinco dias após o início dos sintomas.

O público-alvo são os pacientes imunocomprometidos com idade maior ou igual a 18 anos OU pessoas com idade maior ou igual a 65 anos, como pode ser observado na Figura 1 (Brasil, 2024).



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



Fonte: elaboração dos autores.

Definição de imunocomprometimento para fins de uso do medicamento em pessoas com idade ≥ 18 anos

Existem evidências de menor proteção conferida pela vacinação em indivíduos com alto grau de imunodeficiência. Dessa forma, classificam-se neste grupo os pacientes com as condições definidas a seguir (Brasil, 2023):

- 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);
- 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 (Quadro 2);
- pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radio-terápico nos últimos seis meses.

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

DROGAS MODIFICADORAS DA RESPOSTA IMUNE	DOSE DE IMUNOSSUPRESSÃO
Corticoide: prednisolona ou equivalente	Corticoide em doses ≥ 20 mg/dia (ou > 2 mg/kg/dia em menores de 10 kg) de prednisona ou equivalente por ≥ 14 dias
Metotrexato	$\geq 0,4$ mg/kg/semana
Leflunomida	0,25 a 0,5 mg/kg/dia
Micofenolato de mofetila	3 g/dia
Ciclofosfamida	0,5 a 2,0 mg/kg/dia
Ciclosporina	$> 2,5$ mg/kg/dia
Tacrolimus	0,1 a 0,2 mg/kg/dia
6-mercaptopurina	1,5 mg/kg/dia
Metotrexato	Doses de 0,4 mg/kg/semana
Azatioprina	≤ 3 mg/kg/dia
6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/dia	$\leq 1,5$ mg/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, 2023.

Definição de comorbidades

Os pacientes com idade maior ou igual a 65 anos, assim como portadores de diversas comorbidades, estão associados ao risco de agravamento e óbito por covid-19. A lista das principais comorbidades encontra-se no Quadro 3, a seguir.

QUADRO 3 | Comorbidades associadas a maior risco de agravamento por covid-19

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).
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 ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg, 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, independentemente da classe funcional da New York Heart Association (NYHA)*.
Cor pulmonale e hipertensão pulmonar	<i>Cor pulmonale</i> 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 (<i>angina pectoris</i> 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 e outras).
Miocardiopatias e pericardiopatias	Miocardiopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática.

continua

GRUPO DE COMORBIDADES	DESCRIÇÃO
Doenças da aorta e dos grandes vasos; fistulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos.
Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e <i>flutter</i> 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, ressyncronizadores, 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**

Fonte: DPNI/SVSA/MS, com base nas revisões de literatura contidas nas referências deste documento, adaptadas pela CGVDI.

*DOLGIN, M. **Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels**. 9th ed. Boston: Little Brown & Co., 1994. Disponível em: <https://www.worldcat.org/pt/title/nomenclature-and-criteria-for-diagnosis-of-diseases-of-the-heart-and-great-vessels/oclc/29430883>.

CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. **The Liver and Portal Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co. 1964. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4950264/>.

ANÁLISE DAS CONDIÇÕES DO PACIENTE PARA PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO

O uso de alguns medicamentos exige a atenção do médico assistente para a prescrição do NMV/r devido a situações em que a utilização concomitante dos fármacos é totalmente contraindicada ou requer algumas intervenções.

Para apoiar a decisão sobre a prescrição do NMV/r, recomenda-se que o clínico realize uma avaliação sobre algumas condições do paciente e sobre as características do medicamento, conforme tópicos a seguir (Figura 2):

