

Nota Técnica 64235

Data de conclusão: 11/02/2022 17:15:11

Paciente

Idade: 87 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Barão/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 Bento Gonçalves

Tecnologia 64235-A

CID: I48 - Flutter e fibrilação atrial

Diagnóstico: Flutter e fibrilação atrial

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: APIXABANA

Via de administração: VO

Posologia: apixabana 5 mg 2x ao dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: APIXABANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: varfarina

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Não

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: APIXABANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 122,07

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: APIXABANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: APIXABANA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A apixabana é um fármaco anticoagulante com ação inibitória direta e reversível do fator Xa, resultando em uma diminuição da atividade do complexo protrombinase com consequente diminuição da geração de trombina e do desenvolvimento do coágulo de fibrina. Sua administração é oral e, em relação à varfarina, apresenta menos interações conhecidas com outros fármacos e alimentos, além de conferir maior conforto, uma vez que não requer monitoramento frequente com exame laboratorial (6).

A apixabana foi primeiramente estudada para o desfecho prevenção de AVC e embolia sistêmica em 2011, pelo estudo ARISTOLE, que acompanhou 18.201 pacientes com episódios de flutter ou fibrilação atrial documentados em eletrocardiograma e presença de, ao menos, um fator de risco para AVC (idade igual ou superior a 75 anos, AVC ou outras complicações cardíacas, hipertensão ou diabetes com necessidade de tratamento farmacológico), por um tempo médio de 1,8 anos. Trata-se de estudo de não inferioridade que não demonstrou diferença no uso da tecnologia versus a varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos (hazard ratio (HR) 0,92 [IC95% 0,74 - 1,13; P=0,42]). Entretanto mostrou diferença em favor da apixabana para sangramento maior (HR 0,69 [IC95% 0,6 - 0,8; P<0,0001]) (5).

Em uma metanálise de estudos observacionais de vida real, publicada em 2017, a apixabana mostrou-se superior à varfarina para o desfecho sangramento (HR 0,55 [IC95% 0,48 - 0,63]), mas não foi encontrada diferença entre a apixabana e a varfarina para o desfecho embolismo sistêmico ou AVC (HR de 1,08 [IC95% 0,95 - 1,22]), ou AVC isquêmico isoladamente (HR 1,05 [IC95% 0,75 - 1,19]). (6). Similarmente, em uma segunda metanálise, publicada em 2018 e que incluiu 16 estudos, a apixabana mostrou-se estatisticamente superior à varfarina na redução de eventos tromboembólicos, expresso pela razão de chances de 0,77 [IC95% 0,64 - 0,93]. Entretanto, quando considerado o desfecho AVC, não foi encontrada diferença entre os tratamentos. Apixabana associou-se, também, ao reduzido risco de sangramento (7).

Ainda, estão disponíveis na literatura outros ensaios clínicos que comparam as duas tecnologias (apixabana e varfarina) para os mesmos desfechos: prevenção de AVC e embolia sistêmica. Tendo em vista o conjunto de estudos, a evidência é robusta e não se coloca em favor da apixabana para os desfechos em análise (8,9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de eventos tromboembólicos com eficácia não inferior à da varfarina.

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

Conclusão

Tecnologia: APIXABANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A comodidade da não necessidade de monitoramento frequente com exame laboratorial e a menor interação com alimentos e outros fármacos no tratamento com apixabana, comparado ao tratamento com varfarina, são importantes e devem ser

considerados. Entretanto, as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da apixabana para a prevenção do AVC e embolismo sistêmico em indivíduos com fibrilação atrial não valvar não mostram superioridade da tecnologia frente aquela disponível no SUS, varfarina. Assim, considerando que os dois fármacos têm igual eficácia, a questão do custo torna-se relevante para a tomada de decisão. Nesse sentido, observamos que o tratamento pleiteado custa quase 20 vezes mais do que o tratamento disponível no SUS.

Ressalta-se que a anticoagulação com varfarina merece atenção especial apenas em situações de doença renal grave e que, quando considerados pacientes idosos, o único cuidado necessário é o de iniciar o tratamento com doses menores do que as usuais, geralmente 2,5mg, ajustando a mesma conforme necessidade.

