



TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Resumo

A palavra *ansiedade* é usada para descrever a resposta mental e psíquica a situações de medo ou ameaça. Essa resposta pode incluir tremores, falta de ar, aumento dos batimentos cardíacos, sudorese, alterações gastrointestinais e outros sintomas¹. As opções de tratamento incluem intervenções medicamentosa e psicológica. A literatura aponta os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) como primeira linha de tratamento. Os benzodiazepínicos aparecem como uma das alternativas e, apesar de seu potencial de dependência, lideram a lista dos 5 medicamentos controlados mais vendidos no Brasil^{2,3,4}. Por isso, neste Boletim, foram comparados os custos de tratamento dos seguintes benzodiazepínicos ansiolíticos: alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, cloxazolam, diazepam e lorazepam. Não há evidências disponíveis que apontam superioridade entre eles, porém é possível encontrar uma diferença no custo de tratamento mensal de até 680%.

A Doença

As pessoas com transtornos de ansiedade são comumente usuárias dos serviços de atenção básica de saúde e representam um grupo suscetível a tendências suicidas e abuso de substâncias⁵. Porém, muitas delas não são reconhecidas e tratadas, possivelmente, devido aos vários tipos de desordens, a presença de outros distúrbios (em especial depressão), a falta de consciência dos transtornos pelos doentes e profissionais, a falta de credibilidade no tratamento pelos profissionais e a relativa falta de investigação. Por outro lado, há pacientes que recebem tratamento desnecessário ou inapropriado⁶. Apesar desse cenário, a taxa de tratamento aumentou com o maior conhecimento acerca dos transtornos de ansiedade e a busca por uma melhor qualidade de vida, ainda que as taxas de transtorno no mundo tenham permanecido estáveis na última década, cerca de 29%⁵.

O entendimento atual sobre as causas dos transtornos de ansiedade incluem vulnerabilidade neurobiológica específica (genética, adversidades na infância) e fatores ambientais (“stress”, trauma). Os transtornos de ansiedade estão associados à disfunção dos sistemas neurotransmissores de serotonina, norepinefrina e outros⁵. Os pacientes podem ser enquadrados em mais de um dos diagnósticos de ansiedade, conforme demonstrado na Figura 1^{2,7,8}.

Tratamento

O tratamento dos transtornos de ansiedade é baseado nas preferências dos pacientes, na severidade da doença, nas doenças concomitantes, nas complicações com o uso de outras substâncias ou risco de suicídio, no histórico de tratamentos anteriores, nas questões de custo e nos tipos de tratamentos disponíveis em determinada situação². As opções

de tratamento incluem intervenção medicamentosa e psicológica. Antes do início do tratamento medicamentoso é fortemente recomendado que os fatores psíquicos relacionados à ansiedade sejam explicados ao paciente. A adesão ao tratamento pode aumentar quando as vantagens e desvantagens do tratamento são previamente discutidas (Tabela 1)².

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) são recomendados como primeira linha de tratamento, devido ao seu custo-benefício, com alguma diferenciação em relação aos diversos transtornos de ansiedade.^{2,3} Os benzodiazepínicos (BDZ) são recomendados como segunda linha para o tratamento dos transtornos de ansiedade por causa da incerteza da sua eficácia a longo prazo, do seu potencial de abuso e do seu risco de dependência. Contudo, mesmo assim, eles lideram a lista dos 5 medicamentos

