Nota Técnica 265667

Data de conclusão: 25/09/2024 12:51:03

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Prata/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 Bento Gonçalves

Tecnologia 265667-A

CID: E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes mellitus insulino-dependente.

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: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: Empagliflozina e Linagliptina 25/5mg. Tomar 1 comprimido por via oral, uma vez ao dia.

Uso contínuo? -

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: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular (14).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento pleiteado no processo é uma associação de empagliflozina e linagliptina. A empagliflozina tem seu mecanismo de ação a nível renal, inibindo a função do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), promovendo aumento da eliminação de sódio e glicose através da urina. Isso promove, em última análise, diminuição dos níveis séricos de glicose. Possui ainda efeito diurético, com redução da pressão arterial e perda de peso (2,5,8). O grau de redução da HbA1c para esta classe farmacológica é de aproximadamente 1%, com eficácia semelhante entre os três representantes desta classe disponíveis no Brasil (empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina), seja em pacientes usando somente metformina ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos, inclusive insulina (2,8,9).
A linagliptina é um fármaco pertencente à classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Esta enzima é a responsável pela quebra das incretinas endógenas (GLP-1 e GIP), que são hormônios liberados pelo intestino ao longo do dia e seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a liberação de insulina pelas células ?-pancreáticas, entre outras ações que vão resultar em diminuição da glicose plasmática (9).
Alguns estudos avaliaram o efeito da associação de empaglifozina e linagliptina no tratamento do DM2. Revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia e segurança da associação de empaglifozina e linagliptina em comparação com a monoterapia (10). Foram incluídos 6 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e 2.857 pacientes adultos com DM2. A combinação de empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg levou a reduções significativamente maiores na HbA1c em comparação com qualquer um dos medicamentos isoladamente (empagliflozina ou linagliptina), ao longo de 24 semanas (diferença média ponderada [DMP] ?0,72%; IC95% ?1,04 a ?0,40 e glicose plasmática em jejum DMP ?1,60 mmol/L; IC95% ?2,21 a ?1,00). Resultados semelhantes foram observados quando a empagliflozina 25 mg + linagliptina 5 mg foi comparada com linagliptina 5 mg em monoterapia ou com empagliflozina 10 ou 25 mg em monoterapia. Pacientes com DM2 tratados com a combinação de drogas tiveram probabilidade acima de 3 vezes em atingir níveis de HbA1c inferiores a 7% do que aqueles em qualquer monoterapia.
ECR avaliou a eficácia da adição de linagliptina versus placebo como complemento da terapia com empagliflozina e metformina (11). Neste estudo, pacientes com controle glicêmico inadequado, apesar do uso de metformina em dose estável, receberam empagliflozina 10 mg (estudo 1) ou 25 mg (estudo 2) como terapia adjuvante por 16 semanas. Posteriormente, aqueles com HbA1c ?7,0 e ?10,5% (n=482) foram randomizados para tratamento duplo-cego, com duração de 24 semanas com linagliptina 5 mg ou placebo. Todos os pacientes continuaram o tratamento com metformina e empagliflozina 10 mg (estudo 1) ou metformina e empagliflozina 25 mg (estudo 2). Na semana 24, as diferenças médias ajustadas de HbA1c, na comparação entre adição de linagliptina ou placebo foram -0,32% para pacientes em empagliflozina 10 mg e metformina e -0,47% para pacientes em tratamento com empagliflozina

25 mg e metformina (ambas comparações com P<0,001 em relação ao grupo placebo). Os eventos adversos foram relatados em mais pacientes que receberam placebo do que aqueles que receberam linagliptina: 55,5% vs 48,4% no estudo 1 e 58,9% vs 52,7% no estudo 2, respectivamente. Cabe destacar que este estudo foi financiado pelo fabricante da tecnologia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
EMPAGLIFLOZINA; LINAGLIPTINA	25 MG + 5 MG13 COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30		R$ 289,15	R$ 3.758,95

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

A associação de empagliflozina e linagliptina é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Glyxambi®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos em diversas concentrações e com apresentação de caixas com 10 e 30 comprimidos. Em consulta ao painel CMED, em agosto de 2024, e aos dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Não foram encontradas avaliações econômicas sobre a associação de empaglifozina e linagliptina. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico avaliou somente o uso da empagliflozina em terapia combinada com metformina para o DM2. O uso da linagliptina em pacientes com DM2 não foi avaliado. A recomendação é de que a empagliflozina seja utilizada somente quando houver contraindicação ou intolerância à sulfonilureia ou caso o paciente apresente risco significativo de hipoglicemia (6,12).

A Canada’s Drug Agency, antiga Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, recomenda que a linagliptina seja listada como terceira opção (após metformina e sulfonilureias), naqueles pacientes em que a insulina não possa ser utilizada. Esta recomendação foi feita porque o custo da linagliptina apresentado foi menor do que o da sitagliptina, mas o comitê ressalta que o medicamento recomendado em pacientes que não atingem o controle com metformina e sulfonilureia é a insulina NPH, ficando reservada a linagliptina para aqueles que não podem usar insulina (13).

No Brasil, a análise econômica da CONITEC demonstrou que o custo anual do tratamento com empagliflozina é superior em relação ao custo da dapagliflozina, sendo preferido o de menor custo por não haver evidência de benefício de um sobre o outro. Além disso, foi considerada uma melhor razão de custo-efetividade quando incorporada em indivíduos maiores de 65 anos com doença cardiovascular prévia, subgrupo para o qual essa classe de fármacos foi de fato incorporada, inicialmente (5). Posteriormente, a sua incorporação foi ampliada para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e

alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Diminuição dos níveis séricos de HbA1c em cerca de 0,7% para adição de linagliptina, em comparação com placebo, ao tratamento com empagliflozina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA + LINAGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há elementos suficientes nos autos processuais que apoiem a indicação de tratamento com a associação de empaglifozina e linagliptina, em detrimento às opções terapêuticas disponíveis no sistema público de saúde. Além disso, os estudos disponíveis demonstram que o uso de empagliflozina e linagliptina no tratamento do DM2 é capaz de reduzir a HbA1c em cerca de 0,7%, quando comparado ao placebo, e de maneira equivalente a outros fármacos. Não foram encontradas evidências científicas que demonstrem a superioridade do tratamento pleiteado na redução das complicações crônicas do DM2. Ressalta-se ainda que encontra-se disponível no SUS representante da classe SGLT2 e que não há evidência de benefício entre um representante da classe sobre outro.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016. 86 p.
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. 2019. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf
3. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98–110.
5. CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.pdf
6. Overview | Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/
7. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Science Report. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
8. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open [Internet]. 2012 Oct 18;2(5). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007
9. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose

control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1815–23.
10. Katsiki, N, Ofori-Asenso, R, Ferrannini, E, Mazidi, M. Fixed-dose combination of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2020; 22: 1001– 1005.
11. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, Götz S, Maldonado-Lutomirsky M, Woerle HJ, Broedl UC. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(2):266. Epub 2016 Nov 24.
12. Overview | Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: : https://www.nice.org.uk/guidance/ta390
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Linagliptin. Last Updated: August 23, 2011. Disponível em https://www.cadth.ca/linagliptin-6
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação, e Insumos Estratégicos. PORTARIA SECTICS/MS Nº 7, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2024 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDTDM2_Final.pdf
15. CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Dapagliflozina para pacientes com diabete melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230405_Relatorio_820_dapagliflozina_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Glyxambi®, Donaren®, Stanglit® e Venzer HCT® são medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como associação de empagliflozina com linagliptina, cloridrato de trazodona, cloridrato de pioglitazona e associação de candesartana cilexetila com hidroclorotiazida, respectivamente.
Conforme consta em laudo de médico especialista em medicina interna, a parte autora, com 65 anos de idade, possui diagnóstico de doença de Parkinson e de transtorno misto de ansiedade e depressão. Ademais, apresenta comorbidade com diabetes mellitus (DM) e com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Em exames laboratoriais é evidenciado DM controlado (conforme parâmetro clínico para idoso) e alteração das frações de colesterol (Evento 36, EXMMED4, EXMMED5). Foi-lhe prescrito combinação de empagliflozina com linagliptina, pioglitazona, combinação de candesartana cilexetila com hidroclorotiazida, trazodona e pramipexol, fármacos atualmente em uso. É descrito tratamento prévio com metformina e pramipexol em dose menor, sem alcance da resposta terapêutica esperada, assim como outros tratamentos não especificados (quanto ao nome, dose usual e otimizada e tempo de uso) (Evento 1, ATESTMED5; RECEIT8, Página 3; Evento 36, ATESTMED2).
O presente parecer técnico versará sobre a utilização da associação de empagliflozina com linagliptina no tratamento de DM. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam

em manifestação e notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pelo aumento persistente dos níveis sanguíneos de glicose. A longo prazo, a hiperglicemia persistente está associada a complicações microvasculares (perda visual, perda na função renal e alterações neurológicas) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) (1,2). No Brasil, a prevalência estimada em 2017 foi de cerca de 12 milhões de pessoas, sendo o quarto país no mundo com maior número de casos (2). Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que o DM é responsável por 22% da mortalidade geral e por 16% das mortes por AVC no mundo (3).
O tratamento do DM2 é baseado em mudanças de estilo de vida (dieta, atividade física) e uso de fármacos que diminuem os níveis séricos de glicose e, com isso, o risco das complicações da doença (1). Existem diferentes classes farmacológicas, com diferentes mecanismos de ação e eficácia na redução da glicemia, que podem ser utilizadas no tratamento do DM2.
As diretrizes brasileiras e americanas concordam que a metformina deve ser a primeira escolha para o tratamento do DM2 (2,4). Quando não é atingido o alvo de controle glicêmico com este medicamento devem ser levadas em conta diversas características do paciente para a escolha do próximo fármaco a ser utilizado. Os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), como a empagliflozina, a dapagliflozina e a canagliflozina, são alternativas importantes (2,4,5). Outra classe já consolidada em diretrizes de diferentes sistemas de saúde, como segunda opção para o tratamento do DM2, é a classe das sulfoniluréias, cujos representantes disponíveis no SUS são a glibenclamida e a gliclazida (2,5–7).

Tecnologia 265667-B

CID: E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes mellitus insulino-dependente.

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 PIOGLITAZONA

Via de administração: VO

Posologia: Cloridrato de pioglitazona 15mg. Tomar 1 comprimido por via oral, uma vez ao dia.

Uso contínuo? -

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 PIOGLITAZONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o tratamento do DM2, o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular (8).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

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 PIOGLITAZONA

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 PIOGLITAZONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pioglitazona é o único hipoglicemiante oral da classe das tiazolidinedionas disponível no Brasil. Em 2010, a European Medicines Agency (EMA) suspendeu as vendas de rosiglitazona e, em junho de 2011, as agências de medicamentos da França e da Alemanha também suspenderam o uso de pioglitazona, devido a preocupações de que os riscos gerais da rosiglitazona e da pioglitazona excedam seus benefícios. O primeiro fármaco dessa classe a ser utilizado clinicamente, a troglitazona, foi retirado do mercado por causar disfunção hepática e, em alguns pacientes, insuficiência hepática (9). O seu mecanismo de ação envolve o aumento da sensibilidade à insulina agindo no tecido adiposo, músculos e, em menor extensão, no fígado, para aumentar a utilização de glicose, diminuindo seus níveis séricos (10).

Em relação a sua eficácia em diminuir os níveis séricos de glicose, quando utilizadas em monoterapia, as tiazolidinedionas reduzem a HbA1c em aproximadamente 0,5 a 1,4 por cento (9,10). Além do uso como monoterapia, as tiazolidinedionas foram estudadas em combinação com metformina, sulfonilureias, insulina, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2). Neste contexto, demonstraram capacidade em reduzir a HbA1c em cerca de 1%, efeito comparável às outras classes farmacológicas (9,10).

Em relação à prevenção de complicações crônicas, essa classe farmacológica está associada ao aumento de eventos cardiovasculares. Embora tanto a rosiglitazona quanto a pioglitazona tenham um efeito semelhante na incidência de insuficiência cardíaca (ambos aumentando o risco), esses fármacos parecem ter efeitos díspares nos desfechos isquêmicos. Especificamente em relação a pioglitazona, esta parece ter um efeito neutro ou uma discreta diminuição na incidência de eventos cardiovasculares isquêmicos, conforme avaliado pelo estudo Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive), que incluiu 5.238 pacientes com diabetes tipo 2 e complicações macrovasculares estabelecidas (11). Neste estudo, não foi observada diferença na incidência do desfecho primário do estudo (composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e silencioso, acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda, intervenção cirúrgica nas artérias coronárias ou da perna ou amputação da perna): 19,7 versus (vs) 21,7% (Razão de riscos/HR 0,90; IC95% 0,80 a 1,02). Houve, no entanto, uma diminuição significativa no desfecho secundário principal (composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) no grupo de pioglitazona: 11,6 vs 13,6% (HR 0,84; IC95% 0,72 a 0,98).

O principal limitante do uso da pioglitazona é o seu perfil de efeitos adversos. Quaisquer possíveis benefícios cardiovasculares potenciais da pioglitazona devem ser avaliados em relação ao risco aumentado de insuficiência cardíaca, ganho de peso, retenção de líquidos e fraturas. Em relação a insuficiência cardíaca, em metanálises de estudos randomizados com tiazolidinedionas para o tratamento ou prevenção de diabetes tipo 2, o risco relativo estimado (RR) de insuficiência cardíaca em pacientes designados aleatoriamente para tiazolidinedionas, em comparação com placebo, variou de 1,5 a 2,1 (IC95% 1,2 a 2,4 e 1,1 a 4,1, respectivamente) (9). O risco de fraturas, por sua vez, foi estimado em cerca de 2,59 (IC95% 0,96 a 7,01) em estudo de base populacional realizado no Reino Unido (12). Em uma revisão retrospectiva de eventos adversos do estudo PROactive, houve uma taxa mais alta de fraturas em mulheres recebendo pioglitazona (5,1 vs 2,5% com uso de placebo), mas não em homens (11,13). Além disso, há incerteza sobre a associação entre a pioglitazona e o câncer de bexiga em função de resultados conflitantes de vários estudos (9). Se houver risco aumentado, provavelmente é pequeno mas, mesmo assim, deve ser discutido com os pacientes antes do

início da terapia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA	15 MG COM CT BL AL AL X 30	13	R$ 37,89	R$ 492,57

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A pioglitazona é comercializada por diversos laboratórios farmacêuticos, o que acarreta em uma ampla variedade de representantes do fármaco no Brasil. Foi selecionado no painel CMED, em agosto de 2024, aquele com menor custo e a partir dos dados de prescrição juntados ao processo, elaborou-se a tabela acima com estimativa do custo anual para o tratamento pleiteado.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não avaliou o uso da pioglitazona em pacientes com DM2. Nas suas recomendações de tratamento de DM2, a pioglitazona é colocada como alternativa para terapia inicial de pacientes que não toleram ou possuem contra indicação à metformina, e como alternativa para intensificar o tratamento em pacientes que não atingiram o alvo glicêmico (14). Ao longo de todo o documento, diversas vezes, é ressaltada a necessidade de cuidado com os possíveis efeitos adversos desse fármaco (em especial insuficiência cardíaca, neoplasia de bexiga e fraturas).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Efeito de melhora no controle glicêmico, avaliado pela diminuição dos níveis séricos de HbA1c, comparável ao obtido com outras classes farmacológicas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência científica de que a pioglitazona diminui a glicemia (com diminuição de cerca de 1% da HbA1c). Entretanto, não há informações disponíveis no processo que apoiem a indicação deste medicamento em detrimento às opções terapêuticas disponíveis no SUS. Ademais, a pioglitazona apresenta potenciais efeitos adversos importantes e graves. Além disso, não há evidência de benefício deste fármaco sobre a prevenção de complicações crônicas em comparação aos outros medicamentos disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016. 86 p.
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. 2019. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf
3. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.
4. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98–110.
5. CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.pdf
6. Overview | Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/
7. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy — Science Report. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação, e Insumos Estratégicos. PORTARIA SECTICS/MS Nº 7, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2024 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDTDM2_Final.pdf
9. Inzucchi SE, Lupsa B. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate, 2020.
10. Kopacek C, Schaan BD, Gomez R, Caletti G, Scheffel RS. Farmacologia do Diabetes. In: Gomez R, Torres IL. Farmacologia Clínica.1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279.
12. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med. 2008;168(8):820.
13. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. Drug Saf. 2009;32(3):187.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Published date: 02 December 2015 Last updated: 28 August 2019. Disponivel em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Glyxambi®, Donaren®, Stanglit® e

Venzer HCT® são medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como associação de empagliflozina com linagliptina, cloridrato de trazodona, cloridrato de pioglitazona e associação de candesartana cilexetila com hidroclorotiazida, respectivamente.
Conforme consta em laudo de médico especialista em medicina interna, a parte autora, com 65 anos de idade, possui diagnóstico de doença de Parkinson e de transtorno misto de ansiedade e depressão. Ademais, apresenta comorbidade com diabetes mellitus (DM) e com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Em exames laboratoriais é evidenciado DM controlado e alteração das frações de colesterol (Evento 36, EXMMED4, EXMMED5). Foi-lhe prescrito combinação de empagliflozina com linagliptina, pioglitazona, combinação de candesartana cilexetila com hidroclorotiazida, trazodona e pramipexol, fármacos atualmente em uso. É descrito tratamento prévio com metformina e pramipexol, sem alcance da resposta terapêutica esperada, sem alcance da resposta terapêutica esperada, assim como outros tratamentos não especificados (quanto ao nome, dose usual e otimizada e tempo de uso) (Evento 1, ATESTMED5; RECEIT8, Página 3; Evento 36, ATESTMED2).
O presente parecer técnico versará sobre a utilização de cloridrato de pioglitazona no tratamento de diabetes mellitus. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em manifestação e notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pelo aumento persistente dos níveis sanguíneos de glicose. A longo prazo, a hiperglicemia persistente está associada a complicações microvasculares (perda visual, perda na função renal e alterações neurológicas) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) (1,2). No Brasil, a prevalência estimada em 2017 foi de cerca de 12 milhões de pessoas, sendo o quarto país no mundo com maior número de casos (2). Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que o DM é responsável por 22% da mortalidade geral e por 16% das mortes por AVC no mundo (3).
O tratamento do DM2 é baseado em mudanças de estilo de vida (dieta, atividade física) e uso de fármacos que diminuem os níveis séricos de glicose e, com isso, o risco das complicações da doença (1). Existem diferentes classes farmacológicas, com diferentes mecanismos de ação e eficácia na redução da glicemia, que podem ser utilizadas no tratamento do DM2.
As diretrizes brasileiras e americanas concordam que a metformina deve ser a primeira escolha para o tratamento do DM2 (2,4). Quando não é atingido o alvo de controle glicêmico com este medicamento, deve-se considerar as diversas características do paciente para a escolha do próximo fármaco a ser utilizado. Os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), como a empagliflozina, a dapagliflozina e a canagliflozina, são alternativas importantes (2,4,5). Outra classe já consolidada em diretrizes de diferentes sistemas de saúde, como segunda opção para o tratamento do DM2, é a classe das sulfoniluréias, cujos representantes disponíveis no SUS são a glibenclamida e a gliclazida (2,5–7).

Tecnologia 265667-C

CID: F41.2 - Transtorno misto ansioso e depressivo

Diagnóstico: Transtorno misto ansioso e depressivo

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. Tomar 1 comprimido por via oral, uma vez ao dia.

Uso contínuo? -

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: sim, há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, sertralina e fluoxetina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide 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: A trazodona foi desenvolvida nos anos sessenta como um antidepressivo de segunda geração [8]. Atribui-se sua eficácia no manejo de TDM a sua ação em receptores serotonérgicos [9]. Nas últimas décadas, foi inúmeras vezes testada em ensaios clínicos randomizados e mostrou-se igualmente eficaz a outras classes de antidepressivos disponíveis pelo SUS, como os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (por exemplo, a sertralina) [10,11].
Em busca realizada em julho de 2024, na base de dados Pubmed, com as palavras-chave [trazodone] AND [Mixed depressive and anxiety disorder] não foi identificado ensaio clínico comparando a eficácia e tolerabilidade da trazodona com medicamentos antidepressivos disponíveis no SUS para o tratamento, especificamente, de Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão.
Em metanálise do grupo Cochrane, Cipriani e colaboradores (2012) compararam eficácia e segurança do citalopram com outros antidepressivos no tratamento de TDM [12]. Foram identificados 37 ensaios clínicos comparando o citalopram com outros antidepressivos - mais precisamente, com antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, clomipramina e imipramina) e com outros ISRS (como a fluoxetina e a sertralina). O citalopram mostrou-se igualmente eficaz às múltiplas alternativas disponíveis pelo SUS, como a fluoxetina (odds ratio de 1,03 com intervalo de confiança de 95% de 0,75 a 1,43) e a sertralina (OR 0,53; IC95% 0,20 a 1,42). Quando comparado a outros antidepressivos ISRS (como a sertralina e a fluoxetina), não foram encontradas diferenças de segurança e tolerabilidade.
Revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados mostrou que todos os antidepressivos foram mais eficazes que o placebo [15]. Considerando-se medida de tamanho de efeito de cada antidepressivo, agomelatina, amitriptilina (OR=2,13; ICr95% 1,89-2,41), escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina apresentam desempenho superior a fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodona (OR=1,51; ICr95% 1,25-1,83) no tratamento de TDM - sugerindo por meio de comparação indireta eficácia inferior da trazodona. Ainda através de comparações indiretas, verificou-se que a trazodona (OR=1,15; ICr95% 0,93-1,42) associa-se a risco de evento adverso equiparável à amitriptilina (OR=0,95; ICr95% 0,83-1,08). Constatou-se, portanto, que

trazodona deve ser prescrita depois de exauridas alternativas com maior eficácia e tolerabilidade.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE TRAZODONA	50 MG COM CT13 BL AL AL X 30		R$ 23,23	R$ 301,99

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em julho de 2024, e, de acordo com a prescrição médica apresentada, foi elaborada a tabela acima estimando os custos para um ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando trazodona com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão. O Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, recomenda para o tratamento de transtorno depressivo, que se prescreva sertralina como primeira linha por ser a opção com melhor custo-efetividade [13]. De fato, em análise crítica das metanálises descritas acima, divulgada em 2020, a Agência Canandese de Drogas e Tecnologias (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), afirmou que "todos os tratamentos disponíveis atualmente, independentemente da novidade e do preço, são provavelmente iguais e podem ser usados para pacientes com TDM" [14].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Manejo de sintomas de ansiedade e depressão de forma equivalente, ou mesmo inferior às alternativas disponíveis pelo SUS.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Em laudo médico não constam informações suficientes para determinar a magnitude do prejuízo funcional, bem como sintomas proeminentes, causados pelo Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão. No contexto em tela, a indicação de tratamento medicamentoso é controversa. Nessa linha, a eficácia e a segurança do uso de trazodona no tratamento do Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão é, no momento, incerta.
Há evidências ratificando a eficácia e a segurança do uso da trazodona no tratamento de TDM. Tais evidências, contudo, sugerem eficácia equivalente, ou mesmo inferior, aos medicamentos disponíveis no SUS.

Finalmente, restam dúvidas acerca da refratariedade aos tratamentos disponíveis pelo SUS. Ressalta-se que para se estabelecer a refratariedade ao medicamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Boulenger JP, Lavallée YJ. Mixed anxiety and depression: diagnostic issues. J Clin Psychiatry. 1993;
2. Möller HJ, Bandelow B, Volz HP, Barnikol UB, Seifritz E, Kasper S. The relevance of 'mixed anxiety and depression'as a diagnostic category in clinical practice. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2016;266(8):725–36.
3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
4. Mulder R, Bassett D, Morris G, Hamilton A, Baune BT, Boyce P, et al. Trying to describe mixed anxiety and depression: Have we lost our way. Depress Anxiety. 2019;36(12):1122–4.
5. 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. 2016;61(9):540–60.
6. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
7. Tham A, Jonsson U, Andersson G, Söderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder–a systematic review and a meta-analysis. J Affect Disord. 2016;205:1–12.
8. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A, et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. Riv Psichiatr. 2019;54(4):137–49.
9. Fagiolini A, Comandini A, Dell'Osso MC, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs. 2012;26(12):1033–49.
10. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med. 2011;155(11):772–85.
11. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev. 2018;70(2):197–245.
12. 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):CD006534.
13. 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. 2016;61(9):540–60.
14. First-choice antidepressant use in adults with depression or generalised anxiety disorder | Advice | NICE [Internet]. NICE; 2015 [citado 28 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/ktt8
15. 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. 2018;16(4):420–9.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Donaren®, Glyxambi®, Stanglit® e Venzer HCT® são medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como cloridrato de trazodona, associação de empagliflozina com linagliptina, cloridrato de pioglitazona e associação de candesartana cilexetila com hidroclorotiazida, respectivamente.
Conforme consta em laudo de médico especialista em medicina interna, a parte autora, com 65 anos de idade, possui diagnóstico de Doença de Parkinson e de Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão (Evento 1, ATESTMED5, Página 1). Ademais, apresenta comorbidade com Diabetes Mellitus e com Hipertensão Arterial Sistêmica. Em exames laboratoriais prévios é evidenciado DM controlado e alteração das frações de colesterol (Evento 36, EXMMED4, EXMMED5). Foi-lhe prescrito combinação de empagliflozina com linagliptina, pioglitazona, combinação de candesartana com hidroclorotiazida, trazodona e pramipexol (Evento 36, ATESTMED2). Esclarece-se a indicação de trazodona com vistas ao alívio de sintomas depressivos e ansiosos (Evento 1, RECEIT8, Página 3).
O presente parecer técnico versará sobre a utilização de trazodona para o tratamento de Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em manifestação e notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
O Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão é uma categoria diagnóstica introduzida pela Classificação Internacional de Doenças, em sua décima edição, divulgada no início dos anos noventa [1,2]. Foi desenvolvida com o intuito de traduzir a sintomatologia de usuários atendidos na atenção básica de saúde, sofrendo de sintomas de ansiedade e depressão de leve intensidade, provavelmente em resposta a estressores ambientais. Ou seja, não apresentam manifestações clínicas o suficiente para o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior ou de Transtornos de Ansiedade. No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, divulgado em 1994, o Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão aparece em apêndice destinado à pesquisa, devido à falta de informações sobre sua validade, confiabilidade e reprodutibilidade entre observadores [2]. Em sua atualização, lançada em 2014, tem-se o especificador "com sintomas de ansiedade" para o Transtorno Depressivo Maior [3]. Divulgada em 2018, a décima primeira edição da Classificação Internacional de Doenças considera o Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão entre os Transtornos de Humor [2,4].
Segundo a Classificação Internacional de Doenças, divulgada em 2018 pela Organização Mundial de Saúde, o Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão caracteriza-se por sintomas de ansiedade e de depressão que acometem o usuário na maior parte dos dias, na maioria dos dias por, pelo menos, duas semanas. Os sintomas depressivos incluem tristeza e marcada perda de interesse em atividades outrora prazerosas. Em paralelo, os sintomas de ansiedade são múltiplos e envolvem sensação de inquietude e tensão, bem como dificuldade para relaxar e preocupações constantes, de difícil controle, sobre o presente e o futuro. Para o diagnóstico, a sintomatologia não deve ser suficientemente grave, numerosa ou persistente para justificar o diagnóstico de outro transtorno depressivo ou de ansiedade. Caso contrário, recomenda-se a utilização de ambos os diagnósticos, por exemplo, de Transtorno Depressivo Maior comórbido ao Transtorno de Ansiedade. Ademais, faz-se necessário que os sintomas resultem em sofrimento ou prejuízo significativo no funcionamento pessoal, familiar, social, educacional,

ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento individual.
Em busca realizada na base de dados Pubmed, com as palavras-chave ("Mixed depressive and anxiety disorder"MeSH Terms][) AND (treatment[MeSH Terms]), não se identificou qualquer ensaio clínico ou revisão sistemática avaliando tratamentos, tanto farmacológicos quanto não-farmacológicos, para a condição em tela.
Para o tratamento de Transtorno Depressivo Maior, cujas manifestações clínicas apresentam intersecções com o Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão, há fármacos recomendados como primeira linha de tratamento disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [5]. 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 [5,6]. 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). Não consta em laudo médico, contudo, nem diagnóstico de TDM, nem refratariedade a tratamento com antidepressivos disponíveis pelo SUS.
Ainda, colocam-se algumas restrições ao uso de antidepressivo no tratamento de episódios depressivos em idosos. Publicada em 2016, revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, incluindo três estudos com qualidade de evidência moderada, constatou que, para idosos com diagnóstico de TDM, os antidepressivos ISRS (84 participantes foram tratados com citalopram, 173 com escitalopram e 264 com fluoxetina) não demonstraram superioridade ao placebo na obtenção de remissão (odds ratio de 0,79 com IC95% de 0,61 a 1,03) ou resposta (odds ratio de 0,86 com IC95% de 0,51 a 1,10), após 8 semanas de tratamento (tratamento agudo do episódio depressivo) [7]. Para o tratamento de manutenção, foram identificados quatro ensaios clínicos randomizados de duração variada (entre 24 e 104 semanas) envolvendo o citalopram, o escitalopram, a paroxetina e a sertralina. Apesar das inconsistências entre os estudos (foram considerados critérios diversos de recaída e utilizados diferentes tempos de seguimento), constatou-se que os ISRS reduziram significativamente o número de recaídas (odds ratio de 0,22 com IC95% de 0,13 a 0,36). O número necessário para tratar, considerando-se a redução do número de recaídas, foi calculado em aproximadamente 4 (IC95% de 3 a 6). Com base nesses achados, concluiu-se que há benefício no tratamento de manutenção quando utilizado por, no máximo, um ano. A sertralina, um dos poucos antidepressivos cuja eficácia e segurança foram avaliadas em idosos, encontra-se disponível pelo Programa Medicamentos Especiais do Estado.