

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 21/2014

**Transtornos de Ansiedade III:
Eficácia e segurança de sertralina, citalopram e venlafaxina
no tratamento de Transtorno Obsessivo-Compulsivo e
Síndrome do Pânico**

*Anxiety Disorders III:
Efficacy and safety of sertraline, citalopram and venlafaxine
in the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Panic Disorder*

*Trastornos de Ansiedad III:
Eficacia y seguridad de la sertralina, citalopram y venlafaxina
en el tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo y Trastorno de Pánico*

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:

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

Jans Bastos Izidoro
Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia
GPFE/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 Síndrome do Pânico e Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

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 Síndrome do Pânico e Transtorno Obsessivo-Compulsivo 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 seis revisões sistemáticas: uma acerca da Síndrome do Pânico (SP) e cinco de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). 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 seis 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. Os estudos não recomendaram a terapia com benzodiazepínicos e antipsicóticos.

Recomendações: Os medicamentos venlafaxina, citalopram e sertralina apresentaram perfil de eficácia e segurança semelhantes aos dos medicamentos clomipramina e fluoxetina, disponíveis no SUS. Dessa forma, recomenda-se o uso de clomipramina para síndrome do pânico e de fluoxetina ou clomipramina para TOC.

ABSTRACT

Technologies: Venlafaxine, Citalopram and Sertraline

Indication: Treatment of panic disorder and obsessive-compulsive disorder

Characterization of technology: Citalopram and Sertraline belong to the class of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Venlafaxine belong to the class of Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs).

Question: Venlafaxine, Citalopram and Sertraline are safer and more effective in treating patients with panic disorder and obsessive-compulsive disorder than the technologies incorporated into the Brazilian Public Health System (SUS)?

Search and analysis of scientific evidence: The databases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs, APA PsycNET (via PsychINFO) and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) were investigated. We searched for systematic reviews (SR) of clinical trials that compared the drugs within each other and with other therapeutic options incorporated in SUS for the treatment of anxiety disorders. Health Technology Assessments (HTA) in international agencies sites and in Brazilian Network for Health Technology Assessment (REBRATS) were also selected. Studies published in English, Portuguese or Spanish were selected.

Summary of results of the selected studies: Six systematic reviews, one about panic disorder and 5 about obsessive-compulsive, were included. None of the reviews of scientific studies compared these drugs directly between themselves or between the alternatives incorporated into SUS and, in general, was found statistically significant efficacy in studies comparing drugs versus placebo. Six HTA's of international organizations on the subject were considered. These HTA's found no indication of drug therapy as first choice and these studies advocated psychological interventions. These evaluations have demonstrated the effectiveness of antidepressants as second choice for the treatment of anxiety disorders. The studies did not recommend therapy with benzodiazepines (BZD) and antipsychotics.

Recommendations: Venlafaxine, citalopram and sertraline presented similar efficacy and safety profiles when compared to clomipramine and fluoxetine, available in SUS. Thus, we recommend the use of clomipramine for panic disorder and fluoxetine or clomipramine for OCD.

RESUMEN

Tecnologías: La venlafaxina, citalopram y sertralina

Indicación: Tratamiento de Trastorno Obsesivo Compulsivo y trastorno de pánico

Caracterización de la tecnología: Las tecnologías de citalopram y sertralina pertenecen a la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y Venlafaxina pertenece a la clase de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Pregunta: ¿La venlafaxina, citalopram y sertralina son más seguros y más eficaces en el tratamiento de pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo y trastorno de pánico que las tecnologías incorporadas en el SNS?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: las fundaciones The Cochrane Library (vía Bireme), MEDLINE (vía PubMed), Lilacs, APA PsycNET (vía PsychINFO) y Centro de Revisiones y Difusión (CRD) fueron investigados. Hemos tratado de revisiones sistemáticas (RS) de los ensayos clínicos que compararon los fármacos entre sí y con otras opciones terapéuticas incorporadas en el sistema nacional de salud para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. También fueron seleccionados comentarios de tecnologías sanitarias (ATS) en las agencias de un sitio y la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Los estudios publicados en inglés, se seleccionaron portugués o español.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Fueron incluidas seis revisiones sistemáticas, una acerca de lo trastorno de pánico e cinco acerca de lo trastorno obsesivo compulsivo. En ninguna de las revisiones de estudios científicos que comparan estos fármacos directamente entre sí o entre las alternativas incluidas en el Sistema Único de Salud (SUS) y, en general, las comparaciones frente a los medicamentos de placebo demostraron estadísticamente se encontraron una eficacia significativa. Seis estudios de Tecnologías en Salud (ATS) de las organizaciones internacionales en la materia fueron considerados. En ninguno de estos exámenes hubo indicación de la terapia con medicamentos como primera opción y estos estudios abogó intervenciones psicológicas. Estas evaluaciones han demostrado la eficacia de los antidepresivos en general, como segunda opción para el tratamiento de trastornos de ansiedad. Los estudios no recomiendan el tratamiento con benzodiazepinas (BZD) y antipsicóticos.

Recomendaciones: La venlafaxina, el citalopram y la sertralina presentaron eficacia y seguridad semejante a la clomipramina y la fluoxetina, disponibles en SUS. Por lo tanto, se recomienda el uso de clomipramina para el trastorno de pánico y la fluoxetina o clomipramina para el TOC.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	6
2. PERGUNTA.....	7
3. INTRODUÇÃO.....	8
3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais	8
3.2. Diagnóstico e escalas de mensuração dos sintomas	9
3.2.1. Diagnóstico das doenças mentais	9
3.2.2. Escalas de mensuração dos sintomas	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	13
3.6. Estimativa do custo do tratamento	15
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	17
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	19
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	21
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	24
7.1. Síndrome do pânico	25
7.1.1. Descrição do estudo	25
7.1.2. Resultados de eficácia e segurança.....	25
7.2. Transtorno obsessivo-compulsivo	27
7.2.1. Descrição dos estudos.....	27
7.2.2. Resultados de eficácia	29
7.2.3. Resultados de segurança	34
8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS E GUIAS TERAPÊUTICOS.....	39
9. RECOMENDAÇÕES.....	43
REFERÊNCIAS.....	45
ADENDO 1– CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	49

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 Obsessivo-Compulsivo e Síndrome do Pânico 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 Síndrome do Pânico e no tratamento de pacientes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

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 Síndrome do Pânico (SP) e Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC).
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 severidade de sintomas, etc) e segurança (Ocorrência de efeitos adversos, abandono de tratamento, etc.)

Pergunta: Sertralina, citalopram e venlafaxina são mais eficazes e seguros no tratamento de pacientes com Síndrome do Pânico e Transtorno Obsessivo-Compulsivo do que as tecnologias incorporadas no SUS?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Ansiedade é um sentimento subjetivo de medo, apreensão, caracterizado por tensão devido à antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho. 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. Os transtornos de ansiedade são os quadros psiquiátricos mais comuns tanto em crianças quanto em adultos, sendo a prevalência estimada durante o período de vida entre 9% e 15%, respectivamente (CASTILHO et al, 2000;BANDELOW, 2012).

Infelizmente, distúrbios de ansiedade são comuns. Pesquisas mostram que cerca de um em cada quatro adultos tem transtorno de ansiedade em algum momento da vida, e que uma em cada 10 pessoas por ano podem ter algum transtorno de ansiedade. Os transtornos de ansiedade representam o problema de saúde mental mais comum em mulheres e podem dificultar atividades tais como estudo e trabalho, gerenciamento de tarefas diárias e relacionamento com outras pessoas, e muitas vezes resultam em problemas financeiros e profundo sofrimento pessoal (RECTOR et al., 2005).

As principais categorias de transtornos de ansiedade são classificadas de acordo com o foco da ansiedade no Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Entre os transtornos de ansiedade estão o transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, estresse pós-traumático, síndrome/transtorno do pânico, fobia social e fobias específicas (RECTOR et al., 2005).

A manifestação central da síndrome do pânico (SP) é o ataque de pânico, um conjunto de manifestações de ansiedade com início súbito, com muitos sintomas físicos e com duração temporal limitada, de em torno de dez minutos. Ao longo da vida cerca de 3% das pessoas podem sofrer de SP (KESSLER, 1994). Os sintomas típicos são: sensação de sufocamento, de morte iminente, taquicardia, tontura, sudorese, tremores, sensação de perda do controle

ou de “ficar louco”, e alterações gastrointestinais. A SP se inicia com os ataques e costuma progredir para um quadro de agorafobia, no qual o paciente passa a evitar determinadas situações ou locais devido ao medo de sofrer um ataque (ABP, 2008).

