

Nota Técnica 96555

Data de conclusão: 21/09/2022 19:12:41

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Xavier/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 Santo Ângelo

Tecnologia 96555

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 50 mg, 1 comp. à noite – uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: estão disponíveis apenas tratamentos de curta duração para insônia, como o clonazepam e o diazepam.

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: -

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 recaptação 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 [\(15\)](#).

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 [\(16\)](#). 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 [\(17–19\)](#). De maneira geral, a eficácia comparativa e de longo prazo de antidepressivos e hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta.

Entretanto, é digno de nota que, dado sua característica de tempo de meia-vida prolongado, superior à 10 horas, seu efeito sedativo suscita particular preocupação quanto ao seu uso em idosos, especialmente no que se refere aos sintomas de tontura e deficiência psicomotora, especialmente experimentados ao acordar [\(20\)](#).

Com relação ao uso de trazodona no tratamento especificamente da fibromialgia, foram identificados dois estudos de reduzida qualidade metodológica [\(21,22\)](#). Morillas-Arques e colaboradores (2010) avaliaram a eficácia da trazodona no tratamento de fibromialgia por meio de um ensaio clínico aberto e sem comparador [\(22\)](#). 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 fibromialgica. 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 [\(21\)](#). Dos 66 pacientes que utilizaram a trazodona em doses flexíveis por dose 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.

Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, no momento de criação desta nota e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando os custos de um ano de uso.

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 ou fibromialgia.

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. 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: Tanto para tratamento de insônia quanto de fibromialgia, há, atualmente, incerteza quanto à eficácia e à segurança do tratamento prescrito a longo prazo.

Notou-se, ainda, que foram juntadas ao processo mais de uma prescrição e laudos médicos, emitidos por diferentes prescritores. Houve, também, fornecimento de dados controversos e imprecisos com relação à história prévia da paciente. Diante deste quadro, identificamos uma fragilidade importante na atenção à saúde desse paciente, caracterizada pela falta de uma coordenação do cuidado e um profissional (ou equipe) de referência na integração dos múltiplos cuidados. A coordenação do cuidado é a organização entre diversos serviços e ações relacionados à atenção em saúde, que independente do local onde sejam prestados, estejam articulados para garantir uma assistência adequada ao paciente. Atualmente, um dos maiores problemas na assistência à saúde é a fragmentação do cuidado, que gera riscos, falhas na qualidade e custos desnecessários. Por isso, sugerimos que o paciente seja vinculado à uma equipe de atenção primária e, se necessário, a um serviço de atenção à saúde mental do SUS, nos quais poderá receber um cuidado menos fragmentado e com o uso das tecnologias em saúde disponíveis.

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: \[https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3\]\(https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3\)](https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3)

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?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3
3. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 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?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
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. *Arch Intern Med*. 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. *J Clin Sleep Med*. 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. *Ann Intern Med*. 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. *J Sleep Res*. 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. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 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 Med*. 2017;36:S43–7.
15. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
16. 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 Med*. 2018;45:25–32.
17. 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).
18. 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](#)

19. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):469–76.

20. 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. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):911–21.

21. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12(1):1–9.

22. Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11(1):1–6.

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 de médico cirurgião (Evento 1, LAUDO3, Página 2, Evento 15, LAUDO2, Página 1 e Evento 15, LAUDO4, Página 1), a parte autora, com 54 anos de idade, possui diagnóstico de Fibromialgia. Consta, sem maiores detalhes, sintomas de ansiedade e de depressão. Em função disso, faz uso de duloxetine 30 mg ao dia, de pregabalina 75 mg ao dia, de dobesilato de cálcio 500 mg ao dia e de trazodona 50 mg ao dia. Descreve-se uso de trazodona com finalidade de "auxiliar na indução do sono". Esta nota técnica versará sobre o pleito da trazodona para o tratamento da insônia 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 [\(10–14\)](#).