

Nota Técnica SMS 01/2023 – Estabelece o fluxo para dispensação do antiviral Nirmatrelvir associado ao Ritonavir para pacientes com COVID-19, não hospitalizados e de alto risco.

Em 30 de março de 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a “Autorização temporária de uso emergencial da associação do NMV/r para o tratamento da covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para covid-19 grave”.

Por sua vez, em 12 de abril de 2022, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) emitiu a recomendação preliminar de incorporação do NMV/r, que permaneceu em consulta pública por dez dias. Após esse período, o plenário da CONITEC, na 108ª Reunião Ordinária, realizada em 5 de maio de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a incorporação do NMV/r, com reavaliação em até 12 meses após sua disponibilização, decisão que se tornou pública por meio da Portaria SCTIE/MS nº 44, de 5 de maio de 2022.

Em relação a oferta do medicamento na rede de saúde, informa-se que o tratamento é destinado à atenção primária dentro do cumprimento dos critérios do guia do ministério da saúde.

Considerando a NOTATÉCNICA nº 13/2022 AL /SESAU/ASTAF que estabelece os critérios para distribuição e dispensação do antiviral Nirmatrelvir associado ao Ritonavir para pacientes com COVID-19, não hospitalizados e de alto risco.

Considerando a necessidade de mitigarmos o impacto da COVID-19 na tentativa de reduzir hospitalizações e óbitos.

A Secretaria Municipal de Saúde de Arapiraca estabelece o fluxo para dispensação do antiviral Nirmatrelvir associado ao Ritonavir para pacientes residentes com COVID-19 não grave e com alto risco (ANEXO I).

Luciana Andrea Pereira da Fonseca

Secretária Municipal de Saúde

ANEXO I

FLUXO PARA USO DO NIRMATRELVIR ASSOCIADO AO RITONAVIR

Paciente foi classificado como Síndrome Gripal?

SIM

O paciente apresenta todos os critérios abaixo?

- Tem covid-19 confirmada por teste rápido de antígeno ou por teste de biologia molecular?
- Está entre o 1º e o 5º dia de sintomas?
- Apresenta quadro clínico leve ou moderado (covid-19 não grave)¹? Não requerer oxigênio suplementar.
- Tem 65 anos ou mais de idade **OU** é imunossuprimido² com 18 anos ou mais de idade?

SIM

NÃO

PACIENTE ELEGÍVEL PARA INICIAR TRATAMENTO COM ANTIVIRAL
REALIZAR PRESCRIÇÃO COM O PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO

Paciente não elegível para
iniciar tratamento

Paciente deve comparecer à Farmácia do Complexo Multiprofissional de Saúde Rogério Auto Teófilo de posse dos seguintes documentos:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Cópia de carteira de identidade – RG | <input type="checkbox"/> Formulário de prescrição do tratamento |
| <input type="checkbox"/> Cópia de cadastro de pessoa física – CPF | <input type="checkbox"/> Receita médica |
| <input type="checkbox"/> Cópia de cartão SUS – CNS | <input type="checkbox"/> Cópia de diagnóstico que comprove COVID-19 |
| <input type="checkbox"/> Cópia de comprovante de residência | <input type="checkbox"/> Cópia de BHCG para mulheres até 55 anos. |

COVID NÃO GRAVE¹

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 **E** com confirmação laboratorial para covid-19, obrigatoriamente sem indicação de oxigenoterapia suplementar.

CONDIÇÕES DE IMUNOSSUPRESSÃO²

- Imunodeficiência primária grave ou erros inatos da imunidade;
- Transplantados de órgão sólido ou de células-tronco hematopoéticas (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 (Quadro 2);
- Pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos seis meses.

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 < 60 mL/min? Sim Não
Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/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 < 30 mL/min? Sim Não
Em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/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:

Fonte: Ministério da Saúde.

*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 ≥ 20 mg/dia de prednisona ou equivalente, por um período ≥ 14 dias ou em pulsoterapia com metilprednisolona;
- Insuficiência renal crônica não dialítica, com TFG ≥ 30 mL/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

Grupos 2 e 3 - Relação de comorbidades

Indicar a(s) comorbidade(s) apresentada(s) pelo indivíduo:

<input type="radio"/>	Diabetes <i>mellitus</i>	Qualquer indivíduo com diabetes.
<input type="radio"/>	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).
<input type="radio"/>	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.
<input type="radio"/>	Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg, independentemente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA).
<input type="radio"/>	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.
<input type="radio"/>	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).
<input type="radio"/>	<i>Cor pulmonale</i> e hipertensão pulmonar	<i>Cor pulmonale</i> crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária.
<input type="radio"/>	Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo).
<input type="radio"/>	Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (<i>angina pectoris</i> estável, cardiopatia isquêmica, <i>mi</i> -infarto agudo do miocárdio, entre outras).
<input type="radio"/>	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).
<input type="radio"/>	Miocardopatias e pericardiopatias	Miocardopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática.
<input type="radio"/>	Doenças da aorta e dos grandes vasos; fístulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos.
<input type="radio"/>	Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e flutter atriais, entre outras).
<input type="radio"/>	Cardiopatias congênitas no adulto	Cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica; crises hipoxêmicas; insuficiência cardíaca; arritmias; comprometimento miocárdico.
<input type="radio"/>	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).
<input type="radio"/>	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.
<input type="radio"/>	Hemoglobinopatias graves	Doença falciforme e talassemia maior.
<input type="radio"/>	Obesidade mórbida	Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 40 .
<input type="radio"/>	Síndrome de Down	Trissomia do cromossomo 21.
<input type="radio"/>	Cirrose hepática	Cirrose hepática classes A e B no escore Child-Pugh.