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) tem dois componentes. O componente obsessivo é definido por pensamentos, imagens e impulsos que ocorrem de modo repetitivo, intrusivo, usualmente associados com ansiedade, os quais a pessoa não consegue controlar, apesar de reconhecer seu caráter anormal; e o componente compulsivo, definido por atos ou comportamentos, recorrentes e repetitivos, que o paciente é forçado a realizar, sob pena de entrar em um estado de acentuada ansiedade (ABP, 2008). O TOC afeta de 2 a 3,5 % das pessoas a nível mundial (KATJA, 2009).

3.2. Diagnóstico e escalas de mensuração dos sintomas

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 apresentados pelo indivíduo. Associado a cada rótulo diagnóstico há um código de diagnóstico, derivado da Classificação Internacional de Doenças, Décima Edição (CID-10) (OMS, 2008), que é normalmente utilizado 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**.

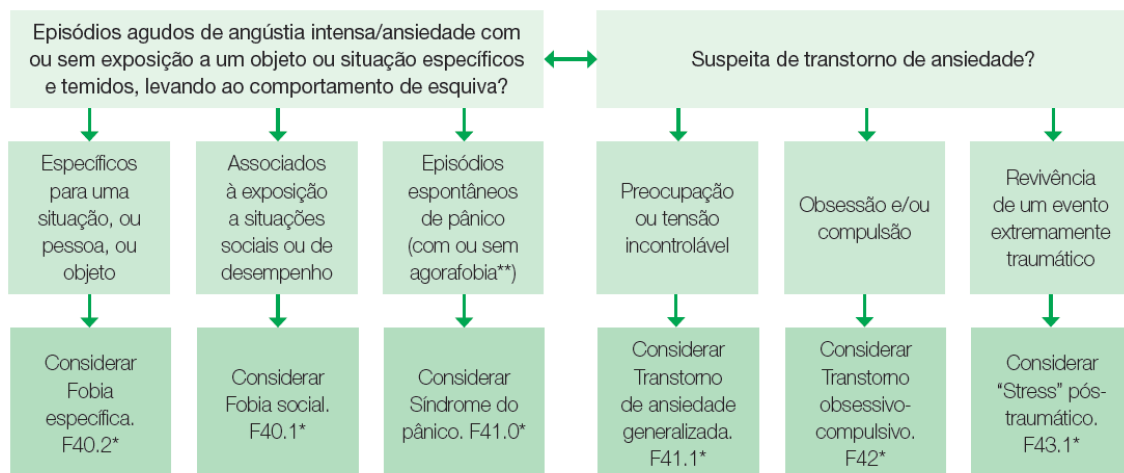


Figura 1. Representação esquemática dos transtornos de ansiedade definidos pela DSM-IV.3. *Classificação Internacional das Doenças (CID-10) para cada transtorno. Adaptado de BRASIL, 2013.

3.2.2. Escalas de mensuração dos sintomas

A Impressão Clínica Global – de melhoria (CGI) 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 consideração todas as informações disponíveis, como o conhecimento da história do paciente, as circunstâncias psicossociais, sintomas, comportamento e o impacto dos sintomas sobre a capacidade funcional do paciente. A avaliação é realizada por meio de 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 Yale-Brown para Transtorno Obsessivo-Compulsivo (do inglês, *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*, Y-BOCS) é uma medida administrada pelo médico, amplamente utilizada, que avalia a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos ao longo da semana anterior. Os 10 itens da Y-BOCS são classificados em uma escala de cinco pontos com base nos relatos dos pacientes, bem como nas observações e julgamentos do clínico. A gravidade da obsessão e da compulsão são avaliados por cinco itens: Aflição, frequência, interferência,

resistência e controle dos sintomas. De acordo com a estrutura de pontuação originalmente proposta, o Y-BOCS fornece três resultados: o escore de gravidade de obsessões (variação, 0-20), o escore de gravidade de compulsões (variação, 0-20), e uma pontuação total, que é a soma de todos os itens (intervalo de 0-40) (STORCH et al., 2006).

3.3. Tratamento de transtornos de ansiedade

O tratamento dos transtornos de ansiedade é baseado nas preferências dos pacientes, na severidade da doença, 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

De maneira geral, tratamentos não farmacológicos para transtornos de ansiedade são sub-representados na literatura. Os métodos mais abordados são 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). Métodos de relaxamento têm sido utilizados como a principal técnica nos transtornos de ansiedade ou avaliados como uma condição de controle em ensaios clínicos randomizados (ECR) (BUTLER et al, 1984; SHAW, 1979; KANTER & GOLFRID, 1979; EMMELKAMP et al., 1985; JERRELMALM et al, 1986; BIRAN & WILSON, 1981; MATTICK et al, 1985; STRAVINSCK et al, 1982; BUTLER, 1985; HEIMBERG et al) 1990; HEIMBERG et al, 1993; HOPE, et al, 1995; EMMELKAMP & SCHOLING, 1993; SCOLING & EMMELKAMP, 1993; FESKE & CHAMBERS, 1995; TAYLOR, 1996; GOULD et al) 1997). Terapias psicanalíticas (ou psicodinâmicas), hipnoterapia, terapia Rogeriana não diretiva, terapia de suporte, e intervenção psicológica para transtorno de estresse pós-traumático foram avaliadas em ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise sem qualquer conclusão definitiva sobre a sua eficácia em fobias específicas, agorafobia,

síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático (COTTREAX, 2012) Neuroestimulação transcranial e técnicas de psicocirurgia têm sido estudadas em paciente com TOC (COTTREAX, 2012)

Técnica de exposição e prevenção de resposta (ERP) tem sido considerada o tratamento psicológico mais eficaz para TOC. Os pacientes são expostos a situações que normalmente provocam a obsessão, mas são obrigados a agir fora do ritual compulsivo em resposta ao estímulo. As técnicas de exposição mais amplamente utilizados, tanto in vivo ou utilizando a imaginação, são a dessensibilização sistemática, a intenção paradoxal e saciedade/habituação, enquanto as técnicas preventivas mais usadas para interromper o ritual são interrupção de pensamento e aversão (COTTREAX, 2012) Para TOC são também utilizadas as técnicas de estimulação magnética repetitiva transcranial¹, estimulação cerebral profunda², Neurocirurgia³ e Terapia eletroconvulsiva⁴ (MARAZZITI et al, 2012).

Para o tratamento não farmacológico da síndrome do pânico, alguns estudos têm relatado o uso de terapia comportamental, cognitiva e de terapia cognitivo-comportamental (SOKOL et al., 1989; BARLOW et al, 1989; TELCH et al, 1993)

3.3.2. Tratamento farmacológico

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

¹Estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral e do córtex pré-frontal.

²Posicionamento de eletrodos em áreas específicas do cérebro, as quais serão estimuladas com baixa corrente elétrica.

³Capsulotomia bilateral anterior, cingulectomia, lobotomia e tractomia subcaudal.

⁴São colocados eletrodos na parte frontal da cabeça, que enviam estímulos elétricos levando à convulsão.

3.4. Descrição das tecnologias avaliadas

As tecnologias citalopram e sertralina pertencem à classe dos inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) e venlafaxina pertence à classe dos inibidores da receptação de serotonina não seletivos (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, TOC em pacientes adultos e pediátricos, transtorno 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 (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 TOC (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 benzodiazepínicos. 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 transtorno do pânico com ou sem agorafobia e na fobia social (RIVOTRI, 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 (URBANI, 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 TOC e do transtorno disfórico pré-menstrual, incluindo tensão pré-menstrual, irritabilidade e disforia⁵ (PROZAC, 2014). Está indicada no Formulário Terapêutico Nacional para TOC (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, transtorno obsessivo-compulsivo,

⁵Disforia 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..

fobias e crises de pânico, cataplexia⁶ associada à narcolepsia⁷, condições dolorosas crônicas e ejaculação precoce (ANAFRANI, 2014). Está indicada no Formulário Terapêutico Nacional para Distúrbios do pânico, associados ou não a agorafobia e TOC (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**.

As tabelas apresentam os resultados 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 de 10 a 40mg para o citalopram (ZOLOFT, 2014; EFFEXOR, 2013; PROCIMAX, 2014)

⁶A 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.

⁷Narcolepsia é uma condição neurológica caracterizada por episódios irresistíveis de sono e em geral distúrbio do sono.

Tabela 1. Custo médio dos medicamentos avaliados nesse PTC

Princípio ativo	Apresentação	DDD (mg)	Custo 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
	20mg comprimido revestido		2,43	72,86	874,32
Citalopram	20mg comprimido	20	2,48	74,37	892,48
	40mg comprimido		1,83	54,89	658,63
	100mg comprimido revestido		2,04	61,15	733,74
	25mg comprimido revestido		3,18	95,41	1.144,96
Sertralina	50mg comprimido revestido	50	2,08	62,27	747,25
	75mg 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	10mg comprimido	10	0,34	10,19	122,33
	5mg comprimido		0,48	14,38	172,52
Clonazepam	2,5mg/mL Solução Oral	8	1,34	40,35	484,16
Clobazam	10mg comprimido	20	0,66	19,80	237,60
	20mg 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 por revisões sistemáticas, em 9/06/2014, nas bases de dados The Cochrane Library, Medline, Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e em uma base de dados especializada PsycNET (**Quadro 2**). 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 "Zdoft"[All Fields]) OR "venlafaxin*" [All Fields] OR "Effexor"[All Fields]) AND "review"[Publication Type]) OR "health tecnology 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 ANSIEDADØR 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 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 INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos com ou sem metanálise que avaliassem o tratamento medicamentoso de indivíduos adultos com síndrome do pânico (SP) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

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, transtorno de ansiedade generalizada, fobia social, transtorno de estresse pós-traumático).

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**).

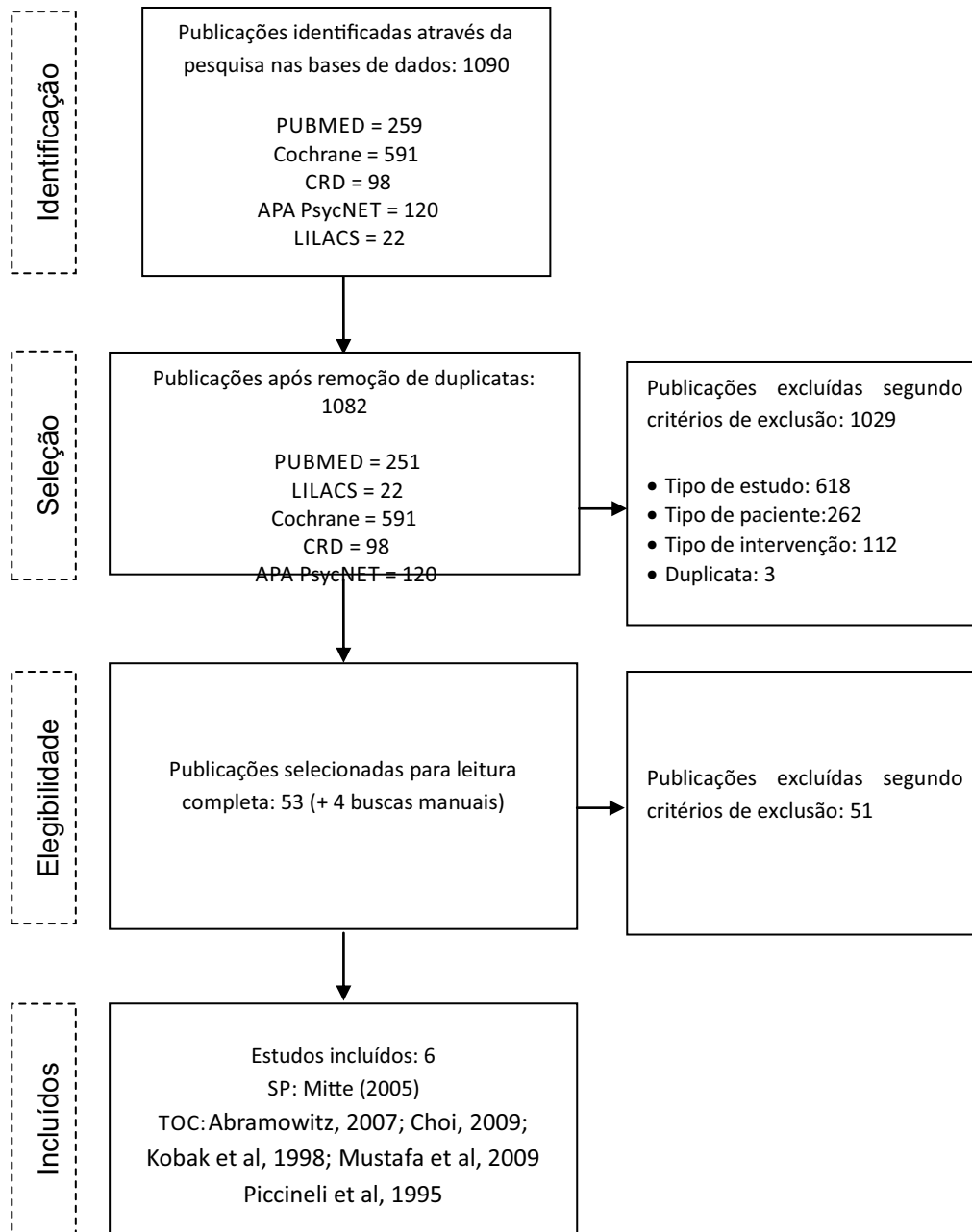


Figura 2. Apresenta o diagrama com as revisões encontradas e selecionadas para esse PTC. SP: síndrome do pânico; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo

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 e 4**.

Foram incluídas seis revisões sistemáticas, e todas apresentaram pergunta estruturada, com exceção de Mitte (2005) que avaliou a síndrome do pânico e Piccinelli *et al.* (1995) que avaliaram o TOC. A busca em bases de dados foi considerada adequada em todos os estudos. A metodologia foi considerada reproduzível em todos os estudos, e não foram encontrados estudos que realizaram comparação direta (*head to head*) para as drogas em estudo.

Com relação à avaliação da qualidade dos estudos incluídos, somente duas revisões relataram os métodos de avaliação da qualidade utilizados: Mustafa *et al.* (2009) utilizaram o método proposto no Cochrane *Handbook*. Este método define, especificamente, os vieses de seleção, desempenho, detecção e abandono. Choi *et al.* (2009) utilizaram a escala de Jadad. A escala de Jadad é composta das seguintes cinco questões: (1) O estudo é randomizado? (2) é duplo cego? (3) existe uma descrição dos abandonos? (4) A randomização é descrita adequadamente? (5) O cegamento é descrito adequadamente? Cada pergunta exige uma resposta sim ou não. Um total de cinco pontos pode ser obtido, e escores mais altos indicam qualidade superior (JADAD *et al.*, 1996).

Com relação ao viés de publicação, Mustafa *et al.* (2009) relataram baixa possibilidade de viés de publicação comprovada pela análise do *funnel plot*. Mitte (2005) detectou possível viés de publicação analisado por meio de *funnel plot*. Piccinelli *et al.* (1995) relataram possibilidade de viés de publicação pelo método proposto por Rosenthal *et al.* (1979). Os demais estudos não relataram análise de viés de publicação.

Quadro 3. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas que avaliaram a síndrome do pânico, segundo o sistema GRADE.

Parâmetros	Estudo
	Mitte, 2005
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Não
Busca detalhada e completa?	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Não (Não houve avaliação da qualidade dos estudos)
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?*	Sim
Evidência direta?*	Não (não houve comparação entre medicamentos)
Consistência dos resultados entre os estudos?*	Não
Precisão dos resultados adequada?*	Sim
Livre de viés de publicação?*	Não
Desfecho clinicamente relevante?	Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	Não (Não há menção a isso)
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Não
Qualidade de evidência	Qualidade baixa
Força de recomendação	↑? ISRS

ISRS: Inibidor seletivo da recaptção de serotonina

Quadro 4. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas que avaliaram o transtorno obsessivo-compulsivo, segundo o GRADE

Parâmetros	Estudo				
	Abramowitz, 2007	Choi, 2009	Kobak et al, 1998	Mustafa et al, 2009	Piccineli et al, 1995
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Busca detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim	Sim	sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Não	Sim	Não	Sim	Não
A avaliação dos estudos incluídos poder ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim	sim	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Evidência direta?*	Não	Não	Não	Não	Não
Consistência dos resultados entre os estudos?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?*	Não	não	sim	Sim	não
Livre de viés de publicação?*	Não relata	Não relata	Não relata	Sim	Não
Desfecho clinicamente relevante?	Sim	sim	sim	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	Não	Não	não	Não	não
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Não	sim	Não	Sim	Não
Qualidade de evidência	Baixa qualidade	Baixa qualidade	Qualidade Moderada	Alta qualidade	Baixa qualidade
Força de recomendação	↑? IRS	↑? ISRS	↑? IRS	↑? ISRS	↑? IRS

ISRS: inibidor seletivo da receptação de serotonina; IRS: inibidor da receptação de serotonina

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 síndrome do pânico e transtorno obsessivo-compulsivo.

Estudos	Escala CGI-I vs. placebo	Teste de g de Hedge vs. placebo (SP)	Escala Y-BOCS (TOC)	Teste de d de Cohen vs. placebo (TOC)	Escala NIMH-OC vs. placebo (TOC)
1. Sertralina					
Mitte (2005)	-	Favorece sertralina	-	-	-
Piccineli et al. (1995)	Favorece sertralina (TOC)	-	Favorece sertralina	-	-
Abramowitz et al. (1997)	-	-	-	NS	-
Kobak et al. (1998)	-	-	-	-	Favorece sertralina
Choi et al. (2009)	-	-	Favorece sertralina	-	-
Mustafa et al. (2009)	-	-	Favorece sertralina	-	-
2. Venlafaxina					
Mitte (2005)	-	Favorece venlafaxina	-	-	-
3. Citalopram					
Mitte (2005)	-	Favorece citalopram	-	-	-
Choi et al. (2009)	-	-	Favorece citalopram	-	-
Mustafa et al. (2009)	-	-	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 significativo. HAM-A: Escala de Ansiedade de Hamilton; CGI-I: Impressão Clínica Global – melhora ; CAPS: Escala Aplicada por Médicos para TEPT ; LSAS : Escala de Liebowitz para Ansiedade Social; YBOCS: Escala Yale-Brown para transtorno obsessivo-compulsivo; Escala do instituto nacional de saúde mental para obsessão-compulsão.

7.1. Síndrome do pânico

7.1.1. Descrição do estudo

Mitte (2005) desenvolveu uma revisão com metanálise, para avaliar a eficácia das terapias psicológicas e farmacológicas em pacientes com síndrome do pânico. Ensaios clínicos randomizados e controlados foram selecionados até o ano de 2002 nas bases MEDLINE e em base de dados especializada Psycinfo. Para essa revisão foram considerados os ATC, BDZ e ISRS, sem diferenciação entre os membros de cada classe. Todos os estudos foram comparados a placebo.

7.1.2. Resultados de eficácia e segurança

No estudo de Mitte (2005) não houve diferenças estatisticamente significantes entre as classes de medicamentos, comprovada por metanálises com análise de sensibilidade. Foram comparados ISRS, ATC e BDZ versus placebo. Valores positivos da estatística g de Hegde (medida de efeito) mostraram, de acordo com o estudo, que houve superioridade dos medicamentos comparado ao placebo, para todos os desfechos avaliados (Quadro 5). Não houve comparação direta entre as classes de medicamentos.

Como desfecho de segurança Mitte (2005) avaliou a taxa de abandono de terapia devido à falta de eficácia e eventos adversos. A proporção de abandono de terapia foi avaliada entre todos os pacientes que receberam farmacoterapia e, também, entre as classes medicamentosas avaliadas (Quadro 5).

Quadro 5. Resultados de eficácia e segurança do estudo sobre Síndrome do Pânico

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Mitte (2005)	Revisão sistemática com metanálise 124 ECR contra placebo Total 7725 pacientes com Síndrome do Pânico ISRS ATC BDZ	Estatística g de Hegde para: Cognição Vacância (esquiva) Excitação Ansiedade Depressão Qualidade de vida Melhora clínica Abandono de terapia Taxa de abandono total Razão para abandono:	g> 0 favorece os medicamentos testados g= 0,30 IC95% NS g= 0,30 IC95% NS g= 0,38 IC95% NS g= 0,38 IC95% [0,31; 0,45] g= 0,34 IC95% [0,21; 0,47] g= 0,35 IC95% [0,22; 0,48] g= 0,51 IC95% [0,40; 0,61] 20,4 % ± 15,27 (n=75) Por classe: ISRS: 23,1 % ± 15,26 (n=18) BDZ: 17,7 % ± 13,63 (n=27) ATC: 23,5 % ± 17,04 (n=21) Eventos adversos: 11 % ± 10,12 (n=46) Falta de eficácia: 4,9 % ± 5,97 (n=46)
<p>Limitações: Não houve comparação direta entre nenhum fármaco, apenas comparação com placebo. Os fármacos foram analisados em conjunto, não há como falar em superioridade terapêutica. Algumas análises apresentaram dados de efeitos fixos, ao invés de considerar a aleatoriedade. A análise para efeitos fixos apresentou heterogeneidade significante.</p>			

ATC: Antidepressivo Tricíclico; BDZ: Benzodiazepínicos; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; NS: Não significante

7.2. Transtorno obsessivo-compulsivo

7.2.1. Descrição dos estudos

Piccineli et al. (1995) realizaram uma revisão sistemática com metanálise da eficácia do tratamento com medicamentos antidepressivos em pacientes com TOC. Foi realizada busca nas bases MEDLINE e Excerpta Medica, além de buscas nas referências bibliográficas dos estudos selecionados e com a indústria farmacêutica, sendo que foram incluídos 47 estudos, publicados de 1975 a 1994. Somente foram incluídos ensaios clínicos cuja randomização e cegamento foram realizados. Porém não foi realizada nenhuma análise de qualidade dos estudos incluídos e não foi realizada uma análise de ITT (Intention-to-Treat), ou seja, a análise foi realizada por protocolo, sendo que só foram avaliados os pacientes que finalizaram o estudo. Somente foram considerados estudos já publicados e não foi realizada análise de viés de publicação.

Abramowitz (1997) conduziu uma revisão considerando estudos aleatorizados que comparavam múltiplos tratamentos *versus* placebo. Esse estudo definia duas questões: 1) qual a eficácia relativa dos tratamentos na redução dos sintomas de TOC? e 2) Existe algum tratamento mais eficaz? Os estudos foram buscados nas bases Medline e PsycLIT. Somente foram considerados estudos com pacientes adultos, que mostravam claramente os critérios de diagnóstico de TOC e que analisavam os dados após o tratamento. Foram incluídos 32 estudos que abrangiam 37 comparações de tratamentos, sendo que desses, 24 consideravam farmacoterapia. Foram avaliadas 16 medicações diferentes, entre elas os inibidores da recombinação de serotonina clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina e sertralina. A média de participantes por estudo considerado nessa revisão foi de 70,5 (10-519). Foi realizada a correção do viés associado a pequenas amostras. O resultado de eficácia considerado foi a redução dos sintomas de TOC, sendo que esses foram apresentados na forma da estatística *d* de Cohen, que é uma medida padronizada de efeito. Valores positivos da estatística *d* representam maior eficácia da farmacoterapia considerada em relação ao placebo ou controle.

Kobak et al. (1998) avaliaram a eficácia dos cinco inibidores da recombinação de serotonina (IRS) clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e paroxetina para o tratamento do TOC. Esse estudo buscou artigos nas bases MEDLINE, PsycINFO e Dissertations Abstracts International Databases publicados desde 1973 até 1997. Foram incluídos 77 estudos, dos quais sete exibiam comparação ativa (*head-to-head*), com 106 comparações de tratamentos e envolvendo 4.641 pacientes.

Choi (2009) desenvolveu uma revisão sistemática para avaliar a eficácia da terapia farmacológica no tratamento de TOC. Artigos publicados entre 1996 e 2007 foram buscados nas bases EBSCO EJS, Korean StudiesInformation Service system, ProQuestAcademyResearch Library, PsycInfo, PUBMED, ScienceDirect e WileyInterScience. As medicações avaliadas incluíram ATC (clomipramina), ISRS (fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, escitalopram), antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina, olansapina e amisulpirida) e BZD (clonazepam). Os resultados de eficácia foram medidos por meio da escala de Y-BOCS e consideraram a redução dos sintomas de TOC.

Mustafa et al. (2009) desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia dos ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram) *versus* placebo no tratamento de TOC. Essa revisão incluiu ECR e quasi-ECR (estudos nos quais os métodos de randomização não foram bem definidos) de indivíduos adultos tratados com ISRS. A busca de estudos foi realizada na base CCDANCTR, em referências de revisões publicadas anteriormente e em consulta com especialistas. Dezesete estudos foram incluídos nessa revisão, envolvendo 3.097 pacientes. Os ISRS foram avaliados quanto ao grupo e, também, como medicamentos isolados. O estudo considerou os seguintes resultados primários: 1) a melhora sintomática de acordo com redução na escala Y-BOCS; 2) taxa de resposta dicotômica, definida como redução de 25% ou mais na escala Y-BOCS. Resultados secundários foram: 1) as medidas de avaliação da gravidade dos sintomas de TOC *National Institute of Mental Health Obsessive-Compulsive Scale-NIH OCS* e *Clinical Global Impression (CGI)* para melhora; 2) proporção de pacientes descontinuando o tratamento; 3) eventos adversos; 4) funcionalidade social e ocupacional; 5) qualidade de vida e; 6) proporção de relapsos.

7.2.2. Resultados de eficácia

Os resultados de eficácia para as revisões que avaliaram TOC estão detalhados no **Quadro 6**.

Em Piccineli et al. (1995) clomipramina foi superior ao placebo na redução dos sintomas obsessivo-compulsivos considerados juntamente e separadamente (obsessivos e compulsivos), porém houve heterogeneidade significativa⁸ nos estudos. Também, os ISRS como uma classe foram efetivos no controle dos sintomas obsessivo-compulsivos, porém menos efetivos que a clomipramina. Entre os ISRS não houve heterogeneidade considerável nos resultados. Considerando os sintomas associados de depressão (DEP) e ansiedade (ANS) e a melhora clínica global (MCG), tanto a clomipramina quanto os ISRS foram eficazes e tiveram eficácia similar. Três estudos (85 pacientes) compararam a eficácia relativa entre clomipramina e ISRS (2 com fluvoxamina e 1 com fluoxetina). Efeitos similares foram encontrados para sintomas obsessivo-compulsivos. De acordo com as repostas às escalas Y-BOCS e NIMHOC, a clomipramina mostrou-se mais eficaz que a classe dos ISRS, por outro lado, sertralina, fluoxetina e fluvoxamina apresentaram eficácia similar.

Em Abramowitz (1997) todos os medicamentos considerados apresentaram eficácia quando comparados ao placebo. O estudo também considerou os não inibidores da receptação de serotonina (NIRS) alprazolam, haloperidol, imipramina, nortriptilina e trazodona. Quando comparada aos NIRS e à fluvoxamina e fluoxetina, a clomipramina apresentou melhor resultado na redução de sintomas. O estudo concluiu que medicamentos serotoninérgicos são efetivos na redução dos sintomas de TOC, enquanto os NIRS não o são.

Em Kobak et al. (1998) os resultados mostraram que a resposta ao tratamento foi significativamente melhor com a clomipramina se comparada os ISRS, exceto a fluoxetina. O estudo também considerou a porcentagem de melhora ou muita melhora obtida, sendo que os pacientes em uso de clomipramina obtiveram a maior porcentagem. Os estudos *head-to-*

⁸ 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

head comparam a clomipramina e os ISRS (como classe), e não houve diferença estatisticamente significativa.

Em Choi (2009) todos os tratamentos farmacológicos considerados levaram a uma redução na escala Y-BOCS, considerando o valor da escala antes e após o tratamento, mostrando que os pacientes responderam bem aos tratamentos. Não houve comparação direta entre os medicamentos, foi avaliada apenas a eficácia no período antes e após o tratamento. Na comparação da clomipramina com os ISRS, a sertralina mostrou-se mais eficaz, a fluvoxamina apresentou mesma efetividade e a fluoxetina foi menos eficaz que a clomipramina. O estudo concluiu que a sertralina e a fluvoxamina devem ser administradas como medicamentos de primeira escolha e que, em caso de TOC refratário, devem ser usadas quetiapina, olanzapina e risperidona.

Em Mustafa et al. (2009) tanto a classe dos ISRS, quanto os cinco medicamentos isoladamente mostraram resultados significantes de redução dos sintomas, não havendo diferença significante entre os medicamentos. Somente os estudos que avaliaram a fluoxetina apresentaram resultados de heterogeneidade significantes. Todos os tratamentos mostraram boas taxas de resposta, não havendo diferenças significativas entre os medicamentos. Somente os estudos de fluoxetina apresentaram heterogeneidade limítrofe. Os resultados foram comparados entre os estudos com 20% ou menos de desistência da terapia e os com mais de 20%. Não houve diferença significante e nem heterogeneidade significativa. Para a escala NIHM OCS, apenas a fluoxetina não obteve resposta com diferença significativa comparada ao placebo. Os gráficos de funil mostraram que baixa possibilidade de viés de publicação.

Quadro 6. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas - Transtorno obsessivo-compulsivo. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
<p>Piccineli et al, 1995</p>	<p>Revisão sistemática com metanálise da eficácia do tratamento com medicamentos antidepressivos em pacientes com TOC.</p> <p>Clomipramina Fluvoxamina Fluoxetina Sertralina</p> <p>47 estudos (1.822 pacientes).</p>	Estatística g de Hedge	Valores positivos indicam superioridade do medicamento comparado ao placebo, considerando sintomas obsessivos-compulsivos
		Sintomas Obsessivos-Compulsivos	<p>Clomipramina vs. placebo g=1,31 IC95% [1,15 – 1,47]</p> <p>ISRS vs. placebo g=0,47 IC95% [0,33 – 0,61]</p>
		Sintomas obsessivos	<p>Clomipramina vs. placebo g= 0,89 IC95% [0,36 – 1,24]</p> <p>ISRS vs. placebo g= 0,54 IC95% [0,34 – 0,74]</p>
		Sintomas compulsivos	<p>Clomipramina vs. placebo g= 0,79 IC95% [0,39-1,24]</p> <p>ISRS vs. placebo g=0,52 IC95% [0,34-0,70]</p>
		Depressão	<p>Clomipramina vs. placebo g=0,52 IC95% [0,19 – 0,85]</p> <p>ISRS vs. placebo g= 0,51 IC95% [0,24 – 0,78]</p>
		Ansiedade	<p>Clomipramina vs. placebo g= 0,52 IC95% [0,17 – 0,87]</p> <p>ISRS vs. placebo g= 0,45 IC95% [0,16 – 0,74]</p>
		Melhora clínica global	<p>Clomipramina vs. placebo g= 0,51 IC95% [0,35 – 0,67]</p> <p>ISRS vs. placebo g= 0,37 IC95% [0,23 – 0,51]</p>
Y-BOCS	<p>Clomipramina vs. placebo g = 1,41 IC95% [1,23; 1,59]</p> <p>Fluoxetina vs. placebo g= 0,57 IC95% [0,33; 0,81]</p> <p>Fluvoxamina vs. placebo g = 0,57 IC95% [0,37; 0,77]</p> <p>Sertralina vs. placebo g = 0,52 IC95% [0,27; 0,72]</p>		

Quadro 6. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas - Transtorno obsessivo-compulsivo.
 Continua.

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Piccineli et al, 1995	Revisão sistemática com metanálise Clomipramina Fluvoxamina Fluoxetina Sertralina 47 estudos (1.822 pacientes).	Estatística g de Hedge NIMH-OC Eficácia relativa Sintomas Obsessivos-Compulsivos Sintomas obsessivos Sintomas compulsivos Melhora clínica global	Valores positivos indicam superioridade do medicamento Clomipramina vs. placebo g = 1,34 IC95% [1,16; 1,52] g = 1,34 IC95% [1,16; 1,52] Não realizado Fluvoxamina vs. placebo g = 0,29 IC95% [0,07; 0,51]; Sertralina vs. placebo g = 0,55 IC95% [0,30; 0,80]. Clomipramina vs. ISRS (fluvoxamina e fluoxetina) g = -0,04 IC95% [-0,43 ; 0,35] g = -0,15 IC95% [-0,64; 0,34] g = -0,07 IC95% [-0,56; 0,42] g = -0,99 IC95% [-0,58; 0,40]
Não houve comparação direta, apenas com placebo. Não foi realizada análise de viés de publicação. Não foi realizada simulação com os pacientes que não finalizaram o tratamento (<i>Intention-to-treat</i>).			
Abramowitz, 1997	Revisão quantitativa considerando múltiplos tratamentos vs. placebo. Clomipramina Fluvoxamina Sertralina Fluoxetina 37 estudos (média de 70,5 participantes por estudo).	Redução dos sintomas de TOC*	Estatística d de Cohen > 0 indica superioridade do(s) medicamento(s) ISRS vs. placebo d= 1,09 ± 0,60 (p<0,01) Clomipramina vs. placebo d= 1,31 ± 0,47 (p<0,01) Fluvoxamina vs. placebo d= 1,28 ± 0,75 Fluoxetina vs. placebo d= 0,68 ± 0,66; Sertralina vs. placebo d= 0,37 ± 0,15; NIRS vs. placebo d= foi 0,20 ± 0,27; Clomipramina vs. NIRS d= 0,37 ± 0,26 (p<0,05); Clomipramina vs. fluoxetina e fluvoxamina d= 0,15 ± 0,21.
Limitações: Estudo não estabelece comparações diretas entre fármacos, apenas os analisa diante do placebo. O número de participantes nos estudos incluídos é muito variável (10 – 519). Para a avaliação da redução dos sintomas com a fluoxetina e a sertralina foram considerados apenas 2 estudos. Não existe evidência de análise de qualidade dos estudos incluídos e tampouco da análise de viés de publicação.			

Quadro 6. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas - Transtorno obsessivo-compulsivo. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Kobak et al, 1998	Revisão sistemática Clomipramina Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina Paroxetina 77 estudos (4.641 pacientes)	Melhora global (escala NIMH) % de melhora obtida	Valor crítico de X^2 de omnibus > 12,59 são considerados significantes Fluoxetina vs. placebo= 7,54 Fluvoxamina vs. placebo= 17,46 Sertralina vs. placebo= 34,62 Paroxetina vs. placebo= 43,83 Clomipramina vs. placebo= 63%(p<0,05) Fluoxetina vs. placebo= 43%(p<0,05) Fluvoxamina vs. placebo= 44%(p<0,05) Sertralina vs. placebo= 37% (p<0,05) Paroxetina vs. placebo= 45 % (p<0,05)
Limitações: Comparações diretas foram feitas apenas para 7 estudos que comparavam a clomipramina com a classe dos ISRS. Não foi avaliado o viés de publicação. Não houve descrição da qualidade dos estudos primários. Os conflitos de interesse não foram declarados.			
Choi, 2009	Revisão sistemática Clomipramina Fluvoxamina Fluoxetina Sertralina Citalopram Escitalopram 25 estudos (7.791 pacientes).	Melhora (escala Y-BOCS) Clomipramina comparada aos ISRS	Diferença na escala Y-BOCS antes e após tratamento (valores negativos indicam melhora) Clomipramina vs. placebo: -7,0 a -12,0 Fluvoxamina vs. placebo: -3,9 a -12,3 Sertralina vs. placebo: -7,9 a -16,5 Fluoxetina vs. placebo: -9,7 a -16,4 Citalopram vs. placebo: -18,2 Escitalopram vs. placebo: -11,6 a -15,7 Clomipramina vs. sertralina -11,7 vs. -14,3 Clomipramina vs. fluvoxamina -7,3 a -12 vs. -7,7 a -12,3 Clomipramina vs. fluoxetina -8,9 vs. -7,5
Limitações: Estudo não estabelece comparações diretas, apenas medidas de eficácia no período antes e após o tratamento farmacológico. Para alguns fármacos houve poucos estudos. Não houve análise de viés de publicação.			
Mustafa et al, 2009	Revisão sistemática com metanálise ISRS 17 estudos (3097 pacientes)	Redução dos sintomas (escala Y-BOCS)	RR > 1 favorece o tratamento ISRS vs. placebo RR= -3,21 IC95%[-3,84 a -2,57] Citalopram vs. placebo RR= -3,63 IC95%[-5,20 a -2,06] Fluoxetina vs. placebo RR= -3,07 IC95%[-5,32 a -0,82] Fluvoxamina vs. placebo RR= -3,87 IC95%[-5,69 a -2,04] Paroxetina vs. placebo RR= -3,36 IC95% [-4,55 a -2,17] Sertralina vs. placebo RR= -2,45 IC95%[-3,54 a -1,35]

Quadro 6. Resultados de eficácia das revisões sistemáticas - Transtorno obsessivo-compulsivo. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Mustafa et al, 2009	Revisão sistemática com metanálise ISRS 17 estudos (3.097 pacientes)	25 % de melhora na escala Y-BOCS	RR > 1 favorece o tratamento ISRS vs. placebo RR= 1,84 IC95%[1,56 a 2,17] Citalopram vs. placebo RR= 1,58 IC95%[1,20 a 2,08] Fluoxetina vs. placebo RR=2,41 IC95%[1,18 a 4,91] Fluvoxamina vs. placebo RR= 2,68 IC95%[1,58 a 4,56] Paroxetina vs. placebo RR= 1,74 IC95% [1,28 a 2,36] Sertralina vs. placebo RR= 1,54 IC95%[1,20 a 1,99]
Limitações: Não houve comparações diretas, apenas entre medicamentos e placebo. Foram incluídos estudos Quasi-randomizados (métodos de sigilo de alocação não adequados) que introduzem viés à revisão.			

IC: Intervalo de Confiança; ISRS: inibidores seletivos de receptação da serotonina; NIMH: National Institute of Mental Health; RR: Risco Relativo; TOC: Transtorno obsessivo-compulsivo; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale.

Eficácia relativa: Diferença entre valores iniciais e após o uso do medicamento entre os medicamentos
 *Abramowitz (1997) utilizou como desfecho um consolidado das medidas de efeito pela estatística d de Cohen para as escalas: Clinical global impression of OCD symptoms; Comprehensive Psychopathological Rating Scale-OCD subscale; Compulsive Activity Checklist; Dutch Obsessional Compulsive Questionnaire; Leyton Obsessional Inventory; Lynfield Obsessional-Compulsive Inventory; Maudsley Obsessional Compulsive Inventory; NIMH General Obsessive-Compulsive Rating Scale; Severity of obsessive-compulsive symptoms; Time spent ritualizing; Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale total score.

7.2.3. Resultados de segurança

Os resultados de segurança para as revisões que avaliaram TOC estão sumarizados no **Quadro 7.**

Em Piccinelli et al., (1995) a clomipramina induziu mais efeitos adversos físicos que a fluoxetina. Em Abramowitz (1997), a diferença na média de eventos adversos entre os medicamentos e o placebo mostrou que todos os fármacos apresentaram mais eventos adversos que os placebos, especialmente a clomipramina. Análise multivariada mostrou haver correlação positiva entre evento adverso e eficácia, ou seja, quanto mais eventos adversos, mais eficaz é o medicamento.

Em Kobak et al. (1998), não houve diferença estatisticamente significativa quanto a taxa de abandono de terapia entre os IRS. Também não houve diferença significativa na taxa de abandono da terapia devido a eventos adversos entre os IRS.

Em Mustafa et al. (2009), os medicamentos que apresentaram diferença entre placebo foram: citalopram (náusea, cefaleia, insônia e eventos adversos sexuais); fluvoxamina (insônia, náusea, sonolência, astenia e eventos adversos sexuais); paroxetina (insônia, sonolência, náusea e constipação) e sertralina (insônia e diarreia). Não houve diferença significativa entre placebo e fluoxetina quanto aos eventos adversos.

Quadro 7. Resultados de segurança das revisões sistemáticas - Transtorno obsessivo-compulsivo. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Piccineli et al., 1995	Revisão sistemática com metanálise Clomipramina Fluvoxamina Fluoxetina Sertralina 47 estudos (1822 pacientes)	Eventos adversos	Clomipraminavs.fluoxetina g= -1,49 IC [-2,45; -0,53]
Abramowitz 1997	Revisão quantitativa considerando múltiplos tratamentos vs. placebo. Clomipramina Fluvoxamina Sertralina Fluoxetina 37 estudos (média de 70.5 por estudo).	Eventos adversos (diferença na proporção do aparecimento de eventos)	Valores positivos indicam que os medicamentos apresentaram mais eventos adversos que seus comparadores Clomipraminavs. placebo: 0,54 ± 0,20 Clomipraminavs. NIRS: 0,12 ± 0,6 Fluvoxaminavs. placebo: 0,19 (desvio padrão não mostrado) Sertralinavs. placebo: 0,27 (desvio padrão não mostrado) Fluoxetinavs. placebo: 0,11 (desvio padrão não mostrado)

Quadro 7. Resultados de segurança das revisões sistemáticas - Transtorno obsessivo-compulsivo. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Kobak et al., 1998	Revisão sistemática	Porcentagem de abandono da terapia	IRS:20,48%; Clomipramina:18,9% Fluoxetina: 19,20% Fluvoxamina: 21,95% Sertralina: 23,94% Paroxetina: 21,73%
	Clomipramina Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina Paroxetina 77 estudos(4641 pacientes)	Porcentagem de abandono da terapia devido a evento adverso Entre IRS Taxa de abandono da terapia Taxa de abandono devido a eventos adversos	IRS: 10,58% Clomipramina:10,55% Fluoxetina: 9,84% Fluvoxamina: 13,26% Sertralina: 9,25% Paroxetina: 11,16% $X^2 = 8,5, p=0,130$ $X^2 = 0,26, p =0,614$
Mustafa et al., 2009	Revisão sistemática com metanálise ISRS 17 estudos (3097 pacientes)	Eventos adversos Náusea Cefaléia	RR>1 indica que os medicamentos apresentam mais eventos adversos que o placebo. Citalopramvs. placebo RR=1,22 IC95% [1,02; 1,45] Fluvoxaminavs. placebo RR= 1,14 IC95%[1,07; 1,21] Paroxetinavs. placebo RR= 1,14 IC95% [0,91; 1,42] Sertalinavs. placebo RR= 1,21 IC95%[1,08; 1,37] Citalopramvs. placebo RR= 2,47 IC95% [1,28; 4,72] Fluvoxaminavs. placebo RR= 2,64 IC95% [1,75; 3,98] Paroxetinavs. placebo RR= 3,96 IC95% [1,82; 8,61] Citalopramvs. placebo RR= 1,05 IC95% [0,63; 1,76]

Quadro 7. Resultados de segurança das revisões sistemáticas - Transtorno obsessivo-compulsivo. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Mustafa et al., 2009	Revisão sistemática com metanálise ISRS 17 estudos (3097 pacientes)	Isônia	Citalopramvs. placebo RR= 2,26 IC95%[1,06; 4,84] Fluvoxaminavs. placebo RR= 1,81 IC95%[1,26; 2,60] Paroxetinavs. placebo RR= 1,71 IC95% [1,15; 2,53] Sertalinavs. placebo RR= 2,23 IC95%[1,09; 4,56]
		Efeitos adversos sexuais	Citalopramvs. placebo RR= 18,64 IC95% [1,15; 302,8] Fluvoxaminavs. placebo RR= 4,02 IC95% [1,85; 8,73] Paroxetinavs. placebo RR= 6,93 IC95% [0,36; 132,39] Sertalinavs. placebo RR= 5,74 IC95% [0,68; 48, 31]
		Sonolência	Fluvoxaminavs. placebo RR= 2,46 IC95%[1,59; 3,79] Paroxetinavs. placebo RR= 1,85 IC95%[1,12; 3,06]
		Astenia	Fluvoxamina vs. placebo RR= 2,83 IC95%[1,74; 4,60]
		Constipação	Paroxetinavs. placebo RR= 4,29 IC95%[1,26; 14,56]
		Diarreia	Sertralinavs. placebo RR= 2,16 IC95%[1,11; 4,23]
		Frequência absoluta de eventos adversos vs. placebo	Citalopram: 71% vs. 58% Fluvoxamina: 95% vs. 83% Paroxetina: 81% vs. 72% Sertralina: 87% vs. 68 %
		Frequência absoluta náusea vs. placebo	Citalopram: 22% vs. 9% Fluvoxamina: 31% vs. 12%
		Frequência absoluta cefaléia vs. placebo	Citalopram: 17% vs. 16% Fluvoxamina: 18% vs. 22% Paroxetina: 24% vs. 26%

Quadro 7. Resultados de segurança das revisões sistemáticas - Transtorno obsessivo-compulsivo. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais
Mustafa et al., 2009	Revisão sistemática com metanálise ISRS 17 estudos (3097 pacientes)	Constipação	Paroxetina vs. placebo RR= 4,29 IC95%[1,26; 14,56]
		Diarreia	Sertralina vs. placebo RR= 2,16 IC95%[1,11; 4,23]
		Frequência absoluta de eventos adversos vs. placebo	Citalopram: 71% vs. 58% Fluvoxamina: 95% vs. 83% Paroxetina: 81% vs. 72% Sertralina: 87% vs. 68 %
		Frequência absoluta náusea vs. placebo	Citalopram: 22% vs. 9% Fluvoxamina: 31% vs. 12%
		Frequência absoluta cefaléia vs. placebo	Citalopram: 17% vs. 16% Fluvoxamina: 18% vs. 22% Paroxetina: 24% vs. 26%
		Frequência absoluta insônia vs. placebo	Citalopram: 16% vs. 7% Fluvoxamina: 34% vs. 18% Paroxetina: 23% vs. 14% Sertralina: 31% vs. 13%
		Frequência absoluta eventos adversos sexuais vs. placebo	Citalopram: 9% vs. 0% Fluvoxamina: 14% vs. 3% Paroxetina: 3% vs. 0% Sertralina: 14% vs. 2%
		Frequência absoluta fadiga (%) vs. placebo	Fluvoxamina: 28% vs. 15% Paroxetina: 27% vs. 11%
		Frequência absoluta sonolência (%) vs. placebo	Fluvoxamina: 26% vs. 9% Paroxetina: 26% vs. 18%
		Frequência absoluta astenia (%) vs. placebo	Sertralina: 25% vs. 10%
Frequência absoluta diarreia (%) vs. placebo:			

IRS: Inibidor da receptação de serotonina; ISRS: Inibidor seletivo da receptação de serotonina; NIRS: Não Inibidor da receptação de serotonina; RR: Risco Relativo

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 Care excellence* (NICE), duas do *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUNETS) e uma do *The Swedish Council of Health Technology Assessment* (SBU). Em nenhuma dessas avaliações houve indicação de terapia farmacológica como primeira opção, sendo as intervenções psicológicas preferíveis. Os estudos não consideraram a terapia com benzodiazepínicos ou antipsicóticos.

O sistema de saúde Inglês (*National Health Service - NHS*) desenvolveu um guia que aborda o diagnóstico e tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e da síndrome do pânico (SP). Para o tratamento da SP, esse guia estabelece, considerando a escolha do indivíduo: 1) anamnese, diagnóstico e avaliação de comorbidades; 2) terapia psicológica, medicamento ou autoajuda. Dentre essas, o estudo mostra que as três opções são eficazes e a decisão deve ser tomada de acordo com o processo de evolução do paciente. Não há indicação de benzodiazepínicos, anti-histamínicos sedativos e antipsicóticos para o tratamento da SP e são indicados medicamentos das classes ISRS e ATC para o tratamento medicamentoso de SP (NICE, 2011).

Com relação ao diagnóstico e tratamento do TOC, guia do NHS estabelece que as alternativas de tratamento devem ser as mais efetivas e menos intrusivas possíveis de acordo com as necessidades do paciente. Esse guia mostra que, para o tratamento do TOC, devem ser consideradas as terapias psicológicas e medicamentosas. Esse estudo relatou ainda, que o tratamento com ISRS mostra-se efetivo para adultos com TOC, porém crianças e indivíduos jovens tendem a apresentar comportamento e ideologia suicidas e de auto-mutilação devido ao uso de ISRS, devendo ser monitorados adequadamente. O guia evidencia que adultos devem, inicialmente, serem tratados com tratamento psicológico leve (Terapia cognitivo-comportamental). Caso essa abordagem inicial falhe, o estudo recomenda a intensificação da terapia psicológica ou a introdução de ISRS, visto que, o estudo considera que essas duas modalidades de tratamento são igualmente efetivas. Em adultos com alto grau de acometimento funcional devido ao TOC, o estudo preconiza a

associação da terapia com ISRS e terapia cognitivo-comportamental. Quanto ao tratamento de crianças e jovens, o foco nas terapias psicológicas é ainda maior (NICE, 2005b).

Esse guia considera a autoajuda como tratamento inicial para crianças e jovens. Em caso de falha dessa abordagem inicial, o guia recomenda a introdução de terapia cognitivo-comportamental. O estudo considera o uso de ISRS apenas em casos de impossibilidade da aplicação das terapias psicológicas, ressaltando que os indivíduos devem ser monitorados quanto aos eventos adversos. Esse guia não deixa claro qual seria a melhor escolha em termos de ISRS e considera como opções iniciais de terapia farmacológica a fluoxetina, a fluvoxamina, a paroxetina, a sertralina e o citalopram. Em se tratando de outras classes medicamentosas, o estudo não recomenda o uso de ATC (exceto a clomipramina), IRSN (incluindo a venlafaxina), Inibidores de monoamino-oxidase (iMAO), ansiolíticos e anti-psicóticos em monoterapia (NICE, 2005).

Um guia clínico sobre transtornos de saúde mental do *National Institute for Health and Clinical Excellence*, do Reino Unido, analisou o diagnóstico e tratamento de depressão, TAG, TEPT, TOC, PS e SP. 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 (TAG, TEPT, TOC, PS e SP) 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 do 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 – MBSR*), Terapia Cognitiva Baseada na Atenção Plena (*Mindfulness Based Cognitive Therapy – MBCT*), Terapia de conduta dialética (Dialectal Behavior Therapy – DBT) e a terapia de aceitação e compromisso (*Acceptance and Commitment Therapy – ACT*). Esse estudo considerou revisões sistemáticas, ECR e ECNR, 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 (AUNETŞ 2007).

A AUNETŞ ainda elaborou um guia de prática clínica para o manejo de pacientes com transtornos de ansiedade na atenção primária. 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 que mostra 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, sertalina 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 indicada uma ordem de eficácia entre eles. O guia cita que os BZP alprazolam, bromazepam, lorazepam e diazepam são eficazes no tratamento de SP. Esse estudo cita, inclusive, que o guia clínico canadense considera esses medicamentos como de segunda escolha. Esse guia conclui que há pouca evidência para sustentar a eficácia da associação de terapia cognitivo-comportamental com terapia farmacológica, porém cita que, em estudos nos quais houve a comparação direta da associação versus a terapia farmacológica, a associação mostrou-se mais eficaz (AUNETŞ 2006).

O Conselho Sueco de Avaliação de Tecnologias em Saúde (*Swedish Council on Health Technology Assessment - 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. Para a SP, a revisão mostrou que os antidepressivos sertralina, paroxetina, imipramina, clomipramina, citalopram e maclobemida reduzem a frequência dos ataques de pânico. Ainda quanto a SP, esse estudo mostrou que psicoterapias têm um efeito mais duradouro que os medicamentos psicotrópicos, e que os antidepressivos e a terapia cognitivo-comportamental mostraram-se mais efetivos em combinação que em monoterapia. No TOC, o estudo mostrou que clomipramina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina e citalopram aliviam os sintomas tanto de obsessão quanto de compulsão. (SBU, 2005).

9. RECOMENDAÇÕES

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) avaliou seis revisões sistemáticas, sendo uma de síndrome do pânico e cinco sobre o transtorno obsessivo-compulsivo. Em nenhuma das revisões foram encontrados estudos científicos que comparassem venlafaxina, sertralina e citalopram diretamente entre si ou entre as alternativas incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS). Os resultados de segurança foram apresentados, na maioria das revisões, em função da comparação com placebo, sendo que, entre os medicamentos avaliados e as alternativas disponíveis no SUS não houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de eventos adversos e de abandono de terapia.

Foram consideradas ainda seis 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 demonstraram a efetividade dos antidepressivos, de maneira geral, para o tratamento dos transtornos de ansiedade, com exceção das fobias específicas. Os estudos não recomendaram a terapia com benzodiazepínicos (BZD) e antipsicóticos.

Para síndrome do pânico, tem-se incorporada no SUS como opção terapêutica a clomipramina, que é um antidepressivo tricíclico (ATC). Apenas uma revisão acerca dessa doença foi analisada nesse PTC, sendo que não houve diferença de eficácia entre as terapias com ATC, benzodiazepínicos e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). As evidências levantadas nesse PTC são insuficientes para recomendar a utilização das alternativas citalopram, venlafaxina e sertralina para o tratamento de síndrome do pânico, haja vista que já existe uma alternativa de eficácia semelhante disponível no SUS (clomipramina).

Em concordância, para o transtorno obsessivo-compulsivo, têm-se disponíveis no SUS como opções terapêuticas a clomipramina e a fluoxetina. De acordo com as revisões sistemáticas, a ATS e guias terapêuticos avaliadas, as tecnologias clomipramina e fluoxetina são tão eficazes quanto às alternativas venlafaxina, citalopram e sertralina, avaliadas nesse PTC.

Dessa forma, as evidências fortalecem a recomendação do uso das tecnologias disponíveis no SUS clomipramina e fluoxetina.

É importante ressaltar a necessidade da realização de estudos de comparação direta (*head-to-head*), 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. Outra lacuna existente no Brasil para o tratamento de transtornos de ansiedade é a inexistência de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, referendados pelo Ministério da Saúde, para o tratamento destas doenças, ficando explícita a necessidade de elaboração destes.

REFERÊNCIAS

ABRAMOWITZ, J. S. Effectiveness of Psychological and Pharmacological Treatments for Obsessive-Compulsive Disorder: A Quantitative Review. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**. v. 65, n.1, p. 44-52, 1997.

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.

AGENCIAS Y UNIDADES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS UnETS. 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.

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.

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.

BARLOW, D. H. et al. Behavioral Treatment of Panic Disorder. **Behavior Therapy**, v. 20, p. 261-282, 1989.

BIRAN, M.; WILSON, G.T. Treatment of phobic disorders using cognitive and exposure methods: a self-efficacy analysis. **J Consult Clin Psychol**. V. 49, p. 886-899, 1981.

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.

BUTLER, G. Exposure as a treatment for social phobia: some instructive difficulties. **Behav Res Ther**. v. 23, p. 651-657, 1985

BUTLER, G.; CULLINGTON, A.; MONBY, M. Exposure and anxiety management in the treatment of social phobias. **J Clin Psychol**. V.52, p.642-650, 1984.

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.

CASTILHO, A. R. G. L. et al. Transtornos de ansiedade. **Rev Bras Psiquiatr**, v.22(Supl II), p. 20-3, 2000.

CHOI, YUNJUNG. Efficacy of treatments for patients with obsessive-compulsive disorder: A systematic review. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**. v. 21, p. 207–213, 2009.

COTTREAU, J. Nonpharmacological treatments for anxiety disorders. **Dialogues Clin Neurosci**. V.4, n.3, p. 305–319, 2002.

EFFEXOR. 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.

EMMELKAMP, P.M.G.; MERSCH, P.P.; VISSIA, E.; et al Social phobia: a comparative evaluation of cognitive and behavioural interventions. **Behav Res Ther**. v.23, p. 365-369, 1985.

EMMELKAMP, P.M.G.; SCHOLING, A. Cognitive and behavioural treatments of fear of blushing, sweating or trembling. **Behav Res Ther**. v.31, p. 155-170, 1993.

ENDNOTE X1 [software em CDROM]. Version X1.0.1. (bld 2682); Thomson; 2007.

FESKE, U.; CHAMBLESS, D.L. Cognitive behavioural versus exposure only treatment for social phobia. **Behav Ther**. v.26, p.695-720, 1995.

GOULD, R.A.; BUCKMINSTER, S.; POLLACK, M.H.; et al. Cognitive behavioral and pharmacological treatment for social phobia: a meta-analysis. **Clin Psychol Sci Pract**. V.4, p.291-306, 1997.

HEIMBERG, R.; DODGE, C.; HOPE, D.; et al. Cognitive behavioural group treatment for social phobia: comparison with a credible placebo control. **Cogn Ther Res**. v.14, p. 1-23, 1990.

HEIMBERG, R.; SALZMAN, D.; HOLT, C., et al. Cognitive behavioral group treatment for social phobia: effectiveness a five-year follow-up. **Cogn Ther Res**. v.17, p. 325-339, 1993.

HOPE, D. A.; HEIMBERG, R.G.; BRUCH, M.A. Dismantling cognitive-behavioral group therapy for social phobia. **Behav Res Ther**. v. 33, p. 637-650, 1995.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D; et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 1996.

JERREMALM, A.; JANSSON, L.; OST, L.G. Cognitive and physiological reactivity and the effects of different behavioural methods in the treatment of social phobias. **Behav Res Ther**. v. 24, p. 171-180, 1986.

KANTER, N.J.; GOLFRIED, M.R. Relative effectiveness of rational restructuring and self-control desensitization in the reduction of interpersonal anxiety. **Behav Ther**. V.10, p. 472-490, 1979.

KATJA, K.; DEPPING ANNA, M.; MAGDALENA, M. Second generation Antipsychotics for Obsessive Compulsive Disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2009

KESSLER, R.C.; et al. 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.

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.

KOBAK, K. A.; GREIST, J. H.; JEFFERSON, J. W. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. **Psychopharmacology**, v.136, p. 205-216, 1998.

MARAZZITI D. et al. Current pharmacological and non pharmacological treatments for obsessive compulsive disorder. **Journal of Psychopathology**, v.18, p.5-18, 2012.

MARZILLIER J.; LAMBERT C.; KELLET J. A controlled evaluation of systematic desensitization and social skills training for socially inadequate psychiatric patients. **Behav Ther Res**. V.14, p.225-238, 1976.

MATTICK R.; PETERS L.; CLARKE C. Exposure and cognitive restructuring for social phobia: a controlled study. **Behav Ther**. V. 20, p. 3-23, 1989.

MITTE, K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. **Journal of Affective Disorders**, v.88, p.27–45, 2005.

MUSTAFA, M. G.; et al. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs) Versus Placebo For Obsessive Compulsive Disorder (OCD). **The Cochrane Collaboration**. John Wiley & Sons, 2009.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE/NICE. Common mental health disorders: Identification and pathways to care. **NICE clinical guideline 123**, maio, 2011b.

_____. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: Management in primary, secondary and community care. **NICE clinical guideline 113**, janeiro 2011.

_____. Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. **NICE clinical guideline 31**, novembro, 2005b.

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

PICCINELLI, M.; et al. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder: A meta-analytic review. **British Journal of Psychiatry** v.166, p.424-443, 2009.

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.

RECTOR, N. A. et al. Anxiety disorders: an information guide. Centre for Addiction and Mental Health. Canadá, 2005.

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.

SCHOLING A.; EMMELKAMP P.M.G. Exposure with and without cognitive therapy for generalized social phobia: effects of individual and group treatment. **Behav Res Ther.** v.31, p.667-681, 1993.

SHAW, P. A comparison of three behaviour therapies in the treatment of social phobia. **Br J Psychiatry.** V.134, p. 620-623, 1979.

SOKOL, L. et al. Cognitive Therapy of Panic Disorder: A Nonpharmacological Alternative. *Journal of Nervous & Mental Disease*, v.177, n.12, p.711-716, 1989.

STORCH, E. A.; et al. The children's Yale-Brown obsessive-compulsive scale: Psychometric properties of child- and parent-report formats. **Journal of Anxiety Disorders**v.20, n.8, p.1055–1070, 2006.

STRAVINSKY A.; MARKS I.; YULE, W. Social skills problems in neurotic outpatients. **Arch Gen Psychiatry.** v.39, p. 1378-1385, 1982.

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

TAYLOR, S. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for social phobia. **J Behav Ther Exp Psychiatry.** V.27, p.1-9, 1996.

TELCH, M. J. et al. Group cognitive-behavioral treatment of panic disorder. **BehaviourResearchandTherapy**, v. 31, n. 3, p. 279–287, 1993.

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 de2014.

ZOLOFT. Responsável técnico José CláudioBumerad. 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