



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

### **Uso de fluoxetina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada: Revisão Sistemática**

**João Macêdo Lessa**

Salvador (Bahia)  
Janeiro, 2017

### FICHA CATALOGRÁFICA

Lessa, João Macêdo

Uso de fluoxetina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada  
/ João Macêdo Lessa. (Salvador, Bahia): JM, Lessa, 2016

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora orientadora: Wania Marcia de Aguiar

Palavras chaves: 1. Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). 2. Tratamento. 3. Fluoxetina. I. de Aguiar, Wania II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Uso de fluoxetina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

### **Uso de fluoxetina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada: Revisão Sistemática**

**João Macêdo Lessa**

Professor orientador: **Wania Marcia de Aguiar**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B33/2016.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Janeiro, 2017

**Monografia:** *Uso de fluoxetina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada: Revisão Sistemática*, de **João Macêdo Lessa**.

Professora orientadora: **Wania Marcia de Aguiar**

**COMISSÃO REVISORA:**

- Wania Marcia de Aguiar, Departamento de Neurociências e Saúde Mental da UFBA;
- Murilo Pedreira Neves Júnior, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da UFBA;
- Jorge Carvalho Guedes, Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da UFBA.

**Suplente:**

- Antônio de Souza Andrade Filho, Departamento de Neurociências e Saúde Mental da UFBA;

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017.

*“Não é o diploma médico, mas a qualidade humana, o decisivo”*

**Carl Gustav Jung**

Aos Meus Pais, **José e Maria**, e a meus  
irmãos, em especial **Pedro**, por  
constante companheirismo e amor.

## **EQUIPE**

- João Macêdo Lessa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.  
Correio-e: Lessa\_2001@hotmail.com;
- Wania Marcia de Aguiar, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.
-----------------------

## AGRADECIMENTOS

À minha Professora orientadora, Doutora **Wania Marcia de Aguiar**, pelo constante interesse em orientar de maneira didática e atenciosa. Sua forma de clinicar, ensinar e orientar será guardada em minha memória com muito carinho. Sua orientação acadêmica tem sido de inestimável valia para meu futuro médico.



## SUMÁRIO

RESUMO .....	2
OBJETIVOS.....	3
OBJETIVO PRINCIPAL.....	3
OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	3
INTRODUÇÃO.....	4
METODOLOGIA .....	7
RESULTADOS .....	10
BUSCA NO MEDLINE.....	10
BUSCA NO LILACS.....	11
BUSCA NO SCIELO.....	11
ARTIGOS SELECIONADOS .....	11
DISCUSSÃO.....	18
CONCLUSÕES.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

## RESUMO

**Introdução:** Os transtornos de ansiedade são os transtornos psiquiátricos mais comuns tanto em crianças, quanto em adultos, com prevalência ajustada pelo período de vida de 9% e 15%, respectivamente (2). O transtorno de ansiedade mais comum na atenção primária é o TAG, estando entre os dez motivos gerais mais comuns de consulta (3). Uma opção terapêutica consiste nos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), sendo a fluoxetina uma boa opção devido a sua maior meia vida, o que acarreta menor risco de recidiva dos sintomas após o fim do tratamento (4). **Objetivos:** Analisar a eficácia terapêutica da fluoxetina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada. **Metodologia:** Nessa revisão sistemática de literatura serão considerados ensaios clínicos, estudos observacionais (coorte ou caso-controle) e relatos e séries de casos em indivíduos com Transtorno de Ansiedade Generalizada e tratamento com o uso de fluoxetina. Serão usados textos em inglês ou português com data de publicação a partir do ano de 2000. **Resultados e Conclusão:** Os estudos revelaram que os pacientes com TAG que utilizam fluoxetina melhoram no decorrer dos estudos. O efeito adverso mais relatado foi a sonolência, seguido de mal-estar e desconforto abdominal.

**Palavras Chave:** 1. Transtorno de Ansiedade Generalizada, 2. Tratamento, 3. Fluoxetina.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Analisar e descrever a eficácia do uso de fluoxetina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada - TAG.

### **OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Descrever características referentes à eventos adversos em indivíduos em tratamento com fluoxetina para Transtorno de Ansiedade Generalizada.

## INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma sensação vaga e desagradável, de apreensão expectante, derivada de antecipação do perigo de algo desconhecido ou estranho, podendo ou não ser patológica a depender do nível de exacerbação desse sentimento que pode vir a trazer perdas cognitivas, na qualidade de vida e na capacidade de cumprir as obrigações diárias<sup>1</sup>. O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um transtorno mental comum marcado pela ansiedade persistente, além de sintomas físicos e psicológicos, tendo um efeito adverso significativo na qualidade de vida<sup>7</sup>. O TAG apresenta prevalência durante a vida de 5,1% e é responsável por importante custo social, seja pelo sofrimento individual ou advindo dos custos sociais indiretos, impactando no sistema de saúde não só pelo gasto com o tratamento, mas também pela busca mais freqüente por atendimento médico em decorrência de sintomas físicos resultantes dos sintomas ansiosos<sup>2</sup>.

Indivíduos com TAG apresentam preocupações ou sentimentos de pânico exagerados e irracionais a respeito de várias situações, além de excesso de medo. Apresentam-se muitas vezes preocupadas com o julgamento de terceiros, tensas e dão a impressão de que qualquer situação é capaz de provocar ansiedade. Para além, cursam com dificuldade para relaxar, queixas somáticas sem causa aparente e sinais de hiperatividade autonômica, como por exemplo palidez, sudorese, taquipinéia, tensão muscular e vigilância aumentada<sup>1</sup>.

O TAG é classificado na CID 10 como Ansiedade Generalizada (F41.1) e tem seus sintomas descritos como variáveis, sendo definidos como nervosismo persistente, tremores, tensão muscular, transpiração, sensação de vazio na cabeça, palpitações, tonturas e desconforto epigástrico. Medos de que o próprio paciente ou pessoas próximas a ele possam ficar doentes ou sofrer um acidente são expressos. Para fazer um diagnóstico, os sintomas devem estar presentes por pelo menos seis meses e causar desconforto clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes, sendo um aspecto essencial a preocupação constante<sup>3</sup>.

Diversos ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo controlados e estudos de meta-análises comprovam a eficácia de antidepressivos no TAG e os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) são considerados o tratamento de primeira escolha para esse transtorno<sup>2</sup>, sendo que até o final da década de 80, a única alternativa eram os benzodiazepínicos<sup>8</sup>.

A fluoxetina, lançada no mercado em 1988, é um tipo de ISRS e ocupa o transportador de serotonina com elevada afinidade e especificidade, aumentando o período de tempo que a serotonina está disponível na fenda sináptica e conseqüentemente a ativação dos receptores pós-sinápticos desse neurotransmissor, sendo este o principal mecanismo de controle dos sintomas ansiosos desempenhado por essa droga<sup>10</sup>.

---

**Quadro 1 – Escalas utilizadas na avaliação dos sintomas e eficácia do tratamento do TAG**


---

Escala	Objetivo
<b>HAM-A</b>	<i>Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)</i> compreende 14 itens distribuídos em dois grupos, sendo o primeiro grupo, com 7 itens, relacionado a sintomas de humor ansioso e o segundo grupo, também com 7 itens, relacionado a sintomas físicos de ansiedade – o que possibilita obter escores parciais, ou seja, separadamente para cada grupo de itens. O escore total é obtido pela soma dos valores (graus) atribuídos em todos os 14 itens da escala, cujo resultado varia de 0 a 56. Avalia o paciente quanto ao seu grau de ansiedade e condição patológica.
<b>PARS</b>	A Escala de Avaliação de Ansiedade Pediátrica (PARS) é uma entrevista baseada em sintomas clínicos de ansiedade descritos no DSM-IV avaliando o nível de ansiedade do paciente, apresentando boas propriedades psicométricas.
<b>MASC</b>	A Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC) é um instrumento utilizado na avaliação de sintomas ansiosos em crianças e adolescentes, pode ser aplicado e pontuado em menos de 25 minutos e é considerada uma ferramenta útil para avaliação rápida e rotineira de problemas relacionados a ansiedade em crianças e adolescentes com idade entre 8 e 19 anos.
<b>SCARED</b>	Auto-relato para transtornos relacionados à ansiedade na infância (SCARED) é um entrevista semiestruturada aplicada aos pais (SCARED-P) e à criança/adolescente (SCARED-C) que busca identificar sintomas ansiosos nos pacientes avaliados.
<b>CGAS</b>	A Escala de Avaliação Global das Crianças (CGAS) é uma escala numérica usada para avaliar o estado mental atual de crianças/adolescentes.
<b>Clinical Global Impression-Improvement- CGI-I</b>	Classifica o paciente de acordo com a mudança de seu estado quando comparado ao início do tratamento. É graduada de 1 a 7, onde 1 = muito melhorado desde o início do tratamento; 2 = melhorado; 3 = minimamente melhorado; 4 = nenhuma alteração em relação à linha de base (o início do tratamento); 5 = minimamente pior; 6 = pior; e 7 = muito pior desde o início do tratamento.

---

---

<b>Escala</b>	<b>Objetivo</b>
<b>Clinical Global Impression Severity - CGI</b>	Classifica quanto à gravidade da doença
<b>ASI</b>	Escala de Gravidade de Dependência (ASI) é usada para medida das preocupações físicas, preocupações sociais e do receio de incapacidade mental.

---

## METODOLOGIA

### DESENHO DO ESTUDO

Revisão Sistemática de Literatura

### ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi baseada no contexto PPR (problema, preditor e resultado) na base de dados MEDLINE/PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Os itens do PPR são relacionados aos descritores no **Quadro 2**.

