

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas : Psiquiatria**

Dissertação de Mestrado

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DO USO DE
ANTIDEPRESSIVOS NO TRANSTORNO DE ANSIEDADE
GENERALIZADA**

Autor : Ricardo Ludwig de Souza Schmitt

Orientador: Prof. Dr. Flavio Kapczinski

**Porto Alegre
2003**

Catálogo-na-Publicação

S355 Schmitt, Ricardo Ludwig de Souza
Revisão sistemática e meta-análise do uso de antidepressivos no transtorno de ansiedade generalizada / Ricardo Ludwig de Souza Schmitt ; orientador: Flavio Kapczinski. – 2003.
86 f.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

1. Antidepressivos : Uso terapêutico 2. Transtornos da ansiedade : Quimioterapia 3. Revisão acadêmica 4. Metanálise I. Kapczinski, Flávio Pereira II. Título

CDD 616.85223
NLM WM 172

(Bibliotecária responsável: Viviane Castanho - CRB-10/1130)

“ Mas, no entanto, ele sabia que esta crônica não podia ser a da vitória definitiva. Podia, apenas, ser o testemunho do que tinha sido necessário realizar e que, sem dúvida, deveriam realizar ainda, contra o terror e sua arma infatigável, a despeito das feridas pessoais, todos os homens que, não podendo ser santos e recusando-se a admitir os flagelos, se esforçam no entanto por ser médicos”.

Albert Camus, “A Peste”

Agradecimentos

À minha mãe pelos ensinamentos de vida

À minha esposa e filha pelo incentivo e apoio

Ao Prof. Dr. Flavio Kapczinski, pela orientação nessa dissertação e estímulo para o conhecimento científico

Ao Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, responsável pela minha formação profissional

Ao Prof. Dr. Mauricio Lima pela inestimável contribuição e aprendizagem proporcionada

Ao Prof. Cláudio Osório por sempre contribuir com seu espírito crítico que muito me ensinou a pensar

SUMÁRIO

	Página
1.RESUMO GERAL EM PORTUGUÊS.....	05
2. RESUMO GERAL EM INGLÊS.....	06
3. INTRODUÇÃO.....	07
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	10
2.2 Medicina Baseada em Evidências.....	17
2.3 Revisão Sistemática e Meta-Análise.....	20
3. OBJETIVOS.....	24
4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	25
5. ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	27
6. ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS.....	58

RESUMO GERAL

Revisão da Literatura:

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é caracterizado por preocupação excessiva, persistente e incontrolável sobre diversos aspectos da vida do paciente. Tem prevalência entre 1,6% e 5,1% e índice de comorbidades de até 90,4%. As principais comorbidades são depressão maior (64%) e distímia (37%). Os antidepressivos podem ser eficazes no tratamento do TAG. A Medicina Baseada em Evidências (MBE) busca reunir a melhor evidência disponível com experiência clínica e conhecimentos de fisiopatologia. A melhor maneira disponível de síntese das evidências é a revisão sistemática e a meta-análise.

Objetivos:

Investigar a eficácia e tolerabilidade dos antidepressivos no tratamento do TAG através de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise.

Sumário do artigo científico:

A revisão sistemática incluiu ensaios clínicos randomizados e controlados e excluiu estudos não-randomizados, estudos com pacientes com TAG e outro transtorno de eixo I. Os dados foram extraídos por dois revisores independentes e risco relativo, diferença da média ponderada e número necessário para tratamento (NNT) foram calculados. Antidepressivos (imipramina, paroxetina e venlafaxina) foram superiores ao placebo. O NNT calculado foi de 5,5. A evidência disponível sugere que os antidepressivos são superiores ao placebo no tratamento do TAG e bem tolerados pelos

pacientes.

GENERAL ABSTRACT

Background:

Generalized anxiety disorder (GAD) is characterized by excessive, pervasive and uncontrollable worry. The prevalence of GAD was estimated to be between 1.6% and 5.1% and psychiatric comorbidities can reach over 90.4 %. The highest rates of comorbidities are major depressive disorder (62%) and dysthymia (39%). The antidepressants can be useful to treat GAD. The Evidence Based Medicine (EBM) intend to congregate the best evidence, clinical expertise and physiopathology knowledge. The current best way to summarize the evidence is the systematic review and meta-analysis.

Objectives:

Investigate the efficacy and acceptability of antidepressants for treating GAD by systematic review and meta-analysis.

Summary of scientific article:

Randomized controlled trials were included. Exclusion criteria were: non randomized studies; studies which included patients with generalized anxiety disorder and another Axis I co-morbidity. The data from studies were extracted independently by two reviewers and relative risks, weighted mean difference and number needed to treat (NNT) were estimated. Antidepressants (imipramine, venlafaxine and paroxetine) were found to be superior to placebo in treating GAD. The calculated NNT for antidepressants in GAD is 5.5. The available evidence suggests that antidepressants are

superior to placebo in treating GAD and are well tolerated by patients.

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade é um fenômeno conhecido pelo homem há milhares de anos. Não seria exagero dizer que esse sentimento foi um dos responsáveis pela sobrevivência da espécie humana na Terra. O medo do ataque de predadores e a antecipação mental dessa possibilidade, características da ansiedade, levaram o homem a adotar estratégias eficazes de fuga ou enfrentamento, resultando na manutenção da espécie. A bem da verdade, diversos estudos demonstram que a ansiedade é uma resposta comum dos mamíferos a situações de perigo e estresse.

Desde então, muito tempo passou e a ansiedade permanece. Mais do que isso, passou a ser considerada doença em algumas circunstâncias. O resultado dessa evolução foi um problema conceitual, até hoje presente : quando devemos considerar a ansiedade “normal” (ou adaptativa) e quando devemos considerá-la patológica? A ansiedade torna-se patológica quando muito intensa, desproporcional à situação ou à causa aparente, persistente ou freqüente, interferindo com a vida normal e gerando sofrimento psíquico. O avanço dos critérios e instrumentos diagnósticos possibilitou esquematizar a ansiedade dita patológica em diversas categorias como pânico, fobia e transtorno obsessivo-compulsivo. Tais transtornos se caracterizam por apresentar um foco definido de ansiedade. Assim, por exemplo, a ansiedade no transtorno do pânico se refere ao medo de ter novas crises.

A ansiedade generalizada, por outro lado, é um transtorno de ansiedade que não apresenta um foco definido. O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por preocupação excessiva, difusa e incontrolável. Sintomas psíquicos associados incluem irritabilidade, incapacidade para relaxar e dificuldades de concentração. Os sintomas somáticos do TAG são, geralmente, boca seca, sudorese, náuseas e diarreia. O TAG é uma condição crônica e recorrente, com baixos índices de remissão. O TAG não tratado é associado com aumento nos custos do sistema de saúde e elevação da morbidade e mortalidade. O TAG tem um considerável impacto na qualidade de vida, sendo responsável por prejuízos na vida social e na satisfação de vida dos seus portadores. A prevalência de comorbidades com TAG, ao longo da vida, é cerca de 90,4%. Os transtornos mentais comumente associados ao TAG são a depressão maior e a distímia.

Os ansiolíticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos, como a buspirona, têm sido os fármacos de escolha no tratamento do TAG nas últimas décadas. Como o TAG tende a ser uma condição crônica, o tratamento farmacológico é necessário por longos períodos de tempo. Tal condição, limita bastante o uso de benzodiazepínicos, uma vez que essa classe de fármacos é associada com risco de tolerância, abuso e dependência. A buspirona, embora isenta de risco de dependência, apresenta um espectro limitado de eficácia e baixos níveis de satisfação

dos pacientes.

Nos últimos anos, os antidepressivos têm sido estudados no tratamento do TAG. Ensaio clínicos randomizados demonstram resultados positivos para diversas classes como a imipramina, trazodona, paroxetina e venlafaxina. Os antidepressivos apresentam algumas vantagens em relação aos ansiolíticos, principalmente devido aos altos índices de comorbidade do TAG com depressão maior e distímia. Baseado nesses dados, podemos afirmar que existem razões para acreditar que os antidepressivos são uma alternativa valiosa no tratamento farmacológico do TAG.

Atualmente, o paradigma médico se fundamenta no uso criterioso da melhor evidência disponível no meio científico até o momento, visando à adoção das condutas mais seguras e efetivas na assistência aos pacientes. Tal modelo é chamado de Medicina Baseada em Evidências (MBE). Com isso, busca-se adotar um conjunto de estratégias combinadas, resultantes de avanços nas áreas de informática e epidemiologia clínica, cujo objetivo é assegurar que o cuidado individual do paciente seja baseado na evidência mais utilizada, resultando no melhor desfecho possível.

Essa dissertação tem por objetivo investigar a melhor evidência disponível de eficácia e efetividade dos antidepressivos no tratamento do TAG. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de todos os ensaios clínicos randomizados sobre o uso de antidepressivos no tratamento do TAG.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

Há mais de um século, Sigmund Freud definiu a chamada “ansiedade livre e flutuante” como sendo um sentimento difuso de preocupação e temor que se origina de um desejo ou pensamento reprimidos. A ansiedade nesse caso, seria uma resultante de um conflito intrapsíquico. Denominou este quadro de “neurose de ansiedade”. Em 1980, com a publicação do Manual Estatístico e Diagnóstico dos Transtornos Mentais, terceira edição, (DSM-III) da Associação Psiquiátrica Americana, a ansiedade generalizada ganharia a forma de um diagnóstico nosológico, alternativo à abordagem puramente psicodinâmica e não comprometido com fatores etiológicos, passando a ser chamado de transtorno.

2.1.1Epidemiologia

A prevalência do TAG para toda a vida (“lifetime”) na população geral é de aproximadamente 5%. O TAG se apresenta, comumente, em comorbidade com outros transtornos psiquiátricos.

A prevalência do TAG aumenta com a idade e é maior no sexo feminino. Outros fatores de maior risco incluem: estado conjugal (solteiro ou

separado), desemprego, tipo de atividade (25% dos casos femininos de TAG ocorrem em donas de casa) . As prevalências de TAG são baixas em adolescentes e adultos jovens, aumentando significativamente com a idade. Para mulheres, a prevalência do TAG aumenta a partir dos 35 anos e para os homens após os 45 anos .

O TAG é uma condição crônica, insidiosa, caracterizada por flutuação da intensidade dos sintomas, com períodos de estabilidade (não necessariamente de bem estar) e de agravamento.

2.1.2 Critérios Diagnósticos

A característica essencial do TAG é ansiedade ou preocupação excessiva (expectativa apreensiva) e desnecessária acerca de diversos eventos ou atividades (ansiedade “flutuante”). Normalmente, o paciente relata preocupações ou “pressentimentos ruins” relacionados a questões da sua vida rotineira (trabalho, família, situação financeira e saúde). É comum o relato de medo de que algum ente querido possa sofrer um acidente ao sair na rua, ou que o indivíduo possa ser demitido do emprego, mesmo sem evidências que sustentem tais temores. A intensidade, duração ou frequência da ansiedade e/ou preocupação são claramente desproporcionais à real probabilidade e/ou impacto do evento temido. O foco da ansiedade ou preocupação não está confinado a aspectos de outro

transtorno de ansiedade, como ter um ataque de pânico (Transtorno de Pânico), ser contaminado (Transtorno Obsessivo-Compulsivo), sentir embaraço em público (Fobia Social), por exemplo. No curso do transtorno é comum a preocupação mudar de um foco para outro.

