



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 20/2014

**Transtornos de Ansiedade II:
Eficácia e segurança de sertralina, citalopram e
venlafaxina no tratamento de Ansiedade Generalizada**

*Anxiety Disease II:
Efficacy and safety of sertraline, citalopram and venlafaxine
in the treatment of Generalized Anxiety*

*Trastornos de Ansiedad II:
Eficacia y seguridad de la sertralina, citalopram y venlafaxina
en el tratamiento de la Ansiedad Generalizada*

Belo Horizonte - MG
Outubro - 2014

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jans Bastos Izidoro
Grupo de Pesquisa em
Farmacoepidemiologia GPFE/UFMG

Haliton Alves de Oliveira Junior
Programa de Pós Graduação em
Medicamentos e Assistência Farmacêutica –
UFMG

Revisão Técnica:

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
(FCM-MG)
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
Faculdade de Farmácia - UFMG
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Venlafaxina, citalopram e sertralina

Indicação: Tratamento de transtornos de ansiedade generalizada

Caracterização da tecnologia: As tecnologias citalopram e sertralina pertencem à classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e a venlafaxina pertence à classe dos Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSN).

Pergunta: Venlafaxina, citalopram e sertralina são mais eficazes e seguras no tratamento de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada do que as tecnologias disponíveis no SUS?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs, APA PsycNET (via PsychINFO) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem os medicamentos entre si e com outras opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento de transtornos de ansiedade. Foram selecionadas também avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em websites de agências internacionais e da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em saúde. Foram selecionados estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas duas revisões sistemáticas acerca de Transtorno de Ansiedade generalizada (TAG). Em nenhuma das revisões foram encontrados estudos científicos que comparassem o citalopram para o tratamento do TAG. Para os outros medicamentos, não houve estudos que os comparassem diretamente entre si ou entre as alternativas incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS) sendo que, de maneira geral, nas comparações *versus* placebo os medicamentos demonstraram eficácia estatisticamente significativa. Foram consideradas ainda Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e guias terapêuticos de organismos internacionais acerca do tema. Em nenhuma dessas avaliações houve indicação de terapia farmacológica como primeira opção sendo que esses estudos preconizavam intervenções psicológicas. Estas avaliações indicaram antidepressivos como segunda linha para o tratamento, com exceção para os casos de fobias específicas e demonstraram sua efetividade. Os estudos não recomendaram a terapia com benzodiazepínicos e antipsicóticos.

Recomendações: Sertralina, venlafaxina e fluoxetina, esta última disponível no SUS, demonstraram eficácia para o tratamento de TAG. Dessas três alternativas, somente a venlafaxina tem indicação em bula para TAG aprovada pela ANVISA, pelo FDA e pela EMA. Desta forma, recomendase a utilização de venlafaxina para o tratamento de TAG.

ABSTRACT

Technologies: Venlafaxine, citalopram and sertraline

Indication: Treatment of generalized anxiety disorder

Technology characterization: Citalopram and sertraline belong to the class of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and venlafaxine belongs to the class of Serotonin Reuptake Inhibitors and norepinephrine (SNRI).

Question: Venlafaxine, citalopram and sertraline are more effective and safe in the treatment of patients with generalized anxiety disorder than the technologies available in SUS?

Search and analysis of scientific evidence: the foundations The Cochrane Library (via BIREME), Medline (via Pubmed), Lilacs, APA PsycNET (via PsychINFO) and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) were surveyed. We searched for systematic reviews (SR) of clinical trials that compared the drugs with each other and with other therapeutic options available in the Health System for the treatment of anxiety disorders. Reviews of health technologies (ATS) in international agencies and the Brazilian Network for Health Technology Assessment websites were also selected. Studies published in English, Portuguese or Spanish were selected.

Summary of results of selected studies: two systematic reviews about generalized anxiety disorder (GAD) were included. In none of the reviews scientific studies comparing citalopram for the treatment of TAG found. For other drugs, there were no studies that compared directly with each other or between alternative incorporated into the Unified Health System (SUS) and, in general, the comparisons versus placebo medications demonstrated statistically significant efficacy. Were still considered to Health Technology Assessments and therapeutic guidelines of international organizations on the subject. In none of these ratings was no indication of drug therapy as first choice and these studies advocated psychological interventions. These evaluations indicated antidepressants as a second line treatment, except for cases of specific phobias and demonstrated its effectiveness. The studies did not recommend therapy with benzodiazepines and antipsychotics.

Recommendations: Sertraline, venlafaxine and fluoxetine, the latter available in SUS, have demonstrated efficacy for the treatment of GAD. Of these three alternatives, only venlafaxine has indicated labeling for TAG approved by ANVISA, FDA and the EMA. Thus, we recommend the use of venlafaxine in the treatment of GAD.

RESUMEN

Tecnologías: Venlafaxina, citalopram y la sertralina

Indicación: Tratamiento de los trastorno de ansiedad generalizada

Caracterización de la tecnología: Citalopram y la sertralina pertenecen a la clase de inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (ISRS) y venlafaxina pertenece a la clase de inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Pregunta: ¿Venlafaxina, citalopram y la sertralina son más eficaces y seguros en el tratamiento de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada que las tecnologías disponibles en el SUS?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Las fundaciones La Biblioteca Cochrane (a través de BIREME), MEDLINE (vía PubMed), Lilacs, APA PsycNET (vía PsychINFO) y Centro de Revisiones y Difusión (CRD) fueron encuestados. Se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas (RS) de los ensayos clínicos que compararon los fármacos entre sí y con otras opciones terapéuticas disponibles en el Sistema de Salud para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. También se seleccionaron Críticas de tecnologías sanitarias (ATS) en los organismos internacionales y la Red Brasileña por sitios web Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Se seleccionaron los estudios publicados en Inglés, Español o Portugués.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: dos revisiones sistemáticas sobre el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se incluyeron. En ninguna de las revisiones de estudios científicos que comparan citalopram para el tratamiento del TAG encontrado. Para otros fármacos, no se realizaron estudios que compararon directamente entre sí o entre alternativas incorporado en el Sistema Único de Salud (SUS) y, en general, las comparaciones frente a los medicamentos de placebo demostraron una eficacia estadísticamente significativa. Todavía se consideraban Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) y las directrices terapéuticas de las organizaciones internacionales en la materia. En ninguna de estas clasificaciones hubo indicación de la terapia con medicamentos como primera opción y estos estudios abogó intervenciones psicológicas. Estas evaluaciones indican antidepresivos como tratamiento de segunda línea, a excepción de los casos de fobias específicas y demostraron su eficacia. Los estudios no recomiendan el tratamiento con benzodiazepinas y antipsicóticos.

Recomendaciones: La sertralina, venlafaxina y fluoxetina, este último disponible en SUS, han demostrado eficacia para el tratamiento de TAG. De estas tres alternativas, sólo venlafaxina ha indicado etiquetado para TAG aprobado por la ANVISA, la FDA y la EMA. Por lo tanto, se recomienda el uso de venlafaxina en el tratamiento de TAG.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	6
2. PERGUNTA.....	7
3. INTRODUÇÃO.....	8
3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais	8
3.2. Diagnóstico e avaliação segundo escalas	9
3.2.1. Diagnóstico das doenças mentais.....	9
3.2.2. Escalas de mensuração dos sintomas utilizadas.....	10
3.3. Tratamento de transtornos de ansiedade	11
3.3.1. Tratamento não farmacológico	11
3.3.2. Tratamento farmacológico	12
3.4. Descrição das tecnologias avaliadas	13
3.5. Descrição das tecnologias alternativas disponíveis no Sistema Único de Saúde	14
3.6. Estimativa do custo do tratamento	15
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	17
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	19
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	21
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	23
7.1. Descrição dos estudos incluídos	23
7.2. Resultados de eficácia.....	24
7.3. Resultados de segurança	26
8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS E GUIAS TERAPÊUTICOS.....	28
9. RECOMENDAÇÕES.....	31
REFERÊNCIAS.....	33
ADENDO 1– CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	36

1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança dos medicamentos sertralina, citalopram e venlafaxina para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico-Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso de venlafaxina, citalopram ou sertralina no tratamento de pacientes acometidos por transtorno de ansiedade generalizada.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no **Quadro 1**.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes portadores de transtorno de ansiedade generalizada
Intervenção	Venlafaxina, citalopram ou sertralina
Comparação	Placebo Benzodiazepínicos (diazepam, clonazepam, clobazam) Antidepressivo tricíclico (clomipramina) Inibidor seletivo da receptação da serotonina (fluoxetina)
Parâmetros	Eficácia e segurança
Desfechos (Outcomes)	Todos os desfechos que avaliarem eficácia (diminuição de crises, diminuição de recidivas, redução da gravidade dos sintomas, etc) e segurança (ocorrência de efeitos adversos, abandono de tratamento, etc)

Pergunta: Venlafaxina, citalopram e sertralina são mais eficazes e seguros no tratamento de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada do que as tecnologias incorporadas no SUS?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Transtornos de ansiedade são compostos por um conjunto de doenças com características afins, sendo que dentre os transtornos de ansiedade estão o transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, estresse pós-traumático, síndrome do pânico e fobia social (NICE, 2011; ANVISA, 2013). Estes transtornos têm em comum a interação de vulnerabilidade neurobiológica, como características genéticas, adversidades durante a infância (medo, abuso, doença) e fatores ambientais, como estresse e traumas. Essas desordens estão associadas com a disfunção da regulação fisiológica dos níveis de serotonina e norepinefrina, além de outros neurotransmissores (BANDELOW, 2012).

Os transtornos de ansiedade apresentam prevalência de aproximadamente 13% (KESSLER, 2005) em norte-americanos. O estudo de Kroenke et al. (2007) com pacientes norte-americanos na atenção básica relata que 19,5% destes sofreram ou sofrem algum transtorno de ansiedade. Estes transtornos são de alta morbidade sendo que os portadores representam um grupo suscetível a tendências suicidas e depressão (JONHNSON, 1990). As mulheres são 60% mais propensas que os homens a experimentar um transtorno de ansiedade ao longo da vida (NIMH, 2014), sendo que as taxas de transtorno no mundo parecem ter permanecido estáveis na última década, e em cerca de 29% (ANVISA, 2013 *Apud*. BANDELOW, 2012).

As pessoas com transtornos de ansiedade sofrem de doenças com alto custo social e redução da qualidade de vida, sendo que seu tratamento é prioridade, visto a existência de alternativas tanto farmacológicas quanto psicoterapêuticas adequadas. Por exemplo, para o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), estima-se que ocorra um acréscimo de 64% dos gastos em saúde de pacientes acometidos por essa doença em relação aos não-acometidos (OLFSON & GAMEROFF, 2007). As pessoas com transtornos de ansiedade são comumente usuárias dos serviços de atenção básica de saúde (HARMAN, 2002) entretanto estas doenças ainda são sub-diagnosticadas e sub-tratadas (COSTA, 2008), por exemplo,

Kroenke et al. (2005) relataram que 41% dos pacientes identificados em seu estudo com algum transtorno de ansiedade não recebiam tratamento.

No transtorno de ansiedade generalizada (TAG), as manifestações de ansiedade oscilam ao longo do tempo, mas não ocorrem na forma de ataques, nem se relacionam com situações determinadas. Estão presentes na maioria dos dias e por longos períodos, de muitos meses ou anos. O sintoma principal é a expectativa apreensiva ou preocupação exagerada, mórbida (ABP, 2008) sendo que pode ser acompanhada de outros sintomas tais como fadiga, tensão muscular, irritabilidade, cansaço e distúrbios do sono (APA, 2013). Segundo Kessler et al. (1999) a incapacitação causada pelo TAG é comparável à do transtorno depressivo maior. A prevalência atual e durante o tempo de vida do TAG foram estimadas em 1,6% e 5,1%, respectivamente (KAPCZINSKI et al, 2003 Apud. WITTCHEN 1994), sendo que o TAG responde por, aproximadamente 50% dos casos de transtornos de ansiedade (COMBS & MARKMAN 2014 apud. WITTCHEN & HOYER, 2001)

3.2. Diagnóstico e avaliação segundo escalas

3.2.1. Diagnóstico das doenças mentais

Atualmente o manual mais utilizado para o diagnóstico de doenças mentais é o Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) que se encontra, atualmente, em sua quinta edição (APA, 2013). A classificação diagnóstica é a lista dos transtornos mentais que são oficialmente parte do sistema DSM. "Realizar um diagnóstico DSM" consiste em selecionar esses distúrbios da classificação que melhor refletem os sinais e sintomas que são exibidos pelo indivíduo. Associado a cada rótulo diagnóstico há um código de diagnóstico derivados da Classificação Internacional de Doenças, Décima Edição (CID-10), que é normalmente usado por instituições e órgãos para fins de coleta de dados e de faturamento. (OMS, 2008).

O diagnóstico diferencial inicial dos transtornos de ansiedade, de acordo com o DSM-IV está representado na **Figura 1**.

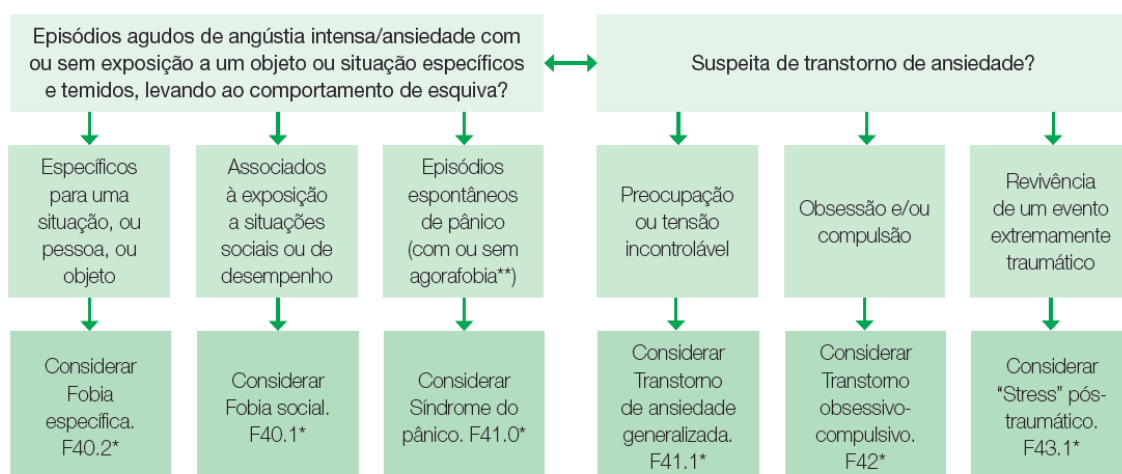


Figura 1. Representação esquemática dos transtornos de ansiedade definidos pela DSM-IV.3.

*Classificação Internacional das Doenças (CID-10) para cada transtorno.

Adaptado de ANVISA, 2013.