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 ≤ 3 mg/kg/dia.
- 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/dia.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GUIA PARA USO DO ANTIVIRAL NIRMATRELVIR/ RITONAVIR EM PACIENTES COM COVID-19, NÃO HOSPITALIZADOS E DE ALTO RISCO

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE



Brasília – DF
2022



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

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE





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: 1ª edição – 2022 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Via W4 Norte, Setor de Rádio e Televisão Norte,
PO 700, 7º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
E-mail: www.saude.gov.br
Site: svs@saude.gov.br

Editores científicos:

Greice Madeleine Ikeda do Carmo
Ho Yeh Li
João Paulo Campos Fernandes
Jônatas Cunha Barbosa Lima
Nancy Cristina Junqueira Bellei
Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz
Simone Monzani Vivaldini

Colaboração:

Alayne Larissa Martins Pereira – CGESF/DESF/SAPS
Aline Kelen Vesely Reis – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Ana Patrícia de Paula – CGHID/DAHU
Antônio Leopoldo Nogueira Neto – CGESF/DESF/SAPS
Arnaldo Correia de Medeiros – SVS
Bruna Gisele de Oliveira – CGESF/DESF/SAPS
Bruno Silva Milagres – CGLAB/DAEVS/SVS
Cássia de Fátima Rangel Fernandes – DEIDT/SVS
Daiana Araújo da Silva – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Débora Reis de Araújo – CGPNI
Ediane de Assis Bastos – DAF/SCTIE
Elaine Medeiros de Souza – CGESF/DokESF/SAPS
Fernanda Luiza Hamze – CGHID/DAHU
Greice Madeleine Ikeda do Carmo – CGGRIPE/DEIDT/SVS
João Paulo Campos Fernandes – CGAFME/DAF/SCTIE
Jônatas Cunha Barbosa Lima – CGAFME/DAF/SCTIE

Klébya Hellen Dantas de Oliveira – CGPCDT/DGITS/SCTIE
Luiz Henrique Arroyo – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Maíra Batista Botelho – SAES
Marcela Santos Correa da Costa – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Natalia de C. Carvalho – CGAHV/DCCI/SVS
Raphael Câmara Medeiros Parente – SAPS
Renata Maria de Oliveira Costa – DESF/SAPS
Sandra de Castro Barros – SCTIE
Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz – CGAFME/DAF/SCTIE
Simone Monzani Vivaldini – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Sônia Mara Linhares de Almeida – CGMPAF/DAF/SCTIE/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITS
Victor Bertollo Gomes Porto – CGPNI
Walquiria Aparecida Ferreira de Almeida – CGGRIPE/DEIDT/SVS

Revisão ortográfica:

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico e diagramação:

Marcos Cleuton de Oliveira
Kaio Oliveira

Normalização:

Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI
Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

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 : Sistema Único de Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 35 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_nirmatrelvir_ritonavir_covid19_altorisco.pdf
ISBN 978-65-5993-341-9

1. Tratamento. 2. Nirmatrelvir /ritonavir 3. Covid-19. 4. Covid-19 não grave. 5. Antiviral. I. Título.

CDU 614.2

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2022/0503

Título para indexação:

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



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Pré-requisitos e público-alvo para indicação de uso de nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de casos não graves de covid-19	11
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	22

LISTA DE 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 – Situações de baixo grau de imunossupressão	13
Quadro 4 – Descrição das comorbidades incluídas como prioritárias para dispensação de NMV/r	14
Quadro 5 – Fármacos que possuem interação medicamentosa relevante com NMV/r	20
Quadro 6 – 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	23



LISTA DE SIGLAS

Ag	Antígeno
ALT (TGP)	Alanina aminotransferase (transaminase glutâmico-pirúvica)
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AAS	Ácido acetilsalicílico
AT-Ag	Autoteste de antígeno
CGGRIPE	Coordenação-Geral de Vigilância das Síndromes Gripais
CGPNI	Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Covid-19	Doença pelo novo coronavírus
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



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
	1.1 Pré-requisitos	6
	1.2 Definição de caso leve a moderado (não grave) de covid-19 para fins de prescrição do medicamento NMV/r	7
	1.3 Diagnóstico laboratorial de covid-19	7
2	CARACTERÍSTICAS DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR	9
	2.1 Posologia	9
3	PÚBLICO-ALVO PARA INDICAÇÃO DE USO DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR PARA O TRATAMENTO DE CASOS NÃO GRAVES DE COVID-19	11
	3.1 Critérios utilizados na indicação do tratamento com uso de NMV/r	12
	3.1.1 Definição de imunossupressão, para fins de uso do medicamento, em pessoas com idade ≥ 18 anos	12
	3.1.2 Definição de comorbidades	14
4	ANÁLISE DAS CONDIÇÕES DO PACIENTE PARA PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO	16
	4.1 Limitações de uso conforme bula	18
	4.2 Precauções de uso	18
	4.3 Contraindicações	18
	4.4 Interações medicamentosas	19
	4.5 Prescrição do NMV/r	23
5	ORIENTAÇÕES PARA DISPENSAÇÃO DO NMV/r	24
6	REAÇÕES ADVERSAS	25
7	AValiação DO PACIENTE PÓS-TRATAMENTO	26
8	MONITORAMENTO DE POSSÍVEL RECRUDESCIMENTO DE SINTOMAS APÓS USO DO NMV/r	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXO – FORMULARIO DE PRESCRICAO – NIRMATRELVIR/RITONAVIR	30