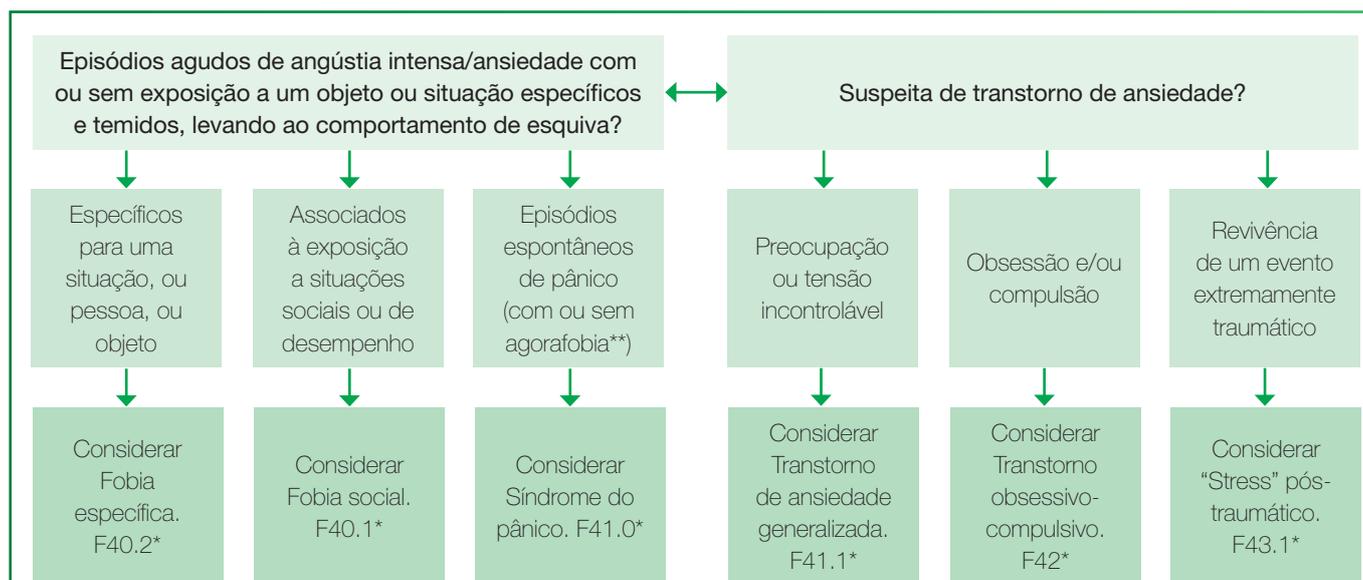


Figura 1. Representação esquemática dos transtornos de ansiedade definidos pela DSM-IV.3

Legenda: * Classificação CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão), versão 2008, disponível em <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>. **Agorafobia: grupo bem definido de fobias relativas ao medo de deixar seu domicílio, medo de lojas, de multidões e de locais públicos, ou medo de viajar sozinho em trem, ônibus ou avião, ou outros. ***Um episódio agudo de ansiedade (fobia específica, fobia social ou síndrome do pânico) pode ocorrer associado a algum de transtorno de ansiedade (transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, stress pós-traumático) e vice-versa.

Os principais transtornos de ansiedade são:

- ▶ **Transtorno do Pânico:** a manifestação central é o ataque de pânico, um conjunto de manifestações de ansiedade com início súbito, rico em sintomas físicos e com duração limitada no tempo, em torno de 10 minutos. Os sintomas típicos são: sensação de sufocação, de morte iminente, taquicardia, tonteadas, sudorese, tremores, sensação de perda do controle e alterações gastrointestinais;³
- ▶ **Transtorno de ansiedade social:** medo de ser exposto à observação atenta de outrem e que leva a evitar situações sociais. Caracteriza-se por perda da auto-estima e medo de ser criticado. Pode se manifestar por rubor, tremor das mãos, náuseas ou desejo urgente de urinar. Os sintomas podem evoluir para um ataque de pânico;⁷
- ▶ **Transtorno de ansiedade generalizada (TAG):** as manifestações de ansiedade oscilam ao longo do tempo, mas não ocorrem na forma de ataques, nem se relacionam com situações determinadas. Estão presentes na maioria dos dias e por longos períodos, de muitos meses ou anos. O sintoma principal é a expectativa apreensiva ou preocupação exagerada;³
- ▶ **Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC):** caracterizado essencialmente por ideias obsessivas ou por comportamentos compulsivos recorrentes.⁷

controlados mais vendidos no Brasil, de acordo com o mapeamento do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC)^{2,4}, gerenciado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Ademais, o Rivotril (clonazepam) figura na 9ª posição na lista dos 100 medicamentos mais vendidos no Brasil, de acordo com o IMS health (dados compilados de 01 a 06/2013). Em cerca de 93% dos casos, o Rivotril, que também é indicado como anticonvulsivante, é prescrito como ansiolítico. Ressalta-se que os BZD são vendidos sob prescrição médica, com

retenção de receita, sendo essa válida por 30 dias a contar da data de sua emissão.^{9,10}

Os BZD possuem cinco propriedades farmacológicas: sedativa, hipnótica, ansiolítica, relaxante muscular e anticonvulsivante. Apesar de presentes em qualquer tipo de BDZ, algumas delas são mais proeminentes em um do que em outro, por exemplo, o midazolam é mais sedativo-hipnótico, e o alprazolam é mais ansiolítico e menos sedativo¹¹.

Estima-se que 50 milhões de pessoas façam uso diário de BZD e a maior

Atenção: os benzodiazepínicos podem causar dependência

prevalência encontra-se entre as mulheres acima de 50 anos, com problemas médicos e psiquiátricos crônicos. Os BZD são responsáveis por cerca de 50% de toda a prescrição de psicotrópicos. Um em cada 10 adultos

recebe prescrição de BZD a cada ano¹¹.

O uso prolongado de BZD é comum para os transtornos de ansiedade, insônia, abstinência alcoólica e como adjuvante na terapia da esquizofrenia e depressão¹². Os seus efeitos a curto prazo são bem reconhecidos, mas o seu uso prolongado está associado à dependência e outros riscos, tais como: sonolência ao longo do dia, redução dos reflexos, comprometimento da memória e risco aumentado de quedas e fraturas de quadril em idosos. Uma revisão comparativa concluiu que os efeitos cognitivos foram 4,8 vezes mais comuns com uso de sedativos do que placebo, enquanto os efeitos adversos psicomotores 2,6 vezes mais frequentes, e o relato de fadiga durante o dia 3,8 vezes mais habitual¹². O uso a longo prazo mais comum é para distúrbios do sono, com a incidência de uso de BZD aumentando com a idade (é o dobro em pessoas acima de 65 comparado aos jovens)¹³.

Os BZD são classificados, de acordo com sua meia-vida plasmática, como sendo de ação longa (diazepam, cloxazolam), intermediária (alprazolam, bromazepam, clonazepam, lorazepam, oxazepam, clobazam) e curta (midazolam, triazolam)¹³. Essa diferença é considerada na escolha do benzodiazepínico adequado para cada paciente. Por exemplo, os de ação curta são preferíveis para tratamento da insônia, e os de ação intermediária ou longa são preferíveis para o tratamento dos transtornos de ansiedade¹¹. As vias de metabolização e a meia-vida são aspectos importantes, tanto para escolha terapêutica de um BZD quanto para o manejo de intercorrências como intoxicações e síndrome de abstinência¹¹.

Em relação ao tratamento da dependência aos BZD, a melhor técnica e a mais amplamente reconhecida é a retirada gradual do medicamento, seja reduzindo a dose a ¼ por semana ou combinando um prazo com o paciente, por exemplo, de 6 a 8 semanas. Nas primeiras duas semanas costuma ser bem sucedida a redução de 50% da dose do medicamento, ao passo que o restante pode requerer um tempo maior. Nesse caso, a troca para um agente de meia-vida mais longa, como o diazepam ou clonazepam, pode

Tabela 1. Efeitos positivos e negativos dos medicamentos usados no tratamento dos transtornos de ansiedade.⁴

Classe de drogas	Efeitos positivos	Efeitos negativos
ISRS	Bem toleradas; Tratam depressão associada; Baixo risco de mortalidade em overdose	Início de efeito demorado (4-12 semanas); Podem piorar os sintomas no início
BZD	Início de efeito rápido; Bem tolerados	Sedação; Efeito rebote quando descontinuados; Risco de dependência
Tricíclicos	Tratam depressão associada	Cardiotoxicidade; Efeitos anticolinérgicos; Risco de overdose
IMAO	Tratam depressão associada	Risco de crises hipertensivas
RIMA	Reduzem as restrições na dieta em comparação aos IMAOs	Menos efetivos do que os IMAOs
Anticonvulsivantes	Início de efeito rápido	Baixo nível de evidência; Sedação; Podem causar dependência, mas não está bem definido

ser uma boa alternativa para a retirada gradual¹¹.

Evidências

Buscou-se nas bases de dados do PubMed e da Cochrane Library revisões sistemáticas de estudos clínicos que comparassem os BZD entre si, visando o tratamento dos transtornos de ansiedade. Não foi encontrada revisão sistemática que atendesse a esse critério.

O CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) avaliou o uso dos benzodiazepínicos em idosos, tendo em vista o elevado uso desses medicamentos nesse grupo e a preocupação com a segurança. As revisões sistemáticas e metanálises incluídas no estudo mostraram que o uso de benzodiazepínicos por idosos está associado a um aumento de quedas e fraturas, devido a sua capacidade de deprimir o sistema nervoso central, o que leva a perda de reflexos. No entanto, as evidências

utilizadas nas revisões basearam-se em estudos observacionais, à exceção da revisão que abordou insônia, que se baseou em estudos randomizados.¹³

Uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e efetividade dos benzodiazepínicos considerou que a heterogeneidade dos estudos induzida pelo ano de publicação pode explicar as divergências nos resultados obtidos, uma vez que estariam mais sujeitos a vieses de publicação, diferenças na qualidade e nas medidas de resposta dos pacientes.¹⁴

Portanto, haja vista que não há fortes evidências científicas que comprovem a superioridade entre os medicamentos pertencentes à classe dos BZD, este Boletim apresenta o custo de tratamento comparativo com os seguintes princípios ativos utilizados no tratamento dos transtornos de ansiedade: alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, cloxazolam, diazepam e lorazepam.

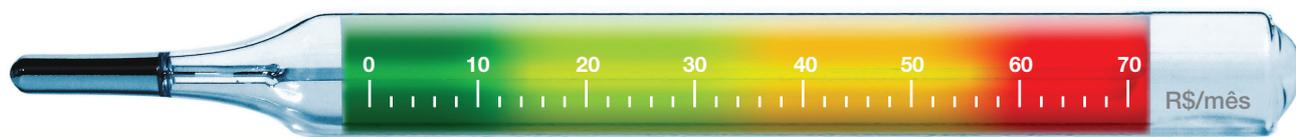
Consulte seu médico e sempre confira os preços dos medicamentos no site da Anvisa.

Acesse: [http://anvisa.gov.br/Regulacao de Mercado> Listas de Preços de Medicamentos> Preços de Medicamentos](http://anvisa.gov.br/Regulacao_de_Mercado/Listas_de_Precos_de_Medicamentos/Precos_de_Medicamentos)

(Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor)



Custos de tratamento



R\$ 8,88	R\$ 9,71	R\$ 13,80	R\$ 15,46	R\$ 16,68	R\$ 17,03	R\$ 24,24	R\$ 26,09	R\$ 28,74	R\$ 34,47	R\$ 36,15	R\$ 52,96	R\$ 55,66	R\$ 69,24
RELAPAX (DIAZEPAM)	CLONAZEPAM	LORAZEPAM	ALPRAZOLAM	RIVOTRIL (CLONAZEPAM)	VALIUM (DIAZEPAM)	BROMAZEPAM	LORAX (LORAZEPAM)	URBANIL (CLOBAZAM)	FRISIUM (CLOBAZAM)	CLOXAZOLAM	LEXOTAM (BROMAZEPAM)	OLCADIL (CLOXAZOLAM)	FRONTAL (ALPRAZOLAM)

RELAPAX (DIAZEPAM)

- Apresentação: 10 MG COM CT ENV KRAFT PE X 20
- PMC 18%: R\$ 5,92

CLONAZEPAM

- Apresentação: 2 MG COM CT BL PLAS INC X 30
- PMC 18%: R\$ 9,71

LORAZEPAM

- Apresentação: 2 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20
- PMC 18%: R\$ 9,20

ALPRAZOLAM

- Apresentação: 0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
- PMC 18%: R\$ 7,73

RIVOTRIL (CLONAZEPAM)

- Apresentação: 2 MG COM CX BL AL PLAS INC X 30
- PMC 18%: R\$ 16,68

VALIUM (DIAZEPAM)

- Apresentação: 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
- PMC 18%: R\$ 17,03

BROMAZEPAM

- Apresentação: 3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
- PMC 18%: R\$ 12,12

LORAX (LORAZEPAM)

- Apresentação: 12 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
- PMC 18%: R\$ 26,09

URBANIL (CLOBAZAM)

- Apresentação: 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
- PMC 18%: R\$ 9,58

FRISIUM (CLOBAZAM)

- Apresentação: 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
- PMC 18%: R\$ 11,49

CLOXAZOLAM

- Apresentação: 1 MG COM CT BL AL/AL X 20
- PMC 18%: R\$ 12,05

LEXOTAM (BROMAZEPAM)

- Apresentação: 3,0 MG COM CT BL AL PLAS INC 30
- PMC 18%: R\$ 26,48

OLCADIL (CLOXAZOLAM)

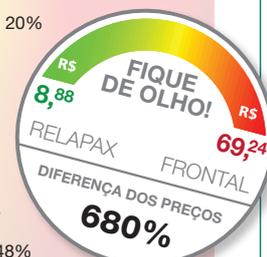
- Apresentação: 1 MG COM CT BL AL/AL X 30
- PMC 18%: R\$ 27,83

FRONTAL (ALPRAZOLAM)

- Apresentação: 0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
- PMC 18%: R\$ 34,62

PERCENTUAIS DE DIFERENÇA DOS CUSTOS DE TRATAMENTO ENTRE O MEDICAMENTO DE MARCA, O GÊNÉRICO E O SIMILAR

- Urbanil (Clobazam - Sanofi-Aventis) x Frisium (Clobazam - Sanofi-Aventis): 20%
- Cloxazolam (Novartis) x Olcadil (Cloxazolam - Novartis): 54%
- Clonazepam (Zydus Nikkho) x Rivotril (Clonazepam - Roche): 72%
- Lorazepam (Legrand) x Lorax (Lorazepam - Wyeth): 89%
- Relapax (Diazepam - Cazi) x Valium (Diazepam - Roche): 92%
- Bromazepam (Germed) x Lexotam (Bromazepam - Roche): 118%
- Alprazolam (EMS S/A) x Frontal (Alprazolam - Pfizer): 348%



Custos de Tratamento Mensal ^{11,15,16}

Entre os ansiolíticos citados, foram levantados todos os medicamentos (monodrogas) disponíveis no mercado brasileiro no momento da elaboração deste Boletim. Com a finalidade de comparar o custo de tratamento mensal, foram utilizados os Preços Máximos ao Consumidor (PMC), na alíquota de ICMS de 18%, e as seguintes doses diárias:

- 1) Alprazolam: 1 MG
- 2) Bromazepam: 6 MG
- 3) Clobazam: 20 MG
- 4) Clonazepam: 2 MG
- 5) Cloxazolam: 2 MG
- 6) Diazepam: 10 MG
- 7) Lorazepam: 2 MG

Apurou-se o custo de tratamento mensal de todos os medicamentos, separando-se os mais caros e mais baratos, por substância. Quando se analisam

medicamentos dentro do mesmo grupo de princípios ativos, a diferença entre o mais caro e o mais barato pode variar de 20%, como é o caso dos medicamentos que contêm clobazam como princípio ativo, e 348% para os medicamentos com alprazolam. Considerando que não existem evidências que comprovem superioridade e comparando todos os ansiolíticos, é possível encontrar uma diferença no custo de tratamento mensal de até 680%.

Saúde & Economia

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Nurem - Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação
Gerae- Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias

Texto e pesquisa: Giselle Silva Pereira Calais e Gustavo Cunha Garcia **Revisão do texto:** Misani Akiko Kanamota Ronchini, Renata Faria Pereira, Symone Oliveira Lima e Telma Rodrigues Caldeira
Coordenação: Symone Oliveira Lima

saude.economia@anvisa.gov.br

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, 71.205-050, Brasília/DF

Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Diagnosis and Management of Common Mental Disorders in Primary Care. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_MSA_MNHIEAC_98.1.pdf
2. Western Australian Psychotropic Drugs Committee. Anxiety Disorders Drug Treatment Guidelines, 2008. Disponível em: http://www.health.wa.gov.au/docreg/Education/Population/Health_Problems/HP010922_anxiety_disorders.pdf
3. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes, 2008.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. SNGPC: Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc/mapainterativo/mapainterativo.html>.
5. B. Bandelow et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2012; 16: 77–84.
6. Baldwin et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 19(6) (2005) 567–596.
7. Ministério da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Disponível em < <http://www.psych.org/practice/dsm> >
9. Resolução normativa nº 10, de 6 de dezembro de 1978.
10. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Sanitária. Portaria SVS/MS n.º 344 de 12 de maio de 1998 (atualizada pela RDC Nº 37, de 2 de julho de 2012).
11. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Abuso e dependência dos benzodiazepínicos, Projeto Diretrizes, 2008.
12. Mugunthan, Kayalvili; McGuire, Treasure; Glasziou, Paul. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice*, September 2011.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines, 2011.
14. R. Martin et al. British Association for Psychopharmacology. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Psychopharmacology*, 21(7) (2007) 774–782, 2007
15. Male, C.G.; Johnson, H.D. Oral benzodiazepine premedication in minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth*. 1984 May;56(5):499-507.
16. Anseau M. von Frenckell R. Controlled Comparison of Two Anxiolytic Benzodiazepines, Cloxazolam and Bromazepam. *Neuropsychobiology*, 1990–91;24:25–29.

Glossário

BZD	benzodiazepínicos
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10a edição
DMS IV	Manual de Diagnóstico e Classificação dos Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana, 4a edição
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
IRN	Inibidor da recaptação de noradrenalina
IRSN	Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina
ISRS	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
RIMA	Inibidor reversível da monoaminoxidase tipo A
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo