



## **ARSENAL FARMACOTERAPÊUTICO DISPONÍVEL PARA O TRATAMENTO DE ANSIEDADE GENERALIZADA: REVISÃO FARMACOLÓGICA E CLÍNICA**

*Pharmacotherapeutic arsenal available for the generalized anxiety treatment: pharmacological and clinical review*

Amanda Nagem Morales Vitorazzo<sup>1</sup>, Adriana Avila Beltramo<sup>2</sup>, Rafael Guzella de Carvalho<sup>3</sup>, Flávia de Sousa Gehrke<sup>4</sup>, Renato Ribeiro Nogueira Ferraz<sup>5</sup>, Francisco Sandro Menezes Rodrigues<sup>6</sup>

<sup>1,2,5</sup>Universidade de Santo Amaro – UNISA, Curso de Medicina, São Paulo - SP. <sup>3</sup>Departamento de Bioquímica - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - SP. <sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – IAMSPE, São Paulo – SP, e Centro Universitário FMABC, Santo André, SP. <sup>5</sup>Editora Hipokrates Medicina – *Education Technology*, São Paulo - SP.

### **Resumo**

**Introdução:** Papel importante para a sobrevivência, a ansiedade é um artefato fisiológico que garante a preparação para enfrentamento de situações desafiadoras e súbitas. Entretanto, quando excessiva, torna-se patológica, gerando assim transtornos de ansiedade. O transtorno de ansiedade generalizada causa limitações tanto físicas quanto psicológicas em pacientes, já que há o descontrole da perturbação gerada pela ansiedade. Alterações cardiológicas, endocrinológicas, neurológicas e diversas como insônia, gastrite, e SIADH acompanham a evolução dessa doença, que requer atenção e tratamento apropriado. **Objetivo:** A fisiopatologicamente o Transtorno de Ansiedade Generalizada, bem como o tratamento farmacológico e a forma de atuação dos medicamentos utilizados no tratamento. **Metodologia:** Revisão bibliográfica por meio da pesquisa de artigos e revistas científicas nas bases de dados PUBMED, Google Acadêmico e SCIELO, utilizando os seguintes descritores: ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade, alterações fisiológicas, fisiopatologia da ansiedade, farmacoterapia. **Conclusão:** Os barbitúricos são a classe de fármacos ansiolíticos mais antiga no que se refere ao TAG, no entanto, atualmente, não é mais utilizada com este fim devido ao surgimento de fármacos mais seguros e efetivos como, por exemplo, os benzodiazepínicos e inibidores da recaptação de serotonina, os quais são os fármacos mais indicados para o tratamento da TAG.

**Palavras-chave:** Ansiedade; Fisiopatologia; Patologia; Transtorno de Ansiedade; Farmacoterapia; Farmacologia.

### **Abstract**

**Introduction:** An important role for survival, anxiety is a physiological artifact that guarantees the preparation to face challenging and sudden situations; however, when excessive, it becomes pathological, thus generating anxiety disorders. Generalized anxiety disorder causes both physical and psychological limitations in patients, as there is no control over the disturbance generated by anxiety. Cardiac, endocrinological, neurological and diverse changes such as insomnia, gastritis, and SIADH accompany the evolution of this pathology, which requires attention and appropriate treatment. **Objective:** The aim of this study was to physiopathologically analyze Generalized Anxiety Disorder, as well as the pharmacological treatment and the way in which the drugs used in the treatment act. **Methodology:** Literature review through research of articles and scientific journals in PUBMED, Academic Google and SCIELO databases, using the following descriptors: generalized



anxiety, anxiety disorder, physiological changes, anxiety pathophysiology, pharmacotherapy. Conclusion: Barbiturates are the oldest class of anxiolytic drugs with regard to GAD, however, currently, it is no longer used for this purpose due to the emergence of safer and more effective drugs such as, for example, benzodiazepines and drug inhibitors. serotonin reuptake, which are the most indicated drugs for the treatment of GAD.

**Keywords:** Anxiety; Pathophysiology; Pathology; Anxiety Disorder; Pharmacotherapy; Pharmacology.

### Introdução

A ansiedade é relatada como um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizada por tensão ou desconforto de antecipação de perigo de algo desconhecido ou estranho que pode causar sinais e sintomas como, por exemplo, agitação, hipertensão, palpitação, insônia e dificuldade de concentração são sintomas comuns que acompanham a ansiedade (DSM 5, 2014; COSTA et al., 2019).

Atualmente, os transtornos psiquiátricos são considerados os mais prevalentes ao longo da vida do ser humano, dentre os quais os transtornos ansiosos destacam-se, tendo uma prevalência de aproximadamente 10% de crianças e adolescentes sofrem de algum transtorno de ansiedade, no entanto, é importante ressaltar que também acomete idosos com menor prevalência, de uma maneira geral (DSM 5, 2014). No que se refere a pacientes adultos, os estudos demonstram uma prevalência de transtornos de ansiedade de 27,4%, sendo que 14,3% destes pacientes apresentam Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Dados da literatura indicam que a ansiedade é acomete mais pacientes do sexo feminino, quando comparado a pacientes do sexo masculino, que, pelo menos em parte, deve-se ao uso de substâncias ilícitas e às condições socioeconômicas (DSM 5, 2014). Estudos que avaliaram a relação entre as condições socioeconômicas e transtornos ansiosos sugerem que condições socioeconômicas menos favorecidas podem favorecer tanto o surgimento quanto o agravamento de transtornos psiquiátricos como, por exemplo, os transtornos de ansiedade (DSM 5, 2014).

Vale a pena ressaltar que a ansiedade tem papel fisiológico e caráter protetor, pois prepara o indivíduo para que este possa enfrentar situações de desafio através da ativação do estado de alerta e vigilância (DSM 5, 2014). Contudo, após certa intensidade, a ansiedade passa a trazer consigo sofrimento e prejuízo para o indivíduo, interferindo na realização de atividades sociais e laborais do paciente na qualidade de vida, passando a ser um transtorno de ansiedade (DSM 5, 2014). Dentre vários os subtipos destes transtornos, destaca-se o TAG, em que o indivíduo apresenta preocupação e ansiedade, muitas vezes de intensidade e duração desproporcionais à realidade, a respeito de uma situação ou evento de forma excessiva. Esses sentimentos, normalmente, são acompanhados de inquietação, dificuldade de concentração, insônia, tensão muscular, taquicardia, sudorese, dentre outros sinais e sintomas que se assemelham àqueles observados em pacientes com depressão, aliás, em muitos casos, a depressão tem como causa o próprio transtorno de ansiedade, uma vez que os circuitos noradrenérgicos e dopaminérgicos apresentam disfunções em ambos os casos em regiões cerebrais que estão ligadas ao medo, luta e fuga, estado de responsabilidade e alerta como, por exemplo, *locus ceruleus*, amígdala, áreas anterior e medial do hipotálamo, entre outras (DSM 5, 2014; COSTA et al., 2019). Todas essas áreas abrangem diversas vias serotoninérgicas que acabam por implicar no quadro de ansiedade generalizada.



## Objetivo

Revisão a literatura acerca do arsenal farmacoterapêutico disponível para o tratamento de ansiedade generalizada.

## Método

Este trabalho foi realizado através da busca de artigos científicos obtidos nos bancos de dados PUBMED, Google Acadêmico e SCIELO, cruzando as palavras ansiedade, fisiopatologia, patologia, transtorno de ansiedade, farmacoterapia, farmacologia. Selecionaram-se os textos que abordavam os temas inicialmente, apenas pelo título. Após a leitura do resumo e eventualmente do texto por inteiro, uma nova seleção foi realizada para uma maior precisão no estudo. O período de produção pesquisado foi de 2001 até 2020.

## Resultados e Discussão

Para facilitar os resultados, foi separado por categorias os principais achados do tema, a fim de uma melhor compreensão e elaborar um raciocínio clínico.

### *Manifestações clínicas*

Cada paciente tem uma forma de manifestação da doença que, em geral, trata-se de uma combinação de sintomas físicos com pensamentos negativos que desencadeiam uma alteração de comportamento.

### Quadro 1 - Condições de saúde associadas aos sintomas da ansiedade

<b>Cardiovascular:</b> síndrome coronariana aguda, arritmia, insuficiência cardíaca
<b>Neurológicas:</b> epilepsia, tremor essencial, encefalopatia, demência, enxaqueca
<b>Endocrinológicas:</b> hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, hipoglicemia, feocromocitoma, menopausa, doença de Addison, doença de Cushing, cetoacidose diabética, hipercalcemia, hiperprolactinemia, hiperandrogenismo
<b>Diversas:</b> anemia, delirium, espasmo esofágico, deficiência de ácido fólico, gastrite, intoxicação alimentar, doença do refluxo gastroesofágico, síndrome do intestino irritável, insônia, SIADH

Fonte: DMS 5, 2014 e COSTA et al., 2019.

### *Diagnóstico*

A ansiedade e o medo por si só não são transtornos nem doenças, uma vez que são sentimentos derivados de diversas situações ou objetos do cotidiano que fazem parte da vida do indivíduo. Além disso, a ansiedade e o medo são afetos essenciais para que o ser humano se prepare para situações específicas, tais como perigo e ameaça de perigo. A partir do momento que começam a ser excessivos e geram perturbações comportamentais, caracteriza-se por ser um transtorno de ansiedade (DSM 5, 2014).

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais - DSM 5, há diversos critérios para a realização do diagnóstico do transtorno de ansiedade generalizada, dentre os



quais se destacam: ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional);

O indivíduo considera difícil controlar a preocupação;

A ansiedade e a preocupação estão associadas a três ou mais dos seguintes seis sintomas: inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele, fadigabilidade, dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente, irritabilidade, tensão muscular e perturbação do sono (dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto);

A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo;

A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância como por exemplo, o uso de substâncias lícitas ou ilícitas de abuso ou condição médica como, por exemplo, o hipertireoidismo);

A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental como, por exemplo, ansiedade ou preocupação quanto a ter ataques de pânico no transtorno de pânico, avaliação negativa no transtorno de ansiedade social, contaminação ou outras obsessões no transtorno obsessivo-compulsivo, separação das figuras de apego no transtorno de ansiedade de separação, lembranças de eventos traumáticos no transtorno de estresse pós-traumático, ganho de peso na anorexia nervosa, queixas físicas no transtorno de sintomas somáticos, percepção de problemas na aparência no transtorno dismórfico corporal, ter uma doença séria no transtorno de ansiedade.

### ***Tratamento***

Sabe-se que a melhor abordagem farmacoterapêutica seria aquela realizada por meio da combinação de medicamentos ansiolíticos e/ou antidepressivos (dependendo do estado de gravidade do paciente), associados à uma terapia cognitiva-comportamental, a qual visa fazer com que o paciente consiga mudar sua perspectiva e raciocínio a respeito da situação, do objeto ou do ambiente que funcionam como gatilho para sua ansiedade. É importante conversar com o paciente sobre seu estado e sobre a doença. Palavras de fácil compreensão devem ser usadas para melhor acolhimento.

### ***Farmacoterapia***

A ansiedade, assim como a esquizofrenia crônica e a epilepsia, são distúrbios relacionados ao neurotransmissor derivado do glutamato pelo processo de descarboxilação do glutamato, que resulta na formação de GABA, um neurotransmissor de caráter inibitório (STRAWN et al., 2018), uma vez que este neurotransmissor ativa o receptor ionotrópico (GABA-A), que após ser ativado forma um canal iônico que transporta íons cloreto (Cl<sup>-</sup>) de caráter inibitório. O receptor GABA-A está localizado na membrana plasmática do neurônio e possui vários sítios de ligação para muitas substâncias químicas como, por exemplo, o neurotransmissor GABA, antagonistas deste receptor, barbitúricos e benzodiazepínicos (BDZ), sendo que os BDZ continuam sendo usados até os dias atuais no tratamento dos transtornos de ansiedade, por serem fármacos seguros e efetivos (STRAWN et al., 2018).

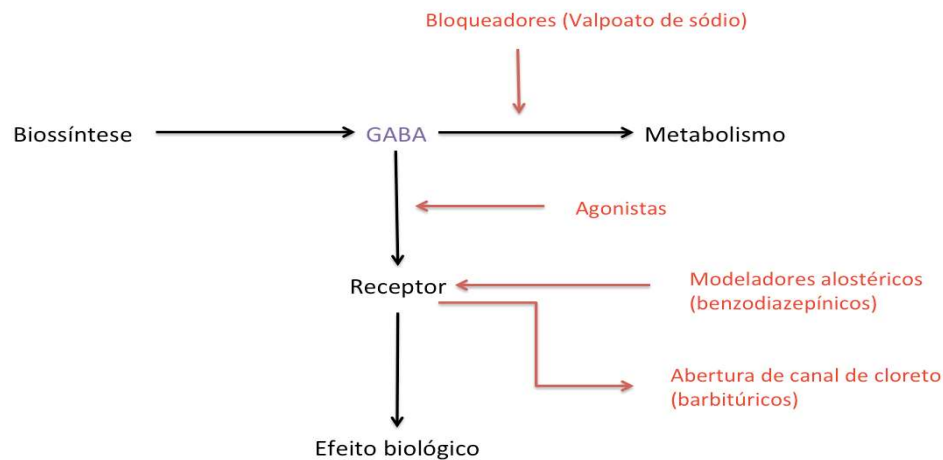


Figura 1: Acervo dos autores.

### ***Benzodiazepínicos***

Os BDZ fazem parte de uma classe de fármacos ansiolíticos que visam reduzir sintomas ou intensidade das crises. É a classe mais famosa devido a sua grande eficácia, baixa toxicidade e maior segurança quando comparado a outras classes de fármacos (LOCKE et al., 2015; ANSARA, 2020).

Os BDZ possuem afinidade pelo sítio BDZ localizado no receptor GABA A. Dessa forma, seu mecanismo de ação se resume ao fato de se ligarem à subunidade, potencializando a ligação do GABA, aumentando a frequência de aberturas dos canais. Quando há a abertura dos receptores, uma maior concentração de cloreto entra na célula, promovendo uma hiperpolarização. Com isso, a célula fica resistente a sofrer despolarização (STRAWN et al., 2018).

Na ansiedade, há uma atividade neuronal intensa que resulta em um grande estado de vigília. Com isso, neurônios mais resistentes à despolarização diminui as atividades neuronais e, como consequência, há também redução dos sintomas da ansiedade (LOCKE et al., 2015; STRAWN et al., 2018).

### ***Barbitúricos***

Os barbitúricos são também uma classe de fármacos usados no tratamento da ansiedade, mas vem sendo abandonado decorrente da eficácia dos benzodiazepínicos. Antigamente, eram usados para tratamento da insônia (hipnóticos), mas devido à grande taxa de envenenamento, deixaram de ser usados. Atualmente, são utilizados em distúrbios convulsivos e em indução anestésica (STRAWN et al., 2018).

Os barbitúricos também possuem afinidade pelo seu sítio de ligação presente no receptor GABA A. Seu mecanismo também consiste em uma potencialização da ligação com o GABA para que tenha uma maior entrada de cloreto, promovendo uma hiperpolarização da célula. Entretanto, ele aumenta o tempo de aberturas dos canais, diferentemente dos benzodiazepínicos (STRAWN et al., 2018).

Vale ressaltar uma diferença nessas duas classes citadas que é da dependência da ação do próprio GABA. Os barbitúricos não possuem essa submissão, uma vez que mesmo sem ele consegue



aumentar o tempo de abertura dos canais e assim, diminuir os sintomas da ansiedade (STRAWN et al., 2018).

### ***Inibidores da recaptação de serotonina***

A classe de fármacos inibidores da recaptação de serotonina é, mundialmente, a mais prescrita para o tratamento de depressão, mas possui grande efeito no tratamento da ansiedade. Estes fármacos são bastante seguros e causam baixa toxicidade. Além disso, frequentemente a depressão vem associada com dores crônicas que são moduladas por vias de serotonina e norepinefrina. Assim, conseguem aliviar tais sintomas em seu mecanismo de ação.

Em relação a sua atividade, os ISRS inibem de maneira seletiva e potente a recaptação de serotonina na fenda sináptica, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica. Vale ressaltar que, apesar de partirem do mesmo mecanismo, os fármacos dessa classe se diferem em relação à farmacocinética e farmacodinâmica, o que modifica tanto a seletividade e capacidade de inibir a proteína transportadora da recaptação da serotonina quanto a potência dos fármacos pertencentes a esta classe (STRAWN et al., 2018).

### **Agonistas parciais dos receptores de serotonina**

As azapironas são uma classe de drogas ansiolíticas que agem como agonistas parciais dos receptores de serotonina, sendo a buspirona a única delas que é comercializada no Brasil. A buspirona atua de duas formas: nos receptores pré-sinápticos somatodendríticos, sua ação causa a diminuição da frequência de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico; já nos receptores pós-sinápticos, sua ação é como agonista parcial dos receptores serotoninérgicos, portanto, esse fármaco compete com a serotonina pelos receptores de serotonina (STRAWN et al., 2018).

Essa droga surgiu, no início dos anos 70, com a expectativa de não possuir potencial de abuso, não causar dependência ou abstinência, sedação ou prejuízo psicomotor e não possuir interação com drogas hipnóticas e álcool, o que acontece no caso dos benzodiazepínicos (STRAWN et al., 2018). O uso desse fármaco, então, é indicado para pacientes com TAG quando há contraindicações ao uso de BZD; também indicado para idosos, que são mais sensíveis aos benzodiazepínicos e pacientes com alcoolismo. Entretanto, a buspirona se mostrou mais eficaz em pacientes com TAG com predomínio de sintomas psíquicos (preocupações, irritabilidade), enquanto em pacientes também com sintomas somáticos ou autonômicos, o mais indicado ainda é o uso de BZD (STRAWN et al., 2018).

Os efeitos adversos mais comuns relacionados ao uso da buspirona são cefaleia, inquietude, náusea, vertigem, excitação e desconforto intestinal. Porém, apesar de se mostrar favorável o uso de agonistas parciais dos receptores de serotonina em pacientes com TAG, sua efetividade não superou a dos BDZ, sendo eles ainda os fármacos mais utilizados no tratamento da ansiedade e depressão (STRAWN et al., 2018).

### **Valproato de sódio**

O valproato de sódio é um fármaco anticonvulsivante, utilizado amplamente nos casos de epilepsia, principalmente nos quadros de crises refratárias durante a infância. Estudos visam ampliar a área de atuação dessa classe, mas tendo atenção aos fortes efeitos colaterais, tais como, queda de cabelo, náuseas e vômitos, e importantes alterações hematológicas como neutropenia, plaquetopenia e/ou macrocitose eritrocitária, acompanhada ou não de anemia. Pouco se utiliza no tratamento da



ansiedade generalizada, mas vale ter em mente como uma alternativa de tratamento (ACHARYA, BUSSEL, 2000, v. 22; STRAWN et al., 2018).

Seu mecanismo de ação consiste em potencializar a síntese e liberação do GABA. Para isso, atua nos receptores GABA-A inibindo a degradação do neurotransmissor e ativando a enzima glutâmica descarboxilase. Com isso, há aumento da neurotransmissão GABAérgica e redução da neurotransmissão glutamatérgica (STRAWN et al., 2018).

### Considerações finais

Os barbitúricos são a classe de fármacos ansiolíticos mais antiga no que se refere ao TAG, no entanto, atualmente, não é mais utilizada com este fim devido ao surgimento de fármacos mais seguros e efetivos como, por exemplo, os benzodiazepínicos e inibidores da recaptação de serotonina, os quais são os fármacos mais indicados para o tratamento da TAG.

### Referências

- ACHARYA S, BUSSEL JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000, v. 22, n. 1, 62-5.
- ANSARA ED. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Ment Health Clin.* 2020, v. 10, n. 6, p. 326-34.
- ANDREATINIA, R, BOERNGEN-LACERDA R, FILHO DZ. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Braz. J. Psychiatry*, 2001, v. 23, n. 4, p. 1-10.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **DSM 5 - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Porto Alegre; 2014.
- CASTILLO ARGL, RECONDO R, ASBAHR FR, MANFRO GG. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(Supl II):20-3.
- CASTRO LA, COUZI C. Uso potencial dos anticonvulsivantes no tratamento ambulatorial da dependência de álcool. *J Bras Psiquiatr* 2006, v. 55, n. 3, p. 212-217.
- COSTA CO, BRANCO JC, VIEIRA IS, SOUZA LDM, DA SILVA RA. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *J Bras Psiquiatr.* 2019, v. 68, n. 2, p. 92-100.
- FERREIRA SRS, SARDINHA LS, ALVES E, ERRANTE PR, RODRIGUES FSM. Os benefícios do exercício físico sobre a sintomatologia depressiva em pacientes com síndrome de imunodeficiência humana adquirida. *UNILUS Ensino e Pesquisa* 14 (37), 32-37
- GARANITO MP, ROTHSCHILD C, CAMLOFSKI FGL, CABRAL E. Valproato de sódio: efeitos colaterais em crianças. *Rev Paul Pediatr* 2009;27(4):456-60.
- LAINETTI V, GOVATO TCP, GEHRKE F, ERRANTE PR, LEMOS VA, FERRAZ RRN, RODRIGUES FSM. Uso de topiramato na profilaxia da enxaqueca: revisão da literatura. *UNILUS Ensino e Pesquisa* 2019, v. 16, n. 43, p. 136-142.
- LOCKE AB, NELL KIRST N, CAMERON G. SHULTZ CG. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician.* 2015, v. 91, n. 9, p. 617-624.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>



PINHEIRO GA, ALVES SHS, MURCE PP, CRUZ APM. Envolvimento dos Receptores 5-HT<sub>2</sub> da Amígdala nos Níveis de Ansiedade Induzidos pela Exposição de Ratos ao Labirinto em Cruz Elevado. *Psic.: Teor. Pesq.* 2002, v.18, n.3, p. 329-335.

SANTOS RAF, SARDINHA LS, ERRANTE PR, RODRIGUES FSM, FERRAZ RRN, LEMOS VA. Relações entre exercício físico, obesidade e sintomatologia depressiva. *UNILUS Ensino e Pesquisa* 16 (43), 152-158.

STRAWN JR, GERACIOTI L, RAJDEV N, CLEMENZA K, LEVINE A. Pharmacotherapy for Generalized Anxiety Disorder in Adults and Pediatric Patients: An Evidence-Based Treatment Review Jeffrey. *Expert Opin Pharmacother.* 2018, v. 19, n. 10, p. 1057-1070.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS. Avaliação da administração do antagonista e agonista dos receptores 5-ht<sub>2b/2c</sub> na matéria cinzenta periaquedutal de camundongos submetidos ao labirinto em cruz elevado. Disponível em: <http://www.ufscar.br/~bdsepsi/246a.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2020.