Mesmo com a existência de um diagnóstico diferencial, o processo de identificação do TAG, bem como de outros transtornos de ansiedade é dificultado pelo fato de que os pacientes na maioria das vezes também apresentam outras doenças mentais coexistentes, fato que dificulta o processo de diagnóstico (COMBS& MARKMAN, 2014), para o TAG as taxas de incidência de comorbidades relatadas chegam a 90% (WITTCHEN, 1994). Aliado a isso, temos a dificuldade dos pacientes em descrever seus sintomas. Wittchen et al. (1994) relataram que somente 13,3% dos pacientes posteriormente diagnosticados com TAG declararam a ansiedade como uma reclamação primária.

3.2.2. Escalas de mensuração dos sintomas

A Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) é uma escala de avaliação desenvolvida para quantificar a gravidade da sintomatologia da ansiedade, frequentemente utilizada na avaliação de drogas psicotrópicas. É composta por 14 itens, cada um deles definido por uma série de sintomas. Os itens são distribuídos em dois grupos, sendo o primeiro grupo, com 7 itens, relacionado a sintomas de humor ansioso e o segundo grupo, também com 7 itens, relacionado a sintomas físicos de ansiedade – o que possibilita obter escores separadamente para cada grupo de itens. O escore total é obtido pela soma dos valores (graus) atribuídos em todos os 14 itens da escala, e varia de 0 a 56. Cada item é classificado

numa escala de 5 pontos, variando de 0 (ausente) a 4 (grave). Valores < 17 indicam sintomatologia leve, 18-24 leve a moderado, 25 a 30 moderado a grave, e > 30 grave. Valores ≤ 7 indicam remissão da doença (BALDWIN et al, 2011).

A Impressão Clínica Global – melhora (CGI-I) foi desenvolvida para uso em ensaios clínicos patrocinados pelo Instituto Britânico de Saúde Mental (do inglês *National Institute of Mental Health*, NIMH) para fornecer uma breve avaliação do estado de saúde global do paciente antes e após o uso de medicamento. O CGI fornece uma medida global, determinada pelo médico, que leva em consideração todas as informações disponíveis, incluindo o conhecimento da história do paciente, as circunstâncias psicossociais, sintomas, comportamento e o impacto dos sintomas sobre a capacidade funcional do paciente. As condições dos pacientes são avaliadas de acordo com um escore numérico: 1 = melhorou muito desde o início do tratamento; 2 = melhora significativa; 3 = melhora mínima; 4 = nenhuma mudança desde o início do tratamento; 5 = minimamente pior; 6 = muito pior; 7 = muito pior desde o início do tratamento (BUSNER & TARGUM, 2007).

3.3. Tratamento de transtornos de ansiedade

O tratamento dos transtornos de ansiedade é baseado nas preferências dos pacientes, na severidade da doença, nas doenças concomitantes, nas complicações com o uso de outras substâncias ou risco de suicídio, no histórico de tratamentos anteriores, nos custos e nos tipos de tratamentos disponíveis em determinada situação (BRASIL, 2013). As opções de tratamento incluem intervenção medicamentosa, psicológica, ou ambas. Antes do início do tratamento medicamentoso é fortemente recomendado que os fatores psíquicos relacionados à ansiedade sejam explicados ao paciente (BRASIL, 2013; NIMH, 2014).

3.3.1. Tratamento não farmacológico

Os tratamentos não farmacológicos para transtornos de ansiedade são sub-representados na literatura. A principal classe de terapia não farmacológica é a da psicoterapia. As pesquisas científicas são voltadas principalmente aos métodos psicoterapêuticos, dentre estes, os de terapia de comportamento e, mais recentemente, a terapia cognitiva. Ambas as

técnicas são usadas em combinação pela maioria dos médicos e pesquisadores sob o rótulo de terapia cognitivo-comportamental (TCC) (COTTREAX, 2012). A grande maioria das pesquisas controladas mostra a eficiência e eficácia da TCC em todos os transtornos de ansiedade, sendo que este tipo de terapia é o mais indicado em TAG (COMBS & MARKMAN, 2014). Outras técnicas psicoterapêuticas incluem Reestruturação cognitiva, técnicas de controle da respiração, dessensibilização sistemática, exposição à imaginação e in vivo (na pessoa física – proporcionar contato com o que causa a ansiedade) e mais recentemente dessensibilização do movimento dos olhos e reprocessamento (do inglês *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* - EMDR) (COTTREAX, 2012). Outros tratamentos não-farmacológicos com algum grau de evidência são tratamentos adjuvantes de relaxamento muscular, meditação e exercícios físicos enquanto terapias alternativas como extratos de Erva-de-São-João e de Kava não são recomendadas (COMBS & MARKMAN, 2014).

3.3.2. Tratamento farmacológico

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN) são recomendados como primeira linha de tratamento medicamentoso (BRASIL, 2013) devido ao seu custo-benefício, com alguma diferenciação em relação aos diversos transtornos de ansiedade. Os antidepressivos tricíclicos apresentam eficácia semelhante aos ISRS e aos IRSN entretanto o melhor perfil de segurança destes em relação àqueles no que tange a efeitos anticolinérgicos os torna preferenciais (COMBS & MARKMAN, 2014 apud. REINHOLD et al. 2011). Os benzodiazepínicos (BDZ) são recomendados como segunda linha para o tratamento dos transtornos de ansiedade por causa da incerteza da sua eficácia a longo prazo, potencial de abuso e do seu risco de dependência (BRASIL, 2013).

Para o TAG as recomendações semelhantes às já citadas, sendo que Crombs & Markman (2014) ainda citam que os benzodiazepínicos podem ser usados no início do tratamento com ISRS e IRSN a fim de evitar sintomas severos até que os antidepressivos proporcionem alívio duradouro, o que acontece entre 4 a 8 semanas para a maioria dos pacientes.

3.4. Descrição das tecnologias avaliadas

As tecnologias citalopram e sertralina pertencem à classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e venlafaxina pertence à classe dos Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSN). As indicações em bula aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para os medicamentos são apresentadas a seguir.

A sertralina é indicada no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania, transtorno obsessivo-compulsivo em pacientes adultos e pediátricos, transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia¹, transtorno do estresse pós-traumático, sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual e/ou transtorno disfórico² pré-menstrual e fobia social (transtorno da ansiedade social) (ZOLOFT, 2014).

A venlafaxina é indicada no tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada, prevenção de recaída e recorrência da depressão, tratamento de ansiedade ou transtorno de ansiedade generalizada, incluindo tratamento em longo prazo. Tratamento do transtorno da ansiedade social, também conhecido como fobia social. Tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, conforme definido no DSM-IV (EFFEXOR 2013).

O citalopram é indicado o tratamento de depressão e, após a melhora, para prevenir a recorrência desses sintomas, transtorno do pânico com ou sem agorafobia e para o tratamento de pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (PROCIMAX 2014).

¹ O termo agorafobia refere-se medo de sair de casa, de lugares públicos, de multidões ou de viajar sozinho em trens, carros, ônibus ou aviões.

² Disforia é uma mudança repentina e transitória do estado de ânimo, tais como sentimentos de tristeza, pena, angústia. É um mal estar psíquico acompanhado por sentimentos depressivos, tristeza, melancolia e pessimismo.

3.5. Descrição das tecnologias alternativas disponíveis no Sistema Único de Saúde

A fluoxetina pertence à classe dos ISRS. O diazepam, clonazepam, e o clobazam pertencem à classe dos BDZ. A clomipramina é um antidepressivo tricíclico. Todas essas tecnologias estão, atualmente, disponíveis no SUS.

As indicações em bula aprovadas pela ANVISA para os medicamentos são apresentadas a seguir. Ressalta-se que as bulas dos medicamentos disponibilizados pelo SUS têm indicações semelhantes às aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA).

O diazepam é 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 (VALIUM, 2014). Está indicado no Formulário Terapêutico Nacional para Transtorno de Ansiedade Generalizada (BRASIL, 2010)

O clonazepam é indicado nos transtornos de ansiedade como ansiolítico em geral, no distúrbio do pânico com ou sem agorafobia e na fobia social (RIVOTRIL, 2014). Não está indicado no Formulário Terapêutico Nacional para nenhum transtorno de ansiedade (BRASIL, 2010)

O clobazam é indicado no tratamento de ansiedades relativas e endógenas, manifestações psicossomáticas dos estados ansiosos, relacionados com os diversos aparelhos (respiratório, cardiovascular, digestivo, geniturinário, locomotor etc.) e tensão e ansiedade que acompanham doenças orgânicas (URBANIL, 2013). Está incluído no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para o tratamento de epilepsia (BRASIL, 2013)

A fluoxetina é indicada para o tratamento da depressão, associada ou não a ansiedade, da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo compulsivo e do transtorno disfórico pré-menstrual, incluindo tensão pré-menstrual, irritabilidade e disforia (PROZAC, 2014). Está indicada no Formulário Terapêutico Nacional para transtorno obsessivo compulsivo (BRASIL, 2010).

A clomipramina é indicada para depressão endógena, reativa, neurótica, orgânica, mascarada e suas formas involucionais, associadas à esquizofrenia e transtornos da personalidade, síndromes depressivas causadas por pré-senilidade ou senilidade, por condições dolorosas crônicas, e por doenças somáticas crônicas, transtornos depressivos do humor de natureza psicopática, neurótica ou reativa, síndromes obsessivo-compulsivas, fobias e crises de pânico, cataplexia³ associada à narcolepsia⁴, condições dolorosas crônicas e ejaculação precoce (ANAFRANI, 2014). Está indicada no Formulário Terapêutico Nacional para Distúrbios do pânico, associados ou não a agorafobia e transtorno obsessivo compulsivo (BRASIL, 2010)

3.6. Estimativa do custo do tratamento

Para estimar o custo por paciente do tratamento com os ISRS e o IRSN em estudo, além das opções terapêuticas disponíveis no SUS, foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas e médias aritméticas de seus preços de fábrica disponíveis, excluindo-se as embalagens hospitalares, para compras públicas, segundo atualização de 20/05/2014, da planilha disponibilizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), utilizando-se o ICMS de 18%, conforme apresentado nas **Tabelas 1 e 2**.

A Tabela apresenta o resultado das estimativas de custo do tratamento por Dose Diária Definida, conforme estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2013), uma vez que as bulas dos medicamentos apresentam faixas flexíveis de doses diárias para as várias doenças que compõem o quadro de transtornos da ansiedade, variando, por exemplo, de 25 a 200 mg para sertralina, de 37,5 a 225 mg para venlafaxina e de 10 a 40 mg para o citalopram (ZOLOFT, 2014; EFFEXOR, 2013; PROCIMAX, 2014)

³A cataplexia designa, em medicina, a atonia muscular súbita que provoca a queda do doente, que fica consciente, mas incapaz de falar ou de se mexer, o que é considerado uma experiência assustadora e desagradável.

⁴Narcolepsia é uma condição neurológica caracterizada por episódios irresistíveis de sono e em geral distúrbio do sono.

Tabela 1. Custo médio dos medicamentos avaliados

Princípio ativo	Apresentação	DDD (mg)	Custo diário por DDD (R\$)	Custo mensal (R\$)	Custo Anual (R\$)
Venlafaxina	150 mg cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada	100	3,53	105,87	1.270,41
	150 mg cápsula gelatinosa dura		4,33	129,87	1.558,48
	37,5 mg cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada		3,79	113,58	1.362,90
	37,5 mg cápsula gelatinosa dura		5,92	177,52	2.130,25
	37,5 mg comprimido		3,70	110,94	1.331,30
	50 mg comprimido		3,44	103,30	1.239,63
	75 mg cápsula gelatinosa dura de liberação prolongada		4,13	123,75	1.485,00
	75 mg cápsula gelatinosa dura		6,22	186,72	2.240,64
	75 mg comprimido		2,58	77,27	927,20
	20 mg comprimido revestido		2,43	72,86	874,32
Citalopram	20 mg comprimido	20	2,48	74,37	892,48
	40 mg comprimido		1,83	54,89	658,63
	100 mg comprimido revestido		2,04	61,15	733,74
Sertralina	25 mg comprimido revestido	50	3,18	95,41	1.144,96
	50 mg comprimido revestido		2,08	62,27	747,25
	75 mg comprimido revestido		4,26	127,80	1.533,60

Tabela 2. Custo médio dos medicamentos incorporados ao SUS

Princípio ativo	Apresentação	DDD (mg)	Custo diário por DDD (R\$)	Custo mensal (R\$)	Custo Anual (R\$)
Diazepam	10 mg comprimido	10	0,34	10,19	122,33
	5 mg comprimido		0,48	14,38	172,52
Clonazepam	2,5 mg/mL Solução Oral	8	1,34	40,35	484,16
Clobazam	10 mg comprimido	20	0,66	19,80	237,60
	20 mg comprimido		0,60	18,13	217,62
Fluoxetina	20 mg Cápsula ou comprimido	20	1,83	55,15	661,87
Clomipramina	10 mg comprimido	100	3,72	111,49	1337,91
	25 mg comprimido		3,21	96,29	1155,51

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca em 9/06/2014 nas bases de dados The Cochrane Library, Medline, Lilacs, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e base de dados especializada PsycNET (**Quadro 2**) por revisões sistemáticas. Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados.

Quadro 2. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 9/06/2014. *Continua.*

Bases de Dados eletrônica	Estratégia de Busca	Resultado da busca
The Cochrane Library (via Bireme)	#1 MeSH descriptor: [Anxiety Disorders] explode all trees	591 artigos
	#2 MeSH descriptor: [Anti-Anxiety Agents] explode all trees	
	#3 anxiety	
	#4 MeSH descriptor: [Citalopram] explode all trees	
	#5 cytalopram	
	#6 MeSH descriptor: [Sertraline] explode all trees	
	#7 Zoloft	
	#8 venlafaxin*	
	#9 Effexor	
	#10 MeSH descriptor: [Review] explode all trees	
	#11 #1 or #2 or #3 and #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 and #10 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	
Medline (via Pubmed)	(((((("anxiety disorders"[MeSH Terms] OR "anti anxiety agents"[MeSH Terms] OR "anxiety") AND "citalopram"[MeSH Terms] OR "Citalopram"[All Fields]) OR "sertraline"[MeSH Terms] OR "Zoloft"[All Fields]) OR "venlafaxin*" [All Fields] OR "Effexor"[All Fields]) AND "review"[Publication Type]) OR "health technology assessment"[All Fields]) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]))	259 artigos

Quadro 3. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 9/06/2014. *Continuação.*

Bases de Dados eletrônica	Estratégia de Busca	Resultado da busca
Lilacs	EX F01.470.132\$ OR EX F03.080\$ OR ANSIEDADE OR DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE OR ANXIETY [Palavras] and EX D02.092.831.170\$ OR EX D02.626.320\$ OR EX D03.438.127.187\$ OR EX D27.505.519.625.600.850\$ OR EX D27.505.519.625.850.900\$ OR EX D27.505.696.577.600.850\$ OR EX D27.505.696.577.850.900\$ OR EX D02.092.705.800\$ OR EX D02.455.426.559.847.638.845.800\$ OR EX D04.615.638.845.800\$ OR CITALOPRAMOR SERTRALINA OR VENLAFAXINAOR INIBIDORES SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA [Palavras] and REVIEW OR REVISÃO OR REVISIÓN [Palavras]	22 artigos
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(MeSH DESCRIPTOR Citalopram EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Sertraline EXPLODE ALL TREES) OR (MeSH DESCRIPTOR Serotonin Uptake Inhibitors EXPLODE ALL TREES) OR CITALOPRAMOR VENLAFAXIN OR SERTRALINE OR SEROTONIN UPTAKE INHIBITORS AND (MeSH DESCRIPTOR Anxiety Disorders EXPLODE ALL TREES) OR ANXIETY OR ANXIETY DISORDERS	98 artigos
APA PsycNET	Index Terms: {Anxiety Disorders} OR {Anxiety Management} AND Index Terms: {Citalopram} OR {Sertraline} OR {Venlafaxine} OR Any Field: Procimax OR Zoloft OR Effexor AND Index Terms: {Literature Review} OR {Meta Analysis} AND Population Group: Human	120 artigos

Uma busca por Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foi realizada em websites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais: *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido), *Swedish Council on Health Technology Assessment* (SBU/Suécia) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos com ou sem metanálise que avaliassem o tratamento medicamentoso de indivíduos adultos com transtorno de ansiedade generalizada.

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto; ensaios clínicos; estudos observacionais; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação de outros fármacos e esquemas terapêuticos) e tipo de pacientes (estudos que avaliaram a terapia em pacientes com comorbidades, tais como depressão associada; estudos que avaliassem pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo, síndrome do pânico, transtorno de estresse pós-traumático e fobia social).

Foram consideradas revisões sistemáticas publicadas entre 1994 e 2014 nos idiomas inglês, espanhol e português. Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote X1). Foram eliminados estudos em duplicata e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos, resumos e textos completos (**Figura 2**).

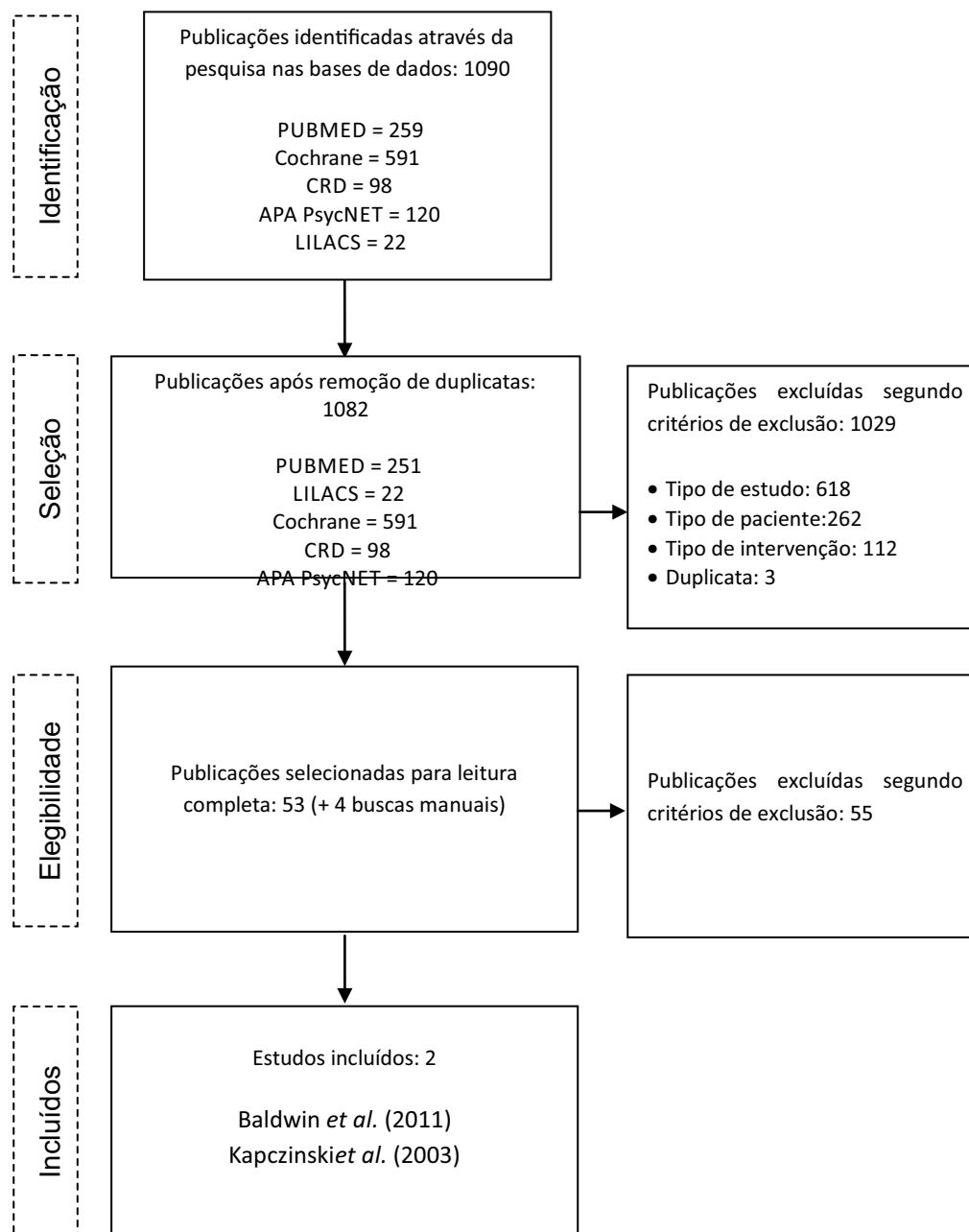


Figura 2. Fluxograma de seleção dos artigos/estudos.

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT *et al.*, 2008), conforme critérios para avaliação da qualidade (Adendo 1). Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada no **Quadro 3**.

Todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada. A busca em bases de dados foi descrita como adequada em todos os estudos. A metodologia foi considerada reprodutível em todos os estudos, porém não houve evidência de comparação direta para as drogas em estudo. Com relação à avaliação da qualidade dos estudos incluídos, a revisão de Kapczinski *et al.* (2003) utilizou a escala para avaliação da qualidade metodológica indicada no Cochrane Handbook. Baldwin *et al.* (2011) avaliaram viés de publicação por análise de Begg e o mesmo não foi detectado.

Quadro 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas que avaliaram o transtorno de ansiedade generalizada, segundo o sistema GRADE.

Parâmetros	Estudos	
	Baldwin <i>et al.</i> (2011)	Kapczinski <i>et al.</i> (2003)
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim
Busca detalhada e completa?	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Não	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?*	Sim	Sim
Evidência direta?*	Não (para comparações entre as drogas)	Não (para comparações entre as drogas)
Consistência dos resultados entre os estudos?*	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?*	Não (para comparações entre as drogas)	Sim
Livre de viés de publicação?*	Sim	Não relata
Desfecho clinicamente relevante?	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	Sim	Não
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Sim	Não
Qualidade de evidência	Qualidade baixa	Qualidade Moderada
Força de recomendação	↑?	↑?

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A **Tabela 3** a seguir resume os principais desfechos avaliados pelas revisões sistemáticas selecionadas.

Tabela 3. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nas revisões sistemáticas incluídas para a comparação de sertralina, venlafaxina e citalopram versus outros medicamentos* para transtorno de ansiedade generalizada.

Estudos	Principais desfechos	
	Escala CGI-I vs. placebo	Escala HAM-A vs. placebo
1. Sertralina		
Baldwin et al. (2011)	-	Favorece sertralina (NS em comparação indireta com venlafaxina)
Kapczinski et al. (2003)	Favorece sertralina	-
2. Venlafaxina		
Baldwin et al. (2011)	-	Favorece venlafaxina (NS em comparação indireta com sertralina)
Kapczinski et al. (2003)	Favorece venlafaxina	-
3. Citalopram		
Baldwin et al. (2011)	-	-
Kapczinski et al. (2003)	-	-

*As comparações entre medicamentos, quando disponíveis, foram realizadas por métodos probabilísticos indiretos, sendo baixa a força de evidência para diferenciar os medicamentos entre si; NS – Não significativa. HAM-A: Escala de Ansiedade de Hamilton; CGI-I: Impressão Clínica Global – melhora

7.1. Descrição dos estudos incluídos

Kapczinski et al.(2003) conduziram uma revisão sistemática que realizou buscas nas bases de dados *Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register* - CCDANCTR(até Maio de 2002), *Anxiety Neurosis* (até Maio de 2002), *Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/C C TR)*(até Maio de 2002), *MEDLINE*(de 1966 até Maio de 2002) e *LILACS*(de 1982 até Maio de 2002) além de resumos de conferências e capítulos de livros sobre o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliassem o tratamento farmacológico do TAG (comparando dois ou mais medicamentos ou comparado ao placebo), diagnosticado por critérios validados, sem apresentar outras comorbidades. Foram avaliados oito artigos que cumpriram os critérios de inclusão e continham dados das comparações de venlafaxina,

imipramina, paroxetina, sertralina comparadas ao placebo e imipramina e paroxetina entre si. Foram considerados como principais desfechos a resposta ao tratamento (definida como escores de 1 ou 2 na escala global de impressão clínica), e para avaliar a segurança, proporção de pacientes que abandonaram o estudo e eventos adversos específicos.

Baldwin et al.(2011) conduziram uma revisão sistemática que realizou buscas nas bases de dados *Medline, Embase, BIOSIS, PsycINFO, Health Economic Evaluations Database, National Health Service Economic Evaluation Database, and Database of Abstracts of Reviews of Effects via DataStare Cochrane Database of Systematic Reviews via Cochrane Library* incluindo estudos clínicos randomizados (fases II, III e IV), outras revisões sistemáticas e revisões com metanálise de ensaios clínicos, publicados entre Janeiro de 1980 e Fevereiro de 2009, em pacientes com idade superior a dezoito anos que recebessem tratamento farmacológico para TAG. Os autores avaliaram em 27 ensaios clínicos randomizados (ECR), incluindo nove medicamentos (fluoxetina, lorazepam, duloxetina, sertralina, paroxetina, pregabalina, venlafaxina, escitalopram e tiagabina), Os três principais desfechos foram; resposta à droga segundo escala de Hamilton - HAM-A (proporção de pacientes com redução de maior ou igual a 50%), remissão da doença segundo escala de Hamilton (proporção de pacientes com escore menor ou igual a sete ao final dos estudos, que indica remissão da doença) e proporção de pacientes que abandonaram o estudo devido a eventos adversos.

Os resultados das revisões sistemáticas conduzidas por Kapczinski et al. (2003) e Baldwin et al. (2011) foram esquematizados no **Quadro 4** e os resultados de segurança apresentados no **Quadro 5**. A seguir, os resultados foram descritos segundo os desfechos avaliados: eficácia segundo escalas HAM-A e CGI-I (desfechos primários), eventos adversos e abandono do tratamento (desfechos secundários).

7.2. Resultados de eficácia

No estudo de Baldwin et al. (2011), após análises probabilísticas Bayesianas (Network Analysis) e metanálise, fluoxetina foi considerada superior às outras drogas avaliadas (lorazepam, duloxetina, sertralina, paroxetina, pregabalina, venlafaxina, escitalopram e tiagabina) em relação à resposta à droga segundo escala de Hamilton - HAM-A (proporção

de pacientes com redução de maior ou igual a 50%) sendo que apresentou resultados de 62,9% de resposta. Com relação à remissão, ou seja, a proporção de pacientes com escore menor ou igual a sete ao final dos estudos, essa foi de 60,6%. Ainda, fluoxetina, venlafaxina e sertralina foram considerados superiores quando comparados ao placebo, na redução dos sintomas medida pela escala HAM-A, entretanto para as conclusões a respeito da fluoxetina deve-se levar em consideração o reduzido número de estudos (dois) incluídos na análise.

O estudo de Kapczinski et al. (2012), concluiu que a resposta aos antidepressivos de maneira geral, incluindo venlafaxina e fluoxetina, é significativamente superior ao placebo no tratamento de TAG, medido pela escala CGI-I, entretanto os pesquisadores relatam que o baixo número de publicações na área pode ter dificultado estas conclusões. Os autores relataram também que os resultados não são extrapoláveis para a população de pacientes que apresenta TAG associada a outros transtornos comumente concomitantes, como por exemplo, a depressão, a qual representa a maioria dos pacientes.

Quadro 4. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Baldwin et. al.(2011)	Revisão sistemática	Escala de Hamilton - HAM-A	OR>1 favorece placebo
	27 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos		Placebo vs. fluoxetina OR= 0,27 IC95% [0,09; 0,81] Placebo vs. venlafaxina OR= 0,53 IC95% [0,45; 0,61] Placebo vs. sertralina OR= 0,45 IC95% [0,33; 0,62]
	Duração em torno de 8 semanas	Análises indiretas	
	Idade: ≥ 18 anos	Resposta (Escala de Hamilton - HAM-A)	Venlafaxina vs. sertralina OR =0,87 IC95% [0,53; 1,5] Venlafaxina vs. fluoxetina OR=0,87 IC95% [0,38; 2,01]
	Medicamento vs. Medicamento (análises indiretas)	Remissão da doença (Escala de Hamilton - HAM-A)	Venlafaxina vs. sertralina OR= 1,1 IC95% [0,52; 2,33] Venlafaxina vs. fluoxetina OR= 0,71 IC95% [0,3; 1,64]
Limitações: Relatam não terem feito uma busca extensa por dados não-publicados. As conclusões a respeito da Fluoxetina podem estar enviesadas pelo pequeno número de estudos utilizados na análise.			

Quadro 4. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Kapczinski et al. (2003)	Revisão sistemática		RR>1 favorece placebo
	8 ensaios clínicos randomizados (2058 pacientes no total) Duração máxima verificada de 28 semanas Foram incluídos estudos em pacientes de qualquer idade diagnosticados com TAG por critérios válidos (DSM-III ou superior), sem comorbidades Antidepressivos vs. placebo	Resposta ao tratamento (definida como escores 1 ou 2 na escala global de impressão clínica - CGI-I)	Antidepressivos vs. placebo RR= 0.70 IC95% [0,62; 0,79] Venlafaxina vs. placebo RR = 0.68 IC95% [0,46; 0,99]
Limitações: Baixo número de estudos, resultados não extrapoláveis para a população com TAG e outros transtornos comumente concomitantes, como depressão, por exemplo.			

7.3. Resultados de segurança

O estudo de Baldwin et al. (2011) concluiu que todas as drogas têm tolerabilidade significativamente inferior ao placebo. Adicionalmente, na análise probabilística Bayesiana (*Network Analysis*) a venlafaxina foi superior às outras drogas avaliadas (lorazepam, duloxetine, sertralina, paroxetina, pregabalina, venlafaxina, escitalopram e tiagabina) em tolerabilidade, apresentando 49,3% de chance de ser ranqueada como tratamento mais seguro nas análises.

Já o estudo de Kapczinski et al. (2003) conclui que os grupos de tratamento farmacológico não apresentaram diferenças significantes no que tange a taxa de abandono dos antidepressivos, em geral em comparação com o placebo, sendo que os medicamentos aparentaram ser tão seguros quanto o placebo. A venlafaxina igualmente não apresentou diferenças significantes no que tange a taxa de abandono apesar da maior incidência verificada de efeitos adversos tais como náuseas, boca seca, insônia, constipação, sonolência, anorexia, disfunção sexual e flatulência.

Quadro 5. Resultados de segurança das revisões.

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Baldwin <i>et. al.</i> (2011)	Revisão sistemática 27 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos Duração em torno de 8 semanas Idade: ≥ 18 anos Medicamento vs. Medicamento (análises indiretas)	Abandono do tratamento devido a efeitos adversos Análises indiretas Abandono do tratamento devido a efeitos adversos	OR>1 favorece placebo Placebo vs. fluoxetina OR= 1,54 IC95% [0,13; 16,67] Placebo vs. venlafaxina OR= 2,70 IC95% [1,79; 4,0] Placebo vs. sertralina OR= 1,12 IC95% [0,61; 2,04] Venlafaxina vs. sertralina OR =0,43 IC95% [0,17;1,05] Venlafaxina vs .fluoxetina OR=0,49 IC95% [0,11;2,09]
Kapczinski <i>et al.</i> (2012)	Revisão sistemática 8 ensaios clínicos randomizados (2058 pacientes no total) Duração máxima verificada de 28 semanas Foram incluídos estudos em pacientes de qualquer idade diagnosticados com TAG por critérios válidos (DSM-III ou superior), sem comorbidades Antidepressivos vs. placebo	Taxa de abandono	RR>1 favorece placebo Antidepressivos vs. placebo RR= 0.95 95%IC [0,84; 1,09] Venlafaxina vs. placebo RR= 0.86 95%IC [0,72; 1,02] Sertralina vs. placebo RR= 0,45 IC95% [0,03; 5,84]

OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo

8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS E GUIAS TERAPÊUTICOS

Foram encontrados cinco estudos de avaliação de tecnologias de saúde, de agências sendo dois do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), duas das *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUNETS), e uma do *Swedish Council on Health Technology Assessment* (SBU). Em nenhuma avaliação houve indicação de terapia farmacológica como primeira opção, sendo as intervenções psicológicas preferíveis. Indicações específicas de medicamento, como sertralina, foram indicadas para transtorno de ansiedade generalizada.

Um guia clínico, desenvolvido pelo sistema de saúde inglês (NHS) abordou o diagnóstico e tratamento do TAG e da síndrome do pânico (SP). Para o TAG, o estudo considerou os seguintes passos na ordem que aparecem: 1) identificação da doença, educação e monitoramento constante; 2) em caso de falha do primeiro passo devem-se considerar intervenções psicológicas moderadas (autoajuda e grupos psicoeducacionais); 3) em indivíduos com dano funcional ou que não obtiveram melhora após o segundo passo considerar intervenção psicológica intensa ou tratamento medicamentoso. O estudo mostra que os tratamentos devem ser decididos de acordo com a preferência do paciente, haja vista que não existem estudos que comprovem a superioridade de um deles. Em casos de falha ao tratamento, o estudo indica a associação de terapia psicológica com a medicamentosa, a combinação de antidepressivos ou o aumento da dose de antidepressivo em associação com outras drogas (NICE, 2011a).

Esse guia mostra ainda, que em caso de escolha pela intervenção medicamentosa, devem ser priorizados os ISRS, de preferência a sertralina. É importante ressaltar, que a sertralina foi considerada mais custo efetiva dentre os ISRS nesse estudo, na perspectiva do sistema de saúde britânico, e que esse medicamento não é aprovado para esse uso nem no Reino Unido, nem no Brasil. Esse guia também não indica o uso de benzodiazepínicos e antipsicóticos no tratamento de TAG na atenção primária. E aborda ainda, que na situação de falha da sertralina, deve ser usado outro ISRS ou IRSN, levando em consideração: 1) tendência de abandono de terapia pode ocorrer, principalmente, com paroxetina e

venlafaxina; 2) os eventos adversos de cada medicamento e; 3) o risco de suicídio e toxicidade em overdose, principalmente com a venlafaxina (NICE, 2011a).

Um guia clínico sobre transtornos de saúde mental analisou o diagnóstico e tratamento de depressão, TAG, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social e síndrome do pânico. Esse guia recomenda identificação, avaliação, intervenções psicológicas e monitoramento ativo para todas as desordens mentais avaliadas, em seus estágios iniciais. O tratamento medicamentoso só é indicado para indivíduos com transtornos de ansiedade que apresentam intensidade moderada a elevada da doença e com acometimento funcional considerável, podendo, inclusive, haver a associação de terapia psicológica e medicamentosa. Esse guia não recomenda especificamente nenhum medicamento, apenas menciona o termo “antidepressivos” (NICE, 2011b).

Um informe de avaliação de tecnologias em saúde das AUNETS, na Espanha, avaliou a eficácia dos tratamentos psicológicos baseados na atenção plena para depressão e ansiedade. As terapias consideradas foram Redução do Estresse Baseada na Atenção Plena (do inglês, *Mindfulness Based Stress Reduction*), Terapia Cognitiva Baseada na Atenção Plena (do inglês, *Mindfulness Based Cognitive Therapy*), Terapia de Conduta Dialética (do inglês, *Dialectal Behavior Therapy*) e a Terapia de Aceitação e Compromisso (do inglês, *Acceptance and Commitment Therapy*). Esse estudo considerou revisões sistemáticas, ECR e ensaios clínicos não randomizados, porém não fica claro se houve comparações com terapia farmacológica ou combinação terapêutica (farmacológica e psicológica). A recomendação desse informe foi a favor das terapias de atenção plena. Esse estudo indica que a terapia de atenção plena pode ser altamente eficiente e custo-efetiva, pois pode ser realizada em grupo. Além disso, esse estudo cita que outros países europeus, como aqueles do Reino Unido, já incorporaram esse tipo de serviço para manejo de saúde mental (AUNETS, 2007).

A AUNETS ainda elaborou um guia de prática clínica para o manejo de pacientes com transtornos de ansiedade na atenção primária. Esse estudo cita que guias clínicos usados na sua elaboração consideraram a terapia cognitivo-comportamental como adequada para o tratamento de TAG. É importante citar, que as revisões e ECR utilizados nesses guias clínicos

comparam a terapia cognitivo-comportamental a grupos controles sem uso de medicação ou outra terapia psicológica. Para o tratamento da síndrome do pânico, o estudo mostra que existe evidência demonstrando a eficácia de terapias psicológicas. Esse estudo cita que comparando os ISRS com a terapia cognitivo-comportamental, os dois tratamentos apresentam-se igualmente eficazes. Esse guia considerou estudos que mostram a eficácia dos antidepressivos imipramina, paroxetina, trazodona, venlafaxina, oprimamol, sertralina e escitalopram, porém em comparação a placebo, não havendo comparação direta entre eles (AUNETŞ 2006).

Ainda, esse guia cita que os guias clínicos do NICE e da Associação Psiquiátrica Canadense recomendam os ISRS como terapia farmacológica. Mais especificamente, a Associação Psiquiátrica Canadense recomenda paroxetina, sertralina, venlafaxina e escitalopram, mas não é avalia superioridade de eficácia entre eles. O guia sugere os BZP (alprazolam, bromazepam, lorazepam e diazepam) como eficazes no tratamento de TAG e síndrome do pânico. Erelata que o guia clínico canadense considera esses medicamentos como de segunda escolha. Conclui que há pouca evidência para sustentar a eficácia da associação de terapia cognitivo-comportamental com terapia farmacológica, porém declara que, em estudos nos quais houve a comparação direta da associação de terapia cognitivo-comportamental com terapia farmacológica versus a terapia farmacológica, a associação mostrou-se mais eficaz (AUNETŞ 2006).

O Conselho Sueco de Avaliação de Tecnologias em Saúde publicou uma revisão sistemática sobre o tratamento dos transtornos de ansiedade. De acordo com essa revisão, tanto a terapia farmacológica, quanto a psicológica são moderadamente efetivas no tratamento dos transtornos de ansiedade. Essa revisão também sugere que não existe evidência científica suficiente que permita estabelecer eficácia e custo-efetividade para os tratamentos farmacológicos (SBU, 2005).

9. RECOMENDAÇÕES

Este Parecer Técnico-Científico avaliou duas revisões sistemáticas para o transtorno de ansiedade generalizada (TAG). As revisões não apresentaram estudos científicos que comparassem venlafaxina, sertralina e citalopram diretamente entre si ou entre as alternativas incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo todos os estudos comparados ao placebo. Os resultados de segurança também foram apresentados, em função da comparação com placebo, sendo que, entre os medicamentos avaliados e as alternativas disponíveis no SUS não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao abandono de terapia. Dentre as três tecnologias em estudo, os medicamentos sertralina e venlafaxina se apresentaram superiores ao placebo na eficácia do tratamento para TAG, segundo as escalas HAM-A e CGI-I, sendo que em comparações indiretas probabilísticas os medicamentos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre si.

Foram consideradas ainda cinco Avaliações de Tecnologias em Saúde e guias terapêuticos de organismos internacionais acerca do tema. Em nenhuma dessas avaliações houve indicação de terapia farmacológica como primeira opção sendo que esses estudos preconizavam intervenções psicológicas. Estas avaliações demonstraram a efetividade dos antidepressivos como segunda linha de tratamento, e como potencializadores das intervenções psicológicas, para o tratamento dos transtornos de ansiedade em geral, incluindo TAG.. Os estudos não recomendaram a terapia com benzodiazepínicos e antipsicóticos.

Para o transtorno de ansiedade generalizada, como alternativa oficial às tecnologias avaliadas, tem-se o benzodiazepínico diazepam, disponível no SUS. Entretanto as evidências obtidas pelas revisões sistemáticas, ATS e guias terapêuticos não recomendam a terapia medicamentosa dos transtornos de ansiedade com medicamentos desta classe. Sertralina, venlafaxina e fluoxetina, esta última disponível no SUS, demonstraram eficácia para o tratamento de TAG. Dessas três alternativas, somente a venlafaxina tem indicação em bula para TAG aprovada pela ANVISA, pelo FDA e pela EMA. Desta forma, de acordo com os resultados das revisões sistemáticas e a aprovação de uso no país recomenda-se a utilização de a venlafaxina para o tratamento de TAG. Ressalta-se ainda a necessidade da elaboração

de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas que oriente o tratamento de TAG, bem como dos demais transtornos de ansiedade.

REFERÊNCIAS

- AGENCIAS Y UNIDADES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS. Eficacia de los tratamientos psicológicos basados en la Atención Plena en el tratamiento de la depresión y la ansiedad. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCO Núm. 2007/11** INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2007.
- AGENCIAS Y UNIDADES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. **Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC.** Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2006/10.
- ALLGULANDER, C.; et al. World Council of Anxiety. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. **CNS Spectrums** 2003.v.8(8 Suppl 1):53-61.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5 Task Force. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.** American Psychiatric Association; 2013.
- ANAFRANIL. Responsável técnico Flavia Regina Pegorer. São Paulo: Novartis Biociências S.A., 2014. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 22/07/2014.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA- ABP. Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento. **Projeto Diretrizes.** Janeiro, 2008.
- BALDWIN, D.; et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis **British Medical Journal.** p.342:d1199, 2011.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. Transtornos de Ansiedade. **Saúde e Economia.** Ano V, n. 10, Dezembro, 2013.
- _____. Ministério da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
- _____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.319 de 25 de novembro de 2013**, Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. 2013
- BUSNER, J.; TARGUM, S.D. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. **Psychiatry.** V.4, n.7, p.28-37, 2007.
- CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED) LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - **PREÇOS FÁBRICA E PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>> Acesso em 16 de junho de 2014.
- COTTREAU, J. Nonpharmacological treatments for anxiety disorders. **Dialogues Clin Neurosci.** V.4, n.3, p. 305-319, 2002.
- COSTA, E. , et al. The public health impact of anxiety disorders: a WHO perspective **Acta Psychiatrica Scandinavica.** v. 98, p. 25-55, 1998.
- EFOXOR. Responsável técnico Edina S. M. Nakamura. São Paulo: Laboratórios Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda., 2013. **Bula de remédio.** Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 10/06/2014.
- ENDNOTE X1 [software em CD-ROM]. Version X1.0.1. (bld 2682); Thomson; 2007.

COMBS, H., MARKMAN J. , Anxiety Disorders in Primary Care. **Medical Clinics of North America**. v. 98, p. 1007-1023, 2014.

HEIMBERG, R. G.; et al. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. **Psychological Medicine**. v. 29, p. 199–212, 1999.

JONHSON J. W., et al. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. **Arch gen psychiatry**. v. 47, p. 805-808, 1990

KAPCZINSKI, F.K.; et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: **The Cochrane Library, Issue 4**, Art. No. C D003592. DOI:10.1002/14651858.CD003592.pub2, 2003.

KESSLER, R.C.; et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. **Arch Gen Psychiatry**, n.62, p.617–627, 2005.

_____. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. **British Journal of Psychiatry**, v.168, p. 17–30, 1994.

_____. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. **Am J Psychiatry**. v. 156, p. 1915–1923, 1999

KROENKE, K., et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. **Ann Intern Med**; v. 146, p. 317–325, 2007.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: Management in primary, secondary and community care. **NICE clinical guideline 113**, janeiro 2011a.

_____. Common mental health disorders: Identification and pathways to care. **NICE clinical guideline 123**, maio, 2011b.

NATIONAL INSTITUTE FOR MENTAL HEALTH - NIMH. Disponível em: <<http://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders/index.shtml>>. acessado 09/09/2014.

Olfson M, Gameroff MJ. Generalized anxiety disorder, somatic pain and healthcare costs. **Gen Hosp Psychiatry**. v. 29, p. 310-316, 2007.

PROCIMAX. Responsável técnico Cintia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda., 2014. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 10/06/2014.

PROZAC. Responsável técnico Márcia A. Preda. São Paulo: ELI LILLY DO BRASIL LTDA., 2014. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 22/07/2014.

RIVOTRIL. Responsável técnico Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, 2014. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 22/07/2014.

REINHOLD, J.A. et al. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. **Expert Opin Pharmacother**. v.12, p. 2457–2467, 2011.

SWEDISH COUNCIL ON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. Treatment of Anxiety Disorders: A Systematic Review. **Summary and Conclusions of the SBU Report**. Novembro, 2005.

URBANIL. Responsável técnico Antonia A. Oliveira. Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2013. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 22/07/2014.

VALIUM. Responsável técnico Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, 2014. **Bula de remédio**. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 22/07/2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology/ Norwegian Institute of Public Health. **ATC DDD INDEX 2013**. WHO. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 16 junho de 2014.

WITTCHEN, H.U.; et al DSM-III-R generalized anxiety disorder in the national comorbidity survey. **Archives of General Psychiatry**, v.51, p.355-64, 1994.

ZOLOFT. Responsável técnico José Cláudio Bumerad. Guarulhos: Laboratórios Pfizer LTDA., 2014. **Bula de remédio**. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em 10/06/2014

ADENDO 1– CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	- Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; - Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; - Análise não segue o princípio de intenção de tratar; - Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; - Interrupção precoce por benefício.	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	- As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); - Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: - Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; - O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: - Gráfico de funil (<i>funnelplot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; - Realização de buscas mais completas e exaustivas.	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da evidência		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2