<b>Quadro 2: Questão - A Fluoxetina é eficiente no tratamento dos transtornos de ansiedade?(R)</b>		
<b>(P) PROBLEMA</b>	<b>(P) PREDITOR</b>	<b>(R) RESULTADO</b>
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)	FLUOXETINA	TRATAMENTO
Descritores	Descritores	Descritores
(Generalized Anxiety Disorder OR Generalized Anxiety OR GAD)	(Fluoxetine OR Fluoxetin OR N-Methyl-gamma-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzenepropanamine OR Lilly-110140 OR Lilly 110140 OR Lilly110140 OR Sarafem OR Fluoxetine Hydrochloride OR Prozac)	(Treatment Outcome OR Outcome, Treatment OR Clinical Effectiveness OR Clinical Effectiveness OR Effectiveness, Clinical OR Effectivenesses, Clinical OR Patient-Relevant Outcome OR Outcome, Patient-Relevant OR Outcomes, Patient-Relevant OR Patient Relevant Outcome OR Patient-Relevant Outcomes OR Clinical Efficacy OR Efficacy, Clinical OR Treatment Effectiveness OR Effectiveness, Treatment OR Treatment Efficacy OR Efficacy, Treatment OR Rehabilitation Outcome OR Outcome, Rehabilitation)

<b>Quadro 3 – Estratégias de busca nas bases de dados SCIELO e LILACS</b>		
<b>Banco de dados</b>	<b>Sintaxe</b>	<b>Número de artigos</b>
<b>SCIELO</b>	(Generalized Anxiety Disorder) OR (Transtorno de Ansiedade Generalizada) AND (Fluoxetine) OR (Fluoxetin) OR (Fluoxetina) AND (Treatment) OR (Efficacy) OR (Tratamento) OR (Eficácia)	<b>0</b>
<b>LILACS</b>	(ti:(generalized anxiety disorder)) OR (ti:(Transtorno de Ansiedade Generalizada)) AND (tw:(Fluoxetine)) OR (tw:(Fluoxetin)) OR (tw:(Fluoxetina)) AND (tw:(Treatment)) OR (tw:(Tratamento)) OR (tw:(Efficacy)) OR (tw:(Eficácia))	<b>0</b>

A seleção dos estudos se efetivou por meio de três triagens: Triagem por títulos, por resumos e pela leitura completa do artigo. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão após as três triagens foram inseridos na revisão.

### **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram considerados para esta revisão sistemática ensaios clínicos, estudos observacionais (coorte ou caso-controle) relatando a eficácia e segurança do uso da fluoxetina para tratamento dos transtornos de ansiedade. Foram considerados apenas artigos publicados em inglês ou português.

### **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos:

1. Revisões de literatura e editoriais



2. Relatos de Caso
3. Abstracts
4. Artigos em linguas que não sejam Inglês/Português/Espanhol
5. Estudos envolvendo animais.

### **SELEÇÃO DOS ARTIGOS E AVALIAÇÃO QUALITATIVA**

Foi realizada uma seleção dos estudos encontrados na base de dados MEDLINE/PubMed por dois revisores (pesquisador e orientador científico) por uma avaliação de títulos, resumo, leitura do artigo integral quando identificados como potencialmente elegíveis. As informações dos artigos foram categorizadas em uma matriz de aferição dos dados cujos itens são:

1. Autoria;
2. Ano;
3. Origem;
4. Revista onde foi publicado e impacto;
5. Desenho do Estudo;
6. Número de pacientes;
7. Sintomas associados;
8. Principais conclusões.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Todos os artigos incluídos na revisão foram aprovados pelos respectivos comitês de ética dos locais de coleta de dados. Para este presente estudo, em acordo com a Resolução CNS- MS, números 196 de 1996, não é necessária a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

## RESULTADOS

A última pesquisa foi realizada no dia de 15 de janeiro de 2017.

### BUSCA NO MEDLINE

Seguindo a metodologia de busca descrita no Quadro 1 e utilizando a home page <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, os artigos encontrados ao final de cada passo da pesquisa estão expostos na **Tabela 1**.

<b>Tabela 1. Resultado da pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados MEDLINE/PubMed</b>			
	PASSOS DA PESQUISA	SINTAXE	NÚMERO DE ARTIGOS
#1	Selecionar artigos que se referem Transtorno de Ansiedade Generalizada	(Generalized Anxiety Disorder OR Generalized Anxiety OR GAD)	13540
#2	Selecionar artigos que se referem a Fluoxetina	(Fluoxetine OR Fluoxetin OR N-Methyl-gamma-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzenepropanamine OR Lilly-110140 OR Lilly 110140 OR Lilly110140 OR Sarafem OR Fluoxetine Hydrochloride OR Prozac)	12367
#3	Selecionar artigos que se referem a Tratamento	(Treatment Outcome OR Outcome, Treatment OR Clinical Effectiveness OR Clinical Effectivenesses OR Effectiveness, Clinical OR Effectivenesses, Clinical OR Patient-Relevant Outcome OR Outcome, Patient-Relevant OR Outcomes, Patient-Relevant OR Patient Relevant Outcome OR Patient-Relevant Outcomes OR Clinical Efficacy OR Efficacy, Clinical OR Treatment Effectiveness OR Effectiveness, Treatment OR Treatment Efficacy OR Efficacy, Treatment OR Rehabilitation Outcome OR Outcome, Rehabilitation)	1417216
#4	Combina os 3 itens do PPR	#1 AND #2 AND #3"	50
#5	Retira os artigos de revisão e relatos de casos.	NOT (Review [ptyp] OR Case Reports [ptyp] OR Editorials [ptyp])	28

Dos 28 artigos científicos pré-selecionados ao final da pesquisa na base de dados MEDLINE/PubMed, houve:

- Exclusão de 22 artigos após análise do título e/ou resumo por fugirem do tema.
- Exclusão de 1 artigo por indisponibilidade do artigo.
- Inclusão de 5 artigos para leitura integral.

A ferramenta “*Medical Subject Headings*” (MeSH) da base de dados MEDLINE/PubMed foi utilizada. Segue a definição dos termos selecionados:

- Generalized Anxiety Disorder

Não foram encontrados resultados para a busca com a ferramenta MeSH da base de dados MEDLINE/PubMED.

- Fluoxetine

*“The first highly specific serotonin uptake inhibitor. It is used as an antidepressant and often has a more acceptable side-effects profile than traditional antidepressants.”*

- Treatment Outcome

*“Evaluation undertaken to assess the results or consequences of management and procedures used in combating disease in order to determine the efficacy, effectiveness, safety, and practicability of these interventions in individual cases or series.”*

### **BUSCA NO LILACS**

De acordo com a metodologia de busca descrita preconizada no Quadro 2 e utilizando a home page <http://lilacs.bvsalud.org/> foram encontrados 0 artigos.

### **BUSCA NO SCIELO**

Seguindo a metodologia descrita no Quadro 2 e utilizando a home page <http://www.scielo.org/php/index.php>, foram encontrados 0 artigos.

### **ARTIGOS SELECIONADOS**

Através das buscas nas bases de dados (MEDLINE, LILACS e SCIELO) foram encontrados um total de 50 artigos. Com a leitura dos títulos e resumos (abstracts) e aplicando os critérios de exclusão e inclusão foram selecionados 5 artigos. Foram então incluídos na revisão sistemática 5 artigos.

**Tabela 2 – Artigos selecionados para revisão sistemática**

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano de publicação</b>
Birmaher Bet al.	Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders.	2003
Clark DB et al.	Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders: open-label, long-term extension to a controlled trial.	2005
Olatunji BO et al.	Examination of the decline in symptoms of anxiety and depression in generalized anxiety disorder: impact of anxiety sensitivity on response to pharmacotherapy.	2008
da Costa CZ et al.	Comparison among clomipramine, fluoxetine, and placebo for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents.	2013
Blázquez A et al.	Plasma fluoxetine concentrations and clinical improvement in an adolescent sample diagnosed with major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder, or generalized anxiety disorder.	2014

Tabela 3 - Sistematização dos resultados dos artigos revisados

Autoria / Ano	Escala de avaliação utilizada	Avaliação da eficácia	Efeitos adversos
<b>Birmaher Bet al./ 2003</b>	SCARED –C e -P; PARS; CGI-I; CGI-S; CGAS	<p><b>SCARED –C:</b> FLX (-22,8); placebo (-13,8);</p> <p><b>SCARED –P:</b> FLX (-21,2); placebo (-13,2);</p> <p><b>PARS:</b> FLX (-8,5); placebo (-5,6)</p> <p><b>CGI-I ≤ 2 (% da amostra):</b> FLX (75%); placebo (38,7%);</p> <p><b>CGI-S ≤ 4 (% da amostra):</b> FLX (+37,9%); placebo (+19%);</p> <p><b>CGAS:</b> FLX (+19,9); placebo (+9,3);</p>	Dor abdominal e náuseas (FLX: 16/35 [46%]; placebo: 7/32 [22%]; $\chi^2_1 = 4,21$ , $p = 0,04$ ); e sonolência e dores de cabeça (FLX: 16/36 [44%]; placebo: 5/36 [14%]; $\chi^2_1 = 8,13$ , $p = 0,004$ ) ocorreram com mais prevalência no grupo tratado com fluoxetina do que no grupo que ingeria o placebo durante as primeiras 2 semanas de tratamento.
<b>Clark DB et al./2005</b>	SCARED –C e -P; PARS;	<p><b>SCARED –C:</b> FLX (-3,4); não medicado (+4,6);</p> <p><b>SCARED –P:</b> FLX (-7,6); não medicado (+2,7);</p> <p><b>PARS:</b> FLX (-2,8); não medicado (+2,4);</p>	Os efeitos colaterais não foram avaliados.
<b>Olatunji BO et al./2008</b>	HAM-A	<b>HAM-A:</b> FLX (-7,15)	Os efeitos colaterais não foram avaliados.
<b>da Costa CZ et al./2013</b>	MASC e CGI-I	<p><b>MASC:</b> FLX (-23); placebo (-9,79);</p> <p><b>CGI-I ≤ 2 (% da amostra):</b> FLX (100%); placebo (77,7%);</p>	Sedação, mal-estar, desconforto abdominal, excesso de salivação, taquicardia e excessiva sudorese foram mais freqüentemente observados no grupo fluoxetina do que no grupo placebo. Em contrapartida, no grupo placebo foram mais freqüentemente relatados distúrbios do sono e agitação do que no grupo fluoxetina.
<b>Blázquez A et al./2014</b>	SCARED –C e -P; CGAS e CGI-I	<p><b>SCARED-C:</b> FLX (-7,82);</p> <p><b>SCARED-P:</b> FLX (-2,28);</p> <p><b>CGAS:</b> FLX (+20)</p> <p><b>CGI-I:</b> FLX (2,64)</p>	Os efeitos colaterais mais freqüentes foram sonolência (17,6%), astenia (12,2%) e desatenção (6,8%).

**Legenda:** SCARED –C e -P: Screen for Child Anxiety Related Disorders for children and for parents; PARS: The Pediatric Anxiety Rating Scale; CGI-I: Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; CGAS: Children's Global Assessment Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; MASC: Multidimensional Anxiety Scale for Children; FLX: Fluoxetina.

## DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

### *ESTUDO 1*

**Birmaher** e colaboradores analisaram um total de 74 pacientes com idade entre 7 e 17 anos (idade média da amostra:  $11.8 \pm 2.8$ ) e diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Genralizada (TAG), Transtorno de Ansiedade por Separação (TAS) e Fobia Social (FS) baseado nos critérios do DSM-IV, sendo incluídos indivíduos com um ou mais destes transtornos ansiosos devido a alta taxa de co-ocorrência desses. Do total da amostra, 63% ( $n = 46$ ) apresentavam diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Foram excluídos das amostra inicial pacientes com/que desordem depressiva; transtorno bipolar; transtorno obsessivo-compulsivo; transtorno de stress pós-traumático; abuso de substâncias; distúrbios de retardo mental; doença neurológica; tomam medicamentos que podem afetar o Sistema nervoso (ex. prednisona); e mulheres grávidas. A amostra foi randomizada em 2 grupos, o da fluoxetina ( $n = 37$ ) e o grupo placebo ( $n = 37$ ). A dose de fluoxetina administrada na primeira semana foi de 10mg/dia, sendo esta aumentada para 20mg/dia a partir da segunda semana e conforme a tolerância à dose inicial. O estudo durou 12 semanas e utilizou as escalas CGI (Clinical Global Impression), SCARED (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders), PARS (Escala de Avaliação de Ansiedade Pediátrica) e o CGAS (Children's Global Assessment Scale). Os pacientes com TAG randomizados para fluoxetina ( $n = 24$ ) apresentaram melhor resposta clínica do que aqueles tratados com placebo ( $n = 22$ ) (67% versus 36%,  $\chi^2 = 4,22$ ,  $p = 0,04$ ,  $ES = 0,30$ ). Nos pacientes randomizados no grupo fluoxetina houve maior prevalência de efeitos colaterais gastrintestinais (Dor abdominal e náuseas) do que no grupo placebo (16/35 [46%] e 7/32 [22%];  $\chi^2_1 = 4,21$ ,  $p = 0,04$ , respectivamente) e de queixas neurológicas (sonolência e dores de cabeça) (16/36 [44%] e 5/36 [14%];  $\chi^2_1 = 8,13$ ,  $p = 0,004$ , respectivamente) durante as primeiras 2 semanas de tratamento. A taxa de respondedores ao tratamento ao final das 12 semanas de estudo foi de 60% para o grupo fluoxetina ( $n = 36$ ) e de 35% para o grupo placebo ( $n = 37$ ).

### *ESTUDO 2*

**Clark** e colaboradores analisaram um total de 52 pacientes com idade entre 7 e 17 anos e diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Genralizada (TAG), Transtorno de Ansiedade por Separação (TAS) e Fobia Social (FS) baseado nos critérios do DSM-IV, sendo incluídos indivíduos com um ou mais destes transtornos ansiosos devido a alta taxa de co-ocorrência desses. O estudo durou 12 meses e foi realizado com pacientes que haviam participado de um ensaio clínico randomizado duplo cego com duração de 12 semanas e recebido tratamento com fluoxetina nesse período, sendo divididos em dois grupos, um que continuou com o uso da fluoxetina para manutenção da melhora clínica obtida ( $n = 42$ ) e o outro ( $n = 10$ ) que

descontinuou o uso da droga. Durante o período de acompanhamento foram aferidas as escalas PARS (Pediatric Anxiety Rating Scale), CGI (Clinical Global Impressions) e os pacientes e pais realizaram o SCARED (Self-Report for Childhood Anxiety Related Disorders). Os valores médios obtidos do SCARED-P (relatado pelo pai) e SCARED-C (relatado pela criança/adolescente) no início do seguimento e aos 4, 8 e 12 meses foram, respectivamente:  $21.3 \pm 13.3$  e  $13.9 \pm 13.6$ ,  $15.4 \pm 12.1$  e  $9.9 \pm 8.4$ ,  $16.1 \pm 9.8$  e  $11.0 \pm 8.9$ ,  $13.7 \pm 12.0$  e  $10.5 \pm 13.8$ , para o grupo da fluoxetina ( $n = 42$ ); e  $19.1 \pm 14.3$  e  $10.2 \pm 12.3$ ,  $23.0 \pm 16.0$  e  $11.0 \pm 11.6$ ,  $19.8 \pm 13.6$  e  $15.0 \pm 21.5$ ,  $21.8 \pm 13.0$  e  $14.8 \pm 19.6$ , para o grupo sem medicamento ( $n = 10$ ). Já os valores da escala PARS, também aferidas no início do seguimento e aos 4, 8 e 12 meses, foram, respectivamente:  $8.4 \pm 6.6$ ,  $6.6 \pm 5.0$ ,  $6.8 \pm 5.1$  e  $5.6 \pm 5.2$  para o grupo da fluoxetina ( $n = 42$ ); e  $4.8 \pm 3.7$ ,  $11.3 \pm 10.3$ ,  $9.4 \pm 7.2$  e  $7.2 \pm 7.6$  para o grupo sem medicamento.

### *ESTUDO 3*

**Olatunji** e colaboradores analisaram um total de 38 pacientes ambulatoriais com diagnóstico primário de Transtorno de Ansiedade Generalizada, sendo permitidas comorbidades associadas como depressão ou distímia, e outros transtornos de ansiedade, com exceção do Transtorno do Estresse Pós-traumático e Transtorno Obsessivo-compulsivo. Também foram excluídos pacientes com Transtornos Bipolar ou Psicóticos, história de abuso e dependência de álcool e outras substâncias psicoativas ou em psicoterapia estruturada para TAG. O estudo ocorreu durante um período de 6 meses no ano de 2008. A idade média foi de 40,87 anos, 55,3% da amostra era do sexo feminino e 68,4% tinham pelo menos uma comorbidade associada ao diagnóstico primário de TAG. Os pacientes iniciaram o tratamento com 10mg/dia durante a primeira semana, seguida por mais 5 semanas ingerindo 20mg/dia. Foram usadas a Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A) para medida dos sintomas ansiosos, a Escala Hamilton de Depressão (HAM-D) para medida dos sintomas depressivos e subescalas da Escala de Gravidade de Dependência (ASI) para medida das preocupações físicas, preocupações sociais e do receio de incapacidade mental.

Os resultados encontrados após as 6 semanas do tratamento mostraram uma redução média da HAM-A de 24,71 para 17,56; redução média da HAM-D de 15,85 para 12,12 em pacientes que preencheram critério para entrada nesta análise secundária. Além dessas, houve redução significativa nas médias das subescalas ASI para preocupações sociais (de 8,7 para 6,77) e receio de incapacidade mental (de 5,87 para 3,45), não sendo observadas reduções significativas para as preocupações físicas (de 10,38 de 9,00).

### *ESTUDO 4*

**da Costa** e colaboradores analisaram um total de 30 pacientes ambulatoriais com idades entre 7 e 17 anos, sendo 14 destes do sexo masculino e portadores de um ou mais diagnósticos de

Transtornos de Ansiedade (Transtorno de Ansiedade Generalizada e/ou Transtorno de Ansiedade de Separação e/ou Transtorno de Ansiedade Social). Na seleção da amostra, foram excluídos indivíduos com diagnóstico comorbido de Transtorno Depressivo Maior; com Deficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) como transtorno primário; com diagnóstico prévio ou atual de outros transtornos psiquiátricos ou qualquer doença cerebral orgânica; com ideação suicida; com tratamento atual para ansiedade ou utilização de medicação que afeta o sistema nervoso central; ou com gravidez. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos, o da clomipramina (n=9), com idade média de 11,2 anos e 33,3% (n=3) da amostra composta por meninos; o da fluoxetina (n=10), com idade média de 11,6 anos e 50% (n=5) da amostra composta por meninos; e o grupo placebo (n=11), com idade média de 11,4 anos e 54,5% (n=6) da amostra composta por meninos; para um tratamento de 12 semanas. As doses de Fluoxetina variaram de 10 a 40mg/dia para crianças e até 60mg/dia para adolescentes; as doses de clomipramina foram de 25mg/dia a 150mg/dia para a crianças e até 225mg/dia para os adolescentes; o placebo foi administrado em capsulas idênticas às utilizadas para os medicamentos ativos. As avaliações psiquiátricas, realizadas toda semana no primeiro mês e a cada duas semanas até o final do estudo, incluíram os seguintes instrumentos: a versão infantil K-SADS, que é uma entrevista diagnóstica semi-estruturada para avaliar episódios de psicopatologia no momento atual e no passado; a Escala de Ansiedade Multidimensional para a Infância (MASC), que é utilizada para identificar sintomas de ansiedade em crianças e adolescentes; o Clinical Global Impressions (CGI) do Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH), e a Escala Infantil de Avaliação Global (CGAS) (Shaffer et al., 1983). Durante o curso do estudo ocorreram três desistências, dois pacientes do grupo fluoxetina (um devido ao agravamento do quadro clínico e um por não-aderência ao tratamento); e um paciente do grupo clomipramina (devido a efeitos colaterais). As taxas de resposta ao tratamento (CGI = 1 ou 2) foram de 87,5% (n = 7) no grupo clomipramina, 100% (n = 8) no grupo de fluoxetina, e 77,7% (n = 7) no grupo do placebo, enquanto as taxas de remissão (CGI = 1) foram de 75% (n = 6) no grupo clomipramina, 100% (n = 8) no grupo de fluoxetina, e 44,4% (n = 4) no grupo do placebo, com uma significativa diferença entre a fluoxetina e os grupos de placebo na média de remissão ( $p = 0,029$ ).

Os efeitos colaterais mais observados no grupo fluoxetina foram sedação (66,7%: n = 6), mal-estar (44,4%: n = 4), desconforto abdominal (40%: n = 4), salivação excessiva (33,3%: n = 3), taquicardia (33,3 %: n = 3), e sudorese excessiva (30%: n = 3); já no grupo clomipramina 33,3% dos indivíduos (n = 3) relataram um sentimento de confusão.

#### *ESTUDO 5*



**Blázquez** e colaboradores analisaram um total de 74 pacientes com diagnóstico primário de Transtorno Depressivo Maior (TDM), Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) ou Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) a partir dos critérios diagnósticos do DSM-IV. Os pacientes e seus pais foram entrevistados na semana 0 do estudo através da versão infantil do K-SADS, que é uma entrevista diagnóstica semi-estruturada para avaliar episódios de psicopatologia no momento atual e no passado. A dosagem utilizada na primeira semana foi de 10mg/dia, e 20mg/dia da segunda a oitava semanas podendo ser reajustada para até 40mg/dia nos casos de insuficiência clínica da dosagem inicial. Da oitava a décima segunda semanas a dose pôde ser reajustada para até 60mg/dia a depender da resposta clínica do paciente. Os pacientes do grupo com diagnóstico de TAG, foram avaliados nas semanas 0, 8 e 12 através das escalas Clinical Global Impressions (CGI), da Escala Infantil de Avaliação Global (CGAS) e do Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED). Para avaliação da melhora clínica nos pacientes desse grupo, foram levadas em conta as escalas CGI-I, que é graduada entre 1 e 7, sendo classificado como 1 o paciente muito muito melhorado (very much improved) e 7 o paciente muito muito pior (very much worse), e a escala SCARED, sendo esta aferida a partir de auto-relato semiestruturado em 41 itens, aplicado ao paciente e um parente, e divididos em 5 subescalas (problemas somáticos, ansiedade geral, ansiedade por separação, fobia social e fobia escolar) que somadas dão a pontuação para ansiedade total, de forma que foram considerados respondedores ao tratamento pacientes que obtiveram redução de 50% ou mais no valor dessa escala. Os valores médios obtidos na escala CGI para os pacientes do grupo TAG nas semanas 0, 8 e 12 foram, respectivamente: 4.36 (SD = 0.51); 3.82 (SD = 0.61); e 3.18 (SD = 0.87). Já na escala SCARED, os valores médios obtidos dos parentes (P) e dos pacientes (C) nas semanas 0, 8 e 12 foram, respectivamente: P 29.55 (SD = 12.78) / C 31.82 (SD = 7.49); P 26.73 (SD = 10.04) / C 24.91 (SD = 10.88); e P 27.27 (SD = 10.62) / C 24.00 (SD = 12.08). O grupo TAG era composto por 11 pacientes (n = 11), sendo considerados respondedores ao tratamento de acordo com o critério de redução do SCARED em 50% ou mais apenas 2 (n = 2) integrantes desse grupo, enquanto os demais (n = 9) foram considerados não respondedores.

## DISCUSSÃO

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é um transtorno ansioso caracterizado pela presença de sintomas físicos e psicológicos decorrentes de uma ansiedade exacerbada e persistente há pelo menos 6 meses. Esses sintomas vão desde taquicardia, palpitações, dispnéia e sudorese a excesso de medo e preocupações de que algo ruim pode acontecer a qualquer momento ao próprio doente ou a pessoas próximas e familiares. Geralmente há um prejuízo à qualidade de vida do paciente que não consegue cumprir tarefas diárias ou simplesmente relaxar, mantendo-se tenso em boa parte do tempo.

O TAG é o transtorno ansioso mais prevalente na atenção básica do SUS, representando um elevado custo social, o que evidencia a importância de se estudar e conhecer a fundo a eficácia das terapias disponíveis a fim de enriquecer a prática clínica diária, o que traz benefícios diretos para o paciente que está sendo cuidado.

Dentre os estudos encontrados durante a revisão apenas um avaliou a eficácia da fluoxetina no declínio dos sintomas ansiosos em paciente adultos, com média de idade da amostra de 40,87 anos. Essa avaliação foi feita a partir da Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A), que contabiliza pontos pela presença desses sintomas, a qual teve seus valores reduzidos significativamente durante a terapêutica, corroborando a eficiência da droga no tratamento da TAG nessa faixa etária. O estudo não avaliou os efeitos adversos.

Os demais estudos encontrados foram realizados com crianças e adolescentes e utilizaram outras escalas para avaliar a eficiência da fluoxetina. Dentre elas a mais usada, ao lado da Screen for Child Anxiety Related Disorders for children and for parents (SCARED –C e –P), empregada em três estudos, foi a Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) que caracteriza o grau de melhora do paciente em relação ao início do acompanhamento, sendo graduado em uma escala de 1 a 7, onde 1 é muito melhor e 7 seria muito pior. Em dois desses estudos, *Birmaher B et al.* e *da Costa C Z et al.* encontraram uma diferença significativa entre os percentuais das amostras fluoxetina e placebo que receberam um CGI-I  $\leq 2$ , demonstrando a eficiência do tratamento. *Blázquez A et al.* não estudou nenhuma amostra placebo, e apresentou uma média de 2,64 entre os CGI-I da amostra tratada, o que se situa entre 2 (melhorado) e 3 (minimamente melhorado).

Os valores da SCARED apresentaram redução significativa nas amostras tratadas com fluoxetina frente à redução encontrada nos grupos placebo e não medicado, nos estudos conduzidos por *Birmaher B et al.* e *Clark DB et al.* respectivamente, indicando eficiência da droga na redução dos sintomas ansiosos. Por outro lado, o estudo conduzido por *Blázquez A et al.*, que não estudou amostra placebo, não considerou a redução dos valores do SCARED –C e –P significativa por ter sido inferior a 50% dos valores iniciais. Apesar disso, a amostra apresentou um ganho médio de 20

pontos no Children's Global Assessment Scale (CGAS) o que demonstra uma melhora do estado mental dos pacientes acompanhados. A CGAS também foi um instrumento usado por *Birmaher B et al.* que encontrou um aumento médio de 19,9 pontos no grupo fluoxetina frente a 9,3 no grupo placebo.

Apenas um estudo utilizou a Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC), que permite avaliar a presença de sintomas ansiosos em crianças e adolescentes, sendo encontrada uma redução significativa na média dos valores aferidos na amostra tratada frente a redução encontrada na amostra placebo, corroborando mais uma vez a eficiência da fluoxetina no tratamento da TAG.

Os efeitos adversos mais frequentes no tratamento com a droga foram referidos por três estudos, sendo que a sonolência foi referida em todos estes, seguido de desconforto abdominal e mal-estar, que foram referidos em dois desses estudos; e excesso de salivação, taquicardia, sudorese excessiva, astenia e desatenção, todos estes encontrados em um estudo apenas.

## CONCLUSÕES

1. Apesar da variedade de escalas utilizadas para avaliar a eficácia dos tratamentos conduzidos, todas elas trouxeram melhora na avaliação do estado de doença dos pacientes no decorrer dos estudos.
2. O efeito adverso mais relatado foi a sonolência, seguido de mal-estar e desconforto abdominal.
3. Apesar da disponibilidade de poucos estudos que abordam o uso de fluoxetina no tratamento do TAG, já é possível, devido a eficácia encontrada nos referentes estudos, adotar a droga como uma opção terapêutica na prática clínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Transtornos de ansiedade, Ana Regina GL Castillo<sup>a</sup>, Rogéria Recondo<sup>b</sup>, Fernando R Asbahr<sup>c</sup> e Gisele G Manfro<sup>d</sup>. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462000000600006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462000000600006&script=sci_arttext).
2. Resistência ao tratamento nos transtornos de ansiedade: fobia social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico. Gabriela Bezerra de Menezes; Leonardo F Fontenelle; Sara Mululo; Márcio Versiani. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462007000600004&script=sci\\_arttext&tlng=esja.org](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462007000600004&script=sci_arttext&tlng=esja.org).
3. Transtorno de ansiedade generalizada: protocolo clínico. Rede de Atenção Psicossocial, SUS, estado de Santa Catarina, 2015. Disponível em [http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=9217&Itemid=82](http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=9217&Itemid=82).
4. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Zohar J<sup>1</sup>, Westenberg HG. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11019934>.
5. Examination of the decline in symptoms of anxiety and depression in generalized anxiety disorder: impact of anxiety sensitivity on response to pharmacotherapy. Olatunji BO<sup>1</sup>, Feldman G, Smits JA, Christian KM, Zalta AK, Pollack MH, Simon NM. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335002>.
6. Preliminary support for gender differences in response to fluoxetine for generalized anxiety disorder. Simon NM<sup>1</sup>, Zalta AK, Worthington JJ 3rd, Hoge EA, Christian KM, Stevens JC, Pollack MH. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17068858>.
7. The efficacy and safety of multiple doses of vortioxetine for generalized anxiety disorder: a meta-analysis. Jie Fu,<sup>1</sup> Lilei Peng,<sup>2</sup> and Xiaogang Li<sup>1</sup>. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27143896>.
8. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: future perspectives. Roberto Andreatina, Roseli Boerngen-Lacerdaa e Dirceu Zorzetto Filho. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v23n4/7172.pdf>.
9. Treatment of generalized anxiety disorder: a comprehensive review of the literature for psychopharmacologic alternatives to newer antidepressants and benzodiazepines. John Huh, Deborah Goebert, Junji Takeshita, Brett Y. Lu and Mark Kang. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184575/>.
10. Clinical efficacy and safety of fluoxetine in generalized anxiety disorder in Chinese patients. Chuan Zou, Xiang Ding, Joseph H Flaherty and Birong Dong. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818099/>.

**ANEXO 1.** Relação de artigos incluídos da Revisão Sistemática após leitura de título e abstract dispostos em ordem crescente do ano de publicação.

1. Birmaher B et al, Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. 2003, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649628>.
2. Clark DB et al, Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders: open-label, long-term extension to a controlled Trial. 2005, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16292118>.
3. Olatunji BO et al, Examination of the decline in symptoms of anxiety and depression in generalized anxiety disorder: impact of anxiety sensitivity on response to pharmacotherapy. 2008, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335002>
4. da Costa CZ et al, Comparison among clomipramine, fluoxetine, and placebo for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. 2013, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24350814>
5. Blázquez A et al, Plasma fluoxetine concentrations and clinical improvement in an adolescent sample diagnosed with major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder, or generalized anxiety disorder. 2014, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743718>