

Ansiedade Patológica: Bases Neurais e Avanços na Abordagem Psicofarmacológica

Pathological Anxiety: Neural Bases and Advances in Psychopharmacological Approach

JOÃO EUCLIDES FERNANDES BRAGA¹
LIANA CLÉBIA PORDEUS²
ANA TEREZA MEDEIROS CAVALCANTI DA SILVA³
FLÁVIA CRISTINA FERNANDES PIMENTA⁴
MARGARETH DE FÁTIMA FORMIGA MELO DINIZ⁵
REINALDO NÓBREGA DE ALMEIDA⁶

RESUMO

Objetivo: apresentar uma visão atualizada e ampla da ansiedade em sua manifestação patológica, suas bases neurais e o avanço na sua abordagem terapêutica psicofarmacológica. **Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura usando como fonte de pesquisa artigos indexados pela base de dados Pubmed, Medline e pesquisas em livros específicos que investigaram a ansiedade em seu aspecto patológico. **Resultados:** A literatura revelou que na gênese dos transtornos da ansiedade vários neurotransmissores são implicados, uma vez que eles participam, em maior ou menor grau, da modulação e regulação dos comportamentos defensivos. As evidências obtidas até então permitem constatar o progresso alcançado no tratamento dos transtornos da ansiedade com a utilização dos benzodiazepínicos e, mais recentemente, com o uso de antidepressivos. Novas alternativas para o tratamento dos transtornos da ansiedade envolvem pesquisas relacionadas à descoberta de novos antidepressivos, ao uso de peptídeos neuroativos, como a colecistocinina (CCK), fator de liberação de corticotropina (CRH), neuropeptídeo Y, e antagonistas do receptor glutamatérgico *NMDA*. **Conclusão:** Observa-se o progresso alcançado no tratamento farmacológico dos transtornos da ansiedade com a utilização principalmente dos antidepressivos. Entretanto, um longo caminho ainda haverá que ser trilhado em busca de novas opções terapêuticas para abordagem destes transtornos.

DESCRIPTORIOS

Ansiedade. Psicofarmacologia. Ansiolíticos. Antidepressivos.

SUMMARY

Objective: To present an updated and broad perspective of anxiety concerning its pathological manifestation, neural bases and the progress in its psychopharmacological therapeutic approach. **Method:** It was conducted a literature review whose source of research was papers indexed by the database Pubmed, Medline and researches from specific books that investigated the anxiety in its pathological aspect. **Results:** As regards the genesis of anxiety disorders, several neurotransmitters are involved since they participate, in a greater or lesser degree, in the modulation and regulation of defensive behaviors. The evidence obtained so far allows noting the progress achieved in the treatment of anxiety disorders with the use of benzodiazepines and, more recently, antidepressants. New alternatives for the treatment of the anxiety-related disorders involve researches related to the discovery of new antidepressants, to the use of neuroactive peptides such as cholecystokinin (CCK), corticotropin releasing factor (CRH), neuropeptide Y, and antagonists of glutamatergic *NMDA* receptor. **Conclusion:** Advances can be observed in the pharmacological treatment of anxiety disorders mainly by using antidepressants. However, there is still a long way to be followed in order to find new therapeutic options for these disorders.

DESCRIPTORS

Anxiety. Psychopharmacology. Anti-Anxiety Agents. Antidepressive Agents.

- 1 Doutorando em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Professor do Departamento de Enfermagem de Saúde Pública e Psiquiatria da Universidade Federal da Paraíba.
- 2 Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Professora do Departamento de Fisiologia e Patologia da Universidade Federal da Paraíba. Pesquisadora do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica/Universidade Federal da Paraíba.
- 3 Doutora em Enfermagem. Professora do Departamento de Enfermagem de Saúde Pública e Psiquiatria da Universidade Federal da Paraíba.
- 4 Doutoranda em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Professora do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal da Paraíba.
- 5 Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba; Pesquisadora do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica/Universidade Federal da Paraíba.
- 6 Doutor em Ciências. Professor do Departamento de Fisiologia e Patologia da Universidade Federal da Paraíba; Pesquisador do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica/Universidade Federal da Paraíba.

Ansiedade apresenta-se como uma reação emocional normal a certas situações da vida. Em sua manifestação patológica é um dos sintomas mais freqüentes nos consultórios médicos, sendo ainda subdiagnosticada. Enquanto transtorno mental é identificada mediante critérios diagnósticos bem definidos e responde ao tratamento farmacológico (FEIJO, 1999).

A elucidação das bases neuroquímicas da ansiedade permitiu a ampliação da pesquisa clínica e a evolução da sua terapêutica farmacológica. A partir destas constatações o presente artigo apresenta uma visão atualizada e ampla da ansiedade em sua manifestação patológica, suas bases neurais e o avanço na sua abordagem terapêutica psicofarmacológica.

MATERIAL E MÉTODO

Para a realização deste estudo foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, utilizando como fonte artigos indexados pela base de dados Pubmed, Medline e pesquisas em livros específicos, que investigaram a ansiedade em seu aspecto patológico.

As palavras-chave utilizadas para busca foram “ansiedade”, “transtornos da ansiedade” e “farmacologia para ansiedade” utilizando-se os booleanos específicos destas bases a fim de obter diversos arranjos de busca, maximizando tanto a abrangência quanto a qualidade da pesquisa. Nenhum critério de exclusão foi utilizado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ansiedade: um estado emocional humano

Alguns autores consideram definir ansiedade como algo impossível (BERNIK, 1999). Entretanto, MAY (1980) definiu ansiedade como uma relação existente entre a pessoa, o ambiente ameaçador e os processos neurofisiológicos decorrentes desta relação. Desse modo, a ansiedade implica na ocorrência de uma condição aversiva, algum grau de incerteza ou dúvida e alguma forma de impotência do organismo em uma dada situação.

A ansiedade é considerada normal quando consiste numa resposta adaptativa do organismo, propulsora do desempenho e com componentes psicológicos e fisiológicos. Em contraposição, ela é considerada patológica apenas quando a intensidade

ou freqüência da resposta não corresponde à situação que a desencadeia, ou quando não existe um objeto específico ao qual se direcione. A patologia é definida a partir do momento em que o sofrimento provocado pela ansiedade trazer prejuízo à pessoa em função dos comportamentos de fuga e esquiva de situações importantes da vida acadêmica, social e profissional do indivíduo (ANDRADE, GORENSTEIN, 1998).

Do ponto de vista biológico, a ansiedade é um estado do funcionamento cerebral que está ligada a contextos ambientais, relacionados a eventos reforçadores (ou eliciadores) ou de dicas associadas a esses eventos. Esta percepção é comparada com familiaridades estocadas na memória e ativam sistemas cerebrais associados ao sistema de fuga/luta ou sistema cerebral de defesa. Diferentes vias de neurotransmissão fazem parte dos mecanismos de mediação da ansiedade neste sistema, em especial, os sistemas gabaérgico e serotoninérgico assim como os dopamínicos, neuropeptídicos, entre outros (BERNIK, 1999; GRAEFF, GUIMARÃES, 2000).

Como vivência universal, a ansiedade é um estado emocional humano e como tal é listada entre estes estados, assim como o amor, o ódio, a raiva, a alegria, a vergonha e a culpa (BERNIK, 1999). Ela é composta por fatores emocionais/comportamentais e fisiológicos. No aspecto emocional o indivíduo pode manifestar sensação de medo, sentimento de insegurança, antecipação apreensiva, pensamento catastrófico, aumento do período de vigília ou alerta. Do ponto de vista fisiológico a ansiedade é um estado de funcionamento cerebral em que ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), acarretando sintomas neurovegetativos, tais como insônia, taquicardia, palidez, aumento da perspiração, tensão muscular, tremor, tontura, desordens intestinais, entre outros (MACKENZIE, 1989; ANDRADE, GORENSTEIN, 1998; GIUNTINI, 2006). Estas alterações são sempre adaptativas e visam ao maior grau de sucesso do indivíduo, além de estarem ligadas à herança genética (BERNIK, 1999).

Bases neurais da ansiedade

Nas últimas décadas ocorreu um progresso significativo no conhecimento da estrutura dos sistemas neurais relacionados com os estados de ansiedade. Pesquisas pré-clínicas demonstraram que os estados de ansiedade teriam relação com os mecanismos de defesa dos animais diante de estímulos ameaçadores ou em situações de perigo. Estes comportamentos de

defesa envolvem dois sistemas cerebrais que estariam envolvidos na ansiedade: o Sistema Cerebral de Defesa (SCD) e o Sistema de Inibição Comportamental (SIC) (GRAEFF, HETEM, 2004).

O SCD é constituído por um conjunto de estruturas nervosas, longitudinalmente organizadas, formado pela Amígdala, Hipotálamo Medial (HM) e Matéria Cinzenta Periaquedutal (MCP). A amígdala possui conexões nervosas com o neocórtex, com estruturas límbicas mais profundas e