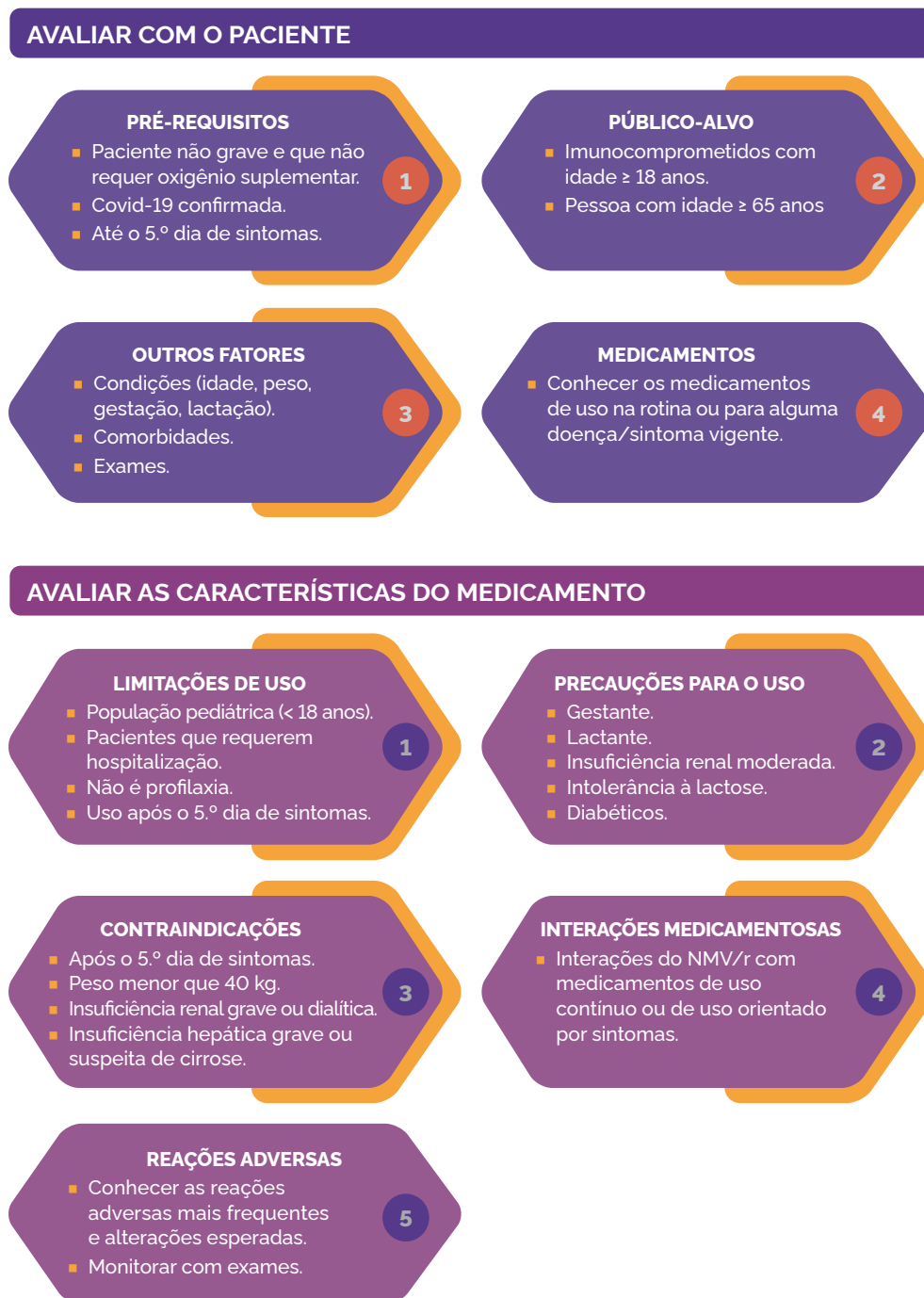
■ Avaliação das condições do paciente:

- ◆ se atende aos pré-requisitos;
- ◆ se faz parte do público-alvo;
- ◆ se apresenta condições ou comorbidades;
- ◆ se possui insuficiência renal ou hepática e quais os resultados dos exames recentes para essas condições;
- ◆ se usa medicamentos na rotina ou para alguma doença/sintoma vigente.

■ Avaliação das características do medicamento:

- ◆ limitações de uso;
- ◆ precauções para o uso;
- ◆ contraindicações;
- ◆ interações medicamentosas;
- ◆ reações adversas.

FIGURA 2 | Análise das condições do paciente e do medicamento para prescrição do NMV/r



Fonte: elaboração dos autores.

Limitações de uso conforme a bula

O medicamento apresenta as seguintes limitações de uso conforme o fabricante:

- a **população pediátrica** não pode utilizar NMV/r, pois a segurança e a eficácia do medicamento em pacientes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas;
- o NMV/r não está autorizado para o tratamento de pacientes que requerem hospitalização devido à necessidade de suplementação de oxigênio decorrente da covid-19. Pacientes com covid-19 leve a moderada hospitalizados por outras razões que não seja hipóxia podem ser considerados para uso de NMV/r;
- o medicamento não está liberado para profilaxia, pré-exposição ou pós-exposição para prevenir a covid-19;
- não está autorizado o início do tratamento com NMV/r após o quinto dia do início dos sintomas ou um período de tratamento superior a cinco dias.

