



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Trazodona para depressão

Sumário

| | |
|---|---|
| Resumo Executivo ----- | 3 |
| Contexto ----- | 3 |
| Registro da tecnologia na Anvisa ----- | 3 |
| Estágio de incorporação ao SUS ----- | 4 |
| Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais -- | 4 |
| Pergunta ----- | 4 |
| Métodos ----- | 4 |
| Critérios de inclusão e de seleção ----- | 4 |
| Definição das estratégias e realização das buscas ----- | 4 |
| Seleção das evidências ----- | 5 |
| Avaliação da qualidade das evidências ----- | 5 |
| Evidências ----- | 6 |
| Síntese dos resultados ----- | 7 |
| Conclusão ----- | 7 |
| Referências ----- | 8 |
| Identificação dos responsáveis pela elaboração ----- | 8 |
| Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração ----- | 8 |
| Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado ----- | 8 |

Resumo Executivo

Tecnologia

A trazodona é pertencente ao grupo de medicamentos antidepressivos. Seu efeito principal está relacionado com a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina e apresenta atividade antagonista aos receptores serotoninérgicos, apresentando-se também como um fraco bloqueador histamínico.

Indicação

É liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, da dor associada à neuropatia diabética e de outros tipos de dores crônicas.

Pergunta

A trazodona é eficaz na remissão clínica da depressão?

Métodos

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed e NICE Evidence Search em 25 de maio de 2017. A pesquisa recuperou 118 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram cinco publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, três revisões sistemáticas foram selecionadas para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews.

Resultados

Os resultados sugeriram que a trazodona e a fluoxetina têm eficácia e tolerabilidade semelhantes no tratamento de depressão em relação à taxa de resposta, porém concernente à taxa de remissão a fluoxetina apresentou-se mais eficaz que a trazodona. Contudo, o número de evidências em torno da tecnologia é pequeno.

Conclusão

No contexto de elaboração desta revisão rápida, a evidência científica existente não garante a escolha de trazodona comparada a outros antidepressivos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) com base em maior eficácia. No entanto, é importante frisar que, embora os estudos encontrados sejam poucos, com deficiências metodológicas, pequenos e a evidência de superioridade não seja robusta, a tecnologia é registrada para comercialização no Brasil.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

A trazodona é um agente antidepressivo derivado de triazolopiridina. Embora apresente certa semelhança com os benzodiazepínicos, fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos, seu perfil farmacológico difere dessa classe farmacológica. O efeito principal da trazodona está relacionado com a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina e apresenta atividade antagonista aos receptores serotoninérgicos, apresentando-se também como um fraco bloqueador histamínico¹.

É liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, da dor associada à neuropatia diabética e de outros tipos de dores crônicas¹.

Atualmente, existem oito registros vigentes referentes ao cloridrato de trazodona na Anvisa, o que decorre do fato de o fármaco ter medicamento de referência, genérico e similares de diferentes marcas e produtores.

Princípio ativo: Cloridrato de trazodona.

Nomes comerciais disponíveis no mercado: Cloridrato de trazodona (genérico), Donaren[®], Donarenretard[®], Loredon^{®2}.

Está registrado nas seguintes apresentações farmacêuticas: comprimidos revestidos de 50 mg, 100 mg e 150 mg¹.

Estágio de incorporação ao SUS

Este medicamento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). A tecnologia não está disponível no Sistema Único de Saúde até o momento (maio de 2017)².

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O medicamento não está incluído em protocolos clínicos nacionais.

Pergunta

A trazodona é eficaz na remissão clínica da depressão?

P: Indivíduos com depressão com ou sem episódios de ansiedade, com dor associada à neuropatia diabética e com outros tipos de dores crônicas

I: Trazodona

C: Medicamentos disponíveis no SUS (clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina) ou nenhum tratamento

O: Remissão clínica

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam a trazodona no tratamento da depressão comparada a outros medicamentos disponíveis pelo SUS ou nenhum tratamento, não importando a idade e visando a remissão da condição clínica.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search em 25 de maio de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

| Base de dados | Estratégias de busca | Identificados |
|--|--|---------------|
| Pubmed Clinical Queries Systematic Reviews | ((Trazodone [Mesh Terms] AND Depression [Mesh Terms]) AND (“Controlled Clinical Trial” [Publication Type]) OR (meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp]))) ^a | 85 |
| NICE Evidence Systematic Reviews | (Trazodone AND Depression) a ^b | 33 |

^a Filtro para últimos 10 anos

^b Filtro para *Systematic Reviews e Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

A partir das buscas realizadas no Pubmed e NICE Evidence Search em 25 de maio de 2017, a pesquisa recuperou 118 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram cinco publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, três revisões sistemáticas³⁻⁵ foram selecionadas para compor a revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁶.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Tabela 3.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

| Estudo | Objetivo | Métodos | Conclusões | Limitações |
|---|--|--|---|---|
| Papakostas e Fava, 2007³ | Comparar taxas de resposta entre pacientes com transtorno depressivo maior tratados com trazodona ou nefazodona, sendo estes comparados a um Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS). | Revisão sistemática de 9 ensaios clínicos randomizados (ECRs), duplo-cegos. As buscas foram realizadas no Pubmed sem restrições ao idioma e ano de publicação. Os desfechos foram taxa de remissão, de resposta, de descontinuação geral, de interrupção devido a eventos adversos e de interrupção devido à ineficácia. | Os pacientes randomizados para o tratamento com trazodona ou nefazodona apresentaram probabilidade de resposta clínica semelhante aos randomizados para tratamento com ISRS (Risco Relativo – RR= 1,002; Intervalo de Confiança – IC 95%= 0,85-1,17; p=0,978). As taxas de resposta comuns para trazodona ou nefazodona e os ISRS foram 61,1% e 61,7%, respectivamente. Não houve diferença nas taxas globais de descontinuação (p=0,334), descontinuação por eventos adversos (p=0,676), ou devido à ineficácia entre os dois grupos (p=0,289). Somente 2 ECRs trouxeram dados de comparação entre trazodona e fluoxetina. Em suma, a trazodona apresentou atividade antidepressiva comparável com a fluoxetina. | 1) O número de evidências em torno da avaliação das tecnologias é pequeno. (2) Os autores não avaliaram a qualidade dos estudos incluídos na revisão. |
| Gartlehner <i>et al.</i>, 2007⁴; 2011⁵ | 1) O número de evidências em torno da avaliação das tecnologias é pequeno. (2) Os autores não avaliaram a qualidade dos estudos incluídos na revisão. | Revisão sistemática de ECRs, publicados entre janeiro de 1980 e janeiro de 2011. As buscas foram realizadas no Pubmed, Embase, Cochrane Library, PsycInfo e resumos farmacêuticos internacionais. Os desfechos foram taxa de remissão clínica e taxa de resposta. | Dois ECRs de 6 semanas compararam a eficácia da fluoxetina e da trazodona. Os grupos não diferiram entre si (Odds Ratio=1,01; IC 95%: 0,60-1,58). No entanto, a taxa de remissão no estudo maior (n = 126) foi favorável à fluoxetina sobre a trazodona (50,9% vs. 42,2%). Além disso, a fluoxetina foi associada a uma maior incidência de efeitos adversos ativadores (agitação, ansiedade, nervosismo, insônia), em comparação com a trazodona (15,4% vs. 3,3%, p≤0,05), enquanto os efeitos sedativos foram mais relatados em pacientes com terapia trazodona do que fluoxetina (42,6% vs. 21,5%, p≤0,05). | (1) O número de evidências em torno da avaliação das tecnologias é pequeno. (2) A amostra de um dos estudos incluídos é pequena. |

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

| Estudos | AMSTAR item | | | | | | | | | | | # Sim |
|--|-------------|----|---|----|---|---|---|---|---|----|----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | |
| Papakostas e Fava, 2007 ³ | S | NM | N | NM | S | S | N | N | S | S | N | 5 |
| Gartlehner <i>et al.</i> 2007; 2011 ⁴⁻⁵ | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | N | 10 |

Legenda: N: não; NM: não menciona; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Foram localizadas três revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia da trazodona com outro antidepressivo³⁻⁵. A revisão de Papakostas e Fava (2007³) incluiu apenas dois ECRs que compararam a trazodona com a fluoxetina para tratamento do transtorno de depressão maior e concluiu que a trazodona apresenta eficácia e tolerabilidade comparáveis com fluoxetina. O que corrobora com a revisão sistemática de Gartlehner e colaboradores, publicada em 2007⁴ e atualizada em 2011⁵, em que os resultados mostraram que o benefício relativo em termos de resposta foi comparável entre as tecnologias. No entanto, a taxa de remissão no estudo maior foi favorável à fluoxetina sobre a trazodona. Além disso, efeitos sedativos, como a sonolência, foram mais relatados nos pacientes tratados com trazodona que com fluoxetina, enquanto que efeitos adversos ativadores (agitação, ansiedade, nervosismo, insônia) tiveram maior incidência no grupo de terapia com fluoxetina em comparação com trazodona.

Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida foram escassas e apresentaram comparações com um único antidepressivo disponível no SUS: a fluoxetina. Os resultados revelaram inexistência de diferenças significativas entre a trazodona e a fluoxetina em termos de taxa de resposta, porém concernente à taxa de remissão clínica a fluoxetina foi mais eficaz que a trazodona.

No contexto de elaboração desta revisão rápida, a evidência científica existente não garante a escolha de trazodona comparada a outros antidepressivos disponíveis no SUS com base em maior eficácia. No entanto, é importante frisar que, embora os estudos encontrados sejam poucos, com deficiências metodológicas, pequenos e a evidência de superioridade não seja robusta, a tecnologia é registrada para comercialização no Brasil.

Referências

1. Cloridrato de trazodona [bula]. Hortolândia – SP: EMS S/A, 2016. [acesso em 23 maio 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21767782016&pIdAnexo=3809050.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: Trazodona para o tratamento da depressão; 2015. [acesso em 23 maio 2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona_depressao_21dez2015.pdf.
3. Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2007; 22(7):444–7.
4. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, et al. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression. *Comparative Effectiveness Review No. 7*. Rockville(MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
5. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, et al. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Identificação dos responsáveis pela elaboração

Keitty Regina Cordeiro de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública
Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina
E-mail: keittyregina@hotmail.com
Telefone: 61 98334-9119

Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**