1

INTRODUÇÃO

A associação dos fármacos antivirais nirmatrelvir e ritonavir (NMV/r) foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) para ser utilizada no tratamento da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, visando reduzir o risco de internações, complicações e mortes pela covid-19. O NMV/r está indicado para pacientes com **diagnóstico confirmado** de covid-19 com sintomas leves a moderados (não graves), que não requerem oxigênio suplementar, independentemente da condição vacinal, a saber: a) imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para covid-19); e b) pessoas com idade ≥ 65 anos. O NMV/r deve ser administrado em até 5 (cinco) dias do início dos sintomas. Apesar dos avanços da vacinação no Brasil, há evidências de resposta vacinal reduzida em pessoas idosas e imunossuprimidas (1, 2), o que enfatiza a importância de disponibilizar alternativas terapêuticas para essas populações.

Em 30 de março de 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a "Autorização temporária de uso emergencial da associação do NMV/r para o tratamento da covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para covid-19 grave" (3).

Por sua vez, em 12 de abril de 2022, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) emitiu a recomendação preliminar de incorporação do NMV/r, que permaneceu em consulta pública por dez dias. Após esse período, o plenário da Conitec, na 108ª Reunião Ordinária, realizada em 5 de maio de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a incorporação do NMV/r, com reavaliação em até 12 meses após sua disponibilização, decisão que se tornou pública por meio da Portaria SCTIE/MS nº 44, de 5 de maio de 2022 (4).

Para mais informações sobre os aspectos de metodologia, evidências científicas e clínicas, avaliação de custo-efetividade, impacto orçamentário, monitoramento do horizonte tecnológico e segurança da tecnologia que fundamentaram a incorporação do NMV/r no SUS, pode-se consultar o "Relatório de Recomendação nº 727" da Conitec (5).

1.1 Pré-requisitos

Considerando as recomendações do fabricante, da Anvisa e da Conitec, o Ministério da Saúde incorporou o antiviral NMV/r para o tratamento de covid-19 com indicação dos seguintes grupos específicos de pacientes:

- Imunossuprimidos com idade ≥ 18 anos.
- Pessoas com idade ≥ 65 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.

1.2 Definição de caso leve a moderado (não grave) de covid-19 para fins de prescrição do medicamento NMV/r

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 **E** com confirmação laboratorial para covid-19, obrigatoriamente sem indicação de oxigenoterapia suplementar (6).

1.3 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, conforme o tempo de resultado do teste, 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 ou saliva, 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 também por amplificação isotérmica (LAMP). Quando disponível, e desde que assegurado o resultado em tempo hábil para o tratamento do paciente, deve-se considerar a realização do teste RT-qPCR, o diagnóstico padrão-ouro.

Estão disponíveis no mercado testes rápidos que podem ser realizados pelos próprios pacientes, denominados **autotestes**. Porém, o autoteste de antígeno (AT-Ag) com resultado reagente (positivo) não pode ser considerado para indicação do NMV/r, devido à variabilidade da qualidade dos testes e às condições de coleta. O clínico 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 o NMV/r.

Em caso de autotestes 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 (7).



2

CARACTERÍSTICAS DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR

O nirmatrelvir (NMV) é uma molécula inibidora da protease 3CL^{pro} do SARS-CoV-2, que gera uma potente atividade antiviral contra o coronavírus (8), pois inibe a clivagem da poliproteína viral e, conseqüentemente, 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 na velocidade de metabolização (ou depuração) do nirmatrelvir pelo organismo (9).

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.

Observação: 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.

2.1 Posologia

A apresentação farmacêutica do NMV/r se dá em forma de comprimidos, com cores diferentes para o nirmatrelvir (rosa) e ritonavir (branco), embalados juntos.

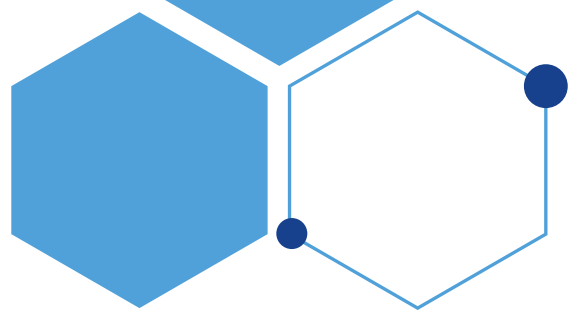
Cada dose do tratamento contém dois comprimidos de 150mg de nirmatrelvir (total de 300mg) e um comprimido de ritonavir (100mg), que devem ser tomados simultaneamente. Essa dosagem deve ser administrada, na maior parte dos pacientes, duas vezes ao dia, por um período de cinco dias (Quadro 3).

Quadro 1 – Apresentação e posologia do NMV/r

TIPO	MEDICAMENTO
Princípio ativo	NMV/r
Apresentação	Nirmatrelvir (comprimidos de 150mg) e ritonavir (comprimidos de 100mg)
Dose*	2 comprimidos de 150mg de nirmatrelvir (300mg) + 1 comprimido de ritonavir (100mg)
Frequência	2 vezes ao dia
Período	5 dias

Fonte: elaboração própria.

*Pode variar conforme avaliação do paciente.

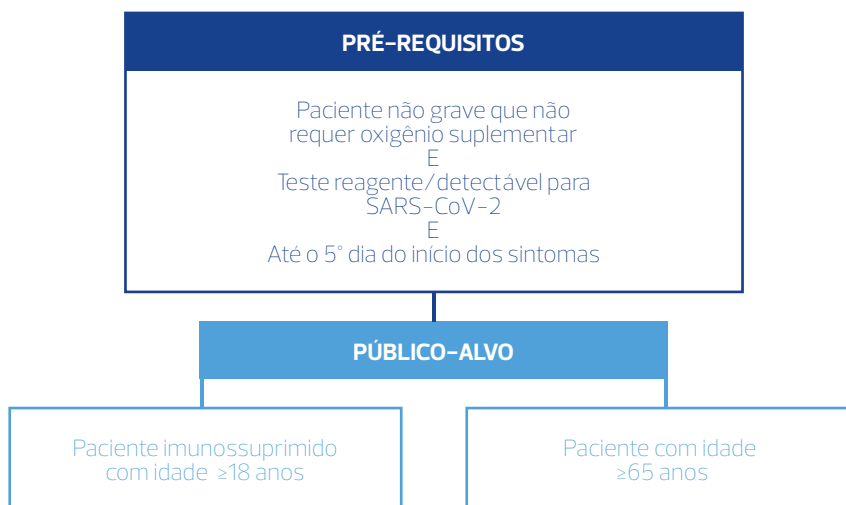


3

PÚBLICO-ALVO PARA INDICAÇÃO DE USO DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR PARA O TRATAMENTO DE CASOS NÃO GRAVES DE COVID-19

Conforme anteriormente descrito, o NMV/r foi incorporado como medicamento no âmbito do SUS para **pacientes com sintomas leves a moderados (não graves)** que não requeiram oxigênio suplementar, independentemente da condição vacinal, **E** com **teste reagente/detectável** para SARS-CoV-2, seja pelas metodologias de testes rápidos de antígeno (TR-Ag) ou por testes de biologia molecular (RT-qPCR ou LAMP), **E** no prazo de **5 (cinco) dias** após o início dos sintomas, sendo o público-alvo os pacientes imunossuprimidos 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 (5).

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



Fonte: elaboração própria.

3.1 Critérios utilizados na indicação do tratamento com uso de NMV/r

Considerando a introdução de uma nova tecnologia em saúde no Brasil e no SUS, o risco de agravamento da doença, a complexidade do cenário epidemiológico e a disponibilização do medicamento, o clínico deve informar o critério utilizado para a indicação do tratamento, conforme os grupos a seguir:

- **Grupo 1:** indivíduos ≥ 18 anos com imunossupressão de alto grau (Item 3.1.1) e indivíduos com idade ≥ 75 anos, independentemente de comorbidades;
- **Grupo 2:** indivíduos ≥ 65 anos, com pelo menos duas comorbidades (Quadro 4);
- **Grupo 3:** indivíduos ≥ 65 anos, com apenas uma comorbidade (Quadro 4);
- **Grupo 4:** indivíduos ≥ 65 anos, sem comorbidades;
- **Grupo 5:** indivíduos com imunossupressão de baixo grau, idade ≥ 18 anos (Quadro 3).

Observação: todas as indicações devem contemplar indivíduos desses grupos, que tenham covid-19 não grave e que não requeiram oxigênio suplementar, independentemente do *status* vacinal.

3.1.2 Definição de imunossupressão, 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 imunossupressão**. Dessa forma, classificam-se nesse grupo os pacientes com as condições (10, 11) definidas a seguir:

- 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 (Quadro 2);
- Pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico 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 metilprednisolona	≥20mg/dia por um período ≥14 dias
Metotrexato	≥0,4mg/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	>2,5mg/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).

A definição de **baixo grau de imunossupressão** depende apenas do uso de drogas modificadoras da resposta imune e da dose (Quadro 3).

Quadro 3 – Situações de baixo grau de imunossupressão

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

Fonte: Brasil, 2018 (12).

3.1.2 Definição de comorbidades

As comorbidades são um fator de risco para agravamento e óbito por covid-19; dessa forma, os pacientes com idade maior ou igual a 65 anos podem apresentar uma ou mais dessas condições, conforme previsto no item 3.1.

A lista de comorbidades prioritárias para a covid-19 encontra-se no Quadro 4, a seguir.

Quadro 4 – Descrição das comorbidades incluídas como prioritárias para dispensação de NMV/r

GRUPO DE COMORBIDADES	DESCRIÇÃO
Diabetes <i>mellitus</i>	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)*.
<i>Cor pulmonale</i> 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).

(continua)

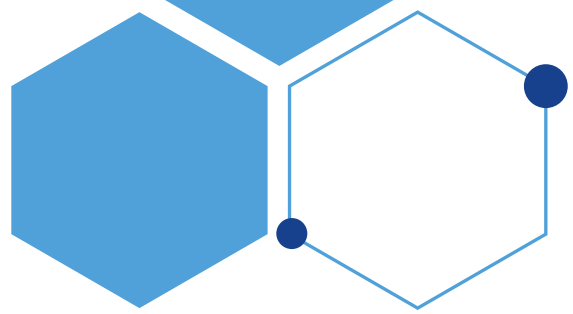
(conclusão)

GRUPO DE COMORBIDADES	DESCRIÇÃO
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).
Miocardopatias e pericardiopatias	Miocardopatias 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 <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, ressinronizadores, 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: 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/>



4

ANÁLISE DAS CONDIÇÕES DO PACIENTE PARA PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO

O uso de alguns medicamentos na rotina ou por doença exige a atenção do clínico para a prescrição do NMV/r, devido a situações em que a utilização concomitante dos fármacos é totalmente contraindicada ou requer algumas intervenções.

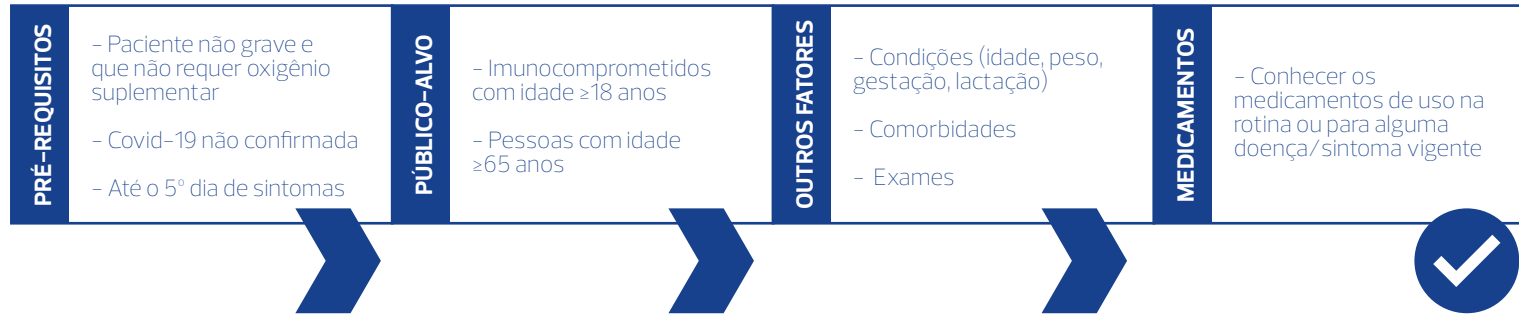
Para apoiar a decisão sobre a prescrição do NMV/r, recomenda-se que o clínico realize uma avaliação sobre algumas condições do paciente e sobre as características do medicamento, conforme tópicos a seguir (Figura 2):

- Avaliação das condições do paciente:
 - » Se atende aos pré-requisitos (item 1.1);
 - » Se faz parte do público-alvo;
 - » Se apresenta condições ou comorbidades;
 - » Se possui insuficiência renal ou hepática e quais são os resultados dos exames recentes para essas condições;
 - » Se usa medicamentos na rotina ou para alguma doença/sintoma vigente.

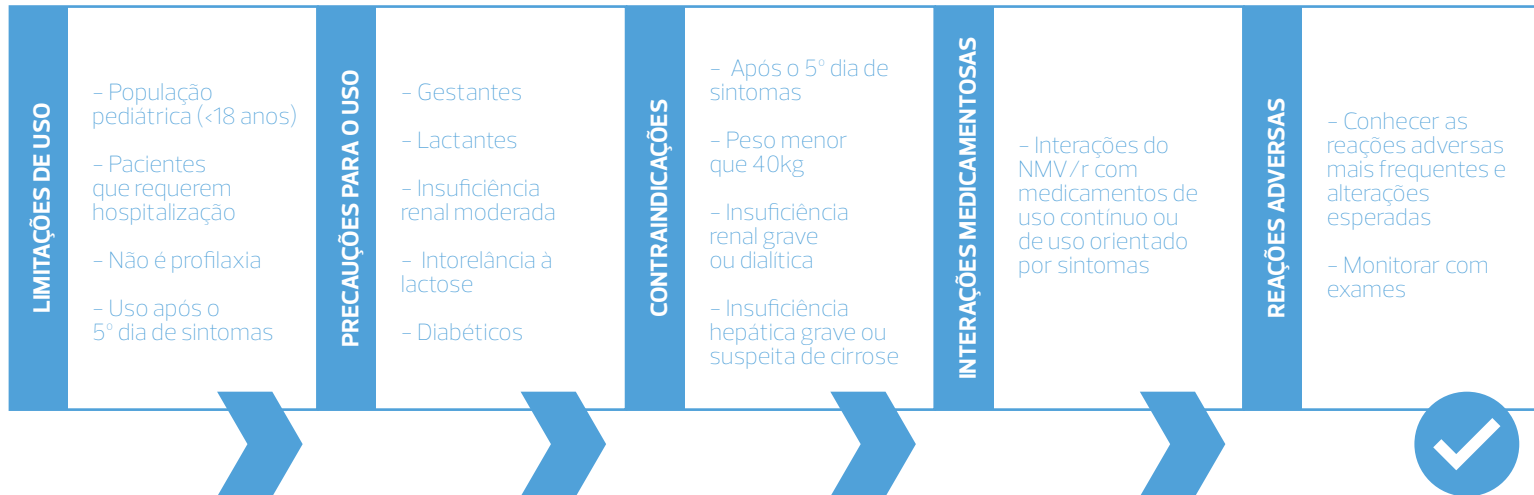
- Avaliação das características do medicamento:
 - » Limitações de uso;
 - » Precauções para o uso;
 - » Contraindicações;
 - » Interações medicamentosas;
 - » Reações adversas.

Figura 2 – Análise das condições do paciente e do medicamento para prescrição do NMV/r

AVALIAR COM O PACIENTE:



AVALIAR AS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:



Fonte: elaboração própria.

4.1 Limitações de uso conforme bula

O registro do uso emergencial do NMV/r foi aceito pela Anvisa no dia 30 de março de 2022 e, conforme a bula, o medicamento apresenta as seguintes limitações de uso:

- 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. Pacientes com covid-19 leve a moderada, que forem hospitalizados por outras razões que não sejam 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 cinco dias do início dos sintomas ou seu uso por período superior a cinco dias.

4.2 Precauções de uso

Conforme a bula, 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 6;
- O medicamento possui lactose em sua composição. Verificar risco/benefício para pacientes intolerantes;
- O medicamento contém açúcar e deve ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos.

4.3 Contraindicações

As contraindicações de uso do NMV/r devem ser observadas pelo clínico e estão relacionadas a seguir:

- Início do tratamento após o 5º dia dos primeiros sintomas;
- Uso em pessoas com peso inferior a 40kg;
- Uso em pacientes com insuficiência renal grave ou dialítica (TFGe < 30 mL/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://arquivos.sbn.org.br/equacoes/link/>;
- Uso em pacientes com insuficiência hepática grave conhecida ou suspeita de cirrose, com ALT (TGP) > 5 x o limite superior da normalidade e insuficiência hepática grave (classe

- C no escore Child-Pugh)(18); uso com cautela em pacientes com doenças hepáticas preexistentes, anormalidades das enzimas hepáticas ou hepatite (10);
- Quaisquer hipersensibilidades aos componentes da fórmula medicamentosa;
- O NMV/r interage com diversos medicamentos, sendo alguns de uso impeditivo e outros de uso com precaução. A lista de interações medicamentosas pode ser encontrada no Quadro 5.

4.4 Interações medicamentosas

Conforme o fabricante, o NMV/r apresenta interações medicamentosas com diversos fármacos de diferentes classes terapêuticas. A depender de quais desses medicamentos o paciente utiliza em sua rotina, as ações a serem tomadas são as seguintes:

- Não utilizar concomitantemente ao NMV/r; ou
- Suspender temporariamente o medicamento concomitante e avaliar risco/benefício do NMV/r; ou
- Ajustar a dose do medicamento concomitante e monitorar as reações adversas do NMV/r; ou
- Continuar o medicamento concomitante e monitorar as reações adversas do NMV/r.

Pode-se ajustar a dose do medicamento usual e monitorar as reações adversas, ou manter o medicamento usual e monitorar as reações adversas. As informações sobre como realizar esse manejo clínico da melhor forma estão disponíveis no Quadro 5.

Quadro 5 – 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	Cobicistate Antiretrovirais combinados com ritonavir Isavuconazol Posaconazol Voriconazol
Agentes cardiovasculares	Amiodarona Clopidogrel Disopiramida 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/neurolepticos)	Clozapina Lumateperona Lurasidona Midazolam oral (e parenteral usado com cautela) Pimozida	Clonazepam Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Suvorexanto Triazolam	Alprazolam Aripiprazol Brexpirazol Buspirona Cariprazina Clordiazepóxido Clobazam Iloperidona Pimavanserina Quetiapina Trazodona	Haloperidol Hidroxizina Mirtazapina Risperidona Ziprasidona Zolpidem
Analgésicos/ medicamentos para enxaqueca	Petidina	Eletriptano Rimegepant Ubrogepant	Fentanil Hidrocodona Oxicodona	Buprenorfina Hidromorfona Metadona Morfina Tramadol
Anticoagulantes	-	Rivaroxabana	Apixabana Dabigatrana Edoxabana	Varfarina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Primidona	-	-	-
Hipoglicemiantes orais	-	-	Saxagliptina	Glibenclâmida Gliburida Glibencilâmida
Imunossuppressores	Voclosporina	Everolimo Sirolimo Tacrolimo	Ciclosporina	-

(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
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)

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 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:

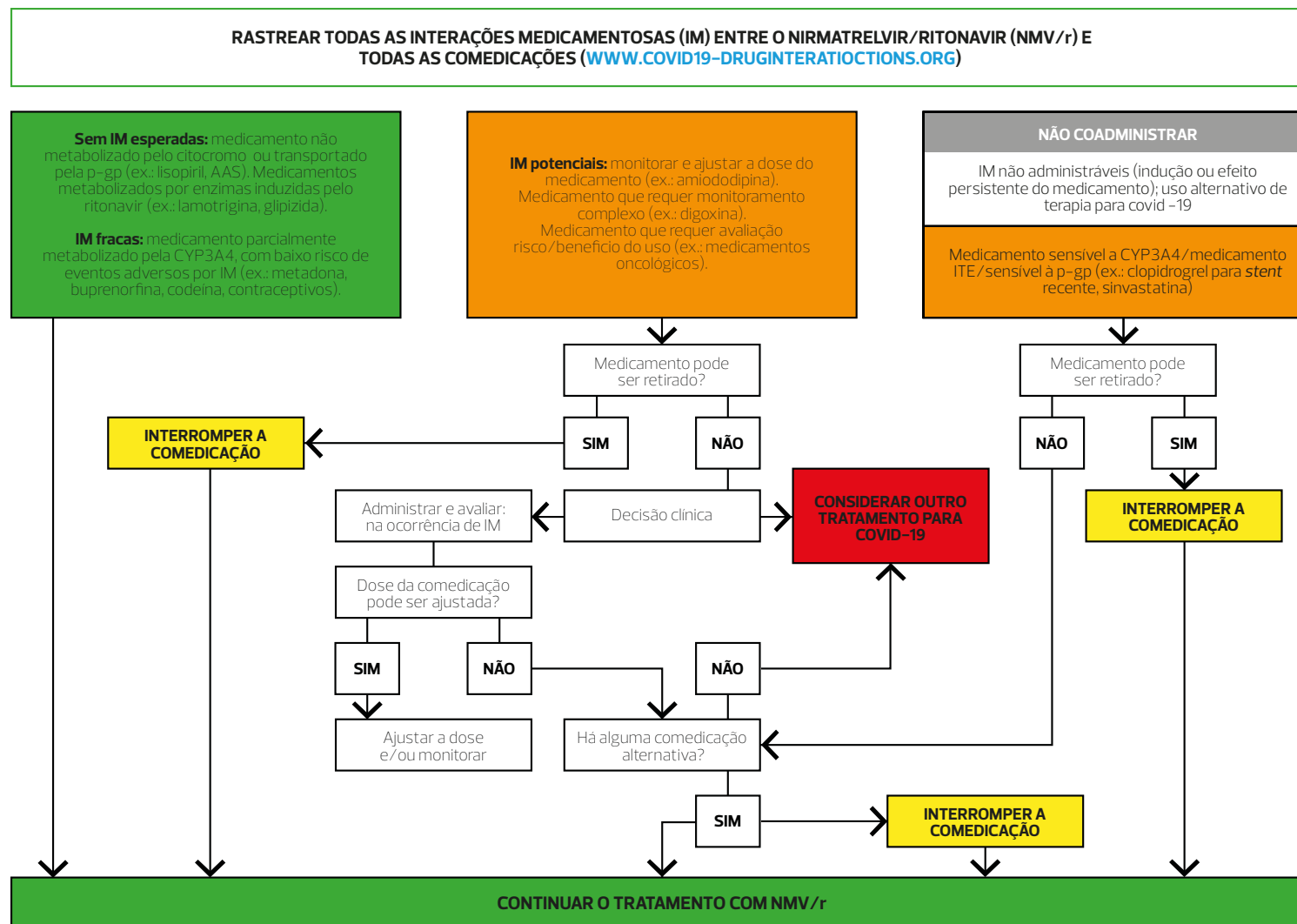
- Paralisação preventiva do outro medicamento (de uso contínuo);
- Monitoramento ou ajuste de doses dos medicamentos (de uso contínuo);
- Aconselhamento ao paciente, com retirada de medicamentos (de uso contínuo) com base nos sintomas (quando possível);
- Escolha de uma terapia alternativa para a covid-19.

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

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

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

Figura 3 – Fluxograma para avaliar o gerenciamento de interações medicamentosas de NMV/r



Fonte: adaptado de Marzolini *et al.* (14).

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

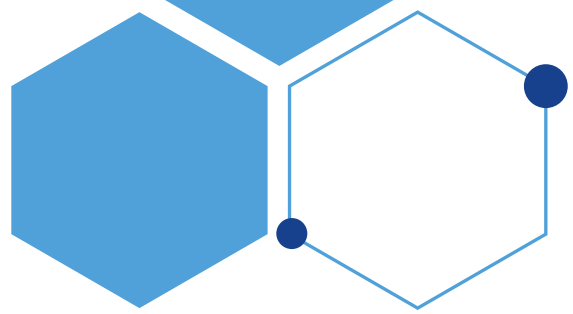
4.5 Prescrição do NMV/r

A prescrição de NMV/r para paciente com covid-19 e com alto risco de complicações deve ser realizada considerando parâmetros clínicos e a indicação ou contraindicação do medicamento. O Quadro 6 resume a indicação e 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 outros casos.

Quadro 6 – 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 \geq 60mL/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: TFGe \geq 30 a $<$ 60mL/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: TFGe $<$ 30mL/min	Contraíndicado o uso do NMV/r
Insuficiência hepática	Child-Pugh classe C	Contraíndicado o uso do NMV/r
Peso	Menor ou igual a 40kg	Contraíndicado 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

ORIENTAÇÕES PARA DISPENSAÇÃO DO NMV/r

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

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

Diante da limitação de dados disponíveis, a incorporação do medicamento ao SUS ocorreu condicionalmente à reavaliação em até 12 meses após o início da dispensação. Dessa forma, a utilização do NMV/r deverá ser acompanhada do monitoramento de sua efetividade e segurança.

Após a avaliação do paciente, o clínico deverá preencher o Formulário de Prescrição – Nirmatrelvir/Ritonavir (Anexo) e entregá-lo ao usuário. 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 (Anexo).

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 (Anexo A).

O novo sistema e-SUS AF (Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica), será disponibilizado para realização da dispensação e gestão do medicamento. As principais informações constantes no Formulário de Prescrição deverão ser inseridas no sistema no momento da dispensação.

A associação NMV/r não deve ser utilizada por indivíduos sem a devida avaliação médica.



6

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) (19).

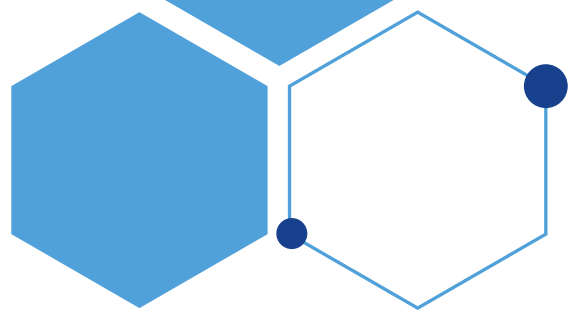
Caso ocorram eventos adversos em decorrência do medicamento, estes devem ser notificados no site da Anvisa (Vigimed), conforme as orientações disponíveis no endereço: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>.



7

AVALIAÇÃO DO PACIENTE PÓS-TRATAMENTO

É importante que os pacientes que recebem o tratamento de NMV/r tenham consulta de retorno, seja presencial ou virtual, para avaliação clínica, o mais breve possível, após o final do tratamento.



8

MONITORAMENTO DE POSSÍVEL RECRUDESCIMENTO DE SINTOMAS APÓS USO DO NMV/r

Relatos de retorno dos sintomas gripais após o término de uso de NMV/r foram publicados na literatura (15). O ressurgimento dos sintomas variou de dois a sete dias após o término do tratamento, associado a nova posituação dos testes de SARS-CoV-2. Todos os casos de recrudescimento apresentaram sintomas leves e não necessitaram de hospitalização.

Não se sabe ainda o significado dessa manifestação, motivo pelo qual será realizado o monitoramento dos pacientes em tratamento para eventual detecção e acompanhamento dos casos (16, 17). Atualmente, não há evidências de que seja necessário tratamento adicional com NMV/r ou outras terapias anti-SARS-CoV-2 nos casos em que há recrudescimento dos sintomas após o término do uso do medicamento.



REFERÊNCIAS

- 1 PARKER, E. P. K. *et al.* Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. **Lancet Glob. Health**, v. 10, n. 3, p. e326–e328, 2022. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00593-3.
- 2 BROCKMAN, M. A. *et al.* Reduced Magnitude and Durability of Humoral Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines Among Older Adults. **J. Infect. Dis.**, v. 225, n. 7, p. 1129–1140, 2022. DOI: 10.1093/infdis/jiab592.
- 3 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-para-covid-19>. Acesso em: 17 out. 2022.
- 4 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: 18 out. 2022.
- 5 COMISSAO NACIONAL DE INCORPORACAO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Relatório de recomendação n.º 727**. Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco. Brasília, DF: Conitec, 2022.
- 6 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, 2022.
- 7 BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Expansão da Testagem para COVID-19: PNE-Teste**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2022.
- 8 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.
- 9 CHEN, J.; ZHAO, K. N.; CHEN, C. The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. **Ann. Transl. Med.**, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2014.
- 10 BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2022.
- 11 BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2019.

- 12 BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2018.
- 13 NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (Estados Unidos). **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Treatment Guidelines**. [S. l.]: NIH, 2022. Disponível em: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. Acesso em: 17 out. 2022.
- 14 MARZOLINI, C. *et al.* Prescribing Nirmatrelvir–Ritonavir: How to Recognize and Manage Drug–Drug Interactions. **Ann. Intern. Med.**, v. 175, n. 5, p. 744–746, 2022.
- 15 ANTONELLI, G. *et al.* Letter to the Editor Virological and clinical rebounds of COVID-19 soon after nirmatrelvir/ritonavir discontinuation. **Clin. Microbiol. Infect.**, 2022. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.06.029.
- 16 BOUCAU, J. *et al.* Characterization of virologic rebound following nirmatrelvir–ritonavir treatment for COVID-19. **Clin. Infect. Dis.**, 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac512.
- 17 COULSON, J. M. *et al.* COVID-19 “Rebound” associated with nirmatrelvir/ritonavir pre-hospital therapy. **J. Infect.**, v. 85, n. 5, p. 436–480, 2022.
- 18 CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. **Major Probl. Clin. Surg.**, v. 1, p. 1-85, 1964.
- 19 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Nota Técnica GVIMS/ GGTES/ANVISA N.º 05/2019**. Orientações gerais para a notificação de eventos adversos relacionados a assistência a saúde. 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: 17 out. 2022.



ANEXO – FORMULÁRIO DE PRESCRIÇÃO – NIRMATREVIR/ RITONAVIR

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 < 60 mL/min? Sim Não

Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/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 < 30 mL/min? Sim Não

Em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/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. N°:

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:

Fonte: Ministério da Saúde.

***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 ≥ 20 mg/dia de prednisona ou equivalente, por um período ≥ 14 dias ou em pulsoterapia com metilprednisolona;
- Insuficiência renal crônica não dialítica, com TFG ≥ 30 mL/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

Grupos 2 e 3 – Relação de comorbidades Indicar a(s) comorbidade(s) apresentada(s) pelo indivíduo:		
<input type="radio"/>	Diabetes <i>mellitus</i>	Qualquer indivíduo com diabetes.
<input type="radio"/>	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).
<input type="radio"/>	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.
<input type="radio"/>	Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg, independentemente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA).
<input type="radio"/>	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.
<input type="radio"/>	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).
<input type="radio"/>	<i>Cor pulmonale</i> e hipertensão pulmonar	<i>Cor pulmonale</i> crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária.
<input type="radio"/>	Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo).
<input type="radio"/>	Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (<i>angina pectoris</i> estável, cardiopatia isquêmica, pós-infarto agudo do miocárdio, entre outras).
<input type="radio"/>	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).
<input type="radio"/>	Miocardopatias e pericardiopatias	Miocardopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática.
<input type="radio"/>	Doenças da aorta e dos grandes vasos; fístulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos.
<input type="radio"/>	Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e flutter atriais, entre outras).
<input type="radio"/>	Cardiopatias congênitas no adulto	Cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica; crises hipoxêmicas; insuficiência cardíaca; arritmias; comprometimento miocárdico.
<input type="radio"/>	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).
<input type="radio"/>	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.
<input type="radio"/>	Hemoglobinopatias graves	Doença falciforme e talassemia maior.
<input type="radio"/>	Obesidade mórbida	Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 40 .
<input type="radio"/>	Síndrome de Down	Trissomia do cromossomo 21.
<input type="radio"/>	Cirrose hepática	Cirrose hepática classes A e B no escore Child-Pugh.

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 ≤ 3 mg/kg/dia.
- 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/dia.



Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
[Clique aqui](#) e responda a pesquisa.

DISQUE SAÚDE 136

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsm.s.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

