

Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD

Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DE TRAZODONA PARA INSÔNIA EM IDOSOS

CRISTINA ROSAT SIMONI

Porto Alegre

2015

Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD

Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DE TRAZODONA PARA INSÔNIA EM IDOSOS

PTC apresentado por Cristina
Rosat Simoni para a obtenção do
título de especialista

Orientadora: Prof. Luciane Cruz

Resumo Executivo

Intensidade das Recomendações: D2

Tecnologia: Trazodona 50-100 mg comprimidos.

Indicação: Uso como hipnótico em idosos

Caracterização da tecnologia: Antidepressivo tetracíclico com propriedades antidepressivas, ansiolíticas e hipnóticas. Benefício em idosos (>65anos) devido à sedação sem efeitos anticolinérgicos (por exemplo, incidência de delirium). Dose preconizada para insônia 50-100mg via oral (VO). Apresentações disponíveis: comprimidos revestidos de 50 mg (caixas com 20 e 60 comprimidos) e 100mg (caixas com 30 comprimidos e comprimidos de Liberação Controlada de 150mg (caixas com 10 e 20 comprimidos).

Pergunta: O uso de trazodona em idosos é eficaz e seguro para o tratamento de insônia?

Busca e análise das evidências científicas: A busca pelas melhores evidências foi realizada nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Cochrane Library/BVS, Cochrane Library/Wiley, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), Medline via PubMed e LILACS. A estratégia de busca foi construída utilizando o vocabulário controlado das bases (Mesh no MEDLINE e Cochrane, DEcs na Bireme), além de palavras de texto e sinônimos. Foram revisadas as referências dos artigos, a fim de incluir mais artigos sobre o tema. Como critérios de inclusão, foram selecionados quaisquer estudos que avaliaram o efeito da trazodona na insônia primária em idosos, independente da dose utilizada, do comparador (ativo ou placebo), período de seguimento ou tipo de estudo. A soma dos resultados das buscas nas bases de dados eletrônicas resultou em 101 referências, sendo selecionadas 30 para a leitura na íntegra. Destas, nenhuma possuiu critério de inclusão para ser incluída na análise.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Considerando as evidências atuais disponíveis; a ausência de estudos que primariamente objetivem investigar o efeito da trazodona sob insônia primária em idosos, a recomendação é fraca a favor da tecnologia.

Recomendações: (X) Recomendação fraca a favor da tecnologia.

ABSTRACT

The problem of insomnia in the elderly has reached epidemic proportions worldwide. Insomnia is associated with several important comorbidities , which negatively impact the quality of life of patients and health expenses. Prevention and treatment based on lifestyle changes are ineffective in medium and long term and the most commonly used treatment options have questionable safety. Trazodone is a tetracyclic antidepressant that has antidepressant , anxiolytic and hypnotic properties and benefit particularly in the elderly due to sedation without anticholinergic effects . Although the use of trazodone for treating insomnia be classified as off-label , this shows up clinically effective with a relatively short half-life and causing no addiction.

We searched the electronic databases Cochrane Library/BVS, Cochrane Library/Willey, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), Medline via PubMed and LILACS. We used controlled vocabulary (MeSH in MEDLINE and Cochrane Library, DeCS in Bireme) and also text words and synonyms. The references of articles were searched in order to include additional articles on the review.

Our search strategy identified 101 references, 30 were selected for full-text reading. Of these , none had criteria to be included in the analysis.

Considering the absence of studies that primary evaluated the effect of trazodone on primary insomnia as primary outcome in elderly patients, the recommendation is weak in favor of the technology.

Sumário

Contextualização do problema.....	6
Questão de pesquisa.....	6
Introdução.....	7
Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais	7
Descrição da tecnologia a ser avaliada	9
Descrição do medicamento avaliado e alternativas terapêuticas	12
Bases de dados e estratégia de busca	15
Critérios de seleção e exclusão dos artigos	15
Avaliação da qualidade das informações e Resultados dos estudos excluídos.....	17
Recomendações finais.....	18
Referências bibliográficas	18

Contextualização do problema

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado como Trabalho de Conclusão do Curso de Pós Graduação “Avaliação de Tecnologias em Saúde” para avaliar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança da tecnologia em questão, visando ao bem comum e à eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS).

O problema de insônia em idosos tem alcançado proporções epidêmicas no mundo todo. A insônia está associada a diversas comorbidades importantes, que impactam de forma negativa na qualidade de vida do pacientes e nos gastos em saúde.

Medidas de prevenção e tratamento baseadas em mudança de estilo de vida são ineficazes em médio e longo prazos e as possibilidades terapêuticas mais utilizadas possuem segurança questionável.

Diante desta problemática, novas tecnologias mais seguras e eficazes devem ser avaliadas. A trazodona, tratando-se de uma droga com ação anti-depressiva com efeitos pronunciados sedativos e com uso *off-label* bastante prevalente nos EUA para o tratamento da insônia (LAI, et al., 2011), pode ser uma alternativa ao uso disseminado de benzodiazepínicos no Brasil.

Com isso, o presente estudo objetiva avaliar se o uso de trazodona em idosos é eficaz e seguro para o tratamento de insônia primária.

Este PTC tem a finalidade de subsidiar a tomada de decisão do Ministério da Saúde e dos demais gestores do SUS, e não expressa a decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação.

Questão de pesquisa

Para a elaboração da questão de pesquisa, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no quadro a seguir:

Quadro 1: Pergunta estruturada para elaboração do PTC

População	Idosos (>65anos) com insônia primária
Intervenção (tecnologia)	Trazodona 50-100 mg VO
Comparação	Qualquer outro hipnótico ou placebo ou nenhum tratamento
Parâmetros	Eficácia e Segurança
Desfechos (resultados em saúde)	Qualidade do sono avaliada pelo Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e polisonografia. Segurança: Incidência de Efeitos adversos relatados

Pergunta: O uso de trazodona em idosos é eficaz e seguro para o tratamento de insônia primária ?

Introdução

Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

A manutenção de um padrão de sono estável e adequado é associada à prevenção de doenças e bom estado de saúde. O sono mostra-se importante para manutenção do sistema imunológico e imprescindível para o processo de recuperação e cura (STERNICZUK *et al*, 2014).

Segundo o I Consenso Brasileiro do Sono, a insônia é um sintoma que pode ser definido como dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, presença de sono não reparador, ou seja, insuficiente para manter uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental

durante o dia, com o comprometimento conseqüente do desempenho nas atividades diurnas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE SONO, 2003).

Insônia e sonolência excessiva diurna são reclamações que aumentam com a idade (OHAYON *et al*, 2004; VITIELLO, 1997), acometendo uma grande parcela da população idosa, decorrentes de mudanças fisiológicas específicas do processo de envelhecimento ou de doenças que podem causar distúrbios secundários de sono (GEIB *et al*, 2003; STERNICZUK *et al*).

Para um adequado tratamento da insônia, é importante separar-se os casos primários dos secundários, a identificação dos fatores predisponentes, precipitantes e perpetuantes e a identificação da melhor terapêutica em um determinado momento. Devem-se tratar tanto os sintomas diurnos, noturnos e a doença de base. Como opções terapêuticas, têm-se o tratamento não-farmacológico, farmacológico ou a combinação de ambos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE SONO, 2003).

Atualmente, como fármacos utilizados para o tratamento da insônia, temos: agentes sedativos-hipnóticos, sendo incluídos nesta classe os benzodiazepínicos e os novos hipnóticos Zolpidem, Zaleplon e Zopiclone; a classe dos antidepressivos com ação sedativa, especialmente aqueles que tem como mecanismo de ação o antagonismo dos receptores histaminérgicos tipo 1 (H1), atividade anticolinérgica ou possível influência nos adrenoceptores (exemplos: amitriptilina, trazodona e mirtazapina); a classe dos antihistamínicos antagonistas dos receptores H1 (exemplo: prometazina); e outras substâncias: fitoterápicos (valeriana, Kava, Camomila, passiflora), triptofano e melatonina (uso experimental) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE SONO, 2003; SCHWARTZ e GORADIA, 2013).

O uso de agentes moduladores de GABA-A (benzodiazepínicos) mostram-se efetivos para o tratamento da insônia. Entretanto, apresentam diversos efeitos adversos, tais como a adição, sedação excessiva, deficiência psicomotora, depressão respiratória e sonambulismo. Em idosos, a acumulação dos metabólitos, principalmente de benzodiazepínicos com tempo de meia vida longo é aumentada, predispondo ao desenvolvimento de intoxicações e delirium (SCHWARTZ e GORADIA, 2013).

No Brasil, o consumo de benzodiazepínicos é considerado indiscriminado, e o aumento do uso, associado com a idade (BRUNONI *et al*, 2013; SPANEMBERG *et al*, 2010). Além da prevalência em idosos ser bastante elevada, o uso crônico e daqueles benzodiazepínicos com tempo de meia-vida longo são predominantes (ALVERANGA *et al*, 2007). O uso desta classe de medicamentos é relacionado a efeitos adversos graves, como distúrbios motores, quedas, sonolência diurna e perda cognitiva (HAM *et al*, 2014). As mudanças metabólicas que acompanham o processo do envelhecimento faz dos idosos um grupo ainda mais suscetível a estes efeitos indesejados., que são mais pronunciados com o uso crônico e com o uso de benzodiazepínicos com tempo de meia-vida longo.

Algumas autoridades do assunto, como a Sociedade Americana de Geriatria, preconizam que o uso de quaisquer benzodiazepínicos em idosos deva ser evitado, tendo em vista que a utilização desta classe de medicamentos pode, dentre outros, aumentar o risco do paciente desenvolver delirium (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2012).

Delirium é uma condição aguda de alteração da consciência, cognição e atenção. É comum em idosos internados e asilos e pode indicar uma condição de risco de vida aumentando a duração de internações hospitalares e mortalidade (NICE, 2010).

Casos de alucinações auditivas, visuais, formigamento e delírios foram relatados com o uso de zolpidem e drogas da sua classe, demonstrando não ser a melhor escolha para o uso em idosos (ANNSEAU *et al*, 1992).

Tendo em vista a alta prevalência de insônia em idosos, faz-se necessário o uso de uma droga alternativa que possa ser utilizada nesta parcela da população. A trazodona pode ser uma alternativa mais segura.

A trazodona é um antidepressivo tetracíclico que possui propriedades antidepressivas, ansiolíticas e hipnóticas. É utilizada para o tratamento da depressão e seu benefício em idosos é devido à sedação sem efeitos anticolinérgicos. Apesar do uso de trazodona para tratamento de insônia estar classificada como *off-label*, este mostra-se clinicamente

efetivo, com um tempo de meia-vida relativamente curto e não causando dependência (MICROMEDEX, 2014).

Descrição da tecnologia a ser avaliada

A Trazodona representa uma classe de antidepressivos conhecida como triazolopiridinas. O mecanismo de ação não é totalmente elucidado, mas suspeita-se que ele possa estar relacionado à potencialização da atividade serotoninérgica no SNC. Estudos pré-clínicos demonstraram que a trazodona inibe de forma seletiva a recaptação de serotonina e age como um antagonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT-2A/2C. Devido a sua propriedade antagonista alpha 1-adrenérgica, a trazodona é associada à hipotensão postural.

A dose preconizada para insônia é de 50-100mg VO.

Registro na ANVISA: Reg. M.S.: Nº 1.0118.0130 (Donarem 50 e 100mg); Reg. M.S.: Nº 1.0118.0601 (Donaren retard 150mg) (ANVISA, 2014).

Apresentações no mercado: Donaren (cloridrato de trazodona) Apsen Farmacêutica S.A. comprimidos Revestidos de 50 mg (caixas com 20 e 60 comprimidos) e 100mg (caixas com 30 comprimidos); Donaren retard (cloridrato de trazodona) Apsen Farmacêutica S.A. Comprimidos de Liberação Controlada de 150mg (caixas com 10 e 20 comprimidos).

Indicações de uso aprovadas: Este medicamento é indicado no tratamento de depressão com ou sem episódios de ansiedade, na dor neurogênica (neuropatia diabética) e outros tipos de dores crônicas e no tratamento da Depressão Maior (ANVISA, 2014).

Modo de usar (ANVISA, 2014):

- *Donaren:* A dosagem deve ser iniciada em nível baixo e aumentada gradualmente, observando-se a reação clínica e qualquer evidência de intolerância. A ocorrência de sonolência pode exigir que a administração de uma concentração maior da dose diária à noite ou redução da dosagem. O cloridrato de trazodona deve ser tomado logo após uma refeição ou um pequeno lanche. O alívio sintomático pode ser observado durante a

primeira semana, com efeitos antidepressivos efetivos em geral evidentes dentro de 2 semanas. Vinte e cinco por cento que respondem bem à trazodona precisam de mais de 2 semanas (até 4 semanas) de administração do medicamento.