Por fim, destaca-se que não há impedimento clínico na troca da terapia medicamentosa. Estão disponíveis protocolos que orientam a substituição da terapia com anticoagulantes orais diretos por antagonistas da vitamina K, alternativa disponível no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION DEVELOPED IN COLLABORATION WITH EACTS [Internet]. Russian Journal of Cardiology. 2017. p. 7–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>

2 Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2016;106(4). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>

3 Overview | Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation | Guidance | NICE; Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta256

4 CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Apixabana, rivaroxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar [Internet]. Fevereiro 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_FibrilacaoAtrial.pdf

5 Granger, C. B.; Alexander, J. H.; McMurray, J. J. V.; Lopes, R. D.; Hylek, E. M.; et al. A. R. I. S. T. O. T. L. E. C. and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 365 : 981-992,(2011)

6 Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017;48(9):2494-2503. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017549

7 Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2018;49(1):98-106. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018395

8 Larsen, T. B., Skjøth, F., Nielsen, P. B., Kjældgaard, J. N., & Lip, G. Y. H. (2016). Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ, i3189. doi:10.1136/bmj.i3189

9 Staerk, L., Fosbøl, E. L., Lip, G. Y. H., Lamberts, M., Bonde, A. N., Torp-Pedersen, C., ... Olesen, J. B. (2016). Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *European Heart Journal*, ehw496. doi:10.1093/eurheartj/ehw496

8 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation (TA275) [Internet]; 27 Feb 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA275>

9 Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation [Internet]; 15 Jun 2012; Disponível em: <https://www.cadth.ca/new-oral-anticoagulants-prevention-thromboembolic-events-patients-atrial-fibrillation-0>

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 médico (Evento 1, RECEIT10, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de transtorno misto ansioso e depressivo, de hipertensão arterial sistêmica, de fibrilação atrial, de síndrome de apneia do sono, de demência vascular e de transtorno da função vestibular (não especificado). Faz uso de apixabana 10 mg/dia, de rivastigmina 10 mg/dia, de paroxetina 25 mg, de trazodona 50 mg/dia e de betaistina 24 mg/dia. Na presente nota técnica, avaliar-se-á a custo-efetividade da prescrição de apixabana no tratamento da fibrilação atrial.

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum da prática clínica, estando associada a maior necessidade de hospitalizações, pior qualidade de vida, maior incidência de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e óbito. A prevalência aumenta com a idade, estando presente em até 5% dos idosos acima dos 65 anos. No Brasil, a prevalência estimada é de 1,5 milhões de casos (1,2). Sua fisiopatologia envolve a contração irregular e ineficaz dos átrios, propiciando a estase sanguínea e a formação de trombos nas câmaras cardíacas. Quando um trombo entra na circulação sistêmica, pode ser embolizado para diferentes órgãos, mais comumente ao cérebro, sendo uma importante causa de AVC (1–3). Aproximadamente 20 a 30% de todos os AVCs são secundários à FA e uma das estratégias para reduzir o risco de complicações cerebrovasculares relacionadas a esta arritmia é o uso de medicamentos anticoagulantes. Essa prática tem benefício consistente, demonstrado em diversos ensaios clínicos e metanálises (4).

Existem diferentes classes farmacológicas que exercem efeito anticoagulante: os antagonistas da vitamina K, em que seu principal exemplar é a varfarina, fármaco disponível no sistema único de saúde (SUS), e com eficácia comprovada na redução de eventos tromboembólicos, e os anticoagulantes diretos (DOACS, do inglês, Direct Oral Anticoagulants), em que um dos seus representantes é a apixabana (4).

Tecnologia 64235-B

CID: F41.2 - Transtorno misto ansioso e depressivo

Diagnóstico: Transtorno misto ansioso e depressivo

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: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Via de administração: VO

Posologia: paroxetina 25mg 1 cp por dia uso contínuo

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: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há diversas alternativas disponíveis pelo SUS. Dentre os antidepressivos, destaca-se a clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina e sertralina - fármacos eficazes tanto no tratamento de TAG quanto de TDM.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 174,61

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A paroxetina é um antidepressivo classificado como inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) [\(17\)](#). Além da ação sobre receptores serotoninérgicos, associada ao alívio de sintomas de ansiedade, a paroxetina apresenta importante atividade anticolinérgica, responsável por ganho de peso, sedação, prejuízo cognitivo e disfunções sexuais [\(29,30\)](#). Atualmente, a paroxetina é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de transtorno depressivo maior, de transtorno obsessivo-compulsivo, de transtornos de ansiedade e de alterações vasomotoras da menopausa em adultos [\(29\)](#). A dose recomendada para a maioria dos pacientes é de 20 mg/dia, podendo-se alcançar 60 mg/dia [\(17\)](#).