Precauções de uso

Algumas precauções de uso do NMV/r devem ser observadas:

- lactantes: a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com NMV/r e por mais sete dias após a última dose;
- gestantes: o medicamento não é recomendado para gestantes;
- em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min) a dose deve ser ajustada, conforme o Quadro 5;
- o medicamento possui lactose em sua composição e deve-se verificar o risco/benefício para pacientes intolerantes;
- o medicamento contém açúcar e deve ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos.

Contraindicações

As seguintes contraindicações de uso do NMV/r devem ser observadas pelo médico assistente:

- início do tratamento após o quinto dia do início dos sintomas;
- uso em pessoas com peso inferior a 40 kg;

- uso em pacientes com insuficiência renal grave ou dialítica (TFGe < 30ml/min), uma vez que a dose para essa população ainda não foi estabelecida. Pode-se realizar facilmente o cálculo para avaliar a função renal por meio do endereço https://sbn.org.br/calculadoras/Calculadora_CKD-EPI/mobile/;
- uso em pacientes com insuficiência hepática grave conhecida ou suspeita de cirrose, com ALT (TGP) > cinco vezes o limite superior da normalidade e insuficiência hepática grave classe C no escore Child-Pugh (Child; Turcotte, 1964; Pugh *et al.*, 1973).



QUADRO 4 | 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	Claritromicina Itraconazol Cetoconazol Maraviroque Rifabutina	Brincidofovir Cobicistate Antiretrovirais combinados com ritonavir Isavuconazol Posaconazol Voriconazol
Agentes cardiovasculares	Amiodarona Clopidogrel Disopirâmida Dofetilida Dronedarona Eplerenona Flecainida Ivabradina Propafenona Quinidina	Alisquireno Ranolazina Ticagrelor Vorapaxar	Anlodipino Cilostazol Digoxina Diltiazem Felodipina Nifedipino Verapamil	Mexiletina Sacubitril Valsartana
Agentes modificadores de lipídios	–	Atorvastatina Lomitapida Lovastatina Rosuvastatina Sinvastatina	–	–

continua

continuação

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 neuropsiquiátricos (antipsicóticos/neurolépticos)	Clozapina Lurasidona Midazolam oral (e parenteral usado com cautela) Pimozida	Daridorexanto Lemborexanto Suvorexanto Triazolam	Alprazolam Aripiprazol Brexiprazol Buspirona Cariprazina Clordiazepóxido Clobazam Clonazepam Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Iloperidona Lumateperone Pimavanserina Quetiapina Trazodona	Haloperidol Hidroxizina Mirtazapina Risperidona Ziprasidona Zolpidem
Analgésicos/ medicamentos para enxaqueca	–	Eletriptano Rimegepant Ubrogepant	Almotriptano Fentanil Hidrocodona Oxicodona	Buprenorfina Hidromorфона Metadona Morfina Tramadol Zolmitriptano
Anticoagulantes	–	Rivaroxabana	Apixabana Dabigatrana Edoxabana	Varfarina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Primidona	–	–	–

continua

conclusão

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
Hipoglicemiantes orais	–	–	Saxagliptina	Gliburida
Imunossupressores	Voclosporina	Everolimo Sirolimo Tacrolimo	Ciclosporina Dexametasona Fedratinib Ruxolitinibe Tofacitinibe Upadacitinibe	–
Medicamentos para hipertensão pulmonar* /respiratória Medicamentos para disfunção erétil**	Sildenafil* Tadalafila* Vardenafila*	Avanafila Salmeterol	Sildenafil** Tadalafila** Vardenafila** Riociguat	–
Medicamentos para hiperplasia prostática benigna (HPB)	–	Alfuzosina Silodosina	Tansulosina	Doxazosina Terazosina
Variadas (medicamentos de diferentes classes terapêuticas)	Bosentana Certos agentes anticâncer Derivados de ergot Lumacaftor/ivacaftor Erva-de-são-joão (Hypericum perforatum) Tolvaptano	Certos agentes anticâncer Colchicina Finerenona Flibanserina Naloxegol	Certos agentes anticâncer Darifenacina Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Eluxadolina Ivacaftor Solifenacina Tezacaftor/ivacaftor	Certos agentes anticâncer Certos anticorpos monoclonais (mAbs) conjugados Oxibutinina

Fonte: National Institute of Health, 2024.

*Medicamentos repetidos em mais de uma categoria quando utilizados para tratamento de hipertensão pulmonar/respiratória.