Dosagem Usual em Adultos: Sugere-se uma dose inicial de 50 a 150 mg/dia dividida em 2 vezes ao dia ou administrada em dose única à noite. A dose pode ser aumentada em 50 mg/dia a cada 3 ou 4 dias se necessário e tolerada. A dose máxima para pacientes ambulatoriais não excede normalmente 400mg/dia em doses divididas. Para pacientes hospitalizados (isto é, pacientes mais gravemente deprimidos) pode-se administrar até 600 mg/dia em doses divididas. Doses maiores do que 800 mg só devem ser usadas em casos muito severos.

Idosos: Iniciar com 75 mg/dia, via oral, em doses fracionadas, aumentando-se gradativamente com intervalos de 3 ou 4 dias.

Manutenção: A dosagem durante terapia de manutenção prolongada deve ser mantida no nível mais baixo de eficiência. Uma vez obtida uma resposta adequada, deve-se reduzir gradualmente a dosagem, com ajuste subsequente dependendo da reação terapêutica.

Embora não tenha havido nenhuma avaliação sistemática da eficácia da Trazodona além de 6 semanas, é recomendado em geral que o tratamento com drogas antidepressivas tenha a duração de vários meses.

- *Donaren Retard:* é apresentado na forma de comprimidos de liberação controlada de 150 mg. Deve-se tomar 1/2 (meio - 75 mg) comprimido ou 1 comprimido inteiro (150 mg) ao dia, conforme orientação médica, por via oral, em uma dose única à noite, antes de dormir.

A dose pode ser aumentada para 300 mg ao dia, ou seja, 1 comprimido de 12 em 12 horas.

Pacientes idosos: Começar com uma dose única de 100 mg ao dia, por via oral, A dose pode ser aumentada, como prescrita pelo médico, dependendo da resposta clínica. Não são ultrapassadas doses maiores que 300 mg ao dia.

Descrição das tecnologias alternativas

Dentre os medicamentos indicados para o tratamento da insônia (Sociedade Brasileira do Sono, 2003), são disponibilizados pelo SUS: diazepam, clonazepam, prometazina, e amitriptilina (BRASIL, 2014).

Diazepam

Apresentações: 5 e 10mg comprimido

O diazepam está indicado para alívio sintomático da ansiedade, tensão e outras queixas somáticas ou psicológicas associadas com a síndrome da ansiedade. Pode também ser útil como coadjuvante no tratamento da ansiedade ou agitação associada a desordens psiquiátricas.

O diazepam é útil no alívio do espasmo muscular reflexo devido a traumas locais (lesão, inflamação). Pode ser igualmente usado no tratamento da espasticidade devido a lesão dos interneurônios espinhais e supra espinhais, tal como ocorre na paralisia cerebral e paraplegia, assim como na atetose e na síndrome rígida.

Os benzodiazepínicos são indicados apenas para desordens intensas, desabilitantes ou para dores extremas.

Clonazepam

Apresentações: Solução Oral 2,5mg/mL, comprimidos via oral de 0,5 e 2 mg e comprimidos para uso sub-lingual de 0,25 mg.

O clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns aos benzodiazepínicos, que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. Assim como acontece com outros benzodiazepínicos, acredita-se que esses efeitos podem ser mediados principalmente pela inibição pós-sináptica mediada pelo GABA, embora os dados em animais tenham mostrado adicionalmente um efeito de clonazepam sobre a serotonina.

O clonazepam é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral de clonazepam comprimidos. As concentrações plasmáticas máximas de clonazepam são alcançadas dentro de 1–4 horas. A meia-vida de absorção é de, aproximadamente, 25 minutos. A biodisponibilidade absoluta é 90%. Os comprimidos de clonazepam são bioequivalentes à solução oral com relação à extensão de absorção do clonazepam, enquanto a taxa de absorção é ligeiramente mais lenta para os comprimidos.

Prometazina

Apresentações: 25mg comprimido revestido

A prometazina é um anti-histamínico de uso sistêmico que age em nível do sistema respiratório, do sistema nervoso e da pele. A prometazina é um derivado fenotiazínico de cadeia lateral alifática, que possui atividade anti-histamínica, sedativa, antiemética e efeito anticolinérgico. A ação geralmente dura de quatro a seis horas.

Como um anti-histamínico, ele age por antagonismo competitivo, mas não bloqueia a liberação de histamina.

A prometazina se caracteriza por apresentar:

- Efeito sedativo acentuado de origem histaminérgica e adrenolítica central, nas doses habituais;

- Efeito anticolinérgico que explica o aparecimento dos efeitos indesejáveis periféricos;

A biodisponibilidade da prometazina está compreendida entre 13% e 49%. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 1h 30 min. a 3 horas. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (entre 75% e 80%); sua meia-vida plasmática está compreendida entre 10 e 15 horas após administração oral. A prometazina atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentária. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, ocorre risco de acúmulo dos anti-histamínicos.

Amitriptilina

Apresentações: 25mg e 75mg comprimido revestido

A amitriptilina inibe o mecanismo de bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotoninérgicos. Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar o efeito sedativo desta classe de medicamentos, tais como: antagonismo dos receptores histaminérgicos tipo 1 (H1), atividade anticolinérgica ou possível influência nos α -adrenoceptores. O efeito sedativo pode ou não sofrer tolerância com a continuação do uso. O efeito sedativo pode ocorrer em doses muito menores do que as doses necessárias para o efeito antidepressivo ótimo. Desse modo, tem sido prática comum entre alguns especialistas, a prescrição de doses subterapêuticas, com relação à depressão, para tratar o distúrbio do sono (Sociedade Brasileira do Sono, 2003).

A amitriptilina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas atingem ápice dentro de 6 horas após a dose oral. A amitriptilina é excretada na urina, principalmente sob a forma de seus metabólitos, livres ou em forma conjugada. A amitriptilina e a nortriptilina são amplamente distribuídas por todo o corpo e são extensivamente ligadas às proteínas do plasma e teciduais. A variação da meia-vida de eliminação da amitriptilina foi estimada em cerca de 9 a 25 horas, que pode ser consideravelmente estendida em caso de sobredosagem.

Bases de Dados e Estratégias de Busca utilizadas para coleta da informação

A busca pelas melhores evidências foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Biblioteca Cochrane Library/BVS, Cochrane Library/Willey, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), Medline via PubMed e LILACS. Foram revisadas as referências dos artigos, a fim de incluir mais artigos sobre o tema. Foram incluídos somente artigos escritos na língua portuguesa, espanhola e inglesa.

Estratégia de Busca no Pubmed:

((*"Sleep Initiation and Maintenance Disorders/drug therapy"*[Mesh] OR *"Sleep Initiation and Maintenance Disorders/epidemiology"*[Mesh] OR *"Sleep Initiation and Maintenance Disorders/prevention and control"*[Mesh] OR *"Sleep Initiation and Maintenance*

Disorders/therapy"[Mesh]) OR (insomnia treatment)) AND
(("Trazodone/administration and dosage"[Mesh] OR "Trazodone/adverse effects"[Mesh]
OR "Trazodone/contraindications"[Mesh] OR "Trazodone/pharmacology"[Mesh] OR
"Trazodone/physiology"[Mesh] OR "Trazodone/standards"[Mesh] OR
"Trazodone/therapeutic use"[Mesh]) OR (trazodone)) AND (Elderly) OR (Elderly[MeSH
Terms]))

Estratégia de Busca no Cochrane e Lilacs: (trazodone)

Critérios de seleção e exclusão de artigos

Como critérios de inclusão, foram selecionados quaisquer estudos que avaliaram o efeito da trazodona em idosos com insônia primária, independente da dose utilizada, do comparador (ativo ou placebo), período de seguimento ou tipo de estudo. As revisões narrativas foram mantidas, a fim de realizar a busca manual de referências relevantes não identificadas pela estratégia de busca.

Foram excluídos estudos que avaliaram o uso de trazodona em pacientes com comorbidades (depressão, Alzheimer), estudos que foram realizados em adultos, ou que incluíram idosos, mas não efetuaram análises separadas por faixa etária.

Vinte e nove artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Destes, conseguiu-se acesso a 24. Um artigo buscado das referências foi incluído para a leitura na íntegra. Destes artigos lidos integralmente, nenhum foi incluído para análise e extração dos resultados. O fluxo de seleção dos artigos (Figura 1) resume as etapas de avaliação da elegibilidade.

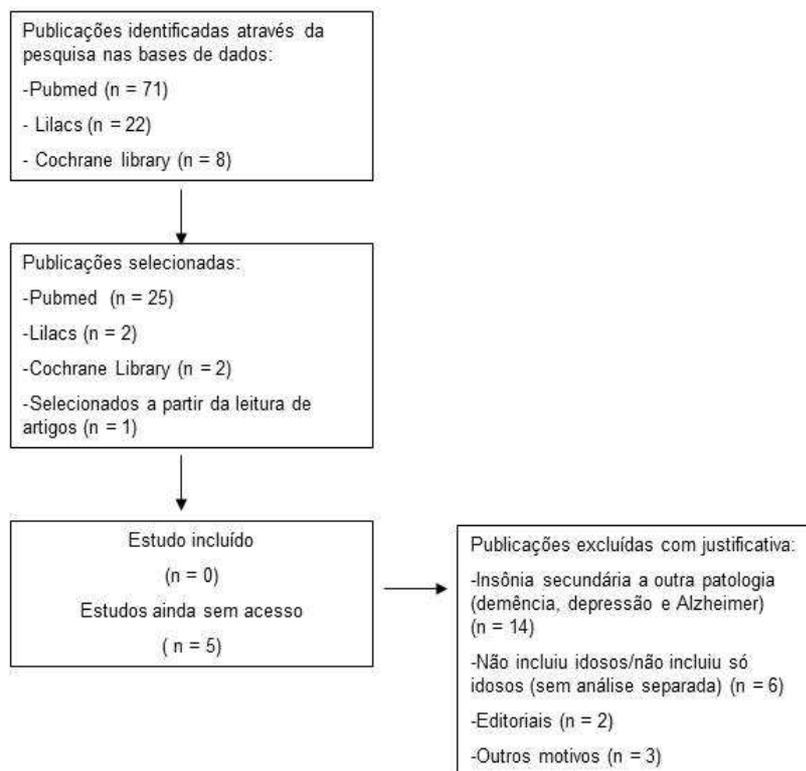


Figura 1: Fluxograma de Busca

Avaliação da qualidade das informações e Resultados dos estudos excluídos

Tendo em vista a não inclusão de quaisquer artigos no presente estudo, não foi adotado nenhum instrumento de avaliação da qualidade das informações. A seguir, são descritos os motivos pelos quais os estudos encontrados não preencheram os critérios de inclusão adotados.

Os estudos encontrados eram na sua maioria ensaios clínicos não randomizados. Grande parte avaliou o efeito da trazodona sobre o sono em pacientes adultos, usualmente com depressão ou outra comorbidade.

Montgomery e col (1983) estudaram o efeito da trazodona sobre a qualidade e a quantidade de sono de indivíduos saudáveis de 50 a 70 anos. Entretanto, tratou-se de um estudo experimental de baixa qualidade, com uma amostra de apenas 9 voluntários e que não analisou os idosos em separado, inviabilizando a inclusão deste estudo na presente revisão.

Foram encontradas 7 revisões, obtendo-se acesso ao texto completo de 6 delas. Uma delas, conduzida por Bain (2006), buscou revisar especificamente o tratamento da insônia crônica em idosos. Entretanto, incluiu em sua revisão apenas estudos primários em adultos, na grande maioria com depressão associada. O estudo conclui que não há evidências para indicar o uso de trazodona em idosos. Todavia, no presente parecer técnico científico, a revisão foi excluída por não ter incluído estudos primários com os critérios de inclusão estipulados.

Outra revisão (MCCALL, 2004), também acerca do uso de hipnóticos em idosos, foi excluída por ser do tipo narrativa e incluir estudos primários sem critérios de inclusão (Tratavam-se de estudos em adultos em geral, não apenas idosos, para insônia secundária a outras comorbidades) para a revisão proposta no presente estudo.

Na revisão sistemática conduzida por Benca (2005), buscou-se avaliar a totalidade de tratamentos para a insônia de uma forma geral. A trazodona é pouco citada no artigo, e os resultados são apresentados apenas em forma de texto, não havendo análises sobre a eficácia e segurança especificamente do medicamento.

Mendelson (2005) desenvolveu uma revisão sistemática específica sobre as evidências disponíveis acerca da eficácia e segurança da trazodona em insônia. O estudo não foi incluído no presente PTC por avaliar adultos, sem conduzir uma avaliação específica em idosos. Sua conclusão indica que não há evidências que comprovem a eficácia do medicamento para a indicação proposta.

Os dois estudos encontrados através da estratégia de busca na biblioteca Cochrane tratavam-se de revisões que incluíram pacientes idosos (MCCLEERY *et al*, 2014; MARTINON-TORRES *et al*, 2004) . Porém, uma delas avaliou o efeito da trazodona sobre a agitação relacionada à demência, concluindo que não havia evidências

suficientes para recomendar o uso do fármaco; a outra avaliou as farmacoterapias disponíveis para o tratamento de distúrbios do sono especificamente em pacientes com Alzheimer; ambas fugindo do escopo do presente PTC.

Os artigos aos quais não tivemos acesso, tratavam-se de 4 estudos primários e uma revisão sistemática. Dois deles (SHEEHAN, et al 2009; WARNER, et al, 2001), aos quais pudemos acessar os resumos, aparentemente avaliaram pacientes com depressão/síndrome do stress pós-traumático e insônia secundária: potencialmente seriam excluídos; dois outros artigos (SCHWARTZ et al, 2004; ZAVESCICKA et al, 2008), também com acesso aos resumos, eram ECRs que avaliaram trazodona em insônia primária, mas não citam a faixa etária dos indivíduos incluídos. A revisão sistemática a qual não obtivemos acesso na íntegra (JAMES e MENDELSON, 2004), buscou avaliar o uso da trazodona como hipnótico. A partir do resumo, sabe-se que o estudo demonstra não haver evidências que suportem o uso,; potencialmente seria incluído no presente estudo, apesar de não avaliar o uso especificamente em idosos.

Recomendações finais

Tendo em vista a falta de evidências que comprovem a eficácia e segurança da trazodona para tratamento de insônia primária em idosos, não é possível recomendar a inclusão desta tecnologia no SUS.

Faz-se necessária a realização de estudos primários, preferencialmente Ensaios Clínicos Randomizados que estudem a eficácia e a segurança do uso de trazodona em idosos para o tratamento de insônia primária.

Como o presente estudo trata-se de um PTC, caracterizando-se por ser um documento rápido e menos abrangente que uma revisão sistemática, contando com uma busca menos estruturada na literatura, pode ter deixado de incluir estudos existentes apenas na literatura cinza.

Diante do exposto e discutido, e levando-se em consideração a opinião de especialistas, a experiência de uso e o perfil de segurança, a recomendação do uso da trazodona no tratamento da insônia em idosos é fraca a favor da tecnologia.

Referências Bibliográficas

ALVARENGA, J.M.; LOYOLA FILHO, A.I; FIRMO, J.O.; LIMA-COSTA, M.F.; UCHOA, E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). **Revista Brasileira de Psiquiatria** [online], v.30, n.1, 2008.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2012 BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.60, n.4, p. 616-31, 2012.

ANNSEAU, M.; PITCHOT, W.; HANSENNE, M.; GONZALEZ MORENO, A. Psychotic reactions to zolpidem. **Lancet**, v.339, n.8769, p.809, 1992.

ANVISA. Bula de medicamento. Trazodona. Acesso em 10/08/14. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#

ANVISA. Bula de medicamento. Amitriptilina. Acesso em: 03/01/2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7539582014&pIdAnexo=2203540

ANVISA. Bula de medicamento. Clonazepam. Acesso em: 03/01/2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#

ANVISA. Bula de medicamento. Diazepam. Acesso em: 03/01/2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6067502014&pIdAnexo=2137349

ANVISA. Bula de medicamento. Prometazina. Acesso em: 03/01/2015. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2477522014&pIdAnexo=2007659

BAIN, K.T. Management of chronic insomnia in elderly persons. **The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v.4, n.2, p. 168-92, 2006.

BENCA, R.M. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review. **Psychiatric Services (Washington DC)**, v.56, n.3, p. 332-43, 2005.

BRASIL. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Acesso em: 03/01/2015. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/29/RENAME-FINAL-VERSAO--14-10-2013.pdf>

BRUNONI, A.R.; NUNES, M.A.; FIGUEIREDO, R.; BARRETO; S.M.; FONSECA, M.J.M.; LOTUFO, P.A.; BENSENOR; I.M. Patterns of benzodiazepine and antidepressant use among middle-aged adults. The Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **Journal of Affective Disorders**, v.151, p.71-77, 2013.

GEIB, L.T.C.; NETO, A.C.; WAINBERG, R.; NUNES, M.L. Sono e envelhecimento. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v.25, n.3, 2003.

JAMES, S.P.; MENDELSON, W.B. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v.65, n.6, p.752-755, 2004.

HAM, A.C.; SWART, K.M.; ENNEMAN, A.W.; VAN DIJK, S.C.; OLIAI ARAGHI, S. VAN WIJNQAARDEN, J.P.; VAN DER ZWALUW, N.L.; BROUWER-BROLSMA, E.M.; DHONUKSHE-RUTTEN, R.A.; VAN SCHOOR, N.M.; VAN DER CAMMEN, T.J.; LIPS, P.; DE GROOT, L.C.; UITTERLINDEN, A.G.; WITKAMP, R.F.; STRICKER, B.H.; VAN DER VELDE, N. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: the B-PROOF study. **Drugs and Aging**, v.31, n.12, p.917-927, 2014.

LAI, L.L.; TAN, M.H.; LAI, Y.C. Prevalence and factors associated with off-label antidepressant prescriptions for insomnia. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, v.3, p.27-36.

MARTINON-TORRES, G.; FIORAVANTI, M.; GRIMLEY, E.J. Trazodone for agitation in dementia. **Cochrane Database Systematic Review**, v.18, n.4, 2004.

MCCALL, W.V. Sleep in the Elderly: Burden, Diagnosis, and Treatment. **Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry**, v.6, n.1, p. 9-20, 2004.

MCCLEERY, J.; COHEN, D.A.; SHARPLEY, A.L. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. **Cochrane Database Systematic Review**, v.21, n.3, 2014.

MENDELSON, W.B. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v.66, n.4, p. 469-76, 2005.

MONTGOMERY, I.; OSWALD, I.; MORGAN, K.; ADAM, K. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.16, n.2, p.139-44, 1983.

OHAYON, M.M.; CARSKADON, M.A.; GUILLEMINAULT, C.; VITIELLO, M.V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. **Sleep**, v. 27, p. 1255-1273, 2004.

NICE, Delirium: Diagnosis, prevention and management. **NICE clinical guideline 103** Disponível em: guidance.nice.org.uk/cg103.

SOCIEDADE BRASILEIRA DO SONO, **I Consenso Brasileiro de Insônia**, 2003.

SCHWARTZ, T.; NIHALANI, N.; VIRK, S.; JINDAL, S., COSTELLO, A.; MULDOON, R.; AZHAR, N.; HUSSEIN, J.; TIRMAZI, S.. "A comparison of the effectiveness of two hypnotic agents for the treatment of insomnia". **The International Journal of Psychiatric Nursing Research**, v.10, n.1, p.1146-1150, 2004.

SCHWARTZ, T.L., GORADIA, V. Managing insomnia: an overview of insomnia and pharmacologic treatment strategies in use and on the horizon. **Drugs in Context**, v.4, 2013.

SHEEHAN, D.V.; ROZOVA, A.; GOSSEN, E.R.; GILBERTINI, M. The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia, and suicidality in major depressive disorder. **Psychopharmacol Bulletin**, v.42, n.4, p.5-22, 2009.

SPANEMBERG, L.; NOGUEIRA, E.L.; SILVA, C.T.B.; DARGEL, A.A.; MENEZES, F.S.; NETO, A.C. High Prevalence and prescription of benzodiazepines for elderly: data from psychiatric consultation to patients from an emergency room of a general hospital. **General Hospital Psychiatry**, v.33, p.45-50, 2011.

STERNICZUK, R.; RUSAK, B.; ROCKWOOD, K. Sleep disturbance in older ICU patients. **Clinical Interventions in Aging**, v.23, n.9, p. 969-977, 2014.

VITIELLO, M.V. Sleep disorders and aging: understanding the causes. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v.52, n.4, p.189–191, 1997.

WARNER, M.D.; DORN, M.R.; PEABODY, C.A. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares. **Pharmacopsychiatry**, v.34, n.4, p.128-131, 2001.

ZAVESICKA, L.; BRUNOVSKY, M.; HORACEK, J.; MATOUSEK, M.; SOS, P.; KRAJKA, V. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. **Neuro Endocrinology Letters**, v.29, n.6, p.895-901, 2008.