Outro ponto chave do diagnóstico do TAG é a incapacidade do indivíduo em controlar a sua preocupação. Embora alguns estudos mostrem que pacientes com TAG não apresentam diferenças dos não ansiosos no que se refere ao conteúdo de suas preocupações, quase a totalidade dos pacientes com TAG, relatam *incapacidade para “controlar”* suas preocupações. Em geral, o paciente com TAG considera difícil evitar que as preocupações interfiram na atenção a tarefas que precisam ser realizadas e têm dificuldade em parar de se preocupar. Embora os indivíduos com TAG nem sempre sejam capazes de identificar suas preocupações como “excessivas”, eles relatam sofrimento subjetivo devido à constante preocupação, têm dificuldade em controlar a tal preocupação ou experimentam prejuízo no funcionamento social-ocupacional, bem como em outras áreas importantes da vida.

O TAG caracteriza-se também pela ocorrência de sintomas somáticos. Na maioria das vezes, os pacientes apontam múltiplas queixas físicas e freqüentemente procuram o clínico antes de buscar auxílio psiquiátrico. São comuns as queixas de fadigabilidade, irritabilidade, tensão muscular,

dificuldade de concentração, alterações autonômicas, sintomas cardíaco-respiratórios e abdominais.

O diagnóstico de TAG não deve ser feito se os sintomas ocorrerem exclusivamente na vigência de transtorno por uso de substâncias, transtorno psicótico, transtorno de humor ou condição médica que pudesse explicá-los.

2.1.3 Comorbidades

Na prática observa-se que entre 80% a 90% dos pacientes com diagnóstico de TAG possuem outro diagnóstico comórbido e, invariavelmente, têm história pregressa de outro transtorno psiquiátrico.

Pacientes com diagnóstico de TAG, freqüentemente apresentam história de depressão maior (62%) e distímia(39%). Observando o curso natural desses transtornos, nota-se que, mais comumente, os sintomas de ansiedade precedem os de transtornos de humor. Também se observa que indivíduos com sintomas de ansiedade são mais propensos a desenvolver sintomas de depressão maior quando expostos a estressores ambientais, como crises do ciclo vital, por exemplo. Após a remissão da depressão, sintomas de TAG podem persistir.

No que se refere a evolução da doença e impacto no tratamento, a associação entre TAG e depressão maior também se mostra deletéria. Pacientes com queixas de TAG e depressão apresentam risco aumentado para suicídio, comparado a pacientes sem tal associação. No tratamento, a comorbidade é responsável pelo demora no tempo de resposta aos medicamentos, maior uso de associação de fármacos, pior resposta na psicoterapia e altas taxas de falha terapêutica. A presença do diagnóstico de TAG é um importante fator de risco para o desenvolvimento de um transtorno depressivo no futuro.

2.1.4 Tratamento

Atualmente existem duas abordagens terapêuticas comprovadamente eficazes no tratamento do TAG: farmacoterapia e terapia cognitivo-comportamental (TCC).

A TCC é o único tipo de psicoterapia, consistente e empiricamente, validada para o TAG. Embora ainda sejam necessários estudos testando a associação da TCC com psicofármacos, podemos afirmar que a TCC está indicada na grande maioria dos casos de TAG.

Durante muitos anos, os benzodiazepínicos foram os fármacos de escolha no tratamento do TAG. O risco de causar dependência e síndrome de

abstinência, aliado a condição crônica do transtorno estimularam a pesquisa de outros fármacos. Nos dias de hoje, dispomos de 4 classes de medicamentos para o tratamento do TAG :

➤ Benzodiazepínicos (BZD): eficazes no controle dos sintomas ansiosos e apresentam vantagem de oferecer alívio num curto espaço de tempo (dias). O principal problema no uso dos BZD, é que o Transtorno de Ansiedade Generalizada é uma doença crônica, que necessita de tratamento a longo prazo (anos). Sabe-se que o uso prolongado de BZD pode ocasionar déficits cognitivos, especialmente de memória, e dependência. Tais complicações limitam bastante a escolha dos BZD como tratamento principal. As distorções cognitivas do TAG tornam o paciente extremamente sensível aos eventos ansiogênicos normais da vida, o que pode levar ao risco de aumento constante das doses necessárias de BZD.

➤ Buspirona: A buspirona, agonista parcial de receptores 5-HT_{1A}, única azapirona atualmente disponível, mostrou-se tão eficaz quanto os BZD no alívio dos sintomas de ansiedade. Uma grande vantagem da buspirona é a ausência de sintomas de abstinência na interrupção da droga. Igualmente, a ausência de paraefeitos graves, torna possível o uso dessa droga a longo prazo. No entanto, a buspirona leva de 2-4 semanas para apresentar resposta e tem eficácia diminuída naqueles pacientes expostos previamente a BZD. Também não apresenta boa resposta em pacientes com comorbidade com transtornos de humor.

➤ Antidepressivos: nos últimos 10 anos, muitas pesquisas têm se direcionado para o estudo da eficácia dos antidepressivos (AD) nos transtornos de ansiedade. O sucesso desses fármacos no tratamento do transtorno do pânico, fez com que as pesquisas se expandissem para outros transtornos ansiosos. Os antidepressivos têm se mostrado mais eficazes e com tolerabilidade similar ao placebo e buspirona para o alívio dos sintomas de ansiedade. Sua eficácia é comparável aos BZD. No entanto, os antidepressivos levam de 4-8 semanas para apresentar resultados e, no início do tratamento, podem piorar a ansiedade. Além disso, a gama de efeitos colaterais produzidas pelos AD, pode, algumas vezes, limitar o seu uso em certos pacientes.

➤ Outros: tem se especulado que o uso de certos agonistas gabaérgicos possa ser útil no tratamento do TAG. Empiricamente, tem sido citado bretazenil, abercanil e a gabapentina. Parece ser lógico imaginar que tais fármacos sejam eficazes. No entanto, ainda são necessários estudos que demonstrem a correção desse raciocínio.

2.2 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A Medicina, durante muito tempo, baseou-se exclusivamente nas experiências pessoais, na autoridade dos indivíduos com maiores títulos acadêmicos e nas teorias fisiopatológicas. No entanto, a evolução rápida dos conhecimentos, bem como a necessidade de uma comunicação homogênea entre os médicos no mundo, limitam essa prática.

A Medicina baseada em evidências (MBE) busca a união da melhor evidência disponível com a experiência clínica e conhecimentos de fisiopatologia com o objetivo de tomar decisões sobre os cuidados em saúde. A prática da MBE requer a adoção de certas condutas, como definir precisamente a questão de interesse na abordagem de determinada doença. O médico deve ser capaz de localizar a informação relevante na literatura médica, interpretá-la criticamente e integrá-la na sua tomada de decisão.

Desse modo, a interpretação crítica das evidências requer uma avaliação criteriosa da metodologia empregada nos estudos. Nesse ponto, alguns tópicos são fundamentais: (1) delineamento da pesquisa (enfoque epidemiológico), (2) adequação ao enfoque e (3) hierarquia da evidência. Assim, diferentes estudos trazem diferentes tipos de evidências para orientar as decisões clínicas.

Dentre as várias formas de classificação de delineamentos de pesquisa, podem ser destacados:

- Estudos Transversais: estudos onde o desfecho e o fator em estudo são avaliados em um único momento no tempo.
- Estudos de Coorte: estudos onde há o seguimento (*follow up*) de um grupo de indivíduos para determinar a incidência do desfecho.
- Estudos de Caso-Controlle: estudos onde um grupo de "casos" e um grupo de "controles" são comparados com relação a sua exposição, no passado, a potenciais fatores de risco.
- Estudos de Intervenção: o tipo principal é o ensaio clínico randomizado, que consiste em dois ou mais grupos sendo alocados de forma aleatória a intervenções, com a comparação dos seus desfechos.

Os delineamentos podem ser organizados de acordo com sua adequação aos enfoques epidemiológicos:

- Diagnóstico: estudo transversal.
- Etiologia: estudo de coorte ou estudo de caso-controlle (mais adequados em doenças raras).
- Prognóstico: estudo de coorte.
- Tratamento: ensaio clínico randomizado.

Os níveis de evidência de um estudo podem ser classificados da seguinte forma, sendo 1 a evidência mais consistente e 6 a evidência menos consistente:

1. meta-análise;
2. ensaio clínico randomizado;
3. estudo de coorte;
4. estudo de caso-controle;
5. estudo transversal;
6. relato de casos.

Os ensaios clínicos randomizados e controlados são o “padrão-ouro” para a avaliação das evidências relativas a intervenções terapêuticas e são cada vez mais utilizados.

2.3 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

A estratégia da MBE é útil para a tomada de decisões. No entanto, raramente um único estudo é capaz de oferecer uma resposta definitiva para uma determinada questão clínica. Geralmente, buscamos um número maior de estudos que respondam ao questionamento em foco e comparamos os resultados obtidos. Se os resultados de vários estudos demonstram um padrão consistente, é possível que essa resposta seja confiável e não restrita a um grupo ou situação específica.

A melhor maneira disponível atualmente para sumarizar os resultados de múltiplos estudos é a revisão sistemática. **Revisão Sistemática** é a síntese da evidência em um determinado tópico, coletada sob estratégias definidas previamente e que visam minimizar os erros. Numa revisão sistemática podemos realizar uma análise estatística combinada dos resultados de cada estudo avaliado. Tal procedimento é chamado de **Meta-Análise**.

A meta-análise apresenta algumas vantagens consideráveis:

- utiliza uma metodologia reprodutível, portanto, científica
- aumenta a precisão dos resultados, o intervalo de confiança se estreita e as estimativas de efeito se tornam mais claras.
- previne a duplicação desnecessária de esforços
- pode ser rapidamente atualizada, com a inclusão de novos ensaios clínicos publicados
- define em que áreas mais ensaios clínicos são necessários

As desvantagens de uma meta-análise são:

- pode ser interpretada erroneamente como conclusão “definitiva” sobre certo tópico.
- está sujeita a erros, como qualquer trabalho de pesquisa. Tais erros, se não forem identificados, comprometem seriamente as conclusões.

Assim como em outros estudos de investigação, a meta-análise deve ser planejada e obedecer a um protocolo de pesquisa. Basicamente, uma meta-análise segue os seguintes passos:

- formulação da pergunta
- localização e seleção dos estudos
- avaliação crítica para determinar a validade dos estudos selecionados e qual a probabilidade de suas conclusões estarem baseadas em dados viciados.
- coleta de dados, sendo que todas as variáveis estudadas devem ser observadas e resumidas.
- análise e apresentação dos dados; baseado na semelhança entre os estudos eles serão agrupados para a meta-análise.
- interpretação dos dados, determinando a força da evidência encontrada e a aplicabilidade dos resultados.
- melhora e atualização da revisão.

