



### **SUPERVISÃO**

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde  
Clementina Corah Lucas Prado – Ministério da Saúde  
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

### **ELABORAÇÃO**

Lais Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde

### **REVISÃO INTERNA**

Aline do Nascimento – Ministério da Saúde  
Ana Carolina de Freitas Lopes - Ministério da Saúde  
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - Ministério da Saúde  
Thaís Conceição Borges - Ministério da Saúde

### **PROJETO GRÁFICO**

Leonard Galvão – Ministério da Saúde  
Patricia Gandara – Ministério da Saúde

### **CONTATOS**

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: [mht.conitec@saude.gov.br](mailto:mht.conitec@saude.gov.br)

Site: [conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias](http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias)

**Brasília, Agosto de 2021**

## **APRESENTAÇÃO**

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da COVID-19. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## **CONFLITOS DE INTERESSES**

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

## SUMÁRIO

<b>1. A TECNOLOGIA.....</b>	<b>5</b>
1.1 Descrição da tecnologia .....	5
1.2 Condição clínica .....	6
<b>2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS .....</b>	<b>8</b>
2.1 Informações sobre registro .....	8
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais .....	8
<b>3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>9</b>
3.1 Estratégia de busca .....	9
3.2 Estudos identificados .....	10
3.3 Resultados dos ensaios clínicos .....	14
<b>4 INFORMAÇÕES ADICIONAIS .....</b>	<b>17</b>
<b>5 PANORAMA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>18</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>20</b>
<b>APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados .....</b>	<b>22</b>

## 1. A TECNOLOGIA

### 1.1 Descrição da tecnologia

Fluvoxamina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina utilizado para o tratamento de diferentes desordens psiquiátricas, como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno depressivo maior e transtorno de ansiedade social, que está sendo avaliado para o tratamento da COVID-19<sup>1</sup>.

Além da modulação de serotonina, o fluvoxamina também possui forte ação agonista sobre os receptores sigma-1, que são proteínas chaperona presentes no retículo endoplasmático celular com propriedades anti-inflamatórias. Esses receptores modulam tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa<sup>2</sup>.

Em estudos animais, os receptores sigma-1 se mostraram envolvidos na inibição da replicação do SARS-CoV-2 e na modulação da resposta inflamatória. A partir dessas ações, o fármaco é um candidato potencial para a prevenção da tempestade de citocinas e da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) decorrente da COVID-19. Portanto, está sendo investigado para reposicionamento na COVID-19. O objetivo é a utilização precoce em pacientes com sintomas leves para a prevenção de deterioração clínica, ou seja, surgimento de complicações mais graves da doença, como dificuldade respiratória<sup>3</sup>.

O medicamento está disponível em comprimidos de liberação imediata ou prolongada em concentrações de 50 e 100 mg. Possui registro no Brasil desde 2002 e, atualmente, é indicado no país para o tratamento de depressão maior, sintomas do transtorno depressivo e TOC<sup>4</sup>. O medicamento fluvoxamina não está incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para qualquer indicação.

## 1.2 Condição clínica

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória aguda, causada pelo SARS-CoV-2 ou novo coronavírus, cujos primeiros relatos ocorreram em 2019 na cidade de Wuhan na China<sup>5</sup>. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 em 26 de fevereiro de 2020<sup>6</sup>. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou pandemia de COVID-19<sup>7</sup>.

A transmissão do vírus acontece de forma horizontal, de pessoa a pessoa, pelo contato direto ou indireto com secreções contaminadas, geradas ao falar, tossir ou espirrar. Essa secreção pode ser inalada por outro indivíduo que esteja em distância suficiente para receber um inóculo e iniciar o processo infeccioso<sup>8</sup>. Assim, a contaminação se dá, principalmente, por meio do contato próximo entre pessoas que estão a menos de dois metros de distância uma da outra. Pessoas assintomáticas também podem transmitir o SARS-CoV-2<sup>9</sup>. O tempo médio de incubação, período entre o contato com o vírus e o início dos sintomas, é de quatro a seis dias, sendo que o intervalo pode variar de zero a 24 dias<sup>10</sup>.

A apresentação clínica da infecção por SARS-CoV-2 varia amplamente, desde casos assintomáticos, passando por sintomas semelhantes aos da gripe, até quadros graves com a manifestação da SRAG e outras complicações potencialmente fatais. Entre os sintomas da doença, podem ser citados febre, tosse seca, fadiga, perda do olfato ou paladar, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, cefaleia, mialgia, náusea, vômito, diarreia e calafrios. Além disso, sintomas indicativos de doença grave incluem dificuldade respiratória, perda de apetite, confusão mental, dor persistente no tórax e febre elevada ( $>38^{\circ}\text{C}$ )<sup>5,9</sup>. Complicações que podem levar a morte incluem falência respiratória, SRAG, choque séptico, eventos tromboembólicos e falência múltipla de órgãos<sup>5,11</sup>.

Entre as pessoas que desenvolvem sintomas, a maioria (cerca de 80%) apresenta doença respiratória leve a moderada, recuperando-se sem a necessidade de tratamento ou de internação hospitalar<sup>5,11</sup>. Aproximadamente 15% evoluem para doença grave e necessitam de suplementação de oxigênio, outras 5% se tornam criticamente doentes e requerem tratamento em unidade

de terapia intensiva<sup>11</sup>. Idosos (idade  $\geq 60$  anos) e pessoas com comorbidades subjacentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, câncer e obesidade têm maior probabilidade de desenvolver a forma grave da COVID-19<sup>9,11</sup>.

Apesar dos avanços no desenvolvimento de vacinas, a pandemia de COVID-19 continua a ser uma grave crise de saúde global, com alta incidência e mortalidade em diferentes países, incluindo o Brasil<sup>12</sup>. Aos 23 de agosto de 2021, foram reportados pela OMS 211.730.035 casos confirmados, incluindo 4.430.697 óbitos globalmente. Até a mesma data, a OMS declarou 20.556.487 casos confirmados de COVID-19, com 574.204 óbitos no Brasil<sup>13</sup>.

Segundo informações do Ministério da Saúde, em 23 de agosto de 2021, o número de casos confirmados e mortes no Brasil era de 20.583.994 e 574.848, respectivamente<sup>6</sup>. Em agosto de 2021, os Estados Unidos era o país com o maior número de casos acumulados (37.405.329), seguido pela Índia (32.449.306), Brasil (20.556.487), Rússia (6.492.910), França (6.443.609) e Turquia (6.215.663)<sup>14</sup>. Em 24 de agosto de 2021, já tinham sido aplicadas 4.619.976.274 e 171.208.268 doses de vacinas no mundo e no Brasil, respectivamente<sup>12,13</sup>.

As diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 foram aprovadas após passarem por consulta pública em maio de 2021<sup>14,15</sup>. Na recomendação final, aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no Sistema Único de Saúde – Conitec, foram contempladas as orientações para o uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica<sup>14</sup>. Além disso, foi recomendado o uso de corticosteroide e anticoagulantes, indicados em situações específicas. Quanto ao corticosteroide, há recomendação forte de evidência moderada para uso preferencial de dexametasona e, como alternativa, hidrocortisona ou metilprednisolona em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio suplementar. Para o anticoagulante, a recomendação é de que ele seja utilizado em dose profilática, preferencialmente com heparina não-fractionada e, como alternativa, enoxaparina ou fondaparinux para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio<sup>15</sup>.



Além disso, diferentes ensaios clínicos estão em andamento para avaliação do reposicionamento de medicamentos no tratamento da COVID-19, dentre eles, a fluvoxamina.

## 2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

### 2.1 Informações sobre registro

Fluvoxamina não possui registro definitivo ou autorização de uso emergencial na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicine Agency* (EMA) para o tratamento na COVID-19<sup>4,16,17</sup>.

### 2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Com o objetivo de identificar avaliações sobre o uso da fluvoxamina no tratamento de pacientes com COVID-19, foram consultados os sítios eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS. A pesquisa, realizada no dia 12 de agosto de 2021, incluiu as seguintes instituições:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e *National Institute for Health Research Innovation Observatory* (NIHRIO) – Inglaterra;
- *National Institute of Health* - Estados Unidos;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) – Canadá;
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC) – Escócia;
- *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) – Austrália;



- *Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM)* – Alemanha;
- *Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)* – Áustria;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*;
- *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)* – Colômbia;
- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)* – Argentina;
- *Agency for Care Effectiveness (ACE)* – Singapura.

Foi encontrada uma avaliação sobre o uso do fluvoxamina para o tratamento da COVID-19 nas agências internacionais pesquisadas (Quadro1).

**Quadro 1.** Avaliação em Agências de ATS e Instituições de Saúde Internacionais.

Instituição	Data de publicação / atualização	Tipo de documento	Parecer/Recomendação <sup>a</sup>
NIH (EUA) <sup>18</sup>	23 de abril de 2021	Diretriz clínica	Não há evidências suficientes para que o <i>Painel de Diretrizes de Tratamento do COVID-19</i> recomende a favor ou contra o uso de fluvoxamina no tratamento do COVID-19. Ensaio clínico bem desenhado são necessários para fornecer orientações baseadas em evidências sobre o papel da fluvoxamina no tratamento de COVID-19.

Legenda: EUA: Estados Unidos; NIH: *National Institute of Health*  
a: *Status* atualizado até agosto/2021.

## 3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada em duas etapas. A primeira teve como objetivo identificar ensaios clínicos registrados sobre o uso da fluvoxamina para tratamento da COVID-19. Para isso, foi consultada a base de dados ClinicalTrials.gov em 12 de agosto de 2021, usando o sítio “*Views of COVID-19 Studies Listed on ClinicalTrials.gov (Beta)*”, aba “*View By Mapped Drug Name*”, selecionando-se o nome do medicamento.

Foram incluídos ensaios clínicos que avaliavam o uso de fluvoxamina em pacientes com COVID-19, com qualquer tipo de desenho. Os ensaios clínicos

são estudos realizados com humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo etapa essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Esses ensaios são divididos nas fases 1, 2, 3 e 4, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa.

Na fase I, o objetivo é avaliar a segurança do medicamento, observando-se os eventos adversos mais frequentes e graves. Geralmente, envolvem um número pequeno de voluntários saudáveis. Na fase 2, a potencial eficácia do medicamento é avaliada, estabelecendo-se as relações dose-resposta em um grupo com cerca de 100 a 300 participantes com a condição clínica de interesse. Em seguida, nos estudos de fase 3, são confirmados os resultados de segurança e eficácia em um número maior de participantes (entre 100 a 3.000, aproximadamente) com a condição clínica. Por fim, os estudos de fase 4, também conhecidos como estudos de farmacovigilância, ocorrem após a aprovação do medicamento no órgão regulador. Nessa etapa final do desenvolvimento do medicamento, os resultados de eficácia e segurança são avaliados na população geral, sem o controle que existe nos ensaios clínicos até a fase 3, a fim de se observar a ocorrência de novos eventos adversos ainda não notificados.

A segunda etapa da busca objetivou identificar na literatura os resultados referentes aos ensaios clínicos sobre a fluvoxamina no tratamento da COVID-19. Para tal, no dia 13 de agosto de 2021, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se termos controlados e seus respectivos sinônimos, conforme as estratégias de busca apresentadas no Apêndice 1. Com o objetivo de ampliar as buscas e, também, incluir literatura cinzenta, foram realizadas buscas no Google Acadêmico e a base Cortellis™.

### 3.2. Estudos identificados

A busca por estudos com fluvoxamina nas bases pesquisadas resultou na identificação de seis estudos finalizados ou em andamento, sendo três deles de fase 3. As características dos ensaios estão sintetizadas no Quadro 2.

**Quadro 2.** Ensaios clínicos finalizados ou em andamento com fluvoxamina para o tratamento de COVID-19.

Código e local de realização	Fase e desenho do estudo	Status <sup>a</sup> e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
NCT04342663 (STOP COVID) EUA	Fase 2 <i>Duplo cego, placebo-controlado, randomizado, paralelo</i>	Completo <i>Dez/2020</i>	Pessoas com COVID-19 e sintomas leves <sup>b</sup> <i>n=152</i> <i>Idade: ≥ 18 anos</i>	<b>ECR</b> <u>Tratamento:</u> Fluvoxamina 100 mg/3x ao dia/VO (15 dias) <u>Controle:</u> Placebo <b>FASE ABERTA</b> Todos os participantes da fase anterior receberam fluvoxamina 50-100 mg/2x ao dia/VO (15 dias) <sup>c</sup> <i>30 dias de acompanhamento</i>	<b>EFICÁCIA</b> <u>Primário</u> Número de participantes com piora clínica (15 dias) <sup>d</sup> <u>Secundário</u> Deterioração clínica em escala <i>likert-7</i> (15 dias) <sup>e</sup>
NCT04718480 Hungria	Fase 2 <i>Duplo cego, placebo-controlado, adaptativo, randomizado, paralelo</i>	Recrutando <i>Dez/2021</i>	Pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada <i>n=100</i> <i>Idade: 18 a 70 anos</i>	<u>Tratamento</u> Fluvoxamina (100 mg/2x ao dia/VO) + tratamento padrão (74 dias) <sup>f</sup> <u>Controle</u> Placebo (74 dias)	<b>EFICÁCIA</b> <u>Primário</u> Tempo para recuperação clínica (74 dias) <sup>g</sup>
NCT04510194 EUA	Fase 2/3 <i>Randomizado, paralelo</i>	Recrutando <i>Dez/2021</i>	Pessoas com COVID-19 e não-hospitalizadas <i>n=1.160</i> <i>Idade: 30 a 85 anos</i>	<u>Tratamento</u> <i>Braço 1:</i> Fluvoxamina 50 mg/2x ao dia (14 dias) <i>Braço 2:</i> Fluvoxamina + metformina <i>Braço 3:</i> Metformina <i>Braço 4:</i> Ivermectina <i>Braço 5:</i> Metformina + ivermectina <u>Controle</u> Placebo	<b>EFICÁCIA</b> <u>Primário</u> • Diminuição da oxigenação (SpO2 ≤93% em monitoramento domiciliar) (14 dias) • Utilização de serviço de emergência (14 dias) • Proporção de participantes que relatou algum sintoma em questionário que avalia COVID-19 longa (6 a 12 meses) <sup>h</sup> <u>Secundário</u> • 4 desfechos, incluindo gravidade dos sintomas
NCT04668950 (STOP COVID2) EUA	Fase 3 <i>Duplo cego, placebo-controlado, randomizado,</i>	Recrutando <i>Set/2021</i>	Pessoas com COVID-19 e sintomas leves <i>n=1.100</i>	<b>ECR</b> <u>Tratamento:</u> Fluvoxamina 100 mg/2x ao dia/VO (15 dias)	<b>EFICÁCIA</b> <u>Primário</u> Deterioração clínica (15 dias) <sup>d</sup>

Código e local de realização	Fase e desenho do estudo	Status <sup>a</sup> e previsão de término	Participantes (previsão)	Intervenções e seguimento	Desfechos Avaliados
Canadá	<i>paralelo</i>		<i>Idade: ≥30 anos</i>	<u>Controle</u> : Placebo <i>90 dias de acompanhamento</i>	<u>Secundário</u> Funcionalidade pós-covid (dia 15 e dia 90) <sup>i</sup>
NCT04727424 (TOGETHER)  Brasil	Fase 3 <i>Multicêntrico, adaptativo, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, paralelo</i>	Recrutando <i>Mar/2022</i>	Pessoas com COVID-19 e sintomas leves <i>n=3.645</i> <i>Idade: ≥18 anos</i>	<u>Tratamento</u> <i>Braço 1: Fluvoxamina 100 mg dia 0 e 100mg/2x ao dia por 9 dias</i> <i>Braço 2: Doxasoxin</i> <i>Braço 3: Ivermectina</i> <i>Braço 4: Peginterferona-lambda</i> <i>Braço 5: Peginterferona-beta</i> <u>Controle</u> Placebo	<b>EFICÁCIA</b> <u>Primário</u> • Avaliação de atendimentos de emergência e permanência em unidade de observação > 06 horas (28 dias) • Taxa de mudança na necessidade de hospitalização devido à progressão da COVID-19 e de complicações relacionadas (28 dias) <u>Secundário</u> 13 desfechos, incluindo ventilação mecânica e dias em UTI
NCT04885530 (ACTIV-6)  EUA	Fase 3 <i>Duplo-cego, placebo-controlado, randomizado e paralelo</i>	Recrutando <i>Mar/2023</i>	Pessoas com COVID-19 leve a moderada e não-hospitalizadas <sup>i</sup> <i>n=15.000</i>	<u>Tratamento</u> <i>Braço 1: Fluvoxamina 50 mg/2x ao dia (10 dias)</i> <i>Braço 2: Ivermectina</i> <i>Braço 3: Fluticasona</i> <u>Controle</u> Placebo	<b>EFICÁCIA</b> <u>Primário</u> • Número de hospitalizações por autorrelato (14 dias) • Número de mortes (14 dias) • Número de sintomas (14 dias) <u>Secundário</u> 6 desfechos, incluindo mudança na qualidade de vida

Legenda: EUA: Estados Unidos; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VO: via oral

a: Status atualizado até agosto/2021.

b: Toda a interação com os participantes foi realizada por via remota (videoconferência)

c: Participantes randomizados na fase anterior para placebo receberam fluvoxamina e aqueles randomizados para o tratamento poderiam continuar recebendo fluvoxamina decrescendo a dose lentamente.

d: Dispneia e/ou hospitalização por dificuldade respiratória ou pneumonia + diminuição da saturação de O<sub>2</sub> (<92%) respirando ar ambiente e/ou necessidade de suplementação de oxigênio

e: (0) nenhum; (1) gravidade moderada da doença (saturação de O<sub>2</sub> <92%, mas sem necessidade de oxigênio suplementar); (2) saturação de O<sub>2</sub> + necessidade de oxigênio

suplementar; (3) saturação de O<sub>2</sub> <92% + hospitalização (relacionada à dispneia / hipóxia); (4) mesmo que anterior + necessidade de suporte ventilatório; (5) mesmo que anterior + suporte ventilatório por pelo menos 3 dias; (6) morte.

f: terapia proposta para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 de gravidade moderada, estabelecida pelo "*Hungarian Coronavirus Handbook*", incluindo antivirais, imunomoduladores e plasma de convalescente em casos graves, conforme indicado pelo investigador).

g: Três de qualquer um dos seguintes critérios: (a) resolução da febre; (b) retorno da frequência respiratória ao normal ( $\leq 20$  / min); (c) normalização de SpO<sub>2</sub> ( $\geq 95\%$  em ar ambiente); (d) remissão da tosse

h: Questionário de sequelas pós-agudas de infecção por SARS-CoV-2 (*Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection - PASC*)

i: Autorrelato na escala PROMIS *Global Health Scale*.

j: As visitas serão realizadas por via remota, exceto na triagem e randomização.

### 3.3 Resultados dos ensaios clínicos

Foi encontrada uma publicação sobre os resultados de um ensaio clínico fase 2 (NCT04342663/STOP COVID), os quais estão sintetizados a seguir.

#### **NCT04342663<sup>19</sup>**

Os resultados se referem ao estudo STOP COVID, ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, que comparou fluvoxamina e placebo no tratamento de participantes não-hospitalizados e com infecção confirmada de SARS-CoV-2. Os participantes foram recrutados entre abril e agosto de 2020, e o acompanhamento de 30 dias pós-randomização finalizou em setembro de 2020, sendo o estudo realizado completamente por via remota (medicamento e equipamentos para automonitoramento entregues na casa dos participantes).

Foram incluídos adultos ( $\geq 18$  anos) com sintomas ( $\geq 1$ : febre, tosse, mialgia, dispneia leve, diarreia, vômito, anosmia, ageusia e dor de garganta) iniciados em até sete dias antes do início do tratamento. Entre os critérios de exclusão, podem ser citados: COVID-19 requerendo hospitalização ou com saturação de oxigênio  $< 92\%$  respirando ar ambiente, doença pulmonar grave subjacente, cirrose descompensada, insuficiência cardíaca congestiva e imunocomprometimento.

A dose de fluvoxamina foi escalonada até chegar em 300 mg/dia (100 mg/ 3 vezes ao dia). O desfecho primário foi deterioração clínica (dispneia e/ou hospitalização devido à dificuldade respiratória ou pneumonia + diminuição da saturação de O<sub>2</sub> ( $< 92\%$ ) respirando ar ambiente e/ou necessidade de suplementação de oxigênio), avaliada a partir de discussão por telefone com o participante e revisão do prontuário médico. Os desfechos secundários foram episódios de deterioração clínica em escala *likert-7* [(0) nenhum; (1) dispneia e saturação de O<sub>2</sub>  $< 92\%$ , mas sem necessidade de oxigênio suplementar]; (2) dispneia e saturação de O<sub>2</sub>  $< 92\%$  + necessidade de oxigênio suplementar; (3) saturação de O<sub>2</sub>  $< 92\%$  + necessidade de oxigênio suplementar e hospitalização

relacionada à dispneia ou hipóxia; (4) saturação de O<sub>2</sub> <92% + necessidade de oxigênio suplementar e hospitalização relacionada à dispneia ou hipóxia + necessidade de suporte ventilatório por menos de três dias; (5) saturação de O<sub>2</sub> <92% + necessidade de oxigênio suplementar e hospitalização relacionada à dispneia ou hipóxia + necessidade de suporte ventilatório por pelo menos três dias; (6) morte]. Eventos adversos e eventos adversos graves foram avaliados durante 15 dias, também por autorrelato.

Foram randomizados 181 participantes (92 para fluvoxamina e 89 para placebo), sendo que 152 foram incluídos nas análises (80 no grupo fluvoxamina e 72 no grupo placebo). Foi perdido o acompanhamento de 18 e 19 participantes nos grupos de fluvoxamina e placebo, respectivamente.

As características da linha de base dos participantes estão apresentadas no Quadro 3. A média de idade dos participantes foi de 46 (desvio padrão – DP=13) anos; mediana de duração dos sintomas e saturação de oxigênio foi de 04 (intervalo interquartilico - IQR=3-5) dias e 97% (IQR=96-98), respectivamente, tanto para o grupo de tratamento quanto para o grupo controle. Os sintomas de COVID-19 mais graves com maior frequência foram fadiga (23%) e anosmia (29%).

**Quadro 3.** Características da linha de base do estudo NCT04342663.

Característica	Fluvoxamina (n=80)	Placebo (n=72)
Idade, mediana (IQR)	46 (35-58)	45 (36-54)
Sexo masculino, n (%)	24 (30)	19 (26)
Cor branca, n (%)	56 (70)	50 (69)
Não-hispânico/não-latino, n (%)	75 (94)	66 (92)
Comorbidades, n (%)		
Asma	17 (21)	9 (13)
Hipertensão	15 (19)	15 (21)
Diabetes	9 (11)	8 (11)
Colesterol alto	7 (9)	7 (10)
Obesos (IMC≥30), n (%)	43 (54)	42 (58)
Dispneia, n (%)	2 (3)	1 (1)

IMC: Índice de Massa corporal; IQR: Intervalo interquartilico



## Eficácia

Houve diferença estatisticamente significativa para a deterioração clínica (desfecho primário) entre o grupo fluvoxamina e placebo. Quanto ao desfecho secundário, não houve diferença estatisticamente significativa para os escores indicando piores *status* clínicos (Quadro 4).

## Segurança

Para o grupo fluvoxamina, um (1,3%) participante apresentou evento adverso grave e 11 (13,8%) apresentaram outros eventos adversos. No grupo placebo, cinco participantes (6,9%) apresentaram evento adverso grave e seis participantes (8,3%) apresentaram outros eventos adversos. Entre os eventos adversos, o mais frequente em ambos os grupos foi pneumonia.

**Quadro 4.** Desfechos de eficácia do estudo NCT0434266322.

Desfecho	Fluvoxamina (n=80)	Placebo (n=72)	Diferença (IC 95%)	Valor p
<b>Desfecho primário</b>				
Deterioração clínica	0	6 (8,3) <sup>a</sup>	8,7 (1,8 a 16,4)	0,009
<b>Desfechos secundários</b>				
Escala <i>likert-7</i> , n (%) <sup>b</sup>				
0	80 (100)	66 (91,7)	8,3 (0,6 a 18,4)	0,009
1	0	2 (2,8)	-2,8 (-10,8 a 3,5)	0,15
2	0	0	-	-
3	0	3 (4,2)	-4,2 (-13,2 a 2,0)	0,07
4	0	0	-	-
5	0	1 (1,4)	-1,4 (-8,4 a 4,4)	0,36
6	0	0	-	-
7	0	0	-	-
Qualquer valor não-zero	0	6 (8,3)	-8,3 (-18,4 a -0,6)	0,009
Média (DP)	0	0,22 (0,84)	-0,22 (-0,41 a -0,04)	0,02

a: 4 de 6 foram hospitalizados devido à COVID-19, sendo que um deles necessitou de ventilação mecânica.

b: [(0) nenhum; (1) dispneia e saturação de O<sub>2</sub> <92%, mas sem necessidade de oxigênio suplementar; (2) dispneia e saturação de O<sub>2</sub> <92% + necessidade de oxigênio suplementar; (3) saturação de O<sub>2</sub> <92% + necessidade de oxigênio suplementar e hospitalização relacionada à dispneia ou hipóxia; (4) saturação de O<sub>2</sub> <92% + necessidade de oxigênio suplementar e hospitalização relacionada à dispneia ou hipóxia + necessidade de suporte ventilatório por menos de três dias; (5) saturação de O<sub>2</sub> <92% + necessidade de oxigênio suplementar e hospitalização relacionada à dispneia ou hipóxia + necessidade de suporte ventilatório por pelo menos três dias; (6) morte.

Legenda: DP: desvio padrão, IC: intervalo de confiança

## 4 INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Foi identificado um [press-release](#) sobre os dados preliminares do ensaio clínico fase 3 NCT04727424 (TOGETHER), que está sendo conduzido no Brasil (Minas Gerais). O estudo incluiu adultos ( $\geq 18$  anos) que compareceram a unidades ambulatoriais com condição clínica aguda consistente com COVID-19 e início de sintomas em até sete dias. Foram incluídos aqueles com diagnóstico confirmado por meio de teste rápido de SARS-CoV-2 e pelo menos um critério de alto risco (diabetes mellitus, hipertensão, doença pulmonar sintomática, asma sintomática, fumante, obesidade, transplante, doença renal crônica de estágio IV ou em diálise, imunossuprimidos, histórico de câncer em tempo  $\leq 5$  anos ou em tratamento, idade superior a 50 anos).

Foram incluídos 742 participantes no grupo fluvoxamina (sexo feminino: 407; média de idade: 47,9 (DP=13,2) anos; múltiplas comorbidades: 135) e 738 participantes no grupo placebo (sexo feminino: 438; média de idade: 47,8 (DP=13,9) anos; múltiplas comorbidades: 123). Os desfechos primários foram: visita à serviço de emergência devido à piora clínica da COVID-19 (participante permaneceu em observação por mais de 6 horas), e hospitalização devido à progressão da COVID-19 (piora da pneumonia viral e/ou complicações em 28 dias).

O documento relata que o medicamento fluvoxamina apresentou efeito protetor sobre o risco de visita ao serviço de emergência ou hospitalização. Entretanto, os resultados ainda são preliminares, não publicados e há pouca informação quanto aos detalhes metodológicos do estudo, o que impossibilita uma conclusão sobre os achados.

## 5 PANORAMA DA TECNOLOGIA

**Quadro 6.** Forças e fraquezas da fluvoxamina para o tratamento de COVID-19.

Forças	Fraquezas
Ação imunomoduladora a partir da ativação dos receptores sigma-1, envolvidos na produção de citocinas em estudo <i>in-vitro</i> e <i>in-vivo</i> .	Os resultados disponíveis são preliminares e exploratórios, referindo-se a um ensaio clínico fase 2 e um <i>press-release</i> de um ensaio clínico fase 3.
Capacidade potencial de redução da tempestade de citocinas gerada na COVID-19.	Os estudos com resultados disponíveis têm importantes limitações metodológicas, como pequeno tamanho amostral e inclusão de amostra não representativa.
Demonstração de algum benefício clínico sobre a deterioração clínica no uso precoce para pacientes com sintomas leves.	Pequeno número de ensaios clínicos fase 3 em andamento para a avaliação da eficácia e segurança no tratamento da COVID-19.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fluvoxamina é um fármaco inibidor seletivo da recaptção de serotonina, utilizado em desordens psiquiátricas, que está sendo investigado para reposicionamento no tratamento precoce de pessoas com sintomas leves de COVID-19.

Foram identificados seis ensaios clínicos (um completo e cinco em andamento) com a tecnologia, sendo que há resultados publicados para apenas um estudo. Os resultados demonstraram uma redução de 8,7% (IC 95%=1,8-16,4,  $p=0,009$ ) na deterioração clínica com o uso de fluvoxamina (100 mg, 3 vezes ao dia, por 15 dias) em pacientes adultos com COVID-19 leve, não hospitalizados e com sintomas iniciados em até sete dias.

Apesar de os resultados apontarem para algum benefício clínico da tecnologia no tratamento precoce de pacientes com sintomas leves, a evidência é incipiente e refere-se a uma análise exploratória de um ensaio clínico fase 2. Além disso, o estudo apresenta importantes limitações metodológicas, como: inclusão de poucos participantes; amostra não totalmente representativa de

pacientes com COVID-19, excluindo pacientes com doença pulmonar grave e imunocomprometidos, que têm maior chance de deterioração clínica; estudo totalmente conduzido por via remota, com desfechos avaliados por automonitoramento do participante; grande perda de seguimento dos pacientes randomizados e pequena proporção de participantes com comorbidades que favorecem o desenvolvimento de COVID-19 grave. Portanto, ainda não existem evidências substanciais para concluir sobre a eficácia da fluvoxamina no tratamento de pacientes com COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. Página inicial do Cotellis. Disponível em <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>. Acesso em agosto de 2021.
2. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 20;12:652688. doi: 10.3389/fphar.2021.652688. PMID: 33959018; PMCID: PMC8094534.
3. Fluvoxamine for COVID-19? *Med Lett Drugs Ther*. 2021 May 3;63(1623):69-70. PMID: 33976099.
4. Página inicial da Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em agosto de 2021.
5. WHO – World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em:<<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>>. Acesso em: julho de 2021.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus no Brasil. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: julho 2021.
7. WHO – World Health Organization. Coronavírus Pandemic. Disponível em: <[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10)>. Acesso em: julho de 2021.
8. WHO – World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>>. Acesso em: julho 2021.
9. CDC – Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: julho 2021.
10. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020 Feb;25(5):2000062. doi: 10.2807/1560-7917.
11. WHO – World Health Organization. Coronavirus. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/coronavirus/>>. Acesso em: julho de 2021.
12. Ministério da Saúde. Covid-19 vacinação doses aplicadas. Disponível em: <[https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS\\_C19Vacina/DEMAS\\_C19Vacina.html](https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19Vacina/DEMAS_C19Vacina.html)>. Acesso em: 13 jul. 2021.
13. WHO – World Health Organization. WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: julho de 2021
14. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras\\_TratamentoHospitalarPaciente\\_CapI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapI.pdf)>. Acesso em: julho de 2021.
15. CONITEC. Relatório de Recomendação. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras\\_TratamentoHospitalarPaciente\\_CapII.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/DiretrizesBrasileiras_TratamentoHospitalarPaciente_CapII.pdf)>. Acesso em: julho de 2021.
16. Página inicial do FDA – U. S. Food and Drug Administration. Disponível em <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> />. Acesso em agosto de 2021.

17. Página inicial da EMA – European Medicine Agency. Disponível em < <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/>>. Acesso em agosto de 2021.
18. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em: Agosto de 2021
19. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300. doi: 10.1001/jama.2020.22760. PMID: 33180097; PMCID: PMC7662481.

## APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

### Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 13/08/2021

N= 22 artigos

```
((("COVID-19"[Mesh]) OR ("COVID-19"[Title/Abstract] OR "COVID 19"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus Disease"[Title/Abstract] OR "COVID 19 Virus Disease"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus Diseases"[Title/Abstract] OR "Disease, COVID-19 Virus"[Title/Abstract] OR "Virus Disease, COVID-19"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus Infection"[Title/Abstract] OR "COVID 19 Virus Infection"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus Infections"[Title/Abstract] OR "Infection, COVID-19 Virus"[Title/Abstract] OR "Virus Infection, COVID-19"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV Infection"[Title/Abstract] OR "2019 nCoV Infection"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV Infections"[Title/Abstract] OR "Infection, 2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease-19"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease 19"[Title/Abstract] OR "2019 Novel Coronavirus Disease"[Title/Abstract] OR "2019 Novel Coronavirus Infection"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV Disease"[Title/Abstract] OR "2019 nCoV Disease"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV Diseases"[Title/Abstract] OR "Disease, 2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "COVID19"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease 2019"[Title/Abstract] OR "Disease 2019, Coronavirus"[Title/Abstract] OR "SARS Coronavirus 2 Infection"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 Infection"[Title/Abstract] OR "Infection, SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "SARS CoV 2 Infection"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 Infections"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Pandemic"[Title/Abstract] OR "COVID 19 Pandemic"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Pandemics"[Title/Abstract] OR "Pandemic, COVID-19"[Title/Abstract])) OR (("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR ("SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"[Title/Abstract] OR "2019 Novel Coronavirus"[Title/Abstract] OR "2019 Novel Coronaviruses"[Title/Abstract] OR "Coronavirus, 2019 Novel"[Title/Abstract] OR "Novel Coronavirus, 2019"[Title/Abstract] OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 Virus"[Title/Abstract] OR "SARS CoV 2 Virus"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2 Viruses"[Title/Abstract] OR "Virus, SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Virus"[Title/Abstract] OR "COVID 19 Virus"[Title/Abstract] OR "COVID-19 Viruses"[Title/Abstract] OR "Virus, COVID-19"[Title/Abstract] OR "Wuhan Coronavirus"[Title/Abstract] OR "Coronavirus, Wuhan"[Title/Abstract] OR "SARS Coronavirus 2"[Title/Abstract] OR "Coronavirus 2, SARS"[Title/Abstract] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[Title/Abstract])) AND (("Fluvoxamine"[Mesh]) OR ("Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "Fluvoxadura"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamin AL"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamin beta"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamin Stada"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamin-neuraxpharm"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamin neuraxpharm"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamin-ratiopharm"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamin ratiopharm"[Title/Abstract] OR "ratio-Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "ratio Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamina Geminis"[Title/Abstract] OR "Geminis, Fluvoxamina"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamine Maleate"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamine Maleate, (E)-Isomer"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamine, (Z)-Isomer"[Title/Abstract] OR "Luvox"[Title/Abstract] OR "Floxyfral"[Title/Abstract] OR "Fevarin"[Title/Abstract] OR "Dumirox"[Title/Abstract] OR "Faverin"[Title/Abstract] OR "Novo-Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "Novo Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "Nu-Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "Nu Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "PMS-Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "PMS Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "Desiflu"[Title/Abstract] OR "DU-23000"[Title/Abstract] OR "DU 23000"[Title/Abstract] OR "DU23000"[Title/Abstract]))
```

### Estratégia de busca na base BVS

Data: 13/08/2021

N= 20 artigos

```
("COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-
```



19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "Coronavirus Disease 2019 Virus" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019 Novel Coronaviruses" OR "Coronavirus, 2019 Novel" OR "Novel Coronavirus, 2019" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus" OR "SARS-CoV-2 Virus" OR "SARS CoV 2 Virus" OR "SARS-CoV-2 Viruses" OR "Virus, SARS-CoV-2" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus" OR "COVID 19 Virus" OR "COVID-19 Viruses" OR "Virus, COVID-19" OR "Wuhan Coronavirus" OR "Coronavirus, Wuhan" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2, SARS" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" ) AND ("Fluvoxamine" OR "Fluvoxadura" OR "Fluvoxamin AL" OR "Fluvoxamin beta" OR "Fluvoxamin Stada" OR "Fluvoxamin-neuraxpharm" OR "Fluvoxamin neuraxpharm" OR "Fluvoxamin-ratiopharm" OR "Fluvoxamin ratiopharm" OR "ratio-Fluvoxamine" OR "ratio Fluvoxamine" OR "Fluvoxamina Geminis" OR "Geminis, Fluvoxamina" OR "Fluvoxamine Maleate" OR "Fluvoxamine Maleate, (E)-Isomer" OR "Fluvoxamine, (Z)-Isomer" OR "Luvox" OR "Floxyfral" OR "Fevarin" OR "Dumirox" OR "Faverin" OR "Novo-Fluvoxamine" OR "Novo Fluvoxamine" OR "Nu-Fluvoxamine" OR "Nu Fluvoxamine" OR "PMS-Fluvoxamine" OR "PMS Fluvoxamine" OR "Desiflu" OR "DU-23000" OR "DU 23000" OR "DU23000" OR "Fluvoxamina")