

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 19/2014

**Transtornos de Ansiedade I:
Eficácia e segurança de sertralina, citalopram e venlafaxina
no tratamento de Estresse Pós-Traumático e Fobia Social**

*Anxiety Disorders I:
Efficacy and safety of sertraline, citalopram and venlafaxine
in the treatment of Posttraumatic Stress Disorder and Social Phobia*

*Trastornos de Ansiedad I:
Eficacia y seguridad de la sertralina, citalopram y venlafaxina
en el tratamiento del Trastorno por Estrés Postraumático y Fobia Social*

**Belo Horizonte - MG
Outubro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

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 (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 transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno de ansiedade social (fobia social) (TAS).

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 TEPT e TAS do que as tecnologias disponíveis no SUS (clomipramina, diazepam, clonazepam, clobazam e fluoxetina)?

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 três RS sobre TEPT, e três RS sobre TAS. Em nenhuma das revisões foram encontrados estudos científicos que comparassem estes medicamentos 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) 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 e demonstraram sua eficácia. Os estudos não recomendaram a terapia com benzodiazepínicos (BZD) e antipsicóticos.

Recomendações: Nas atuais indicações terapêuticas listadas no Formulário Terapêutico Nacional ou nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, não há opção de tratamento farmacológico para os pacientes com TEPT e TAS no Sistema Único de Saúde. A fluoxetina apresentou eficácia e segurança comparáveis às alternativas avaliadas nesse PTC. Considerando indicações aprovadas em bula e os resultados das RS incluídas, bem como os custos estimados, recomenda-se o uso de sertralina para TEPT e TAS.

ABSTRACT

Technologies: venlafaxine, citalopram and sertraline

Indication: Treatment of post-traumatic stress disorder and social anxiety disorder (social phobia)

Technology characterization: Technologies 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 safer and more effective in treating patients suffering from post-traumatic stress disorder and social anxiety than the technologies available in SUS (clomipramine, diazepam, clonazepam, clobazam and fluoxetine?)

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: We included three RS on PTSD, and three RS on TAS In none of the revisions scientific studies comparing these drugs directly between themselves or between alternative incorporated into the Unified Health System (SUS) and, in general, the comparisons versus placebo medications demonstrated statistically significant efficacy were found. Still Health Technology Assessments (HTA) were considered 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 as second-line antidepressants for the treatment and demonstrated its effectiveness. The studies did not recommend therapy with benzodiazepines (BZD) and antipsychotics.

Recommendations: In the current therapeutic indications listed in the National Formulary or the Therapeutic Therapeutic Guidelines and Clinical Protocols, there is no pharmacological treatment option for patients with PTSD and SAD in the Unified Health System. Fluoxetine showed efficacy and safety comparable to the alternatives evaluated in this PTC. Considering approved indications in bull and results of RS included, as well as estimated costs, it is recommended the use of sertraline for PTSD and SAD.

RESUMEN

Tecnologías: Venlafaxina, citalopram y la sertralina

Indicación: Tratamiento del trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad social (fobia social)

Tecnología Caracterización: Tecnologías de 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 seguros y más eficaces en el tratamiento de pacientes que sufren de trastorno de estrés postraumático y la ansiedad social de las tecnologías disponibles en el SUS (clomipramina, diazepam, clonazepam, clobazam y fluoxetina?)

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Las fundaciones La Biblioteca Cochrane (a través de BIREME), MEDLINE (vía PubMed), Lilas, 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: Tres RS fueron incluidas sobre trastorno de estrés postraumático, y tres RS en TAS. En ninguna de las revisiones de estudios científicos que comparan estos fármacos directamente entre sí o entre alternativas incorporado en el Sistema Único de Salud (SUS) y, en general, se encontró que las comparaciones frente a los medicamentos de placebo demostró una eficacia estadísticamente significativa. Aún Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA) se consideró de 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 que los antidepresivos de segunda línea para el tratamiento y demostraron su eficacia. Los estudios no recomiendan el tratamiento con benzodiazepinas (BZD) y antipsicóticos.

Recomendaciones: En las indicaciones terapéuticas actuales que figuran en el Formulario Nacional o las directrices terapéuticas terapéuticas y protocolos clínicos, no hay ninguna opción de tratamiento farmacológico para los pacientes con trastorno de estrés postraumático y SAD en el Sistema de Salud. Fluoxetina mostró una eficacia y una seguridad comparables a las alternativas evaluadas en este PTC. Teniendo en cuenta las indicaciones aprobadas por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria y los resultados de RS incluidos, así como los costos estimados, se recomienda el uso de sertralina para el trastorno de estrés postraumático y TAS.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	7
2. PERGUNTA.....	8
3. INTRODUÇÃO.....	9
3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais	9
3.2. Diagnóstico e avaliação segundo escalas	10
3.2.1. Diagnóstico das doenças mentais	10
3.2.2. Escalas de mensuração dos sintomas	11
3.3. Tratamento de transtornos de ansiedade	12
3.3.1. Tratamento não farmacológico	12
3.3.2. Tratamento farmacológico	14
3.4. Descrição das tecnologias avaliadas	14
3.5. Descrição das tecnologias alternativas disponíveis no Sistema Único de Saúde	15
3.6. Estimativa do custo do tratamento.....	16
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	19
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	21
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	23
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	26
7.1. Transtorno de estresse pós-traumático	27
7.1.1. Descrição dos estudos incluídos	27
7.1.2. Resultados de eficácia (transtorno de estresse pós-traumático)	28
7.1.2. Resultados de segurança (transtorno de estresse pós-traumático)	30
7.2. Transtorno de ansiedade social (fobia social)	32
7.2.1. Descrição dos estudos incluídos	32
7.2.2. Resultados de eficácia (transtorno de ansiedade social)	33
7.2.3. Resultados de segurança (transtorno de ansiedade social)	36
8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS E GUIAS TERAPÊUTICOS.....	37
9. RECOMENDAÇÕES.....	40
REFERÊNCIAS.....	42
ADENDO 1– CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	45

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 estresse pós-traumático e para o tratamento de fobia social 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 transtornos de estresse pós traumático e de fobia social.

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 estresse pós-traumático e transtorno de ansiedade social (fobia social).
Intervenção	Venlafaxina, citalopram ou sertralina
Comparação	Placebo Benzodiazepínicos (diazepam, clonazepam, clobazam) Antidepressivo tricíclico (clomipramina) Inibidor seletivo da recombinação da serotonina (fluoxetina)
Parâmetros	Eficácia e segurança
Desfechos (Outcomes)	Todos os desfechos que avaliarem eficácia (diminuição de crises, diminuição de recidivas, redução da gravidade de 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 estresse pós-traumático e transtorno de ansiedade social do que as tecnologias incorporadas no SUS?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Os transtornos de ansiedade são desordens que incluem 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).

As pessoas com transtornos de ansiedade são comumente usuárias dos serviços de atenção básica de saúde, dessa forma a taxa de tratamento aumentou com o maior conhecimento acerca dos transtornos de ansiedade e a busca por uma melhor qualidade de vida, ainda que as taxas de transtorno no mundo tenham permanecido estáveis na última década, cerca de 29% (BRASIL, 2013 *Apud*. BANDELOW, 2012). Os transtornos de ansiedade afetam cerca de 40 milhões de adultos norte-americanos (cerca de 18%) por ano. Estes transtornos são de alta morbidade sendo que os portadores representam um grupo suscetível a tendências suicidas e abuso de substâncias (BANDELOW, 2012). As mulheres são 60% mais propensas que os homens a experimentar um transtorno de ansiedade ao longo da vida (NIMH, 2014).

Entre os transtornos de ansiedade estão o transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, estresse pós-traumático, síndrome do pânico, fobia social e fobias específicas (NICE, 2011; BRASIL, 2013).

No transtorno da ansiedade social (TAS) (fobia social), os sintomas de ansiedade ocorrem em situações nas quais a pessoa é observada pelos outros, como em uma apresentação, por exemplo. Em contato com os outros, especialmente estranhos, o paciente sofre de sintomas como tremores, sudorese, enrubescimento, dificuldade de concentração (“branco na cabeça”), palpitações, tontura e sensação de desmaio (ABP, 2008). Um estudo epidemiológico encontrou uma prevalência de TAS de 12,1% e uma prevalência anual de 4,5% (KESSLER 2005).

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é caracterizado por uma história de exposição ao trauma, por exemplo, morte ou ameaça, lesão grave, ou ameaças à

integridade física do indivíduo ou de outros, com uma resposta de medo intenso, impotência ou horror, com o desenvolvimento posterior de reexperimentar sintomas (recordações intrusivas, *flashbacks* ou sonhos), sintomas de recusa (por exemplo, os esforços para evitar atividades ou pensamentos associados ao trauma), e os sintomas de hiper-excitação (incluindo o sono perturbado, hipervigilância e uma resposta de surpresa exagerada) (BALDWIN, 2005). No ano de 2000, nos EUA, foi estimado que 6,8% das pessoas poderiam ter TEPT durante suas vidas e que a prevalência anual dessa doença estava na ordem de 3,6 % (JONAS et al, 2013).

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. 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) (OMS, 2008), que é normalmente usado por instituições e órgãos para fins de coleta de dados e de faturamento.

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

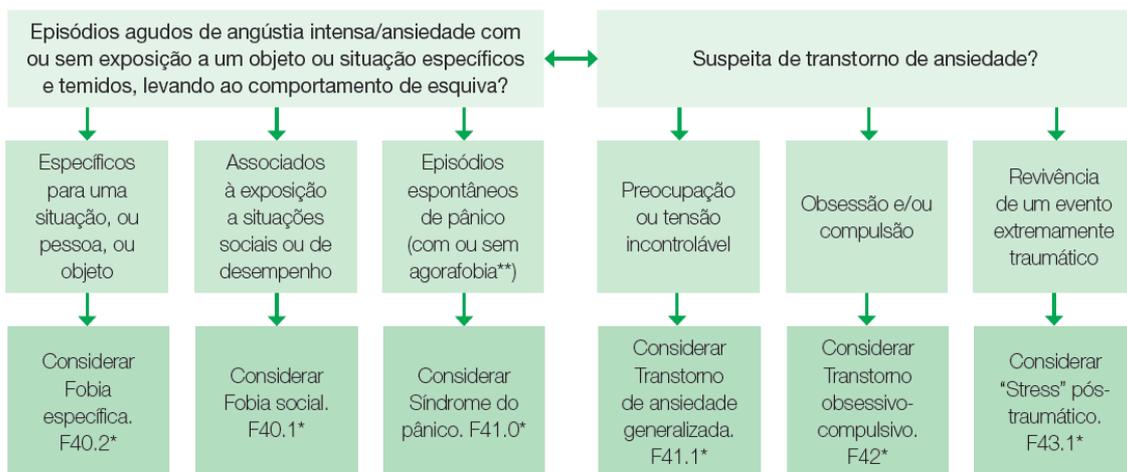


Figura 1. Representação esquemática dos transtornos de ansiedade definidos pela DSM-IV.3.
 *Classificação Internacional das Doenças (CID-10) para cada transtorno.
 Adaptado de ANVISA, 2013.

3.2.2. Escalas de mensuração dos sintomas

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 resumo global determinada pelo médico que leva em conta 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).

A Escala Aplicada por médicos para transtorno de estresse pós-traumático (do inglês, *Clinician-Administered PTSD Scale-CAPS*) é o padrão-ouro na avaliação de TEPT. O CAPS é uma entrevista estruturada com 30 itens que correspondem aos critérios do DSM-IV para TEPT. Além de avaliar os sintomas do transtorno, as questões têm como alvo o impacto dos sintomas na funcionalidade social e ocupacional, melhora dos sintomas desde a administração anterior do CAPS, validade de resposta global, a gravidade geral do TEPT, e a

frequência e intensidade de cinco sintomas associados (culpa sobre atos, culpa do sobrevivente, as lacunas na consciência, despersonalização e desrealização) (BLAKE et al., 1995).

A *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS) foi a primeira escala clínica de classificação desenvolvida para a avaliação da fobia social. Foi desenhada para avaliar a gama de interação social e de situações de desempenho que os indivíduos com fobia social podem temer e / ou evitar. Seus 24 itens são divididos em duas sub-escalas que abordam situações interacional-social (11 itens) e de desempenho (13 itens). O médico pede ao paciente para avaliar medo ou ansiedade e fuga de situações durante a semana anterior. As escalas variam de 0-3, para medo ou ansiedade, sendo 0=nunca, 1=suave, 2=moderado e 3=severo; para fuga de situações, sendo 0=nunca, 1=ocasionalmente, 2=frequentemente, 3=geralmente; no entanto, ao clínico é dada liberdade para questionar as respostas do paciente e ajustar as taxas apropriadamente. Dessa forma, o LSAS oferece respostas em seis subescalas: medo de uma forma geral, medo da interação social, medo de desempenho, evasão total, evasão de interação social e de desempenho. Um escore global total é frequentemente calculado pela soma dos valores totais de medo e de fuga de situações, e este índice é o mais comumente empregado em estudos da farmacoterapia de fobia social (HEIMBERG 1999).

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. As pesquisas são voltadas principalmente aos métodos 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). A grande maioria das pesquisas aborda a TCC e mostra sua eficiência e eficácia em todos os transtornos de ansiedade inclusos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV). Métodos de relaxamento têm sido utilizados como a principal técnica nos transtornos de ansiedade ou estudados como uma condição de controle em alguns ensaios clínicos randomizados (ECR). Terapias psicanalíticas (ou psicodinâmicas), hipnoterapia, terapia Rogeriana não diretiva, terapia de suporte, e intervenção psicológica para transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) foram avaliadas em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise sem qualquer conclusão definitiva sobre a sua eficácia em fobias específicas, agorafobia, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e TEPT (COTTREAX, 2012)

As principais técnicas psicoterapêuticas segundo COTTREAX, 2012 são

- Reestruturação cognitiva em interpretações erradas das sensações corporais;
- Técnicas de controle da respiração de modo a controlar os efeitos fisiológicos da hiperventilação e taquicardia;
- Dessensibilização sistemática ao apresentar os estímulos temidos para a imaginação do paciente sob o relaxamento, antes da exposição ao que causa o medo;
- Exposição à imaginação e in vivo (na pessoa física – proporcionar contato com o que causa a ansiedade) visa habituar o paciente ao estímulo aversivo, reduzindo a reatividade anormal e evasão;
- Gestão do estresse enfatiza o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento para lidar com os medos (relaxamento, treinamento de habilidades sociais, a modificação de verbalização ansiosa, ou parar o pensamento).
- A terapia cognitiva sugere a exposição na imaginação e representação de estratégias de enfrentamento, mas coloca uma ênfase maior sobre como lidar com os

pensamentos automáticos e atitudes não funcionais (personalização, culpa, ilusão de um mundo seguro e a necessidade de vingança).

- Dessensibilização do movimento dos olhos e reprocessamento (do inglês, Eye Movement Desensitization and Reprocessing - EMDR) consiste em induzir os movimentos dos olhos quando concentrado em imagens temidas, sensações corporais, e demonstrações negativas associadas ao trauma, a fim de reduzir a ansiedade e, conseqüentemente, modificar a cognição de um modo positivo.

3.3.2. Tratamento farmacológico

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) são recomendados como primeira linha de tratamento medicamentoso, devido ao seu custo-benefício, com alguma diferenciação em relação aos diversos transtornos de ansiedade. Os benzodiazepínicos (BDZ) são recomendados como segunda linha para o tratamento dos transtornos de ansiedade por causa da incerteza da sua eficácia em longo prazo, do seu potencial de abuso e do seu risco de dependência (BRASIL, 2013)

3.4. Descrição das tecnologias avaliadas

As tecnologias citalopram e sertralina pertencem à classe ISRS e venlafaxina pertence à classe 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, síndrome do pânico, acompanhado ou não de agorafobia, transtorno do estresse pós-traumático, sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual e/ou transtorno disfórico pré-menstrual e fobia 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).

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 (RIVOTRIJ, 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 (URBANIŁ, 2013). Está incluído no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para o tratamento de epilepsia (BRASIL, 2013b).

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 disforia¹ (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, cataplexia² associada à narcolepsia³, condições dolorosas crônicas e ejaculação precoce (ANAFRANIŁ, 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**.

¹Disforia 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..

²A 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.

³Narcolepsia é uma condição neurológica caracterizada por episódios irresistíveis de sono e em geral distúrbio do sono.

As Tabelas apresentam 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 200mg para sertralina, de 37,5 a 225mg para venlafaxina e de 10 a 40 mg para o citalopram (ZOLOFT, 2014; EFFEXOR, 2013; PROCIMAX, 2014)

Tabela 1. 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	1.337, 91
	25 mg comprimido		3,21	96,29	1.155,51

DDD: Dose diária definida

Tabela2. Custo médio dos medicamentos avaliados nesse PTC.

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
	25 mg comprimido revestido		3,18	95,41	1.144,96
Sertralina	50 mg comprimido revestido	50	2,08	62,27	747,25
	75 mg comprimido revestido		4,26	127,80	1.533,60

DDD: Dose diária definida

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 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
	#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	
The Cochrane Library (via Bireme)	#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 tecnology assessment"[All Fields]) AND (systematic[<i>sb</i>] OR Meta-Analysis[<i>ptyp</i>] OR Review[<i>ptyp</i>]))	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 SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA [Palavras] and 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 estresse pós-traumático e transtorno de ansiedade social.

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 ansiedade generalizada).

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**).

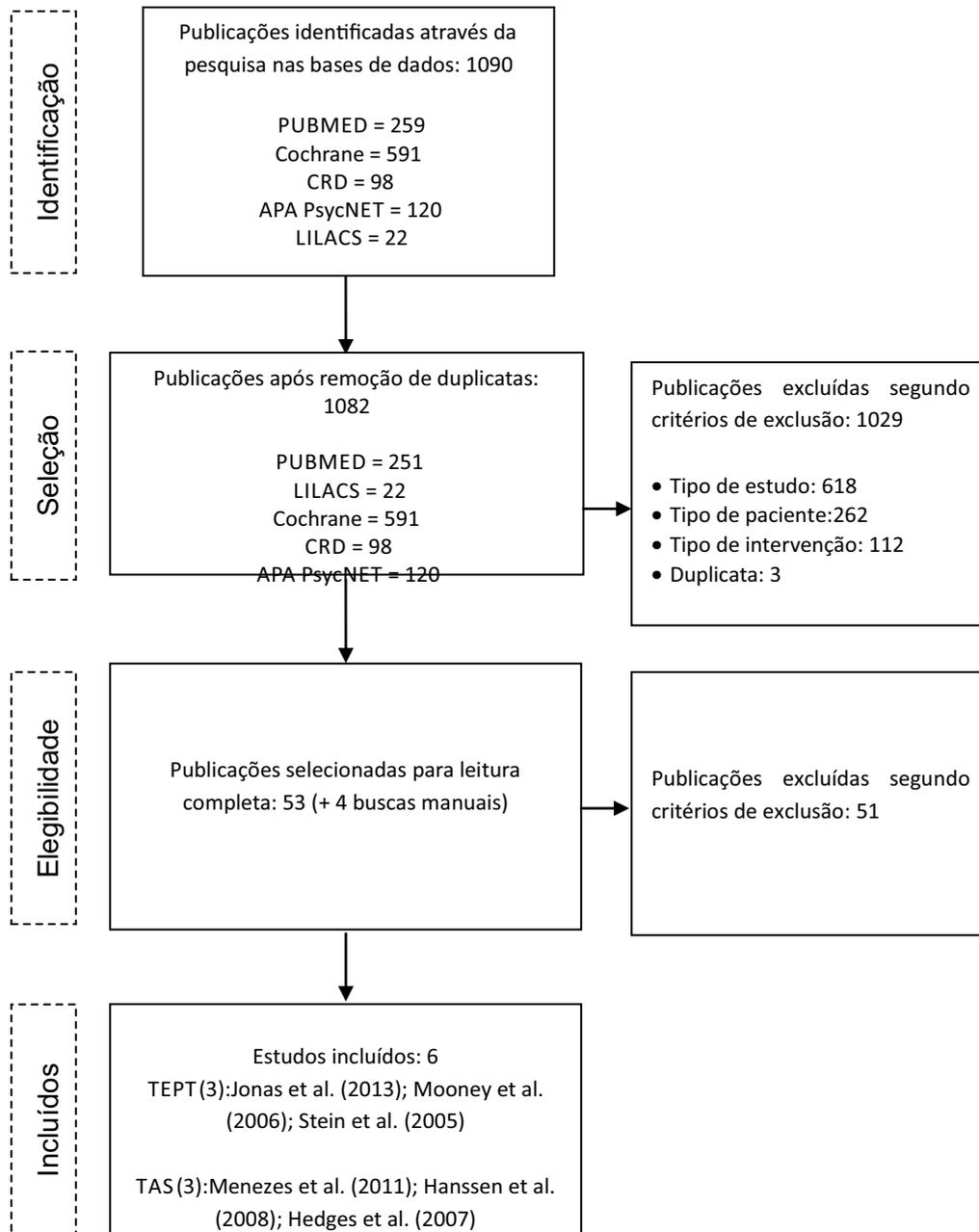


Figura 2. Apresenta o diagrama com as revisões encontradas e selecionadas para esse PTC. TEPT: Transtorno de estresse pós-traumático; TAS: Transtorno de ansiedade social (fobia social)

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 nos **Quadros 3-4**.

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, apenas três revisões relataram os métodos usados. Para TAS, Hanssen et al. (2008) utilizaram a escala proposta por Harris et al. (2001) no *US Preventive Services Task Force* e pelo *Centre for Reviews and Dissemination*. Para TEPT, Jonas et al. (2013) utilizaram a escala proposta pela *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) na publicação “*Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*”. Stein et al. (2005) utilizaram a *CCDAN Quality of Research Scale*.

Com relação ao viés de publicação, Stein et al. (2005) relataram baixa possibilidade de viés de publicação pela análise do *funnel plot*. Hanssen et al. (2008) usaram os testes de *funnel plot*, de correlação de Begge regressão de Egger, e relataram baixa possibilidade de viés de publicação significativo. Hedges et al. (2007) detectaram possível viés de publicação via *funnel plot*.

Quadro 3. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas que avaliaram o transtorno de estresse pós traumático, segundo o sistema GRADE.

Parâmetros	Estudos		
	Jonas et al. (2013)	Mooney et al. (2006)	Stein et al. (2005)
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim
Busca detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Não	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?	Sim	Não	Sim
Evidência direta?	Não (para comparações entre as drogas)	Não (para comparações entre as drogas)	Não (para comparações entre as drogas)
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Não	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Não (para comparações entre as drogas)	Sim	Não (para comparações entre as drogas)
Livre de viés de publicação?	Não	Não relata	Sim
Desfecho clinicamente relevante?	Sim	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	Sim	Não	Sim
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Sim	Não	Sim
Qualidade de evidência	Qualidade moderada	Qualidade muito baixa	Qualidade moderada
Força de recomendação	↑?	↑?	↑?

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

Parâmetros	Estudos		
	Menezes et al. (2011)	Hanssen et al. (2008)	Hedges et al. (2007)
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim
Busca detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Não	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?	Sim	Sim	Sim
Evidência direta?	Não (para comparações entre as drogas)	Não (para comparações entre as drogas)	Não (para comparações entre as drogas)
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Não (para comparações entre as drogas)	Não (para comparações entre as drogas)	Não (para comparações entre as drogas)
Livre de viés de publicação?	Não relata	Sim	Não
Desfecho clinicamente relevante?	Sim	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	Sim	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Não	Não	Sim
Qualidade de evidência	Baixa Qualidade	Moderada Qualidade	Baixa qualidade
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 estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno de ansiedade social/fobia social (TAS)

Estudos	Principais desfechos		
	Escala CAPS vs. placebo (TEPT)	Escala CGI vs. placebo	Escala LSAS vs. placebo (TAS)
1.Sertralina			
Jonas et al. (2013)	Favorece sertralina	-	-
Mooney et al. (2006)	Favorece sertralina	Favorece sertralina (TEPT)	-
Stein et al. (2005)	-	Favorece sertralina (TEPT)	-
Menezes et al. (2011)	-	Favorece sertralina (TAS)	-
Hanssen et al (2008)	-	Favorece sertralina (TAS)	-
Hedges et al. (2007)	-	Favorece sertralina (TAS)	Favorece sertralina
2.Venlafaxina			
Jonas et al (2013)	Favorece venlafaxina	-	-
Stein et al. (2005)	-	NS (vs sertralina TEPT)	-
Menezes et al. (2011)	-	Favorece venlafaxina (TAS)	Favorece venlafaxina
Hanssen et al (2008)	-	Favorece venlafaxina (TAS)	Favorece venlafaxina
3.Citalopram			
Jonas et al (2013)	Favorece citalopram	-	-
Stein et al. (2005)	-	NS (TEPT)	-
Menezes et al. (2011)	-	NS (TAS)	-
Hedges et al. (2007)	-	Favorece citalopram (TAS)	Favorece citalopram

* 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. CGI: Impressão Clínica Global – melhora; CAPS: Escala Aplicada por Médicos para TEPT; LSAS Escala de Liebowitz para Ansiedade Social.

7.1. Transtorno de estresse pós-traumático

7.1.1. Descrição dos estudos incluídos

Jonas et al. (2013) conduziram uma revisão sistemática com metanálise que realizou buscas nas bases de dados *MEDLINE*, *Cochrane Library*, *PILOTS*, *International Pharmaceutical Abstracts*, *CINAHL*, *PsycINFO*, *Web of Science*, *Embase* além do material contido no site do *Food and Drug Administration* (FDA), e referências de estudos já publicados entre janeiro de 1980 e maio de 2012. A revisão incluiu estudos clínicos randomizados (com no mínimo quatro semanas de duração), em pacientes que recebessem tratamento farmacológico e/ou psicoterapêutico para estresse pós-traumático. Foram incluídos 92 ECR para os seguintes medicamentos: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, desvenlafaxina, venlafaxina, duloxetina, bupropiona, mirtazapina, nefazodona, trazodona, imipramina, amitriptilina, desipramina, prazosina, olanzapina, risperidona, alprazolam, diazepam, lorazepam, clonazepam, topiramato, tiagabina, lamotrigina, carbamazepina e divalproex. Os desfechos avaliados foram: redução de sintomas, remissão da doença, perda do diagnóstico, redução de comorbidades, avaliação da qualidade de vida, alteração no comprometimento funcional, retorno ao trabalho e incidência de efeitos adversos.

Mooney et al. (2006) conduziram uma revisão sistemática que realizou buscas nas bases *PsycINFO*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *the National Centre for PTSD (EUA)* e *The Cochrane Library* além de referências dos estudos incluídos. A revisão incluiu quaisquer estudos que avaliassem o uso de sertralina para o tratamento de estresse pós-traumático em quaisquer populações. Foram incluídos 12 estudos, sendo cinco ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, cinco estudos *open-label*, uma série de casos e um estudo de caso-controle.

Stein et al. (2005) realizaram uma revisão sistemática que realizou buscas nas bases de dados *Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register - CCDANCTR* (até agosto de 2005), *Cochrane Controlled Trials Register* (até 2004), *MEDLINE* (de 1966 até maio de 2002) e *PsychInfo* (de janeiro de 1966 até dezembro de 2004) além de *The National Centre for PTSD (EUA)* e referências dos estudos encontrados. A revisão incluiu todos os ECR que apresentassem abordagens comparativas de intervenções

farmacoterapêuticas para o tratamento do estresse pós-traumático. Foram incluídos 35 estudos de até 16 semanas, nos quais foram avaliados os medicamentos citalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina, amitriptina, nefadozona e venlafaxina. Como principais desfechos foram avaliados a redução dos sintomas (escala CAPS e suas subescalas), a resposta ao tratamento (escala CGI-I, considerando como “resposta ao tratamento” níveis 1 e 2), Qualidade de vida (escala SDS) e taxas de abandono de tratamento.

7.1.2. Resultados de eficácia (transtorno de estresse pós-traumático)

Os resultados de eficácia das revisões que avaliaram o TEPT estão sumarizados no **Quadro 5**.

O estudo de Jonas et al. (2013) relata que, dentre os medicamentos em estudo, há evidência moderada (baseada na escala utilizada por Harvey, Bryant & Tarrier, 2003) da eficácia de fluoxetina, sertralina e venlafaxina, além de topiramato e paroxetina na redução de sintomas (segundo escala CAPS) em comparação com placebo. Há também eficácia moderada da remissão da doença para venlafaxina, porém não para fluoxetina e sertralina. Todas as comparações diretas apresentadas foram analisadas por métodos probabilísticos (Bayesianos) sendo que paroxetina apresentou eficácia superior a sertralina. Topiramato foi superior a fluoxetina, sertralina e venlafaxina. Todas estas comparações apresentam baixa força de evidência sendo que conclui que não há evidência de força suficiente para quaisquer conclusões fundamentadas, diferenciando medicamentos, dada a ausência de estudos com comparador ativo disponíveis na literatura. Os autores concluíram que, diferentemente da terapia psicológica, a terapia farmacológica não apresentou evidências insuficientes (apenas um estudo avaliando fluoxetina apresentou dados para esse desfecho) na promoção da perda do diagnóstico⁴ de estresse pós-traumático.

O estudo de Mooney et al. (2006) analisou somente a diferença entre sertralina e placebo avaliado pelas escalas CAPS-2, IES e CGI-S, sendo que em todas, a eficácia do medicamento foi significativamente superior ao placebo. O estudo de Stein et al. (2005) relatou que como classe, os ISRS demonstraram maior eficácia comparada ao placebo na redução de sintomas (escala CAPS) entretanto, apesar da verificação desta tendência, sua maior eficácia frente a

⁴ Ausência de sintomas de TEPT por, no mínimo, três meses após o tratamento.

outras classes ainda não está suficientemente documentada. Redução dos sintomas (escala CAPS) pela diferença das médias foi estatisticamente significativa para sertralina na comparação com o placebo, entretanto esse desfecho não está bem definido para citalopram e fluoxetina sendo que este padrão se repete para as comparações com a escala CGI de reposta ao tratamento. Qualidade de vida apresentou melhora significativa pela escala SDS, com o uso da terapia medicamentosa. Os autores concluem ainda pela análise de sensibilidade, que veteranos de guerra são mais refratários aos tratamentos avaliados. O estudo não encontrou heterogeneidade significativa⁵ entre os estudos.

Quadro 5. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas – Transtorno de estresse pós-traumático. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Jonas et al., (2013)	<p>Revisão sistemática</p> <p>77RCT sendo 28 acerca de medicamentos (4,817 pacientes)</p> <p>Mínimo quatro semanas de duração em suas análises principais</p> <p>Avaliou estudos com no mínimo quatro semanas que apresentassem qualquer tipo de tratamento farmacológico e/ou psicoterapêutico para estresse pós-traumático em pacientes adultos.</p>	<p>Redução de sintomas (escala CAPS)</p> <p>Remissão (escala CAPS)</p> <p>Perda do diagnóstico</p>	<p>Venlafaxina vs. placebo -7,2 IC95% [-11,0; -3,3]</p> <p>Fluoxetina vs. placebo -6,97 IC95% [-10,4; -3,5]</p> <p>Sertralina vs. placebo -4,9 IC95% [-7,4 a -2,4]</p> <p>Venlafaxina vs. placebo DR= 0,12 IC95% [0,05; 0,19] NNT= 9</p> <p>Fluoxetina vs. placebo: 73% vs. 59%, p=0.23</p>
<p>Limitações: Não limitaram o tamanho da amostra dos ECR. Análise bayesiana em somente um desfecho principal. Não conseguiu avaliar tipos específicos de trauma (e.g. guerra, acidentes, sequestros) devido à ausência dos dados nos estudos.</p>			

⁵ A heterogeneidade estatística é significativa quando $p < 0,10$ e a estatística I^2 foi maior que 30 %. A Cochrane considera valores de entre 30 e 60 % representando heterogeneidade moderada; 50 a 90 % representando heterogeneidade substancial; e 75 a 100 % representando heterogeneidade considerável. Disponível em: http://handbook.cochrane.org/chapter_9/9_5_2_identifying_and_measuring_heterogeneity.htm

Quadro 5. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas – Transtorno de estresse pós-traumático. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Mooney et al. (2006)	Revisão sistemática		DM<0 favorece sertralina
	12 estudos (5 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, 5 estudos open-label, uma série de casos e um estudo caso-controle)	CAPS-2	DM= - 6,37 95%IC[-9,65; -3,10] P=0,0001
		IES	DM= -5,48 95%IC [-6.81; -4.15] P=0,00001
Sertralina vs. placebo	CGI-S	DM= -0,51 95%IC [-0.81; -0.21] P=0.0008	
Limitações: Populações muito heterogêneas entre os estudos. Não é explícito o processo de elaboração da revisão. Não é efetuada uma análise dos subgrupos e não há abordagem à respeito da heterogeneidade.			
Stein et al. (2005)	Revisão sistemática	Variação da incidência de sintomas (escala CAPS)	DM<0; RR>1; e DMP<0 favorecem o medicamento
	35 estudos incluídos (4597 participantes)		Sertralina vs. placebo DM= -3,78, 95%IC [-6,9; -0,65] Citalopram vs. placebo DM= -13,41 95%IC [-35; 8,18] Fluoxetina vs. placebo DM= -0,9, 95%IC [-12,31; 10,51] Venlafaxina vs. placebo DM= -4,8, 95%IC [-11,73; 2,13] Venlafaxina vs. sertralina (dados não publicados): DMP= -0,01 95%IC [-0,22; 0,20]
	Incluiu ECR que apresentassem abordagens comparativas de intervenções farmacoterapêuticas para o tratamento do estresse pós-traumático		
Foram incluídos estudos de curta duração, inferiores a 16 semanas.	Resposta ao tratamento (escala CGI-I)		Placebo vs. ISRS RR= 1,59, 95%IC [1,39; 1,82] Placebo vs. sertralina RR= 1,71 95%IC [1,22; 2,4] Placebo vs. fluoxetina RR=1,35, 95%IC[0,96; 1,89]
	Qualidade de vida (escala SDS)		Terapiamedicamentosa vs. placebo DMP= -2,54 95%IC [-3.68; -1.41]
Limitações: O baixo tamanho da amostra para fluoxetina e citalopram (1 estudo) faz com que as conclusões fiquem prejudicadas. Somente foram avaliados estudos de curta-duração. Os pacientes têm diferentes traumas em diferentes proporções entre os estudos.			

RR: Risco relativo; DR: Diferença de risco; DM: Diferença média; DMP: Diferença média padrão

7.1.2. Resultados de segurança (transtorno de estresse pós-traumático)

Os três estudos apresentaram como resultado de segurança as taxas de abandono de tratamento, sendo que de uma maneira geral os estudos relatam que aparentemente a terapia medicamentosa apresenta a mesma segurança em relação ao placebo para o

desfecho em questão. Os resultados de segurança das revisões estão sumarizados no **Quadro 6**.

O estudo de Jonas et al. (2013) No que tange à incidência de eventos adversos o estudo diz que a as evidências apresentadas, de maneira geral, têm força de evidência insuficiente para embasar quaisquer conclusões, sendo que paramedicamentos com força de evidência moderada as diferenças dos medicamentos entre si e para o placebo foram insignificantesno que tange o abandono do tratamento por efeitos adversos. Mooney et al. (2006) relatam que a probabilidade de os participantes que desistem do estudo não foi significativamente diferente entre os grupos sertralina e placebo.

Quadro 6. Resultados de segurança das revisões sistemáticas – Transtorno de estresse pós-traumático. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Jonas et al. (2013)	Revisão sistemática 77 RCT sendo 28 acerca de medicamentos (4,817 pacientes) mínimo quatro semanas de duração em suas análises principais Avaliou estudos com no mínimo 4 semanas que apresentassem qualquer tipo de tratamento farmacológico e/ou psicoterapêutico para estresse pós-traumático em pacientes adultos.	Taxa de abandono de tratamento (vs. Placebo)	DR> 0 favorece placebo Fluoxetina DR: -0,01 IC95% [-0,04; 0,03] Sertralina DR: 0,01 IC95% [-0,01; 0,04] Venlafaxina DR: 0,02 IC95% [[-0,03; 0,07]
Mooney et al. (2006)	Revisão sistemática 12 estudos (5 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, 5 estudos open-label, uma série de casos e um estudo caso-control) Sertralina vs. placebo	Taxa de abandono do tratamento	OR > 1 favorece placebo Sertralina vs. placebo OR= 0.87 95%IC [0,55; 1,35] P=0.5

Quadro 6. Resultados de segurança das revisões sistemáticas –Transtorno de estresse pós-traumático. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Stein et al. (2005)	<p>Revisão sistemática</p> <p>35 estudos incluídos (4597 participantes)</p> <p>Incluiu ECR que apresentassem abordagens comparativas de intervenções farmacoterapêuticas para o tratamento do estresse pós-traumático</p> <p>Foram incluídos estudos de curta duração, inferiores a 16 semanas.</p>	Taxa de abandono de tratamento	<p>RR >1 favorece placebo</p> <p>ISRS vs. placebo RR = 1,42, 95%IC [0,99; 2,05]</p>

DR: Diferença de risco; OR: Odds Ratio; RR: Risco relativo

7.2. Transtorno de ansiedade social (fobia social)

7.2.1. Descrição dos estudos incluídos

Menezes et al. (2011) conduziram uma revisão sistemática para a qual foram realizadas buscas nas bases *PsycINFO*, *MEDLINE*, além de referências dos estudos encontrados até julho de 2009. A revisão incluiu quaisquer estudos que avaliassem o uso de antidepressivos de segunda geração *versus* placebo para o tratamento de fobia social, diagnosticada segundo DSM-III(ou posterior), em pacientes com idade superior a 18 anos de idade. Foram incluídos 27 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, envolvendo os ISRS fluvoxamina, paroxetina, sertralina, fluoxetina, escitalopram e citalopram, além de venlafaxina, mirtazapina, nefadozona e hypericum, sendo que 21 estudos foram sobre ISRS. Os principais desfechos analisados foram redução de sintomas pela escala LSAS e utilizando um consolidado com média padronizada desta com outras escalas, e resposta ao tratamento pela escala CGI-I, considerando como “resposta” níveis de 1 e 2.

Hanssenet al.(2008) conduziram uma revisão sistemática na qual foram realizadas buscas nas bases *PsycLIT*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *The Cochrane Library*, e *the International Pharmaceutical Abstracts* , além de referências dos estudos encontrados até Outubro de

2006. A revisão incluiu quaisquer estudos que avaliassem o uso dos medicamentos bupropiona, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina ou venlafaxina *versus* placebo ou outras terapias medicamentosas para o tratamento de fobia social, diagnosticada segundo DSM. Foram incluídos 18 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, os principais desfechos analisados foram redução de sintomas e comprometimento funcionais (utilizando as escalas LSAS e SDS, respectivamente), resposta ao tratamento (escala CGI-I, considerando como “resposta” níveis 1 e 2) e incidência de efeitos adversos.

Hedges et al. (2007) conduziram uma revisão sistemática para qual foram realizadas buscas nas bases *PsycINFO*, *MEDLINE*, além de referências dos estudos encontrados até 2004. A revisão incluiu ensaios clínicos randomizados duplo-cegos que avaliassem (exclusivamente, ou não) o uso dos medicamentos citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina *versus* placebo para o tratamento de Fobia social. Foram incluídos 15 estudos. Os principais desfechos analisados foram redução de sintomas principalmente pela escala LSAS, além de outras escalas tais como BPS e SAD; redução de comprometimento funcional principalmente pela escala SDS; e resposta ao tratamento pela escala CGI-I, considerando como “resposta” níveis 1 e 2.

7.2.2. Resultados de eficácia (transtorno de ansiedade social)

Os resultados de eficácia das revisões que avaliaram a fobia social estão sumarizados no **Quadro 7**.

O estudo de Menezes et al. (2011) indicou que, para venlafaxina, em revisão sistemática com metanálise de seis estudos, a redução de sintomas pela LSAS foi significativa em relação ao placebo. Na avaliação da resposta ao tratamento em relação ao placebo, via escala LSAS, as drogas venlafaxina, sertralina, fluoxetina apresentaram resultados estatisticamente significantes. Citalopram não obteve resposta estatisticamente diferente ao placebo nestas comparações. Na análise pela diferença de médias padronizadas, incluindo estudos com que utilizaram outras escalas, venlafaxina e sertralina mantiveram melhores resultados de diminuição dos escores, que foram estatisticamente significantes

em relação ao placebo, enquanto que a fluoxetina passou a não apresentar diferenças estatisticamente significantes e os estudos relacionados à fluoxetina foram mais heterogêneos, diferentemente dos outros. Nas comparações probabilísticas (Bayesianas) entre os medicamentos usando resultados para todas as escalas disponíveis não foi possível encontrar diferenças estatisticamente significativas entre elas.

O estudo de Hanssen et al. (2008) relatou que nos estudos de comparação direta, venlafaxina e paroxetina foram eficazes na redução dos sintomas utilizando a escala LSAS, comparado ao placebo, entretanto não diferiram estatisticamente entre si. Na metanálise a venlafaxina foi eficaz em reduzir os sintomas medidos pela escala LSAS, sendo que essa análise apresentou baixa heterogeneidade estatística. Também foram estatisticamente reduzidos os níveis do comprometimento nas dimensões trabalho e social do SDS para sertralina e venlafaxina, quando comparadas a placebo. Para resposta ao tratamento pela escala CGI-I, venlafaxina e sertralina apresentaram taxas significativamente superiores em relação ao placebo. Nas análises probabilísticas não foram encontradas diferenças significativas entre os medicamentos escitalopram, paroxetina, sertralina e venlafaxina.

O estudo de Hedges et al. (2007) concluiu que devido ao número reduzido de estudos de comparação direta entre os medicamentos fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina não foi possível afirmar que houve diferenças entre os medicamentos, mas que todos pareceram ser eficazes no tratamento de fobia social, mas não no tratamento de fobias específicas. Para os autores, os medicamentos fluoxetina e citalopram não apresentaram evidência suficiente para suportar sua indicação para fobia social devido ao baixo número de estudos. Ainda ressaltam que os estudos disponíveis são em número reduzido e relativamente curtos (até 24 semanas) para detectar mudanças em desfechos importantes, por exemplo, o comprometimento funcional. Entretanto, não foram encontrados estudos com resultados negativos.

Quadro 7. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas – Transtorno de ansiedade social.
Continua.

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Menezes et al. (2011)	Revisão sistemática 27 estudos incluídos (8622 pacientes) Duração dos estudos entre 6 e 24 semanas Antidepressivos de segunda geração vs. placebo	Diminuição dos sintomas (escala LSAS) Resposta ao tratamento (escala CGI-I, considerando como “resposta” níveis 1 e 2) Consolidado de todas as escalas	DM<0; RR>1; e DMP< 0 favorecem o medicamento Venlafaxina vs. placebo DM= -13,77 IC95% [-16,78; -10,77] Placebo vs. venlafaxina RR= 1,67 IC95% [1,57; 2,11] Placebo vs. sertralina RR= 1,78 IC95% [1,45; 2,19] Placebo vs. fluoxetina RR= 1,52 IC95% [1,04; 2,22] Placebo vs. citalopram RR= 6,00 IC95% [0,85; 45,59] Venlafaxina vs. placebo DMP= -0,45 IC95% [-0,55; -0,35] Sertralina vs. placebo DMP= -0,39 IC95% [-0,53; -0,25] Fluoxetina vs. placebo DMP= -0,29 IC95% [-0,88; 0,29]
Limitações: Dados sobre a Fluoxetina consistem em 2 estudos, porém os mesmos são heterogêneos entre si e usam escalas diferentes. Citalopram foi avaliado em somente um estudo, com amostra reduzida.			
Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Hanssenet al. (2008)	Revisão sistemática 18 ECR (7100 participantes) Antidepressivos de segunda geração vs. placebo	Diminuição dos sintomas (escala LSAS) Resposta ao tratamento (escala CGI-I, considerando como “resposta” níveis 1 e 2)	DM<0 e BR>1 favorece o medicamento Venlafaxina vs. placebo DM= -14,8 IC95% [-19,0; -10,6] Venlafaxina vs. placebo BR= 1,68 IC95% [1,47; 1,93] Sertralina vs. placebo BR= 1,78 IC95% [1,45; 2,16]
Limitações: Poucos estudos de comparações diretas. Comparações probabilísticas diretas com intervalos de confiança grandes, não permitindo a detecção de melhoras clínicas menores, porém significativas.			

Quadro 7. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas – Transtorno de ansiedade social.
 Continuação.

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Hedges et al. (2007)	Revisão sistemática	Redução de sintomas LSAS BSPS SADS	$d' < 0$ favorece placebo $d' = 0,482$ IC95% [0,395; 0,596] $d' = 0,453$ IC95% [0,323; 0,583] $d' = 0,404$ IC95% [0,294; 0,514]
	15 ECR duplo-cegos (3361 participantes) Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina vs. placebo	Redução de comprometimento funcional (escala SDS) Resposta ao tratamento (escala CGI-S, considerando como “resposta” níveis 1 e 2)	Trabalho $d' = 0,375$ IC95% [0,281; 0,469] Social $d' = 0,383$ IC95% [0,289; 0,476] Família $d' = 0,297$ IC95% [0,203; 0,390] $d' = 0,491$ IC95% [0,391; 0,590]
Limitações: Estudos são poucos e relativamente curtos (até 24 semanas) para detectar mudanças em desfechos (comprometimento funcional, por exemplo). Não encontrou estudos com resultados negativos publicados. Resultado para escala LSAS com heterogeneidade significativa			

BR: Benefício relativo; DR: Diferença de risco; DM: Diferença média; DMP: Diferença média padrão; RR: Risco relativo

7.2.3. Resultados de segurança (transtorno de ansiedade social)

Em Hanssen et al. (2008) o perfil de incidência das principais reações adversas é semelhante entre Fobia social e outras doenças afins tal como depressão. Pontua ainda que especificamente no que tange a insônia, conquanto as taxas apresentadas na fobia social são da ordem de 47% dos pacientes, no transtorno depressivo estão entre 10 e 15%. Os demais estudos não apresentaram resultados de segurança.

8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS E GUIAS TERAPÊUTICOS

Foram encontrados seis estudos de avaliação de tecnologias de saúde, sendo três do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), um das *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUNETS), um do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e um do *Swedish Council on Health Technology Assessment* (SBU). Em nenhuma dessas avaliações houve indicação de terapia farmacológica como primeira opção, sendo as intervenções psicoterapêuticas indicadas como terapias de primeira linha.

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 (*Mindfulness Based Stress Reduction*), Terapia Cognitiva Baseada na Atenção Plena (*Mindfulness Based Cognitive Therapy*), Terapia de conduta dialética (*Dialectal Behavior Therapy*) e a terapia de aceitação e compromisso (*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 final 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).

Um guia clínico sobre transtornos de saúde mental analisou do *National Health Service*, o sistema de saúde britânico, abordou o diagnóstico e tratamento de depressão, e dos transtornos de ansiedade: transtorno de ansiedade generalizada, síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social e TEPT. 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 introduzido em indivíduos com transtornos de ansiedade com 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, 2011). A mesma agência ainda publicou um guia clínico com foco no diagnóstico e tratamento do TEPT, sendo que também não considerou a intervenção medicamentosa como de primeira escolha em adultos. Esse estudo recomendou a terapia cognitivo-comportamental focada no trauma até um mês do episódio. O guia mostrou que a terapia com paroxetina, mirtazapina, amitriptilina e fenelzina pode ser indicada para pacientes resistentes a se submeter a terapia cognitivo-comportamental focada no trauma. No tratamento do TEPT, especificamente, em crianças e jovens, o estudo não recomenda o uso de medicamento e foca no tratamento a partir de terapia cognitivo-comportamental e relata que para fobias específicas não houve evidência de benefício da terapia medicamentosa em adultos ou crianças (NICE, 2005).

Um estudo de avaliação de tecnologias em saúde do CADTH investigou a efetividade do uso de benzodiazepínicos no tratamento de TEPT. De acordo com os critérios de busca, esse estudo incluiu cinco revisões sistemáticas, um ECR e sete guias clínicos que consideraram os benzodiazepínicos alprazolam, clonazepam e temazepam. Esse estudo concluiu que, de acordo com a literatura disponível, os benzodiazepínicos não mostraram nenhum benefício no manejo do TEPT. Esse estudo cita, ainda, que a qualidade dos artigos utilizados em sua construção foi limitada (CADTH, 2009).

O NICE elaborou, também, um guia para diagnóstico, avaliação e monitoramento do transtorno da ansiedade social (fobia social). Para adultos, esse guia recomenda, como opção inicial, terapia cognitivo-comportamental específica para fobia social. Caso haja resistência a terapia inicial, o guia recomenda a introdução de autoajuda com foco cognitivo-comportamental. O guia também considera a intervenção com os ISRS escitalopram e sertralina, porém não especifica a evidência que suportou essa recomendação. Esse guia considera a associação de terapia cognitivo-comportamental com ISRS caso não haja resposta adequada aos ISRS em 10 a 12 semanas de uso. Para pacientes que não apresentaram resposta satisfatória e que não toleraram os eventos adversos, o guia recomenda o uso de ISRS alternativo (paroxetina ou fluvoxamina) ou IRSN (venlafaxina). No

entanto, o guia deixa claro que paroxetina e venlafaxina podem produzir síndrome da descontinuação (parada repentina da terapia por parte do paciente) e que há o risco de toxicidade e suicídio (NICE, 2013). Para adultos que não responderem aos ISRS ou IRSN, o guia indica o uso de inibidor da monoamino-oxidase (iMAO) fenelzina ou maclobemida. Para o tratamento de crianças com transtorno da ansiedade social, o guia indica terapia cognitivo-comportamental individual ou em grupo. Esse guia não recomenda intervenções farmacológicas para tratar crianças e jovens com transtorno da ansiedade social. Além disso, o guia também não recomenda o uso anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, BZP e antipsicóticos para tratar transtorno da ansiedade social em adultos (NICE, 2013).

O Conselho Sueco de Avaliação de Tecnologias em Saúde (SBU) 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 comenta que não existe evidência científica suficiente que permita estabelecer eficácia e custo-efetividade para os tratamentos (SBU, 2005).

Para o transtorno da ansiedade social (fobia social), a revisão mostrou que sertralina, paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina e escitalopram aliviam os sintomas, e que antidepressivos e psicoterapias não se mostraram mais efetivos em combinação se comparados a quando são administrados separadamente. Para o TEPT, a revisão mostrou que fluoxetina, sertralina e paroxetina são capazes de aliviar os sintomas, sendo que a sertralina permanece efetiva após um ano de utilização (SBU, 2005).

9. RECOMENDAÇÕES

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) avaliou seis revisões sistemáticas sobre transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e do transtorno da ansiedade social, ou fobia social (TAS). Em nenhuma das revisões foram encontrados estudos que comparassem venlafaxina, sertralina e citalopram diretamente entre si ou com as alternativas incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS). Todos os medicamentos apresentaram superioridade frente ao placebo, sendo que em comparações indiretas probabilísticas, os medicamentos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre si com relação à eficácia, a ocorrência de eventos adversos e abandono de terapia.

Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e guias terapêuticos incluídos nesse PTC preconizam as intervenções psicológicas como primeira escolha de tratamento para pacientes com transtorno de ansiedade. Para os casos no qual a farmacoterapia está indicada, recomendam o uso de antidepressivos, de maneira geral, e não recomendam o uso de benzodiazepínicos e antipsicóticos.

É importante ressaltar a necessidade da realização de estudos, para a obtenção de evidências mais robustas, visto que, as revisões consideradas neste PTC apresentaram apenas comparações oriundas de dados primários obtidos de estudos clínicos nos quais o comparador era o placebo. Além disso, algumas revisões não controlaram fontes de viés metodológico e de publicação, além de não avaliarem a qualidade dos estudos incluídos.

Nas atuais indicações terapêuticas listadas no Formulário Terapêutico Nacional ou nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, não há opção de tratamento farmacológico para os pacientes com TEPT e TAS no Sistema Único de Saúde. Entretanto, a fluoxetina apresentou eficácia e segurança similares às alternativas avaliadas nesse PTC.

De acordo com as indicações aprovadas em bula pela ANVISA, a sertralina é indicada para o tratamento destas duas doenças, e venlafaxina para TAS, somente. As revisões sistemáticas avaliadas neste PTC mostraram eficácia de ambos os medicamentos para o tratamento de TEPT e TAS comparados ao placebo. A sertralina apresentou menor custo anual estimado se comparada à venlafaxina, sendo assim, e diante da ausência de medicamentos disponíveis



no SUS para o tratamento destas duas doenças, é sugere-se a recomendação de uso da sertralina para o tratamento de TEPT e TAS Ressalta-se a necessidade da elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que orientem o diagnóstico, a farmacoterapia e a monitorização dos pacientes com transtornos de ansiedade.

REFERÊNCIAS

- AGENCIAS Y UNIDADES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS UNETS. 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.
- ANAFRANIL. Responsável técnico Flavia Regina Pegore. 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, S.; et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**. V.19, n. 6, p. 567-596, 2005.
- BANDELOW, B.; et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**. v. 16, p. 77-84, 2012.
- BLAKE, D. D.; et al. The development of a clinician-administered PTSD scale **Journal of Traumatic Stress**. v.8, p.75-90, 2005.
- 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. 2013b
- 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.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH CADTH. Benzodiazepines for the Treatment of Post Traumatic Stress Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. **Health Technology Assessment – HTA**. Dezembro, 2009.
- COTTREAU, J. Nonpharmacological treatments for anxiety disorders. **Dialogues Clin Neurosci**. V.4, n.3, p. 305–319, 2002.
- EFEXOR. 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.

HANSEN, R.A.; et al. Efficacy and tolerability of second-generation antidepressants in social anxiety disorder. **International Clinical Psychopharmacology** v.23, n.3, p.170–179, 2008.

HARRIS, R.P.; et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. **Am J Prev Med** v.20, p.21–35, 2001.

HEDGES, D.W.; et al. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. **Journal of Psychopharmacology** v.21, p.102–111, 2007.

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

JONAS D.E.; et al. Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). **Comparative Effectiveness Review** v.92, 2013.

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.

MENEZES, G.B; et al. Second-generation antidepressants in social anxiety disorder: meta-analysis of controlled clinical trials. **Psychopharmacology (Heidelberg)**, v. 215, p. 1-11, 2011.

MOONEY, P.; et al. Sertraline as a treatment for PTSD: a systematic review and meta-analysis. **Irish Journal of Psychological Medicine** v.21, n.3, p.100-103, 2004.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE/NICE. Post-traumatic stress disorder (PTSD): The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. **NICE clinical guideline 26**, março, 2005.

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

_____. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. **NICE clinical guideline 159**, maio, 2013.

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.

STEIN D. J.; IPSER J. C.; SEEDATS. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: **The Cochrane Library**, n.4, Art. No. C D002795. DOI: 10.1002/14651858.C D002795.pub4, 2006.

SWEDISH COUNCIL ON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENTSBU. Treatment of Anxiety Disorders: A Systematic Review. **Summary and Conclusion 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.

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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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		
Balço 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