



REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA NA PERTURBAÇÃO DA ANSIEDADE GENERALIZADA

Referência: Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011 Mar 11; 342: d1199. doi: 10.1136/bmj.d1199.

Questão clínica

Qual o fármaco mais eficaz para o tratamento dos doentes com perturbação da ansiedade generalizada?

Resumo do estudo

As orientações actuais para o tratamento farmacológico da perturbação da ansiedade generalizada (PAG) recomendam como tratamento de primeira linha os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou a pregabalina. Esta revisão sistemática procura comparar a eficácia e a tolerabilidade de todos os tratamentos farmacológicos disponíveis para esta perturbação e posteriormente confrontar os resultados obtidos com uma sub-análise que compara as substâncias autorizadas para a terapêutica da PAG no Reino Unido. Os dados foram combinados em várias meta-análises, que permitiram a inclusão da evidência de ensaios clínicos, indirectamente pela comparação das substâncias com um comparador comum (placebo) e directamente entre as substâncias.

Foi realizada uma revisão sistemática das publicações sobre o tratamento da PAG, tendo sido pesquisados artigos em bases de dados gerais ou dedicadas à saúde mental, utilizando termos em inglês para ansiedade e perturbação da ansiedade generalizada. Consultaram-se as referências dos artigos obtidos para identificar outros estudos relevantes. Foram definidos três *outcomes* primários: resposta (proporção de doentes com uma redução de pelo menos 50% na escala de ansiedade de Hamilton – HAM-A), remissão (proporção de doentes com pontuação final ≤ 7) e tolerabilidade (percentagem de doentes com desistência por efeitos secundários).

A revisão sistemática identificou 3.249 artigos potenciais que, após verificação, resultaram em 155 artigos cujo conteúdo completo foi analisado; 27 cumpriam os critérios de inclusão e apresentavam dados suficientes ou apropriados. Os dados destes estudos permitiram a análise dos resultados para 9 tratamentos:

duloxetina, escitalopram, fluoxetina, lorazepam, paroxetina, pregabalina, sertralina, tiagabina e venlafaxina.

Foram realizadas duas meta-análises mistas dos tratamentos, uma primeira de análise probabilística bayesiana e uma segunda com métodos de frequência. Na análise probabilística primária, a fluoxetina foi a primeira na classificação para o *outcome* resposta, com maior probabilidade de ser o tratamento mais eficaz (62,9%); dos tratamentos disponíveis no Reino Unido, a duloxetina foi a primeira classificada. Para o *outcome* remissão, também a fluoxetina foi a melhor classificada, com uma probabilidade de 60,6% de ser o tratamento mais eficaz; para o Reino Unido, o escitalopram foi o melhor. Relativamente à tolerância, o tratamento com menor percentagem de desistências foi a sertralina, com uma probabilidade de 49,3% de ser o melhor para este *outcome*; o pior foi o lorazepam. A pregabalina foi o tratamento disponível no Reino Unido mais bem tolerado e a duloxetina o pior. Na análise secundária de frequências, todos os tratamentos foram superiores ao placebo para a resposta e remissão, sendo o placebo superior na tolerabilidade.

Como pontos positivos, esta análise baseia-se num estudo robusto e de desenho transparente. A questão pré-definida foi respondida recorrendo a uma revisão sistemática da literatura e com a identificação de outros estudos com base nas referências bibliográficas dos primeiros. Foram usadas definições pré-especificadas de resposta e remissão com o uso de uma escala para avaliar os sintomas de ansiedade. Os dados foram analisados com o uso de métodos estatísticos robustos. A análise bayesiana permitiu uma comparação directa e indirecta, combinadas de uma forma robusta e mais intuitiva que uma análise de frequências padrão.

Como pontos fracos, de referir que não foram procurados activamente dados de estudos não publicados. Todos os estudos foram patrocinados pelos fabricantes. A assimetria na análise dos dados de tolerância pode ser devida a vieses de publicação, mas também pela diferença dos estudos. Os potenciais participantes com co-



morbilidades graves foram excluídos, pelo que não foi possível avaliar os efeitos destas nos *outcomes* clínicos. Por outro lado, a limitação de dados disponíveis para as análises estatísticas em alguns tratamentos pode afectar a sua força e validade.

De acordo com os autores desta meta-análise, os ISRS são o tratamento farmacológico mais efectivo para a perturbação da ansiedade generalizada, sendo a fluoxetina o fármaco mais eficaz na remissão e a sertralina o melhor tolerado.

Comentário

A perturbação da ansiedade generalizada é um dos problemas com que o médico de família se pode deparar na sua actividade diária, cabendo-lhe muitas vezes a detecção inicial do quadro clínico e o início de tratamento.

Este estudo procura encontrar a melhor evidência sobre a terapêutica adequada nesta patologia, recorrendo à comparação das diferentes opções farmacológicas por vários métodos estatísticos. Os resultados indicam que os ISRS são a melhor opção, o que vai de encontro às actuais normas clínicas internacionais.

As observações deste estudo revelam que algumas das substâncias mais conhecidas e estudadas dentro do grupo dos ISRS, inclusive mais acessíveis economicamente, podem ser as mais indicadas para a PAG. Relativamente aos resultados, a fluoxetina é apontada como o tratamento mais eficaz (com maior probabilidade de resposta e remissão) e a sertralina como tendo a melhor tolerância (**Nível de Evidência 1a**). Estes dados são semelhantes aos de outros estudos recentes.¹⁻²

No entanto, estes resultados podem ser pouco fiáveis pela falta de dados (foi utilizado somente um estudo com fluoxetina) e pela ausência de estudos com uma comparação directa entre as várias substâncias. Por outro lado, várias reflexões são levantadas pelo facto de a resposta da perturbação da ansiedade generalizada ao placebo ser muito variável nos vários estudos, pondo em causa a força dos resultados bem como a falta de significância em algumas das com-

parações de tratamentos. Também a exclusão dos doentes com comorbilidades pode afastar a amostra estudada da população observada diariamente.

Não obstante as falhas apresentadas, estes dados podem ser relevantes na prática clínica diária, pela dificuldade que os clínicos apresentam na escolha de um fármaco por entre o imenso manancial disponível para este problema de saúde. A aposta nos ISRS para a perturbação da ansiedade generalizada parece assim ser a melhor opção terapêutica, sujeita contudo à avaliação clínica pelo médico de família para cada doente.

Pelo exposto, surgem vários pontos-chave a esclarecer que podem motivar novos estudos, idealmente em larga escala, com comparações directas entre opções de tratamento. Dos vários pontos a investigar, destaca-se a necessidade de obter evidência clara de superioridade de qualquer um dos tratamentos sobre os restantes, incorporando outras alternativas terapêuticas em investigação, como os antidepressivos;¹ a duração da remissão além das 6-8 semanas; e a capacidade dos mesmos de evitar a recidiva a longo prazo, dado tratar-se de uma patologia crónica e recidivante.

André Tomé

UCSP São Mamede/Santa Isabel
ACES Lisboa Central

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katzman MA. Current considerations in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2009; 23 (2): 103-20.
2. Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011 Jun; 14 (5): 697-710.