

Nota Técnica 19844

Data de criação: 20/10/2020 10:40:46

Data de conclusão: 20/10/2020 10:45:10

Paciente

Idade:

67 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Pelotas/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Pelotas

Diagnóstico

Diagnóstico:

F32.3 Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos e F00.1 Demência na doença de Alzheimer de início tardio.

CID:

F32.3 - Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

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

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Cloridrato de Trazodona

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Trazodona retard 150mg/1 cp por dia (VO).

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Cloridrato de Trazodona

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Há alternativas disponíveis pelo SUS, como clomipramina, amitriptilina e fluoxetina, para manejo de transtorno depressivo maior [\(19\)](#).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Cloridrato de Trazodona

Laboratório:

APSEN FARMACEUTICA S/A

Marca Comercial:

Donaren Retard®

Apresentação:

CLORIDRATO DE TRAZODONA 150 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS OPC X 30

Preço de Fábrica:

-
Preço Máximo de Venda ao Governo:

82,33

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Cloridrato de Trazodona

Dose Diária Recomendada:

150mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Cloridrato de Trazodona

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A trazodona foi desenvolvida nos anos sessenta como um antidepressivo de segunda geração [\(20\)](#). Atribui-se sua eficácia no manejo de TDM a sua ação em receptores serotoninérgicos [\(21\)](#). Nas últimas décadas, foi inúmeras vezes testada em ensaios clínicos randomizados e mostrou-se igualmente eficaz a outras classes de antidepressivos, disponíveis pelo SUS, como os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (por exemplo, a sertralina) [\(22,23\)](#).

Realizado na década de oitenta, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou idosos com TDM. Após 4 semanas de seguimento, a trazodona mostrou-se superior ao placebo e comparável à imipramina [\(24\)](#). Nessa linha, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes geriátricos com TDM, demonstrou eficácia semelhante entre trazodona e amitriptilina [\(25\)](#). Tais achados foram reproduzidos por múltiplos estudos randomizados e controlados [\(26–28\)](#). Tanto a imipramina quanto a amitriptilina estão disponíveis pelo SUS e não foram previamente utilizadas pelo caso em tela.

Dois estudos maiores, randomizados e duplo-cegos compararam a trazodona de liberação prolongada com a paroxetina e a sertralina em pacientes com diagnóstico de TDM [\(29,30\)](#). A trazodona foi considerada tão eficaz quanto a paroxetina e a sertralina na redução dos sintomas depressivos. Destacou-se, contudo, o potencial da trazodona no manejo de distúrbios do sono associados ao TDM.

Mais recentemente, revisão sistemática e meta-análise de rede de ensaios clínicos

randomizados, duplo-cegos e controlados mostrou que agomelatina, amitriptilina (OR=2,13; 95%IC 1,89-2,41), escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina apresentam desempenho superior a fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodona (OR=1,51; 95%IC 1,25-1,83) (8). Além de menor eficácia, a trazodona (OR=1,15; 95%IC 0,93-1,42) apresentou menor aceitabilidade do que, por exemplo, amitriptilina (OR=0,95; 95%IC 0,83-1,08). Constatou-se, portanto, que trazodona deve ser prescrita depois de esgotadas alternativas com maior eficácia e tolerabilidade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Justifica-se o parecer desfavorável pela ausência de evidências mostrando eficácia superior da trazodona a alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS. Em função de sua eficácia inferior, baixa tolerabilidade e custo elevado quando comparado a outros antidepressivos, a trazodona é recomendada como segunda linha de tratamento do TDM. O caso em tela não esgotou tratamentos de primeira linha indicados para TDM, muitos deles com melhor eficácia e tolerabilidade e disponíveis pelo SUS.

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. González ACT, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Santos MAB dos, et al. Transtornos depressivos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. Rev Bras Geriatr E Gerontol. 2016;19\(1\):95–103.](#)
- [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. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157\(2\):229–33.](#)
- [5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
- [6. Panini AV, Jardim GBG, Nogueira EL, Ribeiro Jr FP, Neto AC. Transtorno Depressivo Maior Recorrente e Desempenho Cognitivo em Idosos. An Simpósio Int Geriatr E Gerontol 2018 Bras. 2018;](#)

7. [Forlenza OV. Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. Braz J Psychiatry. 2000;22\(2\):87–95.](#)
8. [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.](#)
9. [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;\(2\).](#)
10. [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;\(7\).](#)
11. [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.](#)
12. [Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147\(1–3\):451–4.](#)
13. [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;\(12\).](#)
14. [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.](#)
15. [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;\(1\).](#)
16. [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.](#)
17. [Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev. 2013;\(11\).](#)
18. [Baune BT, Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression—a systematic review. Psychiatry Res. 2014;219\(1\):25–50.](#)
19. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicações: trazodona para o tratamento da depressão. \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona_depressao_21dez2015.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona_depressao_21dez2015.pdf\)](#)
20. [Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A, et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. Riv Psichiatr. 2019;54\(4\):137–49.](#)
21. [Fagiolini A, Comandini A, Dell’Osso MC, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs. 2012;26\(12\):1033–49.](#)
22. [Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med. 2011;155\(11\):772–85.](#)
23. [Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev. 2018;70\(2\):197–245.](#)
24. [Gerner RH, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. J Clin Psychiatry. 1980;](#)
25. [Altamura A, Mauri M, Rudas N, Carpiniello B, Montanini R, Perini M, et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. Clin Neuropharmacol. 1989;12\(Suppl 1\):S25-33.](#)

- [26. Ather S, Anker S, Middleton R. A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. Br J Clin Pract. 1985;39\(5\):192.](#)
- [27. Blacker R, Shanks N, Chapman N, Davey A. The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. Psychopharmacology \(Berl\). 1988;95\(1\):S18–24.](#)
- [28. Botros W, Anker S, Priest R, McManus I, Steinert J, Samir Z. Clinical assessment and performance tasks in depression: a comparison of amitriptyline and trazodone. Br J Psychiatry. 1989;155\(4\):479–82.](#)
- [29. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2005;21\(8\):1139–46.](#)
- [30. Munizza C, Olivieri L, Loreto GD, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2006;22\(9\):1703–13.](#)
- [31. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med. 2011;9\(1\):79.](#)
- [32. 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.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Conforme consta em laudo médico, o caso em tela possui diagnóstico de transtorno depressivo maior com sintomas psicóticos. Fez tratamento prévio com citalopram e fluoxetina sem resposta satisfatória. Ademais, apresenta, como comorbidade, o diagnóstico de doença de Alzheimer de início tardio.

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Estudo brasileiro, de base populacional, verificou diagnóstico de TDM em 26,2% dos 1.021 idosos (entre 60 e 79 anos) entrevistados (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). De forma que a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios, como descrito no caso em tela.

Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5). Tendo em vista que o TDM pode cursar com alterações cognitivas, estabelecer o diagnóstico de doença de Alzheimer na vigência de episódio depressivo é controverso (6,7). Por esse motivo, optou-se por avaliar a prescrição de trazodona para manejo de TDM no contexto de paciente com quadro demencial em investigação.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM

(8). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (9), citalopram (10), duloxetina (11), escitalopram (9), imipramina (12), mirtazapina (13), paroxetina (14), sertralina (15), 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 (16). Em função de seu perfil de efeitos adversos, a trazodona é recomendada como segunda linha de tratamento - ou seja, após esgotadas alternativas de primeira linha. Muitos dos fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM ou estão disponíveis pelo SUS (sertralina, fluoxetina) ou são opções menos custosas do que a trazodona (escitalopram, paroxetina, mirtazapina) (16).

Considerando especificamente o caso em tela, acometido por TDM com sintomas psicóticos, revisão do grupo Cochrane, incluindo 12 estudos e 929 participantes, verificou que a combinação entre antidepressivos e antipsicóticos é mais eficaz do que placebo, do que antidepressivos em monoterapia e do que antipsicóticos em monoterapia (17). No que tange depressão associada a alterações cognitivas, uma revisão sistemática, somando 35 estudos, encontrou evidências de baixa qualidade de que antidepressivos seriam capazes de melhorar domínios cognitivos, como aprendizagem, memória e função executiva (18). Vale constar que, conforme laudo médico, o caso em tela não fez uso dessas alternativas.