**Medicamentos repetidos em mais de uma categoria quando utilizados para tratamento de disfunção erétil.



A depender do surgimento de novas evidências científicas, as interações medicamentosas podem ser atualizadas. Orienta-se que os profissionais de saúde consultem o website e a bula do medicamento para verificar as atualizações.

Após a análise dos dados do paciente e do medicamento, faz-se necessário que o clínico adote quatro possíveis intervenções em decorrência da interação medicamentosa:

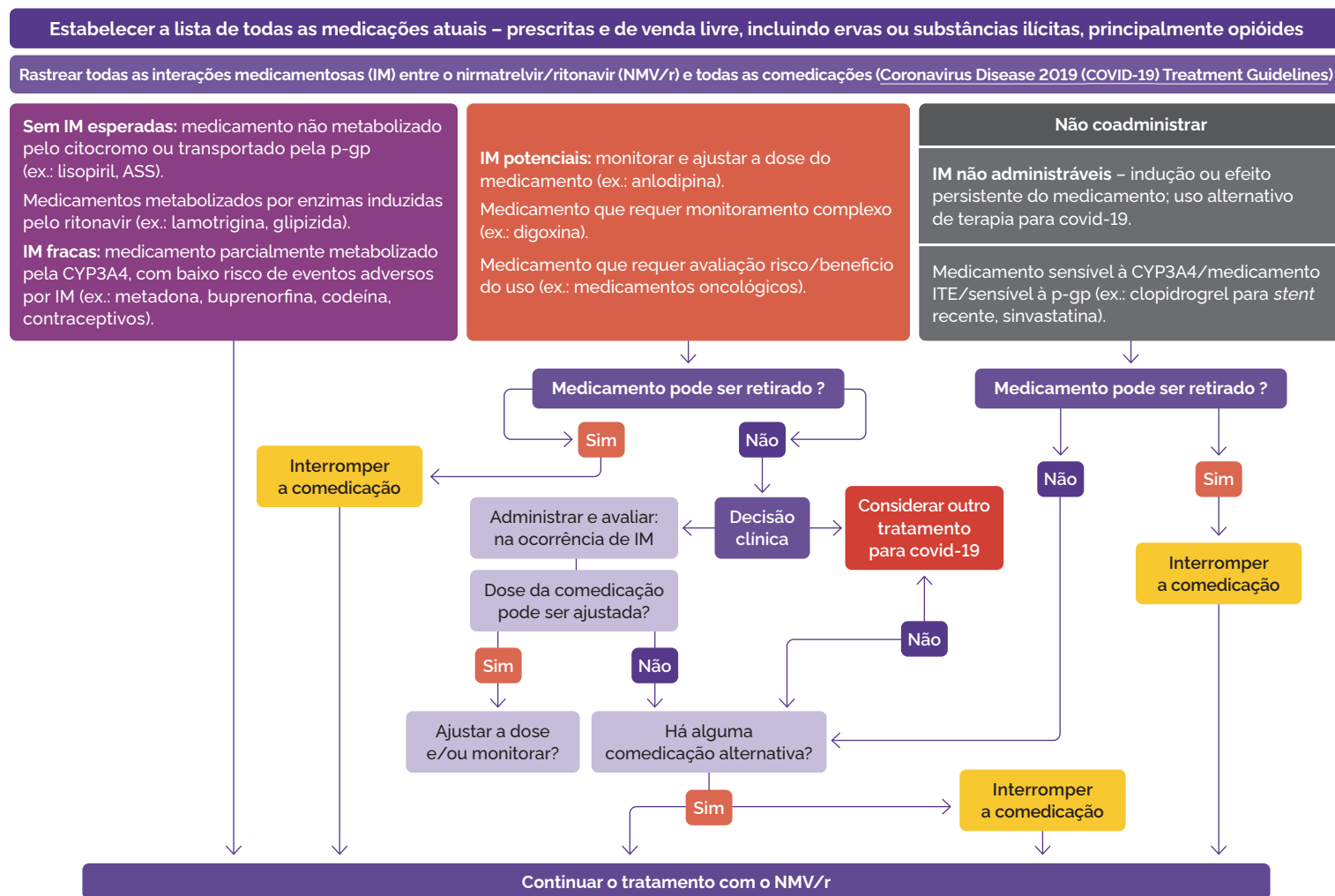
- suspensão preventiva do outro medicamento (de uso contínuo);
- monitoramento ou ajuste de doses dos medicamentos (de uso contínuo);
- aconselhamento ao paciente com retirada de medicamentos (de uso contínuo) com base nos sintomas (quando possível);
- escolha de uma terapia alternativa para a covid-19.

A decisão a ser tomada depende da condição clínica do paciente, do risco de modificar o tratamento de uso contínuo e das comorbidades deste.

A Figura 3 apresenta um fluxo decisório em caso de terapias que possam promover interação medicamentosa.

Deve-se avaliar o risco/benefício de medicamentos cujo uso concomitante com o NMV/r é totalmente contraindicado e que necessitam de suspensão temporária.

FIGURA 3 | Fluxograma para avaliar o gerenciamento de interações medicamentosas de NMV/r

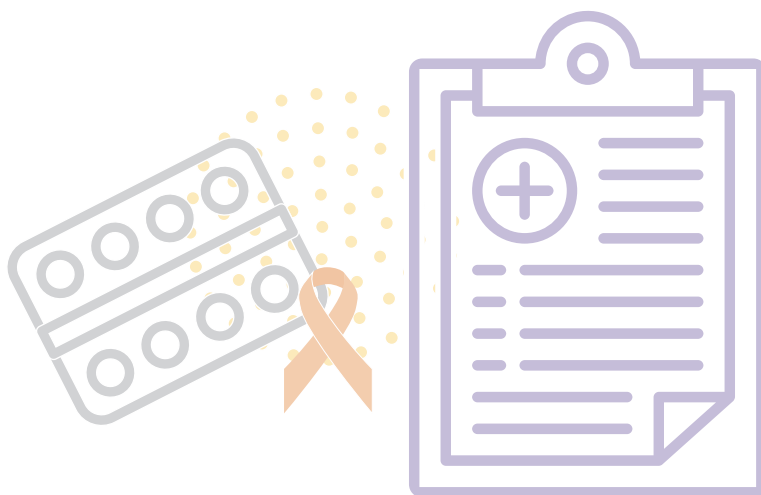


Fonte: adaptado de Marzolini *et al.*, 2022a.

Legenda: AAS = ácido acetilsalicílico; p-gp = p-glicoproteína; ITE = Índice Terapêutico Estreito.

PRESCRIÇÃO DO NMV/R PARA PESSOAS VIVENDO COM HIV E OUTRAS CONDIÇÕES

A prescrição do NMV/r para paciente com covid-19 e com alto risco de complicações deve ser realizada considerando os parâmetros clínicos, a indicação e as contraindicações do medicamento. O Quadro 5 resume a indicação e a posologia do NMV/r para pessoas vivendo com HIV e pacientes sem e com alteração renal e a contraindicação para insuficiência renal grave e insuficiência hepática, entre outras condições.



QUADRO 5 | 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 a bula. ■ Nirmatrelvir 300 mg (2 comp.) com ritonavir 100 mg (1 comp.), 2 vezes ao dia, por cinco dias.
HIV	PVHIV que fazem tratamento com antirretrovirais (ARV) contendo ritonavir	Indicação de uso do NMV/r ■ Utilizar conforme a bula. ■ Nirmatrelvir 300 mg (2 comp.) com ritonavir 100 mg (1 comp.), 2 vezes ao dia, por cinco dias. ■ Não é necessário realizar ajuste de dose para PVHIV que façam uso de ritonavir.
Alteração renal	Insuficiência renal moderada: TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min	Ajuste de dose do NMV/r Nirmatrelvir 150 mg (1 comp.) com ritonavir 100 mg (1 comp.), 2 vezes ao dia, por cinco dias.
	Insuficiência renal grave: TFGe < 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 40 kg	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, 2024.

Legenda: ■ Indicações de uso sem restrição ■ Indicação NMV/r com ajuste de dose ■ Contraindicações.

ORIENTAÇÕES PARA DISPENSAÇÃO DO NMV/r

O nirmatrelvir/ritonavir será dispensado pelo farmacêutico, devendo- se informar ao usuário que o medicamento é de uso individual e exclusivo do paciente que passou por avaliação médica e recebeu a prescrição.

Cabe ao farmacêutico que fará a dispensação realizar as demais orientações quanto à posologia, ao modo de uso e às interações medicamentosas, ou seja, informações quanto ao uso correto do medicamento.

A prescrição do NMV/r deverá ser realizada pelo médico em **receituário comum**, em **duas vias**, para ser utilizado nos primeiros cinco dias de sintomas em pacientes que façam parte do grupo elegível (imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos ou indivíduos de idade ≥ 65 anos e com teste positivo/detectável para o SARS-CoV-2).

