

Nota Técnica 93194

Data de conclusão: 31/08/2022 19:17:53

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Três de Maio/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 Santa Rosa

Tecnologia 93194

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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 comprimido VO à noite, uso contínuo

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: 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 e, para tratamento de insônia, clonazepam, diazepam, além de antidepressivos e anticonvulsivantes.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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: O cloridrato de trazodona é um fármaco antidepressivo, derivado da triazolopiridina, cujo principal característica é o antagonismo aos receptores 5HT, além de atividade inibidora da recaptção de serotonina, ambas capazes de aumentar a concentração de serotonina extracelular. Além disso, possui atividade antagonista dos receptores anti-histamínicos, responsável pela sua ação sedativa, desejável no manejo da insônia [\(32\)](#).

O uso da trazodona no tratamento da insônia foi avaliado por revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam, individualmente, o referido fármaco ao uso de placebo no manejo da situação [\(33\)](#). Foram incluídos sete ECR, 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, 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 ($I^2=65\%$). 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 ($I^2=0\%$). 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 ECR que compunham o estudo supracitado [\(34–36\)](#). De maneira geral, a eficácia comparativa e de longo prazo de antidepressivos e hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta [\(37\)](#).

Em relação ao uso de trazodona para TDM, dois estudos maiores, randomizados e duplo-cegos compararam a trazodona de liberação prolongada com a paroxetina e a sertralina em pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo [\(38,39\)](#). 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 transtorno depressivo.

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 [\(23\)](#). 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.

Finalmente, com relação ao uso de trazodona no tratamento especificamente da fibromialgia, foram identificados dois estudos de reduzida qualidade metodológica (19,20). Morillas-Arques e colaboradores (2010) avaliaram a eficácia da trazodona no tratamento de fibromialgia por meio de um ensaio clínico aberto e sem comparador (20). Para isso, 66 pacientes com diagnóstico de fibromialgia fizeram uso de doses flexíveis de trazodona, de 50 a 300 mg ao dia, durante 12 semanas. Percebeu-se melhora da qualidade, da duração e da eficiência do sono sem impacto significativo em ansiedade, depressão e dor fibromiálgica. Um quarto dos pacientes reportou taquicardia como evento adverso importante. Nessa linha, Calandre e colaboradores (2011) avaliaram a eficácia da trazodona, em associação à pregabalina, no tratamento de fibromialgia através de ensaio clínico aberto e sem comparador (19). Dos 66 pacientes que utilizaram a trazodona em doses flexíveis por doze semanas, 41 concordaram em associar a pregabalina pela duração de 12 semanas adicionais. A combinação reduziu a severidade da fibromialgia com impacto nos sintomas de depressão e insônia.

Atualmente, o cloridrato de trazodona é comercializado por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em 4 de agosto de 2022, selecionou-se alternativa de menor custo e, a partir dela, elaborou-se a tabela acima.

Não foram encontradas avaliações econômicas sobre o medicamento em questão Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), pela agência britânica NICE (National Institute for Health and Care Excellence), CADT (Canada's Drug and Health Technology Agency) ou SMC (Scottish Medicines Consortium) para insônia, depressão ou fibromialgia.

Além disso, não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o uso da trazodona no tratamento de insônia e de dor fibromiálgica.

Com a finalidade de comparar custo-efetividade de dez antidepressivos (agomelatina, duloxetine, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, trazodona e venlafaxina) utilizados em monoterapia no tratamento de TDM, revisão sistemática e meta-análise incluiu 76 estudos (40). Agomelatina, escitalopram e mirtazapina foram as alternativas com melhor relação de custo-efetividade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: acerca do tratamento de insônia, espera-se benefício reduzido quando comparado ao placebo, com incerteza acerca de sua superioridade às alternativas disponíveis pelo SUS. Para tratamento de TDM, espera-se eficácia equivalente, ou mesmo inferior às alternativas disponíveis pelo SUS. Com relação a eficácia no manejo da dor fibromiálgica, a evidência disponível é insuficiente para determinar benefícios.

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 insônia, transtorno depressivo e de dor fibromiálgica. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. Nessa linha, frisa-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo

SUS. À possibilidade de uso das alternativas disponíveis pelo SUS, somam-se incertezas quanto à segurança do tratamento prescrito a longo prazo.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. [Internet]. UpToDate; 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults>

2. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia [Internet]. UpToDate; 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?>

3. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicine. 8 de maio de 2017;5(2).

4. Thorpy M. International classification of sleep disorders. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.

5. Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate [Internet]. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults>

6. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Archives of internal medicine. 2009;169(5):447–53.

7. Ji X, Ivers H, Savard J, LeBlanc M, Morin CM. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. Sleep. 2019;42(8):zsz122.

8. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. Overview of the treatment of insomnia in adults [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

9. David N Neubauer. Pharmacotherapy for insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

10. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017;13(2):307–49.

11. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. Annals of internal medicine. 2020;172(5):325–36.

12. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of sleep research. 2017;26(6):675–700.

13. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. Journal of Psychopharmacology. 2019;33(8):923–47.

14. Ree M, Junge M, Cunningham D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in

adults. *Sleep medicine*. 2017;36:S43–7.

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

16. 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*. janeiro de 2011;68(1):90–100.

17. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 14 de agosto de 2013;310(6):591–608.

18. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. fevereiro de 2000;157(2):229–33.

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

20. Sopko MAJ, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? *Ann Pharmacother*. outubro de 2008;42(10):1439–46.

21. 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(3):281–9.

22. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos: Consulta Rápida*. Artmed; 2015.

23. 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 (Am Psychiatr Publ)*. outubro de 2018;16(4):420–9.

24. 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*. 15 de abril de 2009;(2):CD006532.

25. 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*. 11 de julho de 2012;7(7):CD006534.

26. 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*. abril de 2009;24(3):177–90.

27. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. *J Affect Disord*. maio de 2013;147(1–3):451–4.

28. 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*. 7 de dezembro de 2011;(12):CD006528.

29. 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*. 29 de janeiro de 2008;178(3):296–305.

30. 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*. 20 de janeiro de 2010;(1):CD006117.

31. 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*. setembro de 2016;61(9):540–60.

32. Stahl SM. *Prescriber’s guide: Stahl’s essential psychopharmacology*. Cambridge University Press; 2020.

33. [Yi X yan, Ni S fen, Ghadami MR, Meng H qing, Chen M yan, Kuang L, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Sleep medicine. 2018;45:25–32.](#)
34. [Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;\(5\).](#)
35. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Clinical Evaluation of Interventions for the Management of Insomnia: A Review of Reviews. \[Internet\]. 2020. Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/op0527_insomnia_clinical-evaluation-corrected.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/op0527_insomnia_clinical-evaluation-corrected.pdf\)](#)
36. [Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. The Journal of clinical psychiatry. 2005;66\(4\):469–76.](#)
37. [La AL, Walsh CM, Neylan TC, Vessel KA, Yaffe K, Krystal AD, et al. Long-term trazodone use and cognition: a potential therapeutic role for slow-wave sleep enhancers. Journal of Alzheimer's disease. 2019;67\(3\):911–21.](#)
38. [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. agosto de 2005;21\(8\):1139–46.](#)
39. [Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, 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. setembro de 2006;22\(9\):1703–13.](#)
40. [Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med. 27 de junho de 2011;9:79.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, LAUDO7, Página 1), a parte autora, com 56 anos de idade, possui diagnóstico de fibromialgia e artrite reumatóide, discopatia degenerativa lombar e osteoartrose dos corpos vertebrais lombares. Devido ao quadro clínico, apresenta sinais de sofrimento crônico, com períodos de depressão, tristeza, interferência na qualidade de vida e sono. Está em uso de hidroxicloroquina, venlafaxina e trazodona. Já utilizou amitriptilina e fluoxetina, como alternativas de antidepressivos (Evento 7, OUT 2, Página 18), sem melhora do quadro clínico. Além disso, possui diagnóstico de insuficiência venosa crônica periférica, linfedema em membros inferiores e hipertensão arterial. Devido ao histórico de trombose venosa profunda, apresenta linfedema periférico crônico e dores recorrentes, estando em uso contínuo de hidroclorotiazida, captopril, diosmina associada à hesperidina e meias elásticas compressivas. Pleiteia, em processo, os medicamentos trazodona e venlafaxina. Esta nota técnica versará sobre o pleito da trazodona para o tratamento da insônia e depressão em paciente com fibromialgia.

A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida (1). Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais. É comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (1,2). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%. Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão(3).

Já a insônia que, como citado acima, frequentemente acompanha a fibromialgia, pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (necessariamente menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses(4). Enquanto que a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como transtorno depressivo) ou neurológicas (como o acidente vascular cerebral).

Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (5). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna, dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono.

A insônia é uma condição persistente e recorrente: estudo observacional incluindo 388 adultos com insônia evidenciou duração de, pelo menos, um ano em 74% deles (6). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (7).

O tratamento da insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (8). Por exemplo, o uso de estimulantes, como metilfenidato, pode interferir no sono e, nesse caso, o ajuste de dose ou retirada tende a resolver o quadro. Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se a terapia cognitivo-comportamental e tratamento farmacológico, este último, no caso de insônia grave ou com sofrimento importante (9). Há quatro categorias de medicamentos disponíveis, conforme seus mecanismos de ação: 1- agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), 2 - antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), 3 - antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e 4 - agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS. Embora off label, diretrizes internacionais sugerem uso de medicamentos sedativos, como a trazodona e a pregabalina, em baixas doses para o tratamento de insônia (10–14).

O transtorno depressivo maior (TDM), que também pode acompanhar a fibromialgia, é uma condição prevalente e incapacitante (15). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (16). Atualmente, a depressão representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (17). Além disso, a depressão 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% (18). 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 (19).

Para o tratamento de depressão, almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (20). 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 (22). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (23). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (24), citalopram (25), duloxetina (26), escitalopram (24), imipramina (27), mirtazapina (28), paroxetina (29), sertralina (30), 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 [\(31\)](#).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de transtorno depressivo maior estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [\(31\)](#). 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 [\(22,31\)](#). 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.