A paroxetina mostrou-se mais eficaz do que placebo no controle dos sintomas de ansiedade [\(31–33\)](#). Contudo, a fim de justificar a prescrição de paroxetina ao caso em tela, deve-se comprovar sua superioridade em comparação às alternativas disponíveis pelo SUS, como a sertralina, a fluoxetina e a amitriptilina. Nessa linha, revisão sistemática e meta-análise em rede, publicada em 2019 em revista de alto impacto, avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia e tolerabilidade de tratamentos farmacológicos utilizados para TAG. Foram incluídos 89 estudos, totalizando 25.441 pacientes, que fizeram uso de 22 medicamentos diferentes ou de placebo. Fluoxetina (MD -2,43 95%IC -3,74 a -1,16), sertralina (MD -2,88 95%IC -4,17 a -1,59) e paroxetina (MD -2,29 95%IC -3,11 a -1,47) mostraram-se igualmente eficazes; a paroxetina, entretanto, aumentou o risco de interrupção de tratamento (RR 1,24 95%IC 1,03 a 1,50), diferentemente da fluoxetina (RR 1,36 95%IC 0,57 a 3,15) e da sertralina (RR 0,94 95%IC 0,65 a 1,35).

Publicada em 2020, uma revisão sistemática buscou comparar a eficácia de antidepressivos no tratamento de transtornos de ansiedade [\(35\)](#). Foram incluídos 57 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo, totalizando 16.056 participantes. Dentre eles, quatro avaliaram a paroxetina no controle de sintomas de ansiedade em pacientes diagnosticados com TAG. A paroxetina foi comparada diretamente apenas a placebo e à

venlafaxina. Dessa forma, desconhece-se superioridade em eficácia e tolerabilidade da paroxetina quando comparada a amitriptilina, alternativa disponível no SUS.

Cipriani e colaboradores (2018) compararam a eficácia e segurança de múltiplos antidepressivos no tratamento de TDM(18). Para isso, foram incluídos 522 ensaios clínicos randomizados, totalizando 116.477 participantes, acerca de 21 antidepressivos (entre eles, bupropiona, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina). Novamente, a paroxetina mostrou-se igualmente eficaz a sertralina (OR 1,07, IC95% 0,90 a 1,26). Não foram encontradas diferenças de tolerabilidade entre a paroxetina e outros antidepressivos ISRS, como a sertralina (OR 1,06, IC95% 0,88 a 1,28).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: remissão dos sintomas de ansiedade e depressão com eficácia e segurança equiparáveis às alternativas disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

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 o uso do medicamento, 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. Costa CO da, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, Silva RA da. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. J Bras Psiquiatr. 2019;68(2):92–100.
2. Machado MB, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Arent CO, et al. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. J Bras Psiquiatr. 2016;65(1):28–35.
3. Hay S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017;390(10100).
4. Konnopka A, König H. Economic burden of anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics. 2020;1–13.
5. Stein MB, Sareen J. Generalized anxiety disorder. N Engl J Med. 2015;373(21):2059–68.
6. Baldwin D, Stein M, Hermann R. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. Waltham, MA:

UpToDate. 2020;

7. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik S-L, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2109–16.

8. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

13. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):77–84.

14. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014;14(S1):S1.

15. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(11):1669–81.

16. Kapczinski FP, Souza J dos S, Cunha ABM da, Schmitt RL de S. Antidepressants for generalized anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database Syst Rev* Chichester N 3 2016 CD003592 2 P. 2016;

17. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.

18. 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.

19. 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).

20. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidei C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7).

21. 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.

22. 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.

23. 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).

24. 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.

25. 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).

26. 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.](#)

27. Saha S, Lim CC, Cannon DL, Burton L, Bremner M, Cosgrove P, et al. Co-morbidity between mood and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2021;38(3):286–306.

28. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. 2012;24(1):6–22.

29. Naguy A. Paroxetine: Into Oblivion? *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(1).

30. Nevels RM, Gontkovsky ST, Williams BE. Paroxetine—the antidepressant from hell? Probably not, but caution required. *Psychopharmacol Bull*. 2016;46(1):77.

31. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(3):250–8.

32. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749–56.

33. Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. 2000;

34. 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.

35. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose–response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2019;36(3):198–212.