Uma meta-análise está sujeita, principalmente, a dois tipos de erros: a) viés de publicação e b) heterogeneidade dos estudos. O primeiro erro decorre do fato de que estudos com resultados favoráveis a uma intervenção têm maior probabilidade de serem publicados. Além disso, nem todos os estudos são publicados em periódicos influentes e, portanto, podem não estar acessíveis aos indexes usuais. Uma estratégia para minimizar esse risco é incluir na busca de estudos os registros de ensaios clínicos.

O segundo tipo de erro, se refere a uma possível variabilidade entre os sujeitos de cada estudo. Tais variações como idade, sexo, gravidade da doença, podem influenciar no resultado e comprometer a análise estatística combinada. A maneira de reduzir esse erro é submeter a análise a um teste estatístico de heterogeneidade e análise de sensibilidade de cada estudo. O teste de heterogeneidade demonstrará se existe uma diferença significativa entre os estudos. Existindo tal diferença, é recomendado se proceder a análise de sensibilidade. Essa análise irá considerar subgrupos dentro da revisão que podem estar “diluídos”. Por exemplo, um antidepressivo pode não ter eficácia demonstrada no resultado geral, mas apresentar eficácia em idosos. Se esses recursos estatísticos não explicarem uma possível heterogeneidade entre os estudos, a meta-análise não é recomendada.

Em suma, a meta-análise é um instrumento poderoso na busca de evidências cumulativas sobre determinado tratamento. Por combinar informações de diversos estudos, ela possibilita uma análise estatística precisa e uma estimativa objetiva do efeito de interesse. No entanto, a meta-análise não “cria” novas evidências; apenas as agrega sob referenciais estatísticos. Questões clínicas com poucos estudos ou resultados controversos não serão respondidas por uma meta-análise.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar a utilidade dos antidepressivos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

3.2 Objetivo Específico

Investigar a eficácia e efetividade dos antidepressivos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada, através de uma revisão sistemática e meta-análise de todos os ensaios clínicos randomizados já publicados.

4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. KAPLAN, H; SADOCK BJ. Tratado de psiquiatria vol 2. 6ªed. Editora Artmed, Porto Alegre, 1999.
2. RICKELS, K; RYNN, M. What is generalized anxiety disorder? J Clin Psychiatry 2001; 62[suppl11]:4-12.
3. AKISKAL, HS. Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type. Acta Psychiatr Scand 1998; 98 (suppl393): 66-73.
4. ANGST,J; VOLLRATH, M. The natural history of anxiety disorders. Acta Psychiatr Scand 1991;84:446-452.
5. WITTCHEN, HU; HOYER, J. Generalized anxiety disorder : nature and course. J Clin Psychiatry 2001; 62 (suppl11) : 15-19.
6. GARCIA, JB; GARCIA, MB; GONZALEZ, MPP; Martinez, PAS. Trastorno de ansiedad generalizada. Editora Ars Medica, Barcelona, Espanha, 2002.
7. SCHATZBERG, AF; NEMEROFF CB. Textbook of psychopharmacology 2ªed. Editora American Psychiatric Press, Washington DC, 1998.
8. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª ed rev. Editora Artmed, Porto Alegre, Brasil, 2002.
9. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. CLASSIFICAÇÃO DE TRANSTORNOS MENTAIS E DE COMPORTAMENTO DA CID-10. Editora Artmed, Porto Alegre, Brasil, 1997.
- 10.FENSTERSEIFER, GP; SCHMITT, R. Transtorno de ansiedade generalizada. Rev.Psiq. RS 2001; 23(3): 180-187.
- 11.YONKERS KA; WARSHAW MG; MASSION AO. KELLER MB. Phenomenology and course of generalized anxiety disorder. British Journal of Psychiatry 1996; 168:308-313
- 12.BARLOW, DH & WINCZE, J. DSM-IV and beyond: what is generalized anxiety disorder? Acta Psychiatr Scand 1998;98(Suppl.393):23-29.

13. ALMEIDA FILHO N, MARI JJ, COUTINHO E. E COLS. Estudo Multicêntrico de Morbidade Psiquiátrica em Áreas Urbanas Brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). Revista ABP - APAL 1992;14(3): 93-104.
14. HUNT CJ. The current status of the diagnostic validity and treatment of generalized anxiety disorder. Current Opinion in Psychiatry 2002; 15:157-162
15. STEIN, DJ. Comorbidity in generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001; 62 (suppl11) : 29-34.
16. DAVIDSON, JRT. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001; 62 (suppl11) : 46-50.
17. BALLENGER, JC; DAVIDSON JRT; LECRUBIER, Y; NUTT, DJ ET AL. Consensus Statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry 2001; 62 (suppl11) : 53-58.
18. BRAWMAN-MINTZER O. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. Psychiatric Clinics of North America 2001; 24:119-137.
19. GREENBERG, RS; DANIELS, SR; FLANDERS, WD; ELEY, JW; BORING, JR. Medical Epidemiology. Editora Lange Medical Books, Charleston, Estados Unidos, 2001.
20. DUNCAN, BB; SCHMIDT, MI. Medicina Embasada em Evidências. Rev Assoc Med Brasil 1999; 45(3): 247-254.
21. WANNMACHER, L; FUCHS, FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. Rev Assoc Med Brasil 2000; 46(3): 237-241.
22. CLARKE M, OXMAN AD, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
23. ATALLAH AN. Revisões sistemáticas da literatura e meta-análise. Diagnóstico&Tratamento1997;2(2):12-5.

ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

Antidepressants for Generalized Anxiety Disorder

Schmitt R¹; Kapczinski F¹; Lima MS²; Souza JS²

1. Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos,
2350, Porto Alegre, RS, CEP 90035-003, Brazil.
2. Department of Evidence Based Medicine, Universidade Federal de
Pelotas, Pelotas, RS, Brazil.

Corresponding Author

Prof. Flavio Kapczinski M.D. PhD
Associate Professor of Psychiatry
Department of Psychiatry
Federal University of Rio Grande do Sul – UFRGS
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Porto Alegre – RS – Brazil
CEP 90035-003
E-mail : kapcz@terra.com.br

ABSTRACT

Background:

Pharmacological treatments have been successfully used to treat Generalized Anxiety Disorder (GAD). The mainstay for the pharmacological treatment of GAD in past decades has been the use of benzodiazepine and non benzodiazepine anxiolytics. Data emerging over the last two decades have shown that antidepressants may be equally effective to anxiolytics for treating GAD. The use of antidepressants for treating GAD may be advantageous, due to the fact that GAD presents a high co morbidity ratio with major depressive disorder (62%) and dysthymia (37%).

Objectives:

To assess the efficacy and acceptability of antidepressants for treating generalized anxiety disorder.

Search strategy:

Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register - CCDANCTR (up to May 2002), Anxiety Neurosis (up to May 2002) and Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL/CCTR) (up to May 2002), MEDLINE (1966 to May 2002), LILACS (1982 to May 2002); reference searching; personal communication; conference abstracts and book chapters on the treatment of generalized anxiety disorder.

Selection criteria:

Randomized controlled trials were included. Exclusion criteria were: non randomized studies; studies which included patients with generalized anxiety disorder and another Axis I co-morbidity.

Data collection and analysis:

The data from studies were extracted independently by two reviewers and relative risks, weighted mean difference and number needed to treat were estimated. People who died or dropped out were regarded as having had no improvement.

Main results:

Antidepressants (imipramine, venlafaxine and paroxetine) were found to be superior to placebo in treating GAD. The calculated NNT for antidepressants in GAD is 5.5. Dropout rates did not differ between antidepressants. Only one study presented data on imipramine and trazodone. Imipramine was chosen as the reference drug and, therefore, data on trazodone could not be included in the meta analysis. Only one study was conducted among children and adolescents (Rynn 2001). The latter study showed very promising results of sertraline in children and adolescents with GAD, which warrants its replication in larger samples.

Reviewers' conclusions:

The available evidence suggests that antidepressants are superior to placebo in treating GAD. There is evidence from one trial suggesting that paroxetine and imipramine have a similar efficacy and tolerability. There is also evidence from placebo-controlled trials suggesting that these drugs are well tolerated by GAD patients. Further trials of antidepressants for GAD will help to demonstrate which antidepressants should be used for which patients.

Key words: generalized anxiety disorder, antidepressants, treatment,

systematic review, meta-analysis.

BACKGROUND

Generalized anxiety disorder (GAD) is characterized by excessive, pervasive and uncontrollable worry. Associated psychic symptoms include irritability, restlessness and concentration problems. Somatic symptoms of GAD include muscle tension, sweating, dry mouth, nausea and diarrhea (DSM-IV 1994). GAD is a chronic and recurrent disorder with a low rate of remission (Yonkers 1996). GAD has a considerable impact on quality of life and is associated with increased reliance in public assistance, impaired social life and low ratings of life satisfaction (Massion 1993). The current and lifetime prevalence of GAD was estimated to be, respectively, 1.6% and 5.1% (Wittchen 1994). The lifetime prevalence of psychiatric comorbidities in GAD patients can reach over 90.4 % (Wittchen 1994). The highest rates of co-morbidities are major depressive disorder (62%) and dysthymia (39%) (Judd 1998). However, recent epidemiological data suggests that the significance of comorbidity is no greater in GAD than in other anxiety disorders (Hunt 2002). Moreover, comorbidities such as major depression are not likely to change the course of GAD (Hunt 2002).

Benzodiazepine and non benzodiazepine anxiolytics such as buspirone have been the mainstay for the treatment of GAD in the past decades (Brawman-Mintzer 2001). As GAD tends to be a chronic condition, pharmacological treatment for long periods of time is often necessary. This raises concern about the use of benzodiazepines, since these compounds

may be associated with risks of abuse and dependence. Buspirone is devoid of the dependence risks associated with benzodiazepines. The shortcomings of buspirone are related to its limited spectrum of efficacy and delayed onset of action.

The first trial assessing the effect of antidepressants in GAD, according to DSM-III criteria, was conducted by Hoehn-Saric and his colleagues (Hoehn-Saric 1988). These authors compared alprazolam and imipramine in a group of 52 GAD patients. They showed that both drugs were effective in treating GAD. However, imipramine was more effective in attenuating psychic symptoms such as dysphoria and anticipatory negative thinking, whereas alprazolam was more effective in somatic symptoms and in the hyperarousal associated with GAD. The same trend was detected by Rickels and his colleagues (Rickels 1993) in a comparison between imipramine, trazodone, diazepam and placebo. Rickels (Rickels 1993) showed that from week 3 through week 8, trazodone achieved comparable anxiolytic efficacy when compared with diazepam; the effect of imipramine was found to be somewhat better, and psychic symptoms such as apprehension and worry were more responsive to the antidepressants. A study by Rocca and associates (Rocca 1997), within a sample of DSM-IV diagnosed GAD patients, added to the notion that antidepressants cover predominantly psychic symptoms whereas benzodiazepine affect predominantly somatic symptoms in GAD. A comparison between antidepressants and non benzodiazepine anxiolytics is available only for venlafaxine and buspirone

(Davidson 1999). This study included 365 patients in the efficacy analysis, which showed that venlafaxine and buspirone were superior to placebo in the majority of outcomes considered. There is also evidence that the management of benzodiazepine discontinuation in GAD patients can be facilitated by co-prescribing imipramine but not buspirone (Rickels Dec 2000).

In the light of the data presented, there are reasons to believe that antidepressants may offer a valuable alternative in the treatment of GAD patients. In the present review, randomized clinical trials (RCTs) data on the use of antidepressants for treating GAD will be assessed. The study's objective is to investigate the efficacy and acceptability of antidepressants in the treatment of generalized anxiety disorder.

MATERIAL AND METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

All relevant randomized controlled trials comparing antidepressants to placebo or to another active pharmacological treatment.

Types of participants

People with a diagnosis of generalized anxiety disorder irrespective of gender, race, age or nationality.

Exclusion criteria: patients with generalized anxiety disorder and another axis I co-morbidity.

Types of interventions

- 1) Any type of antidepressant
- 2) Placebo

Types of outcome measures

Primary outcomes of interest were:

- 1) Generalized anxiety changes at the end of trial
 - (a) absence of treatment response as defined in the studies (treatment response is defined as absence of sufficient symptoms to meet diagnostic criteria for anxiety generalized disorder; scores of 1 or 2 in the Clinical Global Impression Scale, which is a continuous scale of six grades, where

1= very much improved, 2 = much improved... and 7 = very much worse;

2) Acceptability of the treatment as measured by:

(a) the number of people dropping out during the trial, and post randomization exclusions;

(b) specific side-effects.

Search strategy for identification of studies

1. Electronic databases:

The following electronic databases were searched:

- The Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR) up to May 2002;

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (previously CCTR);

- MEDLINE (1966-May2002)

- LILACS (1982-May 2002)

The MEDLINE and LILACS (up to May 2002) searches also acted as a quality assessment whereby the comprehensiveness and completeness of the two Cochrane registers were evaluated.

The terms used in the search were: anxiety or anxiety disorder and pharmacotherapy-5ht or pharmacotherapy-ad or pharmacotherapy-maoi or pharmacotherapy-nari or pharmacotherapy-rima or pharmacotherapy-r-ssri or pharmacotherapy-r-tca or pharmacotherapy-snri or pharmacotherapy-ssri or pharmacotherapy-tca.

2. Conference abstracts were searched for references.

3. Personal communication: in order to ensure that as many as possible RCTs would be identified, the authors of the included studies were consulted to find out if they know of any published or unpublished RCTs of pharmacological treatment of generalized anxiety disorder, and which were not yet identified. A list of all identified RCTs identified through consulting other sources was sent to the authors.

4. Attempts were made to obtain unpublished trials from the pharmaceutical industry.

5. Book chapters on treatment of generalized anxiety disorder were reviewed.

Methods of the review

Selection of trials

One reviewer (FK) screened the abstracts of all publications which were obtained by the search strategy. A distinction was made between:

1) eligible studies, in which antidepressants were compared to any placebo or other active drug;

2) pharmacological treatments without any control element; general treatment studies rather than pharmacological; or any drug treatment apart from antidepressants.

For abstracts where the authors found any indication of a clinical trial, the full article was obtained and inspected to assess its relevance to this review.

Quality assessment

In order to ensure that variation was not caused by systematic errors in the design of a study, the methodological quality of the selected trials was assessed by two independent reviewers (FK and RS). The methodological quality was assessed using the criteria described in the Cochrane Handbook (Clarke 2000). It is based on the evidence of a strong relationship among the potential for bias in the results and the allocation concealment and is defined as below:

- A. Low risk of bias (adequate allocation concealment)
- B. Moderate risk of bias (unclear method of allocation concealment)
- C. High risk of bias (inadequate allocation concealment)

For the purpose of the analysis in this review, trials were included if they met the criteria A or B as described in the Cochrane Handbook.

Data Management

Data were independently extracted by two reviewers (FK and RS). Any disagreement was discussed with a third reviewer (MSL), the decisions documented and, where necessary, the authors of the studies contacted to help in sorting out the issue. All exclusions/dropouts were identified. If no information was available (either from the report or the authors) it was assumed that dropout was because of side effects/treatment failure.

Analysis

In the statistical analysis, the relative risk and 95% confidence interval for dichotomous variables were calculated using the random effects model, as it takes into account any between study differences (even if there is no statistically significant heterogeneity) and gives the same result as the fixed effects model when there is no between study variance. The Review Manager Software 4.1, a statistical package developed by the Cochrane Collaboration was used in order to organize and analyse the results. In the efficacy analysis, the number needed to treat, NNT, was also calculated, using 95% confidence intervals. The NNT is defined as the inverse of differences of risk between groups. The NNT expresses the number of patients that have to be treated in order to avoid one outcome, when compared to the control group.

Description of studies

Search

Fourteen clinical trials in which antidepressants were used to treat GAD were retrieved from the literature.

- Eight trials assessing antidepressants in adult GAD patients used diagnostic criteria for GAD and had data which could be included in this review (2058 patients in total). One trial was conducted among children, and data could not be included in the "all antidepressants" versus placebo comparison (Rynn 2001). One additional study presented preliminary data for an already included study (Allgulander 2001). The trials included in the

meta analysis were the following: Rickels 1993, Rocca 1997, Davidson 1999, Gelenberg 2000, Rickels 2000, Allgulander 2001 and Pollack 2001. In one trial, just one variable (side-effects), was described in a way which permitted inclusion in the meta-analysis (Rickels 2000); further information from the authors is awaited in order to include the study in all outcomes.

- Five trials were excluded: two studies were open trials (Hedges 1996; Wingerson 1992); two studies (Johnstone 1980; Kahn 1986) included patients who fulfilled criteria for more than one diagnostic category (depressive neurosis and hysterical or phobic neurosis); one study included patients who were discontinuing long term benzodiazepine therapy at the time the trial was conducted (Rickels Dec 2000).

- One study is still awaiting assessment because the data required for this review was not available in the published version (Hoehn-Saric 1988).

Design

All the studies were described as randomised and used a parallel group design. The duration of the trials ranged from 6 weeks (Hoehn-Saric 1988) to 28 weeks (Gelenberg 2000). All studies used inactive placebo groups.

Setting

All included trials were conducted in the US, except Rocca 1997, conducted in Italy and Allgulander 2001, conducted in several countries in Europe. All trials studied outpatients from psychiatric clinics or from the community.

Participants

All trials included for the main comparisons used DSM-III, DSM-III-R or DSM-IV criteria for the diagnosis of GAD. The study populations were reasonably comparable. The number of participants randomised in the trials ranged from 56 to 541.

Outcomes

All trials used symptom scales in assessing treatment effects. The Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) was the most used. However, some trials lacked data on standard deviations, and in other cases showed skewed data distribution. Continuous outcomes will be analysed in future versions of this review, when further information from the authors are obtained.

Three dichotomous outcomes were used in this review. The first outcome used was 'absence of response': for the majority of the included trials, Clinical Global Impression (CGI) scoring 1 or 2. The second outcome used was 'dropout rate'. The third outcome used was 'specific side effects'. Concerning data on follow-up of patients after the acute phase of treatment, two studies included a long term follow up (Gelenberg 2000; Allgulander 2001).

Reason for excluding studies

Some of the excluded studies were not randomised clinical trials and some studies were conducted using patients presenting another Axis I disorder apart from GAD.

Methodological quality of included studies

All RCTs were classified as 'B', not giving information on allocation concealment. We are still awaiting further details from most of the authors.

All trials reported the randomisation procedure without any information on allocation concealment. Although many trials reported an intention-to-treat analysis, some of them have excluded patients after randomisation because of protocol violations. The omission of standard deviations was also common.

RESULTS

Efficacy analysis

All antidepressants vs placebo (figure 1):

The efficacy analysis included the following studies, where data could be extracted: Rickels 1993, Davidson 1999, Gelenberg 2000 and Pollack 2001.

Other included studies were used in the analysis of number of dropouts and specific side effects.

In general, short-term treatment response was more likely on antidepressants than placebo. In one study (Rickels 1993), a four parallel groups comparison (imipramine, trazodone, diazepam and placebo) was carried out. As imipramine was considered a reference antidepressant, we used the 'imipramine vs placebo' comparison rather than 'trazodone vs placebo'. Considering all trials, the pooled RR for non treatment response was 0.70 (95% CI 0.62-0.79), favouring drugs. The NNT was 5.5 (95% CI 4.1-8.4) for a non-response rate of 62% in the placebo group.

- Imipramine (Rickels 1993): The calculated RR was 0.67 (95 % CI 0.50-0.91) and the NNT was 4.0 (95% CI 2.4-13.7). Taking the non-response rate in the placebo control as a measure of the baseline risk, it was 75% in the imipramine study.

- Venlafaxine (Davidson 1999, Gelenberg 2000): The calculated RR for non treatment response was 0.68 (95% CI 0.46-0.99), and the NNT was 5.0 (95% CI 3.58-8.62) for a non-response rate of 66% in the placebo group.

The studies carried out by Rickels 2000 and Allgulander 2001 could not be used for the efficacy analysis, as data could not be extracted as reported.

- Paroxetine (Pollack 2001): The calculated RR was 0.72 (95% CI 0.56-0.92), and the NNT was 6.72 (95% CI 3.9-24.7) for a non response rate of 53% in the placebo group.

- Paroxetine vs imipramine (Rocca 1997): The calculated RR was 1.73 (95% CI 0.31-9.57), for a non response rate of 11.5% in the imipramine group and 6.67% in the paroxetine group.

Sertraline vs placebo in children and adolescents:

- Sertraline (Rynn 2001): This study was not included in the meta analysis due to the fact that it was carried out in children and adolescents only. The results obtained in this small trial (N = 22) were very compelling, showing a calculated NNT of 1.22 (0.90-1.7) for a non response rate of 90% in the placebo group.

Acceptability

Dropouts (figure2)

No significant differences were found between antidepressants and placebo. The RR for any antidepressant was 0.95 (95% CI 0.84-1.09). When individual antidepressants were considered, no differences were found between drug treatments and the placebo group:

- Imipramine: RR = 0.71 (95% CI 0.41-1.24);

- Venlafaxine: RR = 0.86 (95% CI 0.72-1.02);

- Sertraline: RR = 0.45 (95% CI 0.03-5.84)
- Paroxetine: RR = 1.15 (95% CI 0.74 - 1.78) and
- Paroxetine vs imipramine: RR = 1.62 (95% CI 0.58 - 4.48)

Common drug specific side effects:

Overall, side effects were more common in the drug treated than in the placebo treated groups. Data for more than one trial was available only for venlafaxine:

Venlafaxine (Davidson 1999, Gelenberg 2000): those taking venlafaxine were more likely to report nausea, dry mouth, insomnia, constipation, somnolence, anorexia, sexual dysfunction and flatulence.

DISCUSSION

Efficacy

The present review showed the efficacy of antidepressants in the treatment of GAD. These results were obtained when drugs with differential profiles such as imipramine and venlafaxine were compared to placebo. The calculated NNT for these antidepressants as a group, was 5.54. This means that about 6 patients have to be treated to cause one additional clinical improvement.

Imipramine showed a smaller NNT (4.07, 95% CI 2.39-13.74) than venlafaxine = 5.06 (95% CI 3.6-8.6) and paroxetine = 6.7 (95% CI 3.9-24.7). However, this does not allow for the conclusion that the effect size of imipramine is larger. Actually, only one study compared an SSRI (paroxetine) to imipramine, and similar results were found for the efficacy assessment and acceptability. The available evidence supports the notion that antidepressants are unequivocally better than placebo. No study using active placebo groups was conducted in GAD patients. This leaves unanswered questions about whether patients may be aware that they are receiving an active drug, and whether it is this that might be responsible for beneficial effect in the treated groups. The notion that the treatment with antidepressants may equally improve symptoms of depression and anxiety is not a new one (Johnstone 1980). However, this review was conducted using studies which included patients with GAD without concurrent major depression or other Axis I comorbidities. This allows us to conclude that the

anxiolytic effect of antidepressants in GAD is independent from its effect on major depression and dysthymia.

Only one study assessed the use of antidepressants among children and adolescents (Rynn 2001). This study included a small sample of patients (N=22) and, therefore, results should be viewed with caution. However, the effect size obtained was very robust, which suggests that younger patients may present a differential, more favourable response than adults.

Acceptability

Overall, the use of antidepressants was significantly associated with a similar number of dropouts as compared to placebo. Newer antidepressants such as venlafaxine and paroxetine are usually associated with a better acceptability profile, as compared to tricyclics. However, there was no difference between the tricyclic imipramine and the new antidepressants (venlafaxine and paroxetine) in terms of dropouts, which is, perhaps, the most robust indicator of acceptability. Again, a direct comparison between venlafaxine and imipramine in terms of acceptability is lacking. Some insight into this question can be drawn from the study conducted by Rocca 1997, which allowed a direct comparison between imipramine and the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine. In the latter study, similar rates of dropouts were reported, adding to the notion that acceptability may not vary as much as one could expect when newer, and supposedly better tolerated drugs, are compared to the tricyclics. The study conducted by

Rocca 1997 cannot be used as a final argument in favour of an equal acceptability between tricyclics and SSRIs as the sample size of this study was rather small (25 patients allocated to paroxetine and 18 patients allocated to imipramine), resulting in the possibility of a type II error. However, the study conducted by Rocca 1997 is consistent with the side effect profile expected for these two classes of drugs. Paroxetine was significantly more associated with reports of nausea whereas imipramine was more associated with anti-cholinergic side effects such as dry mouth, constipation and drowsiness.

Generalizability of findings

The present review included only GAD patients without concurrent axis I co-morbidities. This is a strength in terms of the generalizability of the data into 'pure GAD' patients. However, if one considers that the vast majority of the community samples present GAD in the context of psychiatric co-morbidities (the lifetime prevalence of psychiatric co-morbidities in GAD is estimated in 90%) (Wittchen 1994), one should be cautious in transposing data obtained with such a specific sample into clinical practice. However, the two major co-morbidities of GAD are major depression and dysthymia, both treatable with antidepressants.

REVIEWERS' CONCLUSIONS

Implications for practice

The available evidence suggests that imipramine, venlafaxine and paroxetine are superior to placebo in treating GAD in adults. Sertraline has been shown to be superior to placebo in treating GAD in children and adolescents. It was not possible to assess differences in efficacy between imipramine and venlafaxine or venlafaxine and paroxetine, as no direct comparison between these drugs was carried out. There is evidence from one trial suggesting that paroxetine and imipramine have a similar efficacy and tolerability. Dropout rates were not different between antidepressant and placebo-treated groups, which suggest that GAD patients can tolerate well the use of these drugs.

Implications for research

The efficacy of antidepressants such as imipramine, venlafaxine and paroxetine in treating GAD raises the question of, whether or not, other antidepressants would be equally useful for the treatment of GAD. Data emerging from open trials suggest that nefazodone (Hedges 1996)) and clomipramine (Wingerson 1992) may be useful choices in GAD patients. However, in one of the excluded trials, clomipramine showed a very high dropout rate within the first weeks of treatment (Wingerson 1992), which might indicate that potent serotonergic effects may be uncomfortable to patients suffering from GAD. Further trials using antidepressants in the

treatment of GAD will help to demonstrate which antidepressants could be a reasonable choice in the treatment of these patients. Another important research question would be to assess whether the long-term efficacy data described for venlafaxine (Gelenberg 2000, Allgulander 2001) can also be obtained using different types of antidepressants. Finally, studies designed to compare efficacy and acceptability of different antidepressants; antidepressants vs anxiolytics; antidepressants vs specific forms of psychotherapy; and the advantages and disadvantages of the combination of these treatments will help to better define the role of antidepressants in the treatment of GAD.

REFERENCES

1. Allgulander C; Hackett D; Salinas E. British Journal of Psychiatry 2001; 179:15-22.
2. Hackett D; Desmet A; Salinas E. Dose-response efficacy of venlafaxine XR in GAD. 11th World Congress of Psychiatry, 1999.
3. Davidson JRT; DuPont RL; Hedges D; Haskins JT. Efficacy, safety and tolerability of venlafaxine extended-release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. Journal of Clinical Psychiatry 1999; 60:528-535.
4. Gelenberg AJ; Lydiard RB; Rudolph RL; Aguiar L; Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. JAMA 2000; 283(23): 3082-3088.
5. Pollack MH; Zaminelli R; Goddard A; McCafferty JP; Bellew K; Burnham DB; Iyengar MK. Journal of Clinical Psychiatry 2001; 62(5):350-357.
6. Rickels K; Downing R; Schweizer E; Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. Archives of General Psychiatry 1993; 50:884-895.
7. Rickels K; Pollack MH; Sheehan DV; Haskins JT. Efficacy of extended release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. American Journal of Psychiatry 2000; 157(6): 968-974.

8. Rocca P; Fonzo V; Scotta M; Zanalda E; Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997; 95:444-450.
9. Rynn MA; Siqueland L; Rickels K. Placebo controlled-trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158(2):2008-2014.
10. Hedges DW; Reimherr FW; Strong RE; Halls CH; Rust C. An open trial of nefazodone in adult patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 1996; 32(4):671-676.
11. Johnstone EC; Owen DGC; Frith CD; McPherson K; Dowie C; Gold A. Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment. *Psychological Medicine* 1980; 10:321-328.
12. Kahn RJ; McNair DM; Lipman RS; Covi L; Rickels K; Downing R; Fisher S; Frankenthaler L. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorder. *Archives Of General Psychiatry* 1986; 43:79-85.
13. Rickels K; DeMartinis N; Garcia-España F; Greenblatt DJ; Mandos LA; Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(12): 1973-1979.
14. Wingerson D; Nguyen C; Roy-Byrne PP. Clomipramine treatment for generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1992; 12(3):214-215.

15. Hoehn-Saric R; McLeod DR; Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder somatic versus psychic symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry* 1988; 49(8):293-301.
16. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV*. Washington DC: American Psychiatry Association, 1994.
17. Berrios GE; Link C. *A history of clinical psychiatry*. London:Atlone, 1995.
18. Brawman-Mintzer O. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2001; 24:119-137.
19. Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1* [updated June 2000]. In: *Review Manager (RevMan)* [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
20. Hackett D. Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 102(suppl 406):30-35.
21. Hunt CJ. The current status of the diagnostic validity and treatment of generalized anxiety disorder. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15:157-162.
22. Judd LL; Kessler RC; Paulus MP. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorder: results of National Comorbidity Survey (NCS). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998; 393:06-11.

23. Massion AO; Warshaw MG; Keller MB; Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 1994; 51:335-364.
24. Yonkers KA; Warshaw MG; Massion AO. Keller MB. Phenomenology and course of generalized anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168:308-313.

LEGENDS

Figure 1. RR = relative risk , confidence interval (CI) 95%, random effects model, test for heterogeneity non-significant.

Figure 2. RR = relative risk, confidence interval (CI) 95%, test for heterogeneity was significant, but the random effects model have not confirmed a difference.

Figure 1. Overall efficacy of antidepressants compared to placebo.

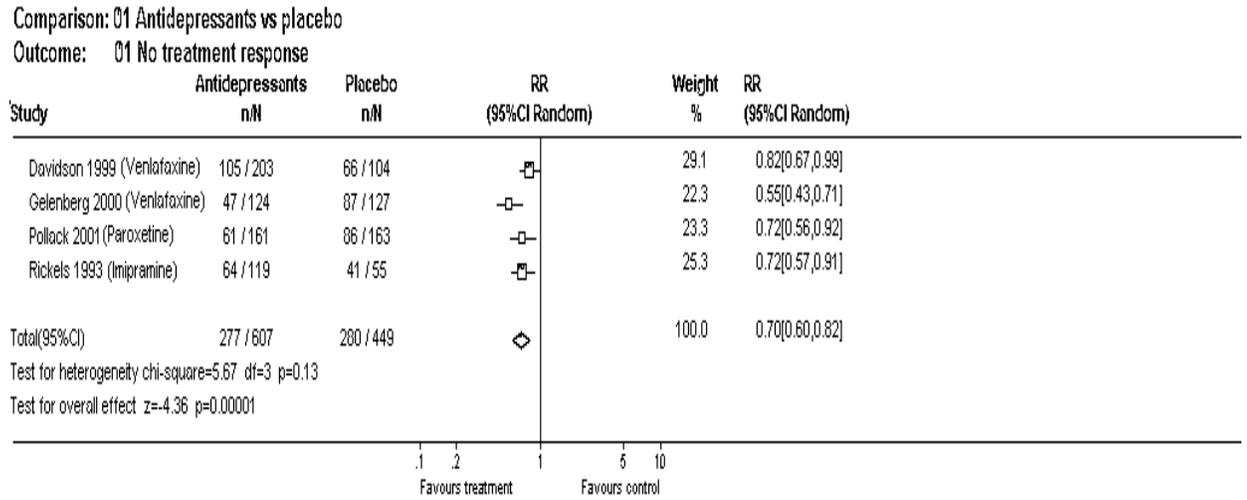
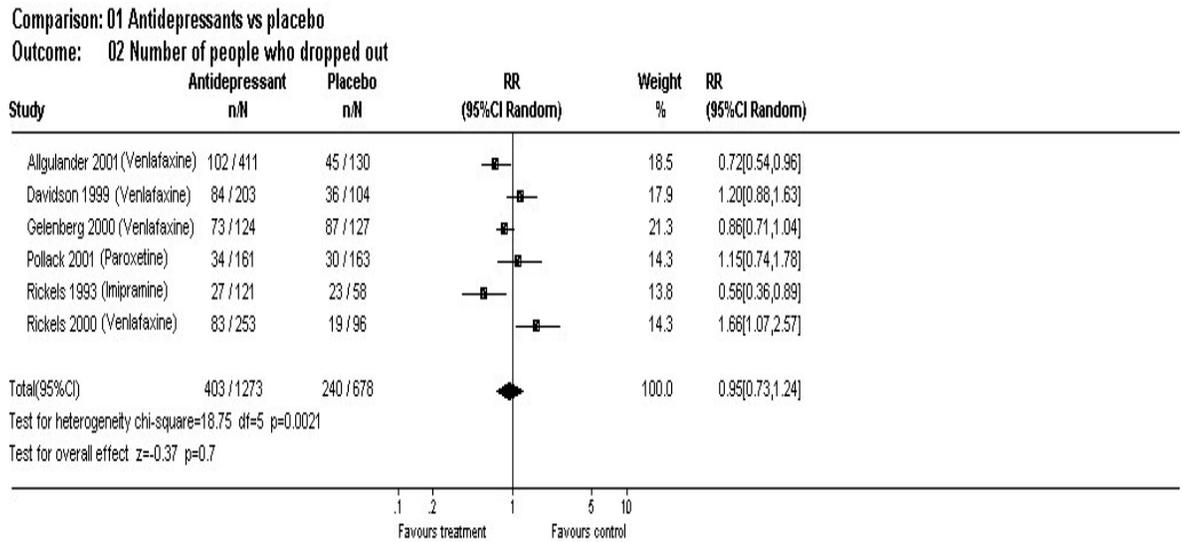


Figure 2. Overall acceptability of antidepressants compared to placebo.



ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

Antidepressivos para o transtorno de ansiedade generalizada

Schmitt R¹; Kapczinski F¹; Lima MS²; Souza JS²

1. Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre RS, CEP 90035-003, Brasil.
2. Departamento de Medicina Baseada em Evidências, Universidade federal de Pelotas, Pelotas RS, Brasil.

Autor Correspondente:

Prof.Flavio Kapczinski
Departamento de Psiquiatria
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Porto Alegre RS
CEP 90035-003
Brasil
e-mail:kapcz@terra.com.br

RESUMO

Fundamentação teórica:

O tratamento farmacológico tem sido utilizado com êxito no transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os fármacos de escolha nas últimas décadas têm sido os ansiolíticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos. Evidências da década passada sugerem que os antidepressivos podem ser igualmente eficazes no tratamento do TAG. O uso de antidepressivos para o tratamento do TAG pode ser vantajoso pelo fato que o TAG apresenta altas taxas de comorbidade com depressão maior (62%) e distímia(37%).

Objetivo:

Investigar a eficácia e tolerabilidade dos antidepressivos no tratamento do TAG através de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise.

Estratégia de busca:

Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trial Register – CCDANCTR (até maio 2002), Anxiety Neurosis (até maio 2002) e Cochrane Controlled Trial Register (CENTRAL/CCTR) (até maio2002), MEDLINE (1966 até maio2002), LILACS (1982 até maio2002), pesquisa de referências, comunicação pessoal, resumos de conferências e capítulos de livros texto.

Critérios de seleção:

Ensaio clínicos randomizados e controlados foram incluídos. Critérios de exclusão foram: estudos não-randomizados, estudos que incluíram pacientes com TAG e outro transtorno de eixo I.

Coleta de dados e análise:

Os dados foram extraídos dos estudos por dois revisores independentes e risco relativo, diferença da média ponderada e número necessário para tratamento (NNT) foram calculados. Indivíduos que morreram ou abandonaram os estudos foram considerados como não-respondedores.

Resultados:

Antidepressivos (imipramina, paroxetina e venlafaxina) foram superiores ao placebo no tratamento do TAG. O NNT calculado foi de 5,5. O número de abandonos não diferiu entre os antidepressivos. Somente um estudo apresentou dados comparando imipramina, trazodona e placebo. Imipramina foi escolhida como fármaco de referência e, portanto, os dados sobre trazodona não foram incluídos na meta-análise. Somente um estudo foi realizado com crianças e adolescentes (Rynn 2001). Esse estudo demonstrou resultados promissores de sertralina em crianças e adolescentes com TAG e necessita de replicação em estudos posteriores com amostras maiores.

Conclusão:

A evidência disponível sugere que os antidepressivos são superiores ao placebo no tratamento do TAG. Há evidência de um estudo sugerindo que imipramina e paroxetina apresentam eficácia e tolerabilidade similares. Também existem evidências de ensaios clínicos controlados por placebo de que os antidepressivos são bem tolerados por pacientes com TAG. Estudos posteriores poderão demonstrar quais antidepressivos devem ser utilizados e para que tipo de paciente.

Unitermos: transtorno de ansiedade generalizada, antidepressivos, tratamento, revisão sistemática, meta-análise.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é caracterizado por preocupação excessiva, difusa e incontrolável. Sintomas psíquicos associados incluem irritabilidade, incapacidade para relaxar e dificuldades de concentração. Sintomas somáticos incluem tensão muscular, sudorese, boca seca, náusea e diarreia (DSM-IV 1994). O TAG é um transtorno crônico e recorrente, com baixas taxas de remissão (Yonkers 1996). O TAG tem considerável impacto na qualidade de vida e está associado com aumento dos custos nos serviços públicos de saúde, prejuízos na vida social e baixas taxas de satisfação de vida (Massion 1993). A prevalência ponto e ao longo da vida do TAG é estimada em, respectivamente, 1,6% e 5,1% (Wittchen 1994). A prevalência ao longo da vida de comorbidades com TAG pode chegar a 90,4% (Wittchen 1994). Os maiores índices de comorbidade com TAG são para depressão maior (64%) e distímia (37%) (Judd 1998). No entanto, dados epidemiológicos recentes sugerem que as taxas de comorbidade no TAG não são muito maiores do que em outros transtornos de ansiedade (Hunt 2002). Além disso, comorbidades como depressão maior não alteram significativamente o curso do TAG (Hunt 2002).

Ansiolíticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos, como a buspirona, têm sido o referencial no tratamento farmacológico do TAG nas décadas

passadas (Brawman-Mintzer 2001). Como o TAG tende a ser uma condição crônica, o tratamento farmacológico costuma se estender por longos períodos de tempo. Esse fato limita o uso de benzodiazepínicos, pelo risco de abuso e dependência. A buspirona não apresenta tais riscos. No entanto, a buspirona apresenta limitado espectro de eficácia, principalmente quando consideramos a possibilidade de comorbidade com transtornos do humor.

O primeiro ensaio clínico testando a eficácia dos antidepressivos no TAG, de acordo com os critérios do DSM-III, foi conduzido por Hoehn-Saric e colaboradores (Hoehn-Saric 1988). Esses autores compararam alprazolam e imipramina num grupo de 52 pacientes com TAG. Eles demonstraram que ambos os fármacos eram efetivos no tratamento do TAG. Entretanto, a imipramina foi mais efetiva em atenuar sintomas psíquicos como disforia e pensamentos antecipatórios negativos, enquanto o alprazolam em sintomas somáticos. Esse mesmo padrão foi observado por Rickels e colaboradores (Rickels 1993) numa comparação entre imipramina, trazodona, diazepam e placebo. Rickels (Rickels 1993) mostrou que da terceira até a oitava semana, a trazodona atingiu eficácia ansiolítica comparável ao diazepam; o efeito da imipramina foi melhor e queixas psíquicas como apreensão e preocupação responderam melhor ao antidepressivo. Um estudo conduzido por Rocca (Rocca 1997), numa amostra diagnosticada pelo DSM-IV, acrescentou a noção de que os antidepressivos agem bem em sintomas psíquicos, enquanto os benzodiazepínicos atuam em sintomas somáticos.

Uma comparação entre antidepressivos e ansiolíticos não-benzodiazepínicos está disponível somente para venlafaxina e buspirona (Davidson 1999). Esse estudo incluiu 365 pacientes na análise de eficácia, que demonstrou que venlafaxina e buspirona foram superiores ao placebo. Há evidências de que o manejo da retirada de benzodiazepínicos em pacientes com TAG pode ser facilitada pela prescrição de imipramina, mas não buspirona (Rickels Dec2000).

Baseado nos dados descritos, podemos dizer que há razões para acreditar que os antidepressivos podem oferecer uma valiosa alternativa no tratamento de pacientes com TAG. Nessa revisão, dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre o uso de antidepressivos no tratamento do TAG serão analisados. O objetivo do estudo é investigar a eficácia e tolerabilidade dos antidepressivos no tratamento do TAG.

MATERIAL E MÉTODOS

CrITÉRIOS para seleção dos estudos

Tipo de estudos:

Todos os ensaios clínicos randomizados e controlados, comparando antidepressivos com placebo ou qualquer outro tratamento farmacológico ativo.

Tipo de participantes:

Indivíduos com diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada, independente de gênero, raça idade ou nacionalidade.

CrITÉRIOS de exclusão foram: pacientes com transtorno de ansiedade generalizada e comorbidade em eixo I.

Tipo de intervenção:

- 1) Qualquer tipo de antidepressivo
- 2) Placebo

Tipo de medida de desfecho:

Os eventos de interesse primário foram

1) Mudança na ansiedade generalizada ao final do ensaio clínico

- a. Ausência de resposta ao tratamento, definida nos estudos (resposta ao tratamento é definida como ausência de sintomas suficientes para critérios de transtorno de ansiedade generalizada; escores de 1 ou 2 na escala de Impressão Clínica Global, que é uma escala contínua de 6 graus onde, 1=muito melhor, 2= bem melhor...7=muito pior.

2) Tolerabilidade do tratamento medida por

- a. Número de abandonos durante o estudo e exclusões pós-randomização.
- b. Efeitos colaterais específicos.

Estratégia de busca e identificação dos estudos

1. Fontes eletrônicas:

As seguintes fontes eletrônicas foram pesquisadas:

- The Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trial Register (CCDANCTR) até maio de 2002;
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE (1966 até maio de 2002)
- LILACS (1982 até maio de 2002)

Os termos usados na busca foram: anxiety or anxiety disorder and pharmacotherapy-5ht or pharmacotherapy-ad or pharmacotherapy-maoi or pharmacotherapy-nari or pharmacotherapy-rima or pharmacotherapy-r-ssri or pharmacotherapy-r-tca or pharmacotherapy-snri or pharmacotherapy-ssri or pharmacotherapy-tca.

2. Resumos de conferências

3. Comunicação pessoal: para assegurar que o maior número possível de ensaios clínicos randomizados e controlados pudessem ser identificados, os autores dos estudos incluídos foram consultados sobre o conhecimento de qualquer ensaio clínico, publicado ou não, de tratamento farmacológico para TAG que não tivesse sido encontrado. Para isso, foi enviada uma lista para cada um desses autores com os estudos identificados na busca.

4. Dados de ensaios clínicos não publicados pela indústria farmacêutica

5. Revisão de capítulos sobre TAG em livros texto.

Método da Revisão

Seleção dos ensaios clínicos:

Um dos revisores (FK), avaliou os resumos de todas as publicações que foram obtidas na estratégia de busca. Uma distinção foi feita entre:

- 1) estudos elegíveis, em que antidepressivos foram comparados com placebo ou outra droga ativa.
- 2) Tratamento farmacológico sem qualquer elemento de controle; estudos de tratamento em geral, além do farmacológico; ou qualquer tratamento farmacológico que não antidepressivos

Dos resumos onde os autores encontraram qualquer indicação de ensaio clínico, o texto completo foi avaliado quanto a relevância para essa revisão.

Qualidade da análise:

Para se assegurar de que a variação não foi em decorrência de erros sistemáticos no desenho dos estudos, a qualidade metodológica dos ensaios clínicos foi analisada por dois revisores independentes (FK e RS). A qualidade metodológica foi avaliada utilizando-se os critérios descritos no Cochrane Handbook (Clarke 2000). Esses critérios se baseiam na evidência de uma forte relação entre o potencial para viés nos resultados e a aleatoriedade na alocação (“allocation concealment”). São definidos assim:

- A . Baixo risco de viés (adequada aleatoriedade na alocação)
- B. Moderado risco de viés (método de alocação não esclarecido)
- C. Alto risco de viés (alocação inadequada)

Para os objetivos dessa revisão, os ensaios clínicos foram incluídos se tinham critérios A ou B, como descrito no Cochrane Handbook.

Coleta dos dados:

Os dados foram extraídos independentemente por dois revisores (FK e RS). Qualquer discordância foi discutida com um terceiro revisor (MSL), as decisões documentadas e, quando necessário, os autores dos estudos foram contatados para esclarecimentos. Todas as exclusões e abandonos foram identificadas. Se não havia informações disponíveis (ou no estudo ou dos autores), foi assumido que o abandono se deveu a efeitos adversos ou falha terapêutica.

Análise:

Na análise estatística, o risco relativo e o intervalo de confiança de 95% (95% IC) para variáveis dicotômicas foi calculado usando-se o modelo de efeito randômico, que leva em consideração qualquer diferença nos estudos (mesmo se não há diferença estatisticamente significativa no teste de heterogeneidade) e fornece os mesmos resultados que o modelo de efeito fixo quando não há variância entre os estudos. Para organizar e analisar os dados foi utilizado o programa de computador “Review Manager Software 4.1”, desenvolvido pela Cochrane Collaboration. Na análise de eficácia, o número necessário para tratamento (NNT) também foi calculado, usando-se o intervalo de confiança de 95%. O NNT é definido como o inverso da diferença de riscos entre os grupos. O NNT expressa o número de pacientes que devem ser tratados para que se evite um desfecho, quando comparado com o grupo controle.

Descrição dos estudos

Busca:

Quatorze ensaios clínicos sobre o uso de antidepressivos no tratamento do TAG foram obtidos da literatura.

- Oito ensaios clínicos investigando o uso de antidepressivos em adultos com TAG, utilizaram critérios diagnósticos para TAG e apresentavam dados que poderiam ser incluídos nessa revisão (2058 pacientes no total). Um estudo foi conduzido entre crianças e esses dados não foram incluídos na análise antidepressivos versus placebo (Rynn 2000). Outro estudo apresentava dados preliminares de um ensaio clínico já incluído (Allgulander 2001). Os estudos incluídos na meta-análise foram os seguintes: Rickels 1993, Rocca 1997, Davidson 1999, Gelenberg 2000, Rickels 2000, Allgulander 2001 e Pollack 2001. Em um ensaio clínico, apenas uma variável (efeitos colaterais) foi descrita de maneira que possibilitasse a inclusão na meta-análise (Rickels 2000).
- Cinco ensaios foram excluídos: dois estudos eram abertos (Hedges 1996; Wingerson 1992); dois estudos (Johnstone 1980; Kahn 1986) incluíram pacientes que preenchiam critérios para outras categorias diagnósticas (neurose depressiva e histérica ou neurose fóbica); um estudo incluiu pacientes que estavam descontinuando tratamento com benzodiazepínicos na época do estudo (Rickels Dec2000).
- Um estudo aguarda avaliação, uma vez que as informações necessárias para essa revisão não estavam disponíveis na versão publicada (Hoehn-Saric 1988).

Desenho:

Todos os estudos foram descritos como randomizados e paralelos. A duração dos ensaios variou de 06 semanas (Hoehn-Saric 1988) a 28 semanas (Gelenberg 2000). Todos os estudos utilizaram grupos de placebos inativos.

Local do estudo:

Todos os ensaios clínicos incluídos foram conduzidos no Estados Unidos, exceto Rocca 1997, conduzido na Itália e Allgulander 2001, conduzido em muitos países da Europa. Todos os estudos foram realizados com pacientes não internados ou da comunidade.

Participantes:

Todos os estudos incluídos para as principais comparações utilizaram critérios do DSM-III, DSM-III-R ou DSM-IV para o diagnóstico de TAG. As populações dos estudos eram razoavelmente comparáveis. O número de participantes randomizados nos estudos variou de 56 a 541.

Desfechos:

Todos os ensaios clínicos utilizaram escalas de sintomas para avaliar os efeitos do tratamento. A Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) foi a mais utilizada. Entretanto, alguns estudos não apresentaram informações sobre o desvio-padrão ou mostravam distribuição distorcida dos dados. Eventos de interesse com variáveis contínuas serão analisadas em versões futuras dessa revisão, quando informações adicionais forem obtidas dos autores.

Os eventos de interesse dessa revisão foram avaliados por três variáveis descontínuas. A primeira foi chamada de “ausência de resposta”, medida pelos escores da Escala de Impressão Clínica Global, utilizada pela maioria dos estudos incluídos. A segunda variável foi o número de abandonos. A terceira foi efeitos colaterais específicos.

Razões para exclusão de estudos:

Alguns estudos foram excluídos porque não apresentavam o desenho de ensaio clínico randomizado e controlado e outros porque os participantes preenchiam critérios para outros diagnósticos de eixo I, além do TAG.

Qualidade metodológica

Todos os estudos incluídos foram classificados como “B”, por não fornecerem informações sobre aleatoriedade na alocação. Embora muitos ensaios relatam análise na “intenção de tratar” (ITT), alguns excluíram pacientes após a randomização por violação do protocolo. A omissão do desvio-padrão também foi comum.

RESULTADOS

Análise da eficácia

Todos antidepressivos versus placebo (figura1):

A análise de eficácia incluiu os seguintes estudos, onde os dados puderam ser extraídos: Rickels 1993, Davidson 1999, Gelenberg 2000 e Pollack 2001. Os demais estudos incluídos foram utilizados na análise de número de abandonos e efeitos colaterais.

Em geral, a resposta a curto-prazo foi mais comum entre os antidepressivos do que o placebo. Em um dos estudos (Rickels 1993), uma comparação entre quatro grupos paralelos foi realizada. Como a imipramina foi considerada o antidepressivo de referência, nós utilizamos a comparação “imipramina versus placebo” e não incluímos os dados de “trazodona versus placebo”. Considerando todos os ensaios, o risco relativo (RR) geral para ausência de resposta ao tratamento foi de 0,70 (95% IC 0,62-0,79), favorável aos antidepressivos. O NNT foi 5,5 (95% IC 4,1-8,4) para uma porcentagem de 62% de não-resposta no grupo placebo.

- Imipramina (Rickels 1993): o RR calculado foi de 0,67 (95% IC 0,50-0,91) e o NNT foi de 4,0 (95% IC 2,4-13,7). A taxa de não-reposta no grupo placebo foi de 75%.

- Venlafaxina (Davidson 1999, Gelenberg 2000): O RR calculado foi de 0,68 (95% IC 0,46-0,99), NNT de 5,0 (95% IC 3,58-8,62), para uma ausência de resposta de 66% no grupo placebo. Os estudos conduzidos por Rickels 2000 e Allgulander 2001 não foram incluídos na análise de eficácia pelas razões apresentadas anteriormente.

- Paroxetina (Pollack 2001): o RR foi de 0,72 (95% IC 0,56-0,92) e o NNT de 6,72 (95% IC 3,9-24,7) para uma taxa de não-resposta de 53% no grupo placebo.

Paroxetine versus imipramina (Rocca 1997): O RR foi de 1,73 (95% IC 0,31-9,57) para uma taxa de não-resposta de 11,5% no grupo imipramina e 6,67% no grupo paroxetina.

Sertralina versus placebo em crianças e adolescentes:

- Sertralina (Rynn2001): esse estudo não foi incluído na meta-análise pelo fato de ter sido conduzido somente com crianças e adolescentes. Os resultados obtidos nesse pequeno ensaio (N=22) foram intrigantes, com um NNT de 1,22 (95% IC 0,90-1,7) e uma não-resposta de 90% no grupo placebo.

Tolerabilidade

- Abandonos (figura 2):

Não foram encontradas diferenças significativas entre os antidepressivos e o placebo. O RR para qualquer antidepressivo foi de 0,95 (95% IC 0,84-1,09). Quando cada antidepressivo foi considerado isoladamente, também não foram reveladas diferenças importantes em relação ao grupo placebo.

- Imipramina: RR = 0,71 (95% IC 0,41-1,24)

- Venlafaxina: RR = 0,86 (95% IC 0,72-1,02);

- Sertralina: RR = 0,45 (95% IC 0,03-5,84)

- Paroxetina: RR = 1,15 (95% IC 0,74 – 1,78)

- Paroxetina vs imipramina: RR = 1,62 (95% IC 0,58 – 4,48)

Efeitos colaterais específicos

Em geral, os efeitos colaterais foram mais comuns no grupo dos antidepressivos do que no grupo placebo. Dados de mais de um ensaio estavam disponíveis somente para venlafaxina:

- Venlafaxina (Davidson 1999, Gelenberg 2000): os relatos mais comuns foram de náusea, boca seca, insônia, constipação, sonolência, anorexia, disfunção sexual e flatulência.

DISCUSSÃO

Eficácia

A presente revisão demonstrou a eficácia dos antidepressivos no tratamento do TAG. Esses resultados foram obtidos quando fármacos, com diferentes perfis como a imipramina e venlafaxina, foram comparadas ao placebo. O NNT calculado para os antidepressivos como um grupo foi de 5,54. Isso significa que cerca de 6 pacientes necessitam ser tratados para que um apresente melhora clínica.

A imipramina apresentou menor NNT (4,07, 95% IC 2,39-13,74) do que a venlafaxina (5,06, 95% IC 3,6-8,6). Entretanto, esse cálculo não permite dizer que o tamanho de efeito da imipramina é maior do que o da venlafaxina. Na realidade, somente um estudo comparou um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (paroxetina) com imipramina, e os resultados foram similares na eficácia e tolerabilidade. A evidência disponível sustenta a idéia de que os antidepressivos são inequivocamente superiores ao placebo. Nenhum estudo utilizando placebo ativo foi realizado em pacientes com TAG. Isso deixa em aberto uma questão: se os pacientes ficarem cientes de que recebem uma droga ativa, isso influenciaria nos efeitos benéficos no grupo intervenção? A noção de que o tratamento com antidepressivos pode melhorar sintomas de depressão e ansiedade não é nova (Johnstone 1980). No entanto, essa revisão foi conduzida utilizando

estudos que incluíam pacientes com TAG sem outros transtornos de eixo I. Isso nos permite concluir que o efeito ansiolítico dos antidepressivos é independente do seu efeito na depressão ou distímia.

Somente um estudo avaliou o uso de antidepressivos entre crianças e adolescentes (Rynn 2001). Esse estudo incluiu uma amostra pequena de pacientes (N=22) e, portanto, seus resultados devem ser interpretados com cautela. Porém, o tamanho de efeito apresentado foi muito robusto, sugerindo que pacientes mais jovens possam apresentar uma resposta mais favorável do que adultos.

Tolerabilidade

No geral, o uso de antidepressivos foi associado com um número similar de abandonos, quando comparado ao placebo. Novos antidepressivos, como a venlafaxina e a paroxetina, são comumente associados a melhor tolerabilidade do que os tricíclicos. Não houve, no entanto, diferenças significativas entre a imipramina e os novos antidepressivos no que se refere aos abandonos. Mais uma vez, não há estudos fazendo uma comparação direta entre imipramina e venlafaxina. Algumas observações podem ser feitas a partir do estudo de Rocca 1997, que comparou imipramina com paroxetina. Nesse estudo, as taxas de abandono não diferiram entre os grupos, sugerindo igual tolerabilidade entre os chamados

novos antidepressivos e tricíclicos. O estudo conduzido por Rocca 1997 não pode ser usado como argumento final em favor de uma igual aceitabilidade desses antidepressivos. Isso porque, o tamanho da amostra foi pequeno (25 pacientes alocados para paroxetina e 18 para imipramina), aumentando o risco de erro tipo II. Porém, o estudo de Rocca 1997 foi consistente com o perfil de efeitos colaterais esperado para essas duas classes de antidepressivos. Paroxetina foi associada com relatos de náuseas, enquanto a imipramina foi responsável por efeitos anti-colinérgicos como boca, seca, constipação e tontura.

Generalização dos resultados

Essa revisão incluiu pacientes com diagnóstico somente de TAG, sem outras comorbidades em eixo I. Portanto, a possibilidade de generalização dos resultados se restringe ao chamado grupo de TAG “puro”. Isso aponta para a necessidade de cautela na transposição dos dados para a prática clínica. Devemos lembrar que prevalência de comorbidades com TAG ao longo da vida é de 90,4% (Wittchen 1994). Porém, as duas principais condições comorbidas com o TAG são a depressão maior e a distímia, ambas tratáveis com antidepressivos.

CONCLUSÃO

Implicações para a prática clínica:

A evidência disponível sugere que imipramina, paroxetina e venlafaxina são superiores ao placebo no tratamento do TAG em adultos. Sertralina se mostrou superior ao placebo no tratamento do TAG em crianças e adolescentes. Não é possível avaliar as diferenças entre imipramina e venlafaxina e vanlafaxina e paroxetina, pois nenhum estudo foi conduzido com essas comparações. Há um estudo sugerindo que imipramina e paroxetina possuem igual eficácia e tolerabilidade. Taxas de abandonos não foram diferentes entre os grupos de antidepressivos e placebo, o que sugere que pacientes com TAG toleram bem o uso desses fármacos.

Implicações para pesquisa:

A eficácia dos antidepressivos como a imipramina, paroxetina e venlafaxina levanta a questão se outros antidepressivos são igualmente úteis no tratamento do TAG. Dados de ensaios abertos sugerem que a nefazodona (Hedges 1996) e a clomipramina (Wingerson 1992) podem ser boas opções para pacientes com TAG. Entretanto, num desses estudos, a clomipramina mostrou uma alta taxa de abandonos na primeira semana de tratamento (Wingerson 1992), sugerindo que fármacos serotoninérgicos potentes podem ser desconfortáveis no TAG. Estudos posteriores poderão demonstrar que outros antidepressivos são utilizáveis para esses pacientes.

Outro ponto importante, é se a eficácia a longo prazo da venlafaxina (Gelenberg 2000, Allgulander 2001) pode ser obtida com outros antidepressivos. Por fim, uma melhor definição do papel dos antidepressivos no tratamento do TAG, poderá ser alcançada com estudos comparando a eficácia e tolerabilidade de: diferentes antidepressivos, antidepressivos vs. ansiolíticos, antidepressivos vs. diferentes formas de psicoterapia, bem como as vantagens e desvantagens da combinação desses tratamentos.

REFERÊNCIAS

1. Allgulander C; Hackett D; Salinas E. British Journal of Psychiatry 2001; 179:15-22.
2. Hackett D; Desmet A; Salinas E. Dose-response efficacy of venlafaxine XR in GAD. 11th World Congress of Psychiatry, 1999.
3. Davidson JRT; DuPont RL; Hedges D; Haskins JT. Efficacy, safety and tolerability of venlafaxine extended-release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. Journal of Clinical Psychiatry 1999; 60:528-535.
4. Gelenberg AJ; Lydiard RB; Rudolph RL; Aguiar L; Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. JAMA 2000; 283(23): 3082-3088.
5. Pollack MH; Zaminelli R; Goddard A; McCafferty JP; Bellew K; Burnham DB; Iyengar MK. Journal of Clinical Psychiatry 2001; 62(5):350-357.
6. Rickels K; Downing R; Schweizer E; Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. Archives of General Psychiatry 1993; 50:884-895.
7. Rickels K; Pollack MH; Sheehan DV; Haskins JT. Efficacy of extended release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. American Journal of Psychiatry 2000; 157(6): 968-974.
8. Rocca P; Fonzo V; Scotta M; Zanalda E; Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 1997; 95:444-450.

9. Rynn MA; Siqueland L; Rickels K. Placebo controlled-trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158(2):2008-2014.
10. Hedges DW; Reimherr FW; Strong RE; Halls CH; Rust C. An open trial of nefazodone in adult patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 1996; 32(4):671-676.
11. Johnstone EC; Owen DGC; Frith CD; McPherson K; Dowie C; Gold A. Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment. *Psychological Medicine* 1980; 10:321-328.
12. Kahn RJ; McNair DM; Lipman RS; Covi L; Rickels K; Downing R; Fisher S; Frankenthaler L. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorder. *Archives Of General Psychiatry* 1986; 43:79-85.
13. Rickels K; DeMartinis N; Garcia-España F; Greenblatt DJ; Mandos LA; Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157(12):1973-1979.
14. Wingerson D; Nguyen C; Roy-Byrne PP. Clomipramine treatment for generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1992; 12(3):214-215.
15. Hoehn-Saric R; McLeod DR; Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder somatic versus psychic symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry* 1988; 49(8):293-301.

16. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV. Washington DC: American Psychiatry Association, 1994.
17. Berrios GE; Link C. A history of clinical psychiatry. London:Atlone, 1995.
18. Brawman-Mintzer O. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2001; 24:119-137.
19. Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
20. Hackett D. Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 102(suppl 406):30-35.
21. Hunt CJ. The current status of the diagnostic validity and treatment of generalized anxiety disorder. *Current Opinion in Psychiatry* 2002; 15:157-162.
22. Judd LL; Kessler RC; Paulus MP. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorder: results of National Comorbidity Survey (NCS). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998; 393:06-11.
23. Massion AO; Warshaw MG; Keller MB; Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 1994; 51:335-364.
24. Yonkers KA; Warshaw MG; Massion AO. Keller MB. Phenomenology and course of generalized anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168:308-313.

LEGENDAS

Figura 1. RR = risco relativo, intervalo de confiança (IC) 95%, modelo de efeito randômico, teste de heterogeneidade não-significativo.

Figure 2. RR = risco relativo, intervalo de confiança (IC) 95%, teste de heterogeneidade foi significativo, mas o modelo de efeito randômico não confirmou diferenças.

Figura 1. Eficácia global dos antidepressivos comparado com placebo.

Comparação : 01 Antidepressivos vs placebo

Desfecho : 01 Ausência de resposta

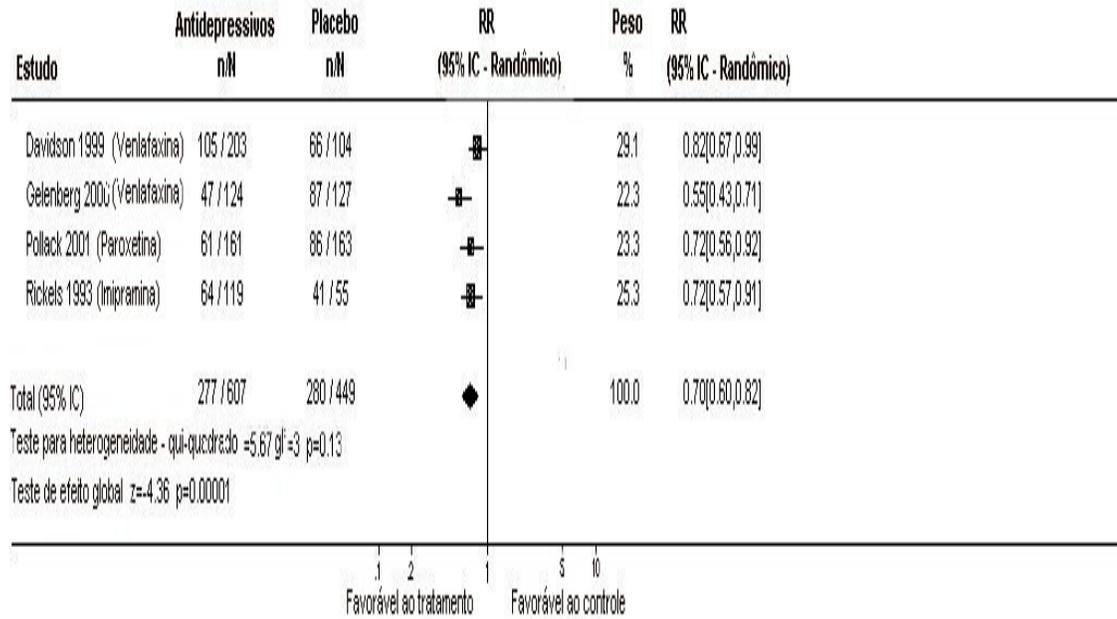


Figura 2. Tolerabilidade global dos antidepressivos comparado ao placebo.

Comparação : 01 Antidepressivos vs placebo

Desfecho : 02 Número de abandonos

