

# Nota Técnica 25613

Data de criação: 26/01/2021 09:32:45

Data de conclusão: 26/01/2021 09:34:55

## Paciente

---

**Idade:**

50 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Caxias do Sul/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos.

**CID:**

F33.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem 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 150mg 1 cp noite.

**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 [\(18\)](#).

**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:**

82,31

**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 [\(19\)](#). Atribui-se sua eficácia no manejo de TDM a sua ação em receptores serotoninérgicos [\(20\)](#). 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) [\(21,22\)](#).

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 [\(23\)](#). Nessa linha, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes geriátricos com TDM, demonstrou eficácia semelhante entre trazodona e amitriptilina [\(24\)](#). Tais achados foram reproduzidos por múltiplos estudos randomizados e controlados [\(25–27\)](#). Tanto a imipramina quanto a amitriptilina estão disponíveis pelo SUS.

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 [\(28,29\)](#). 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 em 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) (9). 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 exauridas 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:**

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. 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. 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. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42\(10\):1439–46.](#)
- [7. 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.](#)

8. [Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.](#)
9. [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.](#)
10. [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;\(2\).](#)
11. [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;\(7\).](#)
12. [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.](#)
13. [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.](#)
14. [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;\(12\).](#)
15. [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.](#)
16. [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;\(1\).](#)
17. [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.](#)
18. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicações: trazodona para o tratamento da depressão. \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona\\\_depressao\\\_21dez2015.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona\_depressao\_21dez2015.pdf\)](#)
19. [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.](#)
20. [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.](#)
21. [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.](#)
22. [Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev. 2018;70\(2\):197–245.](#)
23. [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;](#)
24. [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.](#)
25. [Ather S, Ankier 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.](#)
26. [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.](#)

- [27. 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.](#)
- [28. 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.](#)
- [29. 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.](#)
- [30. 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.](#)
- [31. 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:**

A parte autora, conforme consta em laudo médico, possui diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM). Realizou tratamento prévio com fluoxetina, sertralina, nortriptilina e imipramina, interrompidas por resposta terapêutica insuficiente; e com amitriptilina, descontinuada em função de eventos adversos importantes (ganho de peso). Atualmente, encontra-se em uso de bupropiona de liberação prolongada 300 mg/dia e de desvenlafaxina 100 mg/dia.

O TDM é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que 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). 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 de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, 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 dos 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).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (6). Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (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.

O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (8). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM (9). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (10), citalopram (11), duloxetina (12), escitalopram (10), imipramina (13),

mirtazapina (14), paroxetina (15), sertralina (16), 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 (17). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (17). 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. No caso em tela, não foram informadas doses nem tempo de uso (8,17). 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.