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 médico (Evento 1, RECEIT10, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de transtorno misto ansioso e depressivo, de hipertensão arterial sistêmica, de fibrilação atrial, de síndrome de apneia do sono, de demência vascular e de transtorno da função vestibular (não especificado). Faz uso de apixabana 10 mg/dia, de rivastigmina 10 mg/dia, de paroxetina 25 mg, de trazodona 50 mg/dia e de betaistina 24 mg/dia. Na presente nota técnica, avaliar-se-á a custo-efetividade da prescrição de paroxetina no tratamento da comorbidade entre transtorno de ansiedade generalizada e transtorno depressivo maior.

No Brasil, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é bastante prevalente, acometendo cerca de 14% da população em geral (1) e 22% dos idosos (2). Nessa linha, estima-se que, globalmente, 275 milhões de pessoas são afetadas por transtornos de ansiedade, resultando em aproximadamente 26 milhões de anos vividos com incapacidade (3). Tem-se, portanto, elevado impacto econômico (4). O TAG caracteriza-se pela combinação de medo e preocupação excessivos, de difícil controle, causando importante prejuízo no funcionamento individual (5,6). A preocupação apresenta-se de forma multifocal, envolvendo inúmeros aspectos da vida - por exemplo, finanças, relações interpessoais, saúde e futuro. Sintomas físicos inespecíficos, como dor e alterações em trato gastrointestinal, também podem estar

presentes. Trata-se de uma doença crônica cujos primeiros sintomas usualmente aparecem no início da vida adulta (5). Ao longo de suas vidas, sabe-se que pacientes com diagnóstico de TAG possuem risco aumentado para desenvolver comorbidades clínicas (asma, síndrome do intestino irritável, entre outras) e psiquiátricas (transtorno depressivo maior, abuso de substâncias, entre outros) (7).

Em paralelo, o transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (8). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (9). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (10). 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% (11). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. 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 (12).

Para o tratamento de TAG, diretrizes internacionais recomendam associação de mudanças de estilo de vida (atividades físicas e higiene do sono), psicoterapia e estratégias farmacológicas (13,14). Como primeira linha de tratamento, utilizam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (entre eles, a sertralina, disponibilizada no componente especial da assistência farmacêutica do estado) ou os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina. Após seis semanas de uso de dose otimizada, apenas entre 30 e 50% dos pacientes apresentam resposta ao tratamento inicial com ISRS ou com IRSN (15,16). Há evidências sugerindo que antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e a imipramina, disponibilizadas pelo SUS) apresentam eficácia similar aos ISRS e IRSN no manejo de TAG (16). Em função de seu perfil de segurança, uma diretriz internacional sugere os antidepressivos tricíclicos como segunda linha de tratamento (14). Situação similar ocorre com benzodiazepínicos (entre eles, o clonazepam e o diazepam, ambos disponibilizados pelo SUS), também recomendados como segunda linha de tratamento de TAG por seu perfil de toxicidade.

Com relação ao TDM, o tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (17). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (18). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (19), citalopram (20), duloxetina (21), escitalopram (19), imipramina (22), mirtazapina (23), paroxetina (24), sertralina (25), 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 (26). A comorbidade entre TAG e TDM é extremamente frequente: TAG acomete cerca de um terço dos pacientes diagnosticados com TDM (27).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (26). 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 (17,26). 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. Há, portanto, intersecção no tratamento de TAG e de TDM: a utilização de antidepressivos [\(28\)](#).

Tecnologia 64235-C

CID: F41.2 - Transtorno misto ansioso e depressivo

Diagnóstico: Transtorno misto ansioso e depressivo

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: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de trazodona 50mg 1 cp dia uso contínuo

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: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há alternativas disponíveis pelo SUS, como clomipramina, amitriptilina e fluoxetina, para manejo de transtorno depressivo maior [\(29\)](#).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 19,10

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 [\(30\)](#). Atribui-se sua eficácia no manejo de TDM a sua ação em receptores serotoninérgicos [\(31\)](#). 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 recaptação de serotonina (por exemplo, a sertralina) [\(32,33\)](#).

Realizado na década de oitenta, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou pacientes com diagnóstico de TDM. Após quatro semanas de seguimento, a trazodona mostrou-se superior ao placebo e comparável à imipramina [\(34\)](#). Nessa linha, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes com TDM, demonstrou eficácia semelhante entre trazodona e amitriptilina [\(35\)](#). Tais achados foram reproduzidos por múltiplos estudos randomizados e controlados [\(36–38\)](#). 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 [\(39,40\)](#). 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; IC95% 1,89-2,41), escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina apresentam desempenho superior a fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodona (OR=1,51; IC95% 1,25-1,83) no tratamento de TDM (18). Além de menor eficácia, a trazodona (OR=1,15; IC95% 0,93-1,42) apresentou menor aceitabilidade do que, por exemplo, amitriptilina (OR=0,95; IC95% 0,83-1,08). Constatou-se, portanto, que trazodona deve ser prescrita depois de exauridas alternativas com maior eficácia e tolerabilidade.

Acerca especificamente da utilização de trazodona para tratamento de insônia, revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que compararam, individualmente, o referido fármaco ao uso de placebo no manejo da situação (42). Foram incluídos sete estudos, somando 429 pacientes. Como desfecho primário foram avaliados a percepção de qualidade do sono e a eficiência do sono, considerada como o percentual de horas de sono dentre o total de horas que o indivíduo passou na cama. Para o primeiro desfecho, avaliado a partir de aplicação de questionário estruturado, foi observado discreto benefício no uso da trazodona versus placebo (P=0,05), sendo necessário ponderar a heterogeneidade entre os estudos (I²=65%). Para o segundo, relatado por quatro dos sete estudos incluídos, não foi observada melhora quando se comparou o uso da trazodona com placebo (P=0,53), mesmo quando considerados subgrupos clínicos ou demográficos; para este desfecho a heterogeneidade foi baixa (I²=0%). Quanto ao desfecho secundário, número de vezes em que os sujeitos acordam ao longo da noite, observou-se melhora com o uso da trazodona, em relação ao grupo placebo (P=0,03). Quanto à tolerabilidade, não foi observada diferença significativa entre os grupo trazodona e o grupo placebo no resultado da descontinuação por eventos adversos (P=0,80) nem por qualquer causa (P=0,24). Outras revisões sistemáticas que avaliaram o uso de antidepressivos e hipnóticos não-benzodiazepínicos no manejo da insônia também consideraram o cloridrato de trazodona em suas análises, embora majoritariamente pela inclusão dos mesmos estudos que compunham o estudo supracitado (43,44). De maneira geral, a eficácia comparativa e de longo prazo de antidepressivos e hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta.

Finalmente, acerca da utilização da trazodona no tratamento de TAG, realizou-se busca, em 29 de julho de 2021, na base de dados PubMed com as palavras-chave (anxiety) AND (trazodone). Não foram encontrados estudos de elevada qualidade metodológica avaliando a utilização de trazodona para o manejo de TAG.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: para tratamento de TDM, espera-se eficácia equivalente, ou mesmo inferior às alternativas disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de TDM e TAG. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. Nessa linha, frisa-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Costa CO da, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, Silva RA da. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. J Bras Psiquiatr. 2019;68\(2\):92–100.](#)

2. [Machado MB, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Arent CO, et al. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. J Bras Psiquiatr. 2016;65\(1\):28–35.](#)

3. [Hay S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017;390\(10100\).](#)

4. [Konopka A, König H. Economic burden of anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics. 2020;1–13.](#)

5. [Stein MB, Sareen J. Generalized anxiety disorder. N Engl J Med. 2015;373\(21\):2059–68.](#)

6. [Baldwin D, Stein M, Hermann R. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)

7. [Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik S-L, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. Arch Intern Med. 2006;166\(19\):2109–16.](#)

8. [Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;](#)

9. [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.](#)

10. [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.](#)

11. [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.](#)

12. [American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)

13. [Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012;16\(2\):77–84.](#)

14. [Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14\(S1\):S1.](#)

15. [Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. Expert Opin Pharmacother. 2015;16\(11\):1669–81.](#)

16. [Kapczinski FP, Souza J dos S, Cunha ABM da, Schmitt RL de S. Antidepressants for generalized anxiety disorder \(GAD\). Cochrane Database Syst Rev Chichester N 3 2016 CD003592 2 P. 2016;](#)

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

18. [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.](#)

19. [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;\(2\).](#)
20. [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;\(7\).](#)
21. [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.](#)
22. [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.](#)
23. [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;\(12\).](#)
24. [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.](#)
25. [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;\(1\).](#)
26. [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.](#)
27. [Saha S, Lim CC, Cannon DL, Burton L, Bremner M, Cosgrove P, et al. Co-morbidity between mood and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety. 2021;38\(3\):286–306.](#)
28. [Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr. 2012;24\(1\):6–22.](#)
29. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicações: trazodona para o tratamento da depressão. \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona_depressao_21dez2015.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona_depressao_21dez2015.pdf\)](#)
30. [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.](#)
31. [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.](#)
32. [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.](#)
33. [Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev. 2018;70\(2\):197–245.](#)
34. [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;](#)
35. [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.](#)
36. [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.](#)
37. [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.](#)
38. [Botros W, Ankier 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.](#)
39. [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.](#)
40. [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.](#)
41. [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.](#)
42. [Yi X, Ni S, Ghadami MR, Meng H, Chen M, Kuang L, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Sleep Med. 2018;45:25–32.](#)
43. [Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(5\).](#)
44. [Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. J Clin Psychiatry. 2005;66\(4\):469–76.](#)
45. [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.](#)

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 médico (Evento 1, RECEIT10, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de transtorno misto ansioso e depressivo, de hipertensão arterial sistêmica, de fibrilação atrial, de síndrome de apneia do sono e de transtorno da função vestibular (não especificado). Faz uso de apixabana 10 mg/dia, de rivastigmina 10 mg/dia, de paroxetina 25 mg, de trazodona 50 mg/dia e de betaistina 24 mg/dia. Na presente nota técnica, avaliar-se-á a custo-efetividade da prescrição de trazodona no tratamento da comorbidade entre transtorno de ansiedade generalizada e transtorno depressivo maior.

No Brasil, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é bastante prevalente, acometendo cerca de 14% da população em geral (1) e 22% dos idosos (2). Nessa linha, estima-se que, globalmente, 275 milhões de pessoas são afetadas por transtornos de ansiedade, resultando em aproximadamente 26 milhões de anos vividos com incapacidade (3). Tem-se, portanto, elevado impacto econômico (4). O TAG caracteriza-se pela combinação de medo e preocupação excessivos, de difícil controle, causando importante prejuízo no funcionamento individual (5,6). A preocupação apresenta-se de forma multifocal, envolvendo inúmeros aspectos da vida - por exemplo, finanças, relações interpessoais, saúde e futuro. Sintomas físicos inespecíficos, como dor e alterações em trato gastrointestinal, também podem estar presentes. Trata-se de uma doença crônica cujos primeiros sintomas usualmente aparecem no início da vida adulta (5). Ao longo de suas vidas, sabe-se que pacientes com diagnóstico de TAG possuem risco aumentado para desenvolver comorbidades clínicas (asma, síndrome do intestino irritável, entre outras) e psiquiátricas (transtorno depressivo maior, abuso de substâncias, entre outros) (7).

Em paralelo, o transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante

(8). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (9). Atualmente, o TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (10). 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% (11). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. 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 (12).

Para o tratamento de TAG, diretrizes internacionais recomendam associação de mudanças de estilo de vida (atividades físicas e higiene do sono), psicoterapia e estratégias farmacológicas (13,14). Como primeira linha de tratamento, utilizam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (entre eles, a sertralina, disponibilizada no componente especial da assistência farmacêutica do estado) ou os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina. Após seis semanas de uso de dose otimizada, apenas entre 30 e 50% dos pacientes apresentam resposta ao tratamento inicial com ISRS ou com IRSN (15,16). Há evidências sugerindo que antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e a imipramina, disponibilizadas pelo SUS) apresentam eficácia similar aos ISRS e IRSN no manejo de TAG (16). Em função de seu perfil de segurança, uma diretriz internacional sugere os antidepressivos tricíclicos como segunda linha de tratamento (14). Situação similar ocorre com benzodiazepínicos (entre eles, o clonazepam e o diazepam, ambos disponibilizados pelo SUS), também recomendados como segunda linha de tratamento de TAG por seu perfil de toxicidade.

Com relação ao TDM, o tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (17). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (18). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (19), citalopram (20), duloxetina (21), escitalopram (19), imipramina (22), mirtazapina (23), paroxetina (24), sertralina (25), 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 (26). A comorbidade entre TAG e TDM é extremamente frequente: TAG acomete cerca de um terço dos pacientes diagnosticados com TDM (27).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (26). 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 (17,26). 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. Há, portanto, intersecção no tratamento de TAG e de TDM: a utilização de antidepressivos (28).

Tecnologia 64235-D

CID: H81.9 - Transtornos não especificados da função vestibular

Diagnóstico: Transtornos não especificados da função vestibular

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: BETAISTINA

Via de administração: VO

Posologia: betaistina 24mg 1 cp ao dia uso contínuo

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: BETAISTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: anti-histamínicos, como a prometazina, e diuréticos como a hidroclorotiazida. Além de hipnóticos e anti-eméticos adjuvantes às crises agudas de vertigem.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BETAISTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 29,90

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BETAISTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BETAISTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A betaistina é um fármaco cujo mecanismo de ação não está completamente esclarecido. Há suposição da sua atividade na vertigem ser relacionada com ação vasodilatadora aumentando fluxo sanguíneo para a região coclear, bem como relacionada à sua atividade sobre os receptores histamínicos, aumentando o turnover e liberação de histamina através do bloqueio de receptores pré-sinápticos H3 e indução da regulação do receptor H3 (4,5).

Embora existam ensaios clínicos randomizados que tenham se proposto à avaliação da efetividade e segurança no uso da betaistina para o tratamento da DM, a qualidade metodológica destes ensaios é baixa, ou muito baixa. Em uma metanálise, realizada pelo grupo Cochrane, por exemplo, seis estudos envolvendo 162 pacientes foram incluídos. De acordo com o grupo, nenhum ensaio atingiu o mais alto padrão de qualidade definido pela revisão devido a critérios ou métodos diagnósticos inadequados, e nenhum avaliou o efeito da betaistina na vertigem de forma adequada. A maioria dos estudos sugeriu uma redução da vertigem com betaistina e alguns sugeriram uma redução no zumbido, mas todos esses efeitos podem ter sido causados por viés nos métodos. Um único ensaio com bons métodos não mostrou efeito da betaistina no zumbido em comparação com o placebo. Nenhum dos estudos mostrou qualquer efeito da betaistina na perda auditiva, bem como nenhum efeito adverso foi encontrado com a betaistina (6).

Corroborando, uma segunda metanálise mais recente, que incluiu 12 estudos clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo, avaliou uso da betaistina em pacientes que sofrem de doença de Ménière considerando como desfecho a opinião geral do investigador sobre a resposta ao tratamento dos sintomas de vertigem, após pelo menos 1 mês de tratamento. Na análise de dados foi observado efeito da betaistina nos sintomas de vertigem superior na comparação com o placebo, com razão de chances de 3,37 (IC 95% 2,14-5,29), entretanto não se pode perder de vista a fragilidade do desfecho escolhido nesta avaliação (5).

Uma terceira revisão sistemática com metanálise em rede que teve como objetivo avaliar as diferentes alternativas farmacológicas e cirúrgicas empregados no tratamento da MD incluiu 18 ECRs únicos (n = 1.231 pacientes) que avaliaram a eficácia e segurança da gentamicina intratimpânica (IT), betaistina oral, corticosteróide IT e corticosteróide IT associado à betaistina. Na avaliação em rede, o uso da betaistina oral não mostrou benefício na comparação com placebo ou com corticosteróide IT na melhora da audição (P=0,57 e P=0,8, respectivamente). De fato, nenhuma das terapias mostrou-se superior ao placebo quando considerado este desfecho. Ao considerar o desfecho controle completo da vertigem, o uso da gentamicina IT foi o único tratamento farmacológico que mostrou superioridade ao placebo, ainda que com marcante imprecisão (RR 9,9 IC95% 2,06-47,58). Entretanto, os autores discutem que a gentamicina IT pode ser prejudicial à preservação da audição com alta dosagem cumulativa e curto intervalo entre as aplicações (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: BETAISTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências científicas disponíveis são consistentes ao demonstrar a ausência de efeito da betaistina no manejo da vertigem relacionada à Doença de Menière. É digno de nota que o uso de betaistina no tratamento de outros transtornos vestibulares, como a vertigem posicional paroxística benigna, é controverso (8).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Moskowitz HS, Dinces EA, Deschler DG, Kunis L. Meniere disease: Evaluation, diagnosis, and management. UpToDate, 15 de janeiro de 2021 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/meniere-disease-evaluation-diagnosis-and-management?search=tratamento%20meniere&source=search_result&selectedTitle=1~40&usage_type=default&display_rank=1
2. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ, Burkard R, Bush ML, Bykowski J, Colandrea M, Derebery J, Kelly EA, Kerber KA, Koopman CF, Kuch AA, Marcolini E, McKinnon BJ, Ruckenstein MJ, Valenzuela CV, Vosooney A, Walsh SA, Nnacheta LC, Dhepyasuwan N, Buchanan EM. Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease Executive Summary. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;162(4):415.
3. Yokota Y, Kitahara T, Sakagami M, Ito T, Kimura T, Okayasu T, Yamashita A, Yamanaka T. Surgical results and psychological status in patients with intractable Ménière's disease. Auris Nasus Larynx. 2016 Jun; 43(3):287-91.

4. Syed MI, Ilan O, Leong AC, Pothier DD, Rutka JA. Ménière's Syndrome or Disease: Time Trends in Management and Quality of Evidence Over the Last Two Decades. *Otol Neurotol*. 2015 Sep; 36(8):1309-16.
5. Ahmadzai N, Cheng W, Kilty S, Esmaeilisaraji L, Wolfe D, Bonaparte J, Schramm D, Fitzpatrick E, Lin V, Skidmore B, Hutton B. Pharmacologic and surgical therapies for patients with Meniere's disease: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Sep 1;15(9):e0237523. doi: 10.1371/journal.pone.0237523. PMID: 32870918; PMCID: PMC7462264.
6. James AL, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001. PMID 11279734
7. Nauta JJ. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 May;271(5):887-97. doi: 10.1007/s00405-013-2596-8. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23778722.
8. Guneri EA, & Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2012; 146(1), 104-108.

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 médico (Evento 1, RECEIT10, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de transtorno misto ansioso e depressivo, de hipertensão arterial sistêmica, de fibrilação atrial, de síndrome de apneia do sono e de transtorno da função vestibular (não especificado). Faz uso de apixabana 10 mg/dia, de rivastigmina 10 mg/dia, de paroxetina 25 mg, de trazodona 50 mg/dia e de betaistina 24 mg/dia. Na presente nota técnica, avaliar-se-á a custo-efetividade da prescrição de betaistina no tratamento de transtorno da função vestibular.

Há múltiplos, diferentes, transtornos da função vestibular. Não consta em processo, contudo, especificação acerca do transtorno. Entre eles, destaca-se a doença de Menière (DM), a vertigem posicional paroxística benigna e a labirintite. Tendo em vista a repercussão clínica, bem como o curso da doença, com prejuízo crônico importante na funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes, estão disponíveis evidências de maior qualidade para o tratamento de doença de Menière. Dessa forma, a presente nota técnica apresentará maior enfoque no uso de betaistina para o tratamento da DM.

A DM é uma condição caracterizada por uma tríade de sintomas: vertigem episódica, zumbido e perda auditiva, cuja fisiopatologia inclui hidropisia endolinfática do sistema vestibular. Os critérios diagnósticos para DM incluem a ocorrência de dois ou mais episódios de vertigem, com duração de 20 minutos a doze horas, perda auditiva moderada a grave identificada por exame de audiometria e audição distorcida ou zumbido no ouvido afetado, desde que nenhum destes sintomas seja explicado por outro diagnóstico vestibular. Quando da existência de

outras condições vestibulares, a presença dos sintomas caracteriza a chamada Síndrome de Menière (1,2). A ausência de critérios diagnósticos específicos dificulta a estimativa de ocorrência na população. Sabe-se que pode acontecer em qualquer idade, porém a maior frequência de casos acontece entre os 20 e 40 anos. De modo geral, os pacientes experimentam os sintomas por três a cinco anos antes de confirmado o diagnóstico (1).

A qualidade de vida dos portadores de DM pode ser afetada devido à redução na participação social, atividade física, aumento da fadiga e diminuição da capacidade de trabalho, podem causar ansiedade e outros distúrbios psicológicos, com 40-60% dos indivíduos com DM de difícil controle apresentando quadros de neurose e/ou depressão (3). O tratamento da DM pode melhorar ou aliviar os sintomas, mas não corrige a fisiopatologia anormal subjacente. Assim, requer abordagem multidisciplinar que inclui mudança de estilo de vida, fisioterapia vestibular e uso de medicamentos com objetivo de redução da pressão no sistema endolinfático. Os fármacos mais comumente usados são os anti-histamínicos, diuréticos e, ainda, a betaistina. A depender da severidade e frequência dos sintomas, alguns casos podem receber indicação de labirintectomia química ou cirúrgica (4).