Caso a prescrição ainda seja realizada pela ficha contida na primeira edição do *Guia para uso do antiviral nirmatrelvir/ritonavir em pacientes com covid-19, não grave, hospitalizados e de alto risco*, o medicamento ainda assim deverá ser dispensado.



Ressalta-se ainda que o laudo de exame positivo ou a ficha de notificação do caso de covid-19 no e-SUS Notifica não devem ser exigidos pelo farmacêutico para dispensação do medicamento.

Tendo em vista a facilitação do acesso dos pacientes ao medicamento, é recomendada a aproximação entre os serviços de testagem, atendimento médico e de dispensação do NMV/r. Nesse sentido, é indicado que os medicamentos sejam distribuídos em unidades de referência para casos de suspeita de covid-19, caso existam, ou a consolidação de um fluxo de referência entre as unidades que realizam a testagem para o vírus e os locais de dispensação do medicamento visando facilitar que o paciente com covid-19 receba esse tratamento o mais breve possível.

É necessário ainda que a assistência farmacêutica envie os dados de entrada, saída, estoque e dispensação do NMV/r para a BNAFAR – Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde. Para os estados que utilizam o sistema Hórus – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, o referido envio ocorre de forma automática; no entanto, para os estados que utilizam sistemas próprios, o envio deverá ocorrer via *web service*.



REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentemente reportadas durante o tratamento com o nirmatrelvir/ritonavir (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 todas consideradas não graves (graus 1 e 2) (National Institute of Health, 2024).

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>. (Anvisa, 2019).

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Anvisa aprova uso emergencial do medicamento Paxlovid para Covid-19**. Brasília, DF: Anvisa, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-do-medicamento-paxlovid-para-covid-19>. Acesso em: 8 maio 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ Anvisa n.º 5/2019**. Orientações gerais para a notificação de eventos adversos relacionados a assistência à saúde. Brasília, DF: Anvisa, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-n-05-2019-gvims-ggtes-anvisa.pdf>. Acesso em: 8 maio 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Expansão da Testagem para COVID-19: PNE-Teste**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2022a.

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, 2022b. Disponível em: <https://brasilsus.com.br/wp-content/uploads/2022/05/portaria44.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 6. ed. Brasília, DF: MS, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela COVID-19**. 4. ed. Brasília, DF: MS, 2022c.

BRASIL. Ministério da Saúde; COMISSAO NACIONAL DE INCORPORACAO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Reavaliação do nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 não hospitalizados e com alto risco de doença grave**. Brasília, DF: MS, 2024.

BROCKMAN, M. A. *et al.* Reduced Magnitude and Durability of Humoral Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines Among Older Adults. **Journal of Infectious Diseases**, v. 225, n. 7, p. 1129-1140, 2022. DOI: 10.1093/infdis/jiab592.

CHEN, J.; ZHAO, K. N.; CHEN, C. The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. **Annals of Translational Medicine**, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2014.

CHILD, C. G., TURCOTTE, J. G. **The Liver and Portal Hypertension**. Philadelphia: WB Saunders Co. 1964.

DOLGIN, M. **Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels**. 9th ed. Boston: Little Brown & Co., 1994. Disponível em: <https://www.worldcat.org/pt/title/nomenclature-and-criteria-for-diagnosis-of-diseases-of-the-heart-and-great-vessels/oclc/29430883>. Acesso em: 12 abr. 2024.

MARZOLINI, C. *et al.* Prescribing Nirmatrelvir–Ritonavir: How to Recognize and Manage Drug–Drug Interactions. **Annals of Internal Medicine**, v. 175, n. 5, p. 744-746, 2022a.

MARZOLINI, C. *et al.* Recommendations for the Management of Drug–Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 112, n. 6, p. 1191-1200, dez. 2022b. DOI: 10.1002/cpt.2646. PMID: 35567754. PMCID: PMC9348462.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Treatment Guidelines**. [S. l.]: NIH, 2024. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>. Acesso em: 12 abr. 2024.

OWEN, D. R. *et al.* An oral SARS-CoV-2 M pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. **Science**, v. 374, n. 6575, p. 1586-1593, 2021.

PARKER, E. P. K. *et al.* Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. **The Lancet Global Health**, v. 10, n. 3, p. e326-e328, 2022. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00593-3.

PUGH, R. N. *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, v. 60, n. 8, p. 646-649, ago. 1973.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
CLIQUE AQUI E RESPONDA A PESQUISA.



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal