

Nota Técnica 91076

Data de conclusão: 19/08/2022 16:38:28

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Estância Velha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 91076

CID: F33.1 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado e Distúrbios da atividade e da atenção

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Via de administração: VO

Posologia: tomar um comprimido de fluvoxamina 50 mg ao dia por tempo indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 56,88

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A fluvoxamina é classificada como um antidepressivo ISRS ([28,29](#)). Foi o primeiro ISRS lançado, mundialmente, para o tratamento de TDM. Nos Estados Unidos, em contrapartida, possui aprovação apenas para uso no tratamento de Transtorno Obsessivo-Compulsivo e de Transtornos de Ansiedade. De forma similar a sertralina, além da ação inibitória na recaptação da serotonina, a fluvoxamina possui interação com receptores σ_1 . Os receptores σ_1 são proteínas transmembranas envolvidas na modulação da atividade de canais de cálcio, cuja disfunção foi associada a múltiplas condições, como esquizofrenia. Tal mecanismo de ação pode justificar a atividade terapêutica da fluvoxamina (e da sertralina) no tratamento de, por exemplo, depressão com sintomas psicóticos.

Com relação ao uso de fluvoxamina no tratamento de TDM, revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados avaliou a eficácia e segurança de 21 antidepressivos ([20](#)). Foram incluídos 522 estudos, envolvendo 116.477 participantes e 21 antidepressivos (agomelatina, amitriptilina, bupropiona, citalopram, clomipramina, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, levomilnacipran, milnaciprano, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, vilazodona e vortioxetina). Dentre eles, 32 estudos compararam a fluvoxamina com placebo ou com outra substância ativa. Em termos de eficácia, todos os antidepressivos mostraram eficácia superior ao placebo e alguns antidepressivos apresentaram eficácia superior aos demais. Nessa linha, agomelatina, amitriptilina (OR 2,13; IC95% 1,89 a 2,41), escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina obtiveram desempenho superior a fluoxetina, fluvoxamina (OR 1,69; IC95% 1,41 a 2,02), reboxetina e trazodona no tratamento de TDM. Além de menor eficácia, a fluvoxamina (OR 1,10; IC95% 0,91 a 1,33) apresentou menor aceitabilidade do que, por exemplo, fluoxetina (OR 0,88; IC95% 0,80 a 0,96). Constatou-se, portanto, que a fluvoxamina deve ser prescrita depois de exauridas alternativas com maior eficácia e tolerabilidade.

Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em 2 de junho de 2022, selecionou-se as alternativas de menor custo. Com base na prescrição juntada ao processo foi elaborada a tabela de custo acima.

Não foi encontrado estudo de custo-efetividade no contexto brasileiro, nem estudo realizado por governos de outros sistemas de saúde públicos, como britânico e canadense. Com a finalidade de exemplificar, encontrou-se estudo de custo-efetividade para tratamento de transtorno depressivo maior com antidepressivos diversos. A partir de meta-análise em rede comparou-se dez antidepressivos (agomelatina, duloxetina, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, trazodona e venlafaxina) utilizados em monoterapia no tratamento de transtorno depressivo maior ([30](#)). Agomelatina, escitalopram e mirtazapina foram as alternativas com melhor relação de custo-efetividade. Nessa linha, outra meta-análise comparou 10 antidepressivos (citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina) comumente utilizados no tratamento de transtorno depressivo maior no contexto de atenção primária à saúde ([31](#)). Escitalopram, novamente, mostrou-se o medicamento de melhor custo-efetividade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não se espera superioridade, no que tange eficácia e tolerabilidade, às alternativas disponíveis no SUS.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme consta em diretrizes internacionais e após exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de TDM, diversas delas disponibilizadas pelo SUS e não há evidência de que a fluvoxamina seja superior a estas. Destaca-se, portanto, que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. Ainda que tivesse utilizado os medicamentos, para caracterizar refratariedade faz-se necessário uso da medicação, em dose otimizada, por um tempo mínimo.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
4. Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. Arch Gen Psychiatry. 1990;47(6):511–8.
5. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. Arch Gen Psychiatry. 1997;54(11):993–9.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Jama. 2003;289(23):3095–105.
7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. Jama. 1996;276(4):293–9.
8. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani G, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR* D report. Am J Psychiatry. 2008;165(3):342–51.
9. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
10. Lyness JM. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
11. Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. N Engl J Med.

[2019;380\(6\):559–68.](#)

[12. Harman JS, Veazie PJ, Lyness JM. Primary care physician office visits for depression by older Americans. J Gen Intern Med. 2006;21\(9\):926–30.](#)

[13. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. Arch Gen Psychiatry. 2010;67\(12\):1265–73.](#)

[14. Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. J Clin Psychiatry. 2008;69\(7\):12444.](#)

[15. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63\(4\):281–9.](#)

[16. Østergaard SD, Meyers BS, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Ulbricht CM, et al. Measuring psychotic depression. Acta Psychiatr Scand. 2014;129\(3\):211–20.](#)

[17. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967;6\(4\):278–96.](#)

[18. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42\(10\):1439–46.](#)

[19. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.](#)

[20. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16\(4\):420–9.](#)

[21. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(2\).](#)

[22. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;\(7\).](#)

[23. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24\(3\):177–90.](#)

[24. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;\(12\).](#)

[25. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178\(3\):296–305.](#)

[26. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;\(1\).](#)

[27. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61\(9\):540–60.](#)

[28. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2021.](#)

[29. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.](#)

[30. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. CNS Drugs. 2015;29\(8\):695–712.](#)

[31. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica neurologista (Evento 1, OUT3, Página 3 e 5), a parte autora apresenta episódios depressivos recorrentes. Atualmente, em episódio depressivo moderado sem sintomas psicóticos, mesmo em tratamento com fluvoxamina 50 mg ao dia. Há relato, ainda, de uso de outros antidepressivos, sem resposta e com efeitos adversos. Não consta, contudo, maiores detalhes acerca da dose, bem como do tempo de uso em dose otimizada e do motivo de interrupção de cada medicamento previamente utilizado. Em novo laudo, de maio de 2022, descreve-se "uso de cloridrato de sertralina apresentando sudorese excessiva, diarreia e persistência de sintomas de ansiedade" (Evento 19, ATESTMED6, Página 2). Ademais, possui comorbidade com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, manejado com o fármaco lisdexanfetamina. A presente nota técnica versará sobre a utilização de fluvoxamina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior.

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). O TDM apresenta-se de forma bimodal: na maioria dos pacientes, os sintomas têm início aos vinte anos de idade; há, contudo, um segundo pico de ocorrência aos cinquenta anos de idade (4,5). O TDM é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens (6). Outros fatores de risco para o desenvolvimento de TDM incluem exposição a níveis elevados de estresse, história de experiências de trauma, diagnóstico de TDM em parentes de primeiro grau e relato de sintomas depressivos prévios (7-10).

O TDM é uma entidade nosológica heterogênea, que compreende uma variedade de apresentações clínicas com uma constelação de sintomas associados. Seu diagnóstico baseia-se em entrevistas clínicas que ocorrem, predominantemente, no contexto de atenção básica à saúde (11-14). Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-5), elaborada pela Associação de Psiquiatria Americana, para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria (pelo menos, quatro) dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, fadiga ou perda de energia excessiva, capacidade diminuída de concentrar-se ou pensar, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (9).

Para a avaliação diagnóstica e acompanhamento da resposta ao tratamento recomenda-se uso da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Trata-se de uma escala composta por 24, 21 ou 17 itens dependendo da versão utilizada (15). Nela, avalia-se a presença de seis dimensões do TDM: 1- humor (como tristeza, desânimo e sentimento de culpa), 2- somática (por exemplo, dores no corpo, cefaléia, sintomas gastrointestinais), 3- motora (agitação ou retardo psicomotor), 4- social, 5- cognitiva e 6- ansiedade. Na prática clínica, escores acima de 25 pontos são característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, de pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre sete e 17 pontos, de pacientes com depressão leve. Ainda que sujeita a importantes críticas (16), a HAM-D-17 é uma escala padrão para avaliação de TDM: foi utilizada em 95% de todos os ensaios clínicos controlados

para avaliação de eficácia de antidepressivos [\(16,17\)](#). Ademais, possui validação para uso no sul do Brasil [\(15\)](#).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos [\(18\)](#). Mensurados por meio da HAM-D, valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento. Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave [\(19\)](#). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave [\(20\)](#). De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina [\(21\)](#), citalopram [\(22\)](#), duloxetina [\(23\)](#), escitalopram [\(21\)](#), imipramina [\(22\)](#), mirtazapina [\(24\)](#), paroxetina [\(25\)](#), sertralina [\(26\)](#), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente [\(1,27\)](#).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [\(27\)](#). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos [\(19,27\)](#). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina). Por fim, restam os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia.