

Data: 21/06/2013

NT 102/2013

Solicitante: Dr Alyrio Ramos

Desembargador da 8ª Câm. Cível - TJMG

Nº do processo: 1.0433.13.014383-0/001

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Trazodona e Cloridrato de Memantina no tratamento de Demência Vascolar com sintomas neuropsiquiátricos

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1. SOLICITAÇÃO:	2
1.2. RECOMENDAÇÃO:	2
2.1 PERGUNTA ESTRUTURADA	3
2.2 CONTEXTUALIZAÇÃO	3
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA	5
3.1 Memantina	5
3.2. Trazodona.....	6
4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA	7
5. CONCLUSÃO	8
6. REFERÊNCIAS.....	9

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. SOLICITAÇÃO:

“Senhores,

Encaminho, anexas, cópias de documentação relativos ao paciente com diagnóstico de Demência do tipo Vascular (CID F 01.2) e Insônia de Manutenção (CID 6.47.0), e que reivindica o fornecimento dos medicamentos MEMANTINA 10 mg (ALOIS 10 mg) e TRAZODONA 50 mg (DONAREN 50 MG).

Solicito parecer sobre a adequação do fármaco, seu preço, existência ou não de medicamento e/ou tratamento alternativos fornecidos pelo SUS, prazo para utilização e demais observações julgadas necessárias.

Enfatizo a urgência necessária.

Cordialmente,
Alyrio Ramos
Desembargador da 8ª Câm. Cível - TJMG”

1.2. RECOMENDAÇÃO:

O tratamento da Demência Vascular é prolongado, visa a estabilização da doença, retardando ou mesmo interrompendo o declínio cognitivo, mantendo a independência para atividades de vida diária e melhorando a qualidade de vida do idoso e de seus cuidadores. Atualmente a doença não tem cura. Qualquer abordagem terapêutica deve passar obrigatoriamente pelo controle dos fatores de risco cardiovascular, como hipertensão e diabetes. A análise da literatura demonstra eficácia discreta da memantina e não há estudos sobre sua eficácia a longo prazo nem na Doença de Alzheimer nem na Demência Vascular. A memantina não é liberada pela ANVISA ou pelo Food and Drugs Administration (FDA) para o tratamento de Demência Vascular.

A abordagem dos sintomas neuropsiquiátricos associados à demência, onde se inclui a agitação, confusão mental e insônia, deve ser inicialmente a identificação e tratamento de possíveis causas clínicas, como quadros infecciosos, dolorosos ou transtorno metabólicos. Recomenda-se que o tratamento seja inicialmente não farmacológico, com abordagem comportamental e ambiental e terapias alternativas. Não existe comprovação na literatura científica da eficácia de praticamente nenhum psicofármaco no tratamento específico de sintomas neuropsiquiátricos da demência. A maioria dos psicofármacos está contra-indicada para o idoso com demência por apresentar mais riscos e danos que benefício. Assim sendo, na opinião de especialistas, o Cloridrato de Trazodona resta como uma das poucas opções terapêuticas para o tratamento de sintomas comportamentais da demência tais

como agressividade, ansiedade e agitação, melhorando o padrão do sono. Não existe no SUS outro medicamento que possa substituir o Trazodona com segurança. Apesar de não ser liberado pela ANVISA como sedativo e hipnótico, seu uso na demência se justifica pois, com frequência, os sintomas comportamentais estão associados a um quadro depressivo atípico que, por suas limitações cognitivas, o doente não consegue expressar com clareza.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA ESTRUTURADA

Intervenção: Memantina e Trazodona

População: Idoso Frágil com demência vascular e sintomas neuropsiquiátricos

Comparação: Tratamento com medicamentos disponibilizados pelo SUS

Desfecho: Indicação clínica e eficácia terapêutica

2.2 CONTEXTUALIZAÇÃO

Demência é um transtorno psíquico de origem orgânica, caracterizada pelo déficit progressivo de memória, com comprometimento de no mínimo mais um domínio cognitivo, como, por exemplo, afasia (incapacidade de verbalizar), apraxia (incapacidade de executar tarefas) ou agnosia (incapacidade de reconhecer objetos). Isto significa um declínio geral no funcionamento psíquico, ocupacional e social do doente, com drásticas interferências nas suas atividades diárias, comprometimento variável nos seus relacionamentos interpessoais e no seu grau de independência. Geralmente está associada a uma sobrecarga física e emocional de seus cuidadores que, em países em desenvolvimento como o Brasil, geralmente são os próprios familiares.

A Demência Vascular (DV) é uma síndrome heterogênea onde a causa aparente é uma doença cerebrovascular e a manifestação última é a demência.. A DV é a mais prevalente entre as demências secundárias, sobretudo na população senil, ocupando o segundo lugar entre os quadros demenciais, depois da Doença de Alzheimer. Para se confirmar o diagnóstico de DV é necessária a presença de sinais e sintomas neurológicos, evidencia laboratorial ou neuroimagem indicativa de Doença Cerebral Vascular (p/ex, infartos múltiplos atingindo o córtex e a substância branca subcortical, pequenas hemorragias cerebrais) associado ao transtorno mental.

Existe uma freqüente confusão entre a Doença de Alzheimer e a Demência Vascular. Ambas estão freqüentemente associadas assim como têm alguns fatores de risco e patogênese semelhantes, A combinação das duas é mais comum que sua existência isolada e por vezes é difícil se identificar a etiologia primaria de um quadro demencial.

O curso da DV não é previsível e não existe um medicamento que possibilite a reversão dos danos cerebrais. **O objetivo do tratamento** é retardar o declínio cognitivo. Dentro desta perspectiva, pacientes com déficit cognitivo secundário a patologia cerebrovascular devem ter obrigatoriamente uma abordagem dos fatores de risco vascular, principalmente diabetes e

hipertensão arterial. Os inibidores da colinesterase são os medicamentos de primeira linha para o tratamento específico da demência. Dentre estes, a Donepezila, a Rivastigmina e a Galantamina estão incluídos na lista de medicamentos especiais de Alto Custo do Ministério da Saúde e são disponibilizados pelas Secretarias Estaduais de Saúde mediante protocolo específico exclusivamente para a Doença de Alzheimer.

A **memantina** é um agente neuroprotetor que pode agir seja protegendo as células nervosas contra danos futuros, seja restabelecendo a função dos neurônios, resultando em uma possível melhora clínica. Pesquisas científicas relacionadas à eficácia da memantina na DV são limitadas e pouco conclusivas. Mas, mesmo considerando que não existe eficácia comprovada do uso da memantina, muitos médicos indicam seu uso em pacientes com DV simplesmente pela falta de outra possibilidade terapêutica.

Sintomas psiquiátricos são comuns na demência e muitas vezes são mais graves que a síndrome amnésica em si, trazendo enorme desconforto para os cuidadores e riscos ao paciente. Estes sintomas incluem agressividade, agitação, delírios, alucinações, errância. Depressão e distúrbios de sono como a insônia também são freqüentes nas demências.

Confusão mental, agitação e agressividade em uma pessoa com demência podem ter causas variadas. Podem ser desencadeados por incompreensão do ambiente, em função do comprometimento cognitivo, desentendimentos com os cuidadores causados por interação inadequada, por dor ou desconforto físico ou emocional em paciente incapaz de se expressar de outra forma. Muito frequentemente são desencadeados ou agravados por doença clínica como infecções, transtornos de hábito intestinal, quadro dolorosos, descompensação metabólica. Portanto, doenças e sintomas clínicos concomitantes devem ser obrigatoriamente considerados e tratados sempre que distúrbios comportamentais agudos surgem no contexto de um quadro demencial. Existem evidências crescentes de que medidas não farmacológicas são eficazes na redução da agitação, podendo ser empregadas diversas técnicas e estratégias, como a identificação de eventos estressantes para o idoso, definição de necessidades não satisfeitas que podem ser antecipadas e aliviadas, evitar gatilhos ambientais como uma súbita mudança de ambiente. Atividades físicas direcionadas, terapia ocupacional e outras abordagens terapêuticas alternativas também são recomendadas.

Apenas depois de descartado causas clínicas e ambientais ou quando desencadeado por algum outro sintoma psiquiátrico, como depressão do humor, delírios ou alucinações é que está indicado o **tratamento com psicofármacos**. O tratamento com psicofármacos para o idoso com demência é de manejo difícil, sempre com resultados parciais, associado a uma série de riscos e efeitos colaterais indesejáveis, devendo ser indicado com muita cautela, com monitoramento próximo e uso das menores doses eficazes. Estudos sobre a eficácia e segurança dos psicofármacos no tratamento de sintomas psiquiátricos da demência são, de forma geral, contraditórios e inconclusivos. É consenso que o uso de antidepressivos tricíclicos como a Amitriptilina, Nortriptilina e Clomipramina, disponíveis no SUS e de antipsicóticos tradicionais, como a Clorpromazina e Haloperidol, também disponíveis no SUS, por trazer mais riscos que benefícios ao idoso, não estão indicados. Não existem tampouco evidências de benefícios do uso de anticonvulsivantes disponíveis no SUS, como Valproato ou Carbamazepina em sintomas psiquiátricos da demência. Efeitos colaterais de benzodazepínicos

incluem piora da marcha com risco de quedas, piora da cognição, agitação paradoxal com piora da confusão mental e agitação. Assim sendo, os benzodiazepínicos, principalmente os de meia-vida longa (ação mais prolongada) como o Diazepan e o Clonazepan que estão disponíveis no SUS, não são recomendados para o tratamento da insônia e agitação em pacientes com demência.

As drogas que apresentam melhor relação risco/benefício para o tratamento de sintomas neuropsiquiátricos da demência são os antipsicóticos atípicos, como a Quetiapina e a Risperidona e os antidepressivos inibidores da serotonina. A escolha terapêutica recai sobre os antipsicóticos atípicos quando existem sintomas psicóticos proeminentes, como delírios e alucinações.

Alguns estudos correlacionam o comportamento agressivo, a agitação e confusão mental com déficit de serotonina em alguns tipos de demência. Assim, os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e o **Cloridrato de Trazodone** têm sido estudados para o tratamento destes sintomas. Os agentes antidepressivos são mais seguros e bem tolerados que os demais psicofármacos, mas foram encontradas poucas evidências de eficácia no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos das demências. Apesar destes resultados inconclusivos, a experiência clínica de alguns autores revela que os ISRS, em particular o Citalopran (não disponível no SUS), são úteis e relativamente seguros no tratamento da agitação e paranóia, uma vez que estes muitas vezes são acionados por um transtorno de humor que é pouco identificado. Revela-se também que a Trazodona é frequentemente útil na redução da ansiedade e comportamento agressivo, em particular no período da noite, melhorando o padrão do sono.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

3.1 MEMANTINA

MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA: Ebix* **Princípio**

Ativo: Cloridrato de Memantina **Similares:**

Zider* ,Clomenac* , Heimer* , Alois*

Medicamentos Genéricos: Cloridrato de Memantina

Apresentação: .Comprimidos de 10mg

Posologia usual : 20mg/dia

Preço: O preço máximo ao consumidor definido pela ANVISA para o medicamento de referencia (Ebix*) é de R\$ 463,58 a caixa com 56 comprimidos de 10mg. Contudo, de acordo com o site

<http://www.consultamedicamentos.com.br>, o custo mensal do tratamento na posologia de 10mg/2x/dia, considerando os similares e genéricos, varia entre R\$ 91,66 e R \$ 140,25.

Este medicamento é fornecido pelo SUS: Não

INDICAÇÃO DE BULA

Tratamento de Doença de Alzheimer moderada a grave

MECANISMO DE AÇÃO

O Cloridrato de memantina é uma substância que age como um modulador da ação excitatória produzida, entre outros, por um neurotransmissor denominado ácido glutâmico. Este mecanismo de ação permite que este medicamento exerça função protetora das células nervosas contra danos neurológicos provocados por variados mecanismos, dentre eles a isquemia (falta de circulação sanguínea) ou hipóxia (falta de oxigênio). Em ensaios clínicos, a memantina apresentou modesta superioridade clínica em relação ao placebo. Dados indicam um benefício em seis meses sobre a cognição, atividade de vida diária e comportamento.

APROVAÇÃO PELA ANVISA

A Memantina é aprovada tanto pela ANVISA quanto pelo FDA para tratamento da Doença de Alzheimer moderada a grave. Seu uso para a Demência Vasculare não é autorizado nem pela ANVISA nem pelo FDA.

3.2. TRAZODONA

Medicamento de Referência: Donaren®

Princípio Ativo: Cloridrato de Trazodona

Similares e genéricos : Não existem (patente exclusiva no Brasil da ApSen Farmacêutica SA)

Apresentação: Comprimidos de 50mg, 100mg e 150mg

Posologia usual : 50 a 150mg/dia

Este medicamento é fornecido pelo SUS: Não

Preço : Preço máximo ao Consumidor estabelecido pela ANVISA para caixa com 60 comprimidos de 50mg é de R\$ 63,46. De acordo com o site <http://www.consultamedicamentos.com.br> o preço médio em Minas Gerais da caixa com 60 comprimidos de 50mg de Trazodona é de R\$ 58,97.

INDICAÇÃO DE BULA

Depressão mental com ou sem episódios de ansiedade. Dor neurogênica (neuropatia diabética) e outros tipos de dores crônicas. Tratamento da Depressão Maior.

MECANISMO DE AÇÃO

O Cloridrato de Trazodona é um antidepressivo derivado da triazolopiridina que difere quimicamente dos demais antidepressivos disponíveis. Sua ação terapêutica está relacionada com a inibição da recaptação da serotonina e antagonismo dos receptores serotoninérgicos, sendo também um fraco bloqueador histamínico.

APROVAÇÃO PELA ANVISA

O Trazodone é liberado pela ANVISA e pelo FDA para tratamento da depressão. Não é autorizado nem pela ANVISA nem pelo FDA como sedativo/hipnótico

4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA

A literatura científica indica que a memantina, apesar de segura e bem tolerada, tem um benefício pequeno no tratamento da Doença de Alzheimer, de significado clínico incerto e relação custo benefício indeterminado. Estudos do uso da memantina no tratamento da Demência Vascular são ainda mais inconclusivos, não existindo evidência científica que comprove sua eficácia nesta doença.

O Cloridrato de Memantina já foi analisado pela Comissão Nacional de Tecnologia em Saúde (CONITEC/SUS) que deliberou por não incorporar esta tecnologia no âmbito do SUS nos seguintes termos: "A memantina mostrou ser

segura nos estudos clínicos avaliados e houve superioridade da memantina em relação ao placebo para as fases moderadas a grave da Doença de Alzheimer. Entretanto, a relevância clínica destes achados e sua segurança longo prazo foram consideradas insuficientes para justificar uma decisão favorável. Não foram localizados estudos capazes de demonstrar a efetividade da memantina para o tratamento da Doença de Alzheimer”

Transtornos de comportamento como agitação e agressividade são comuns em pessoas com demências, assim como distúrbios do sono. O primeiro passo no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos da demência é exclusão de causas clínicas como infecções, dores ou transtornos metabólicos associados. São crescentes as evidências científicas que comprovam a eficácia de tratamentos não-farmacológicos nestes transtornos, tais como abordagem comportamental, ações no ambiente físico e emocional do idoso, atividades físicas e ocupacionais direcionadas. O tratamento farmacológico só está indicado quando a alteração de comportamento tem como causa um outro distúrbio mental como alucinações, delírios ou depressão do humor. De maneira geral, os estudos acerca do uso de psicofármacos em idosos com demência são inconclusivos. A maioria dos psicofármacos estão contraindicados por apresentar mais riscos e danos que benefícios ao idoso, Os resultados são quase sempre parciais. Dentro deste contexto, apesar de não contar com evidências científicas consistentes, de acordo com a opinião de especialistas, o Citalopran e o Trazodone estão entre os medicamentos melhores indicados nestes casos, apresentando melhor relação risco/benefício. Não existe disponível no SUS medicamento que possa substituí-los com segurança.

5. CONCLUSÃO

- **Memantina:** não existe comprovação científica da eficácia da Memantina no **tratamento da Demência Vasculare**. Este medicamento não é liberado pela ANVISA ou pelo FDA para o tratamento de Demência Vasculare
- **A abordagem dos sintomas neuropsiquiátricos** associados a um quadro de demência deve passar obrigatoriamente pelo identificação e controle de sintomas clínicos associados bem como a abordagens não farmacológicas;
- Não existe comprovação científica da segurança e eficácia de praticamente nenhum psicofármaco tratamento específico de sintomas comportamentais de demência em idoso
- **Trazodone:** , de acordo com a opinião de especialistas é uma das drogas mais seguras e de melhor eficácia no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos da demência, com possível melhora no padrão do sono;
- Pela falta de outra tecnologia disponível, seja no SUS, seja na medicina de forma geral, e considerando o fato do paciente já encontra-se em uso prévio da Trazodone com bom controle dos sintomas, recomenda-se a continuidade de seu uso.

6. REFERÊNCIAS

1. http://portal.saude.gov.br/porta/pdf/pcdt_alzheimer.pdf
2. www.anvisa.gov.br
3. PortariaSA /MS nº491: “Doença de Alzheimer: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas”; 23/09/2010
4. Organização Mundial de Saúde: “Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10” ; 1993
5. Engelhardt, E & cols: “Demência Vascular: Critérios diagnósticos e exames complementares”; Dement Neuropsychology, jun2011; supl 01: 49-77
6. H, Michael & Birnbaum, RJ: “Serotonin modulator: Pharmacology, administration and side effects”. Disponível em: www.uptodate.com ; Literature Review; maio/2013
7. Wright, Clinton b: “Treatment and Prevention of Vascular Dementia
8. Press, Daniel & Alexander, M : “ Treatment of behavioral symptoms related to dementia” ”,
9. Press, D & Alexander, M: “Treatment of Demencia” ; disponível em www.uptodate.com ; Literature Review; apr/2013

7. INFORMAÇÕES ANEXADAS:



RELATÓRIO MÉDICO

TRATA-SE DE B.P.J., PORTADOR DE DEMÊNCIA DO TIPO VASCULAR E INSÔNIA DE MANUTENÇÃO, IDOSO FRÁGIL, NÃO PODE USAR MUITOS MEDICAMENTOS DEVIDO EFEITOS COLATERAIS COMUNS À FAIXA ETÁRIA E PATOLOGIAS. ATUALMENTE COM BOM CONTROLE COM USO DE MEMANTINA E TRAZODONA, MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO. SEM TAIS MEDICAÇÕES O PACIENTE SE TORNA CONFUSO, AGITADO E COM INSÔNIA PERSISTENTE.

CID: F.OI

MONTES CLAROS, 22 DE MARÇO DE 2013



DR MÁRIO ANDRÉ SOUZA MATOS
NEUROLOGIA CLÍNICA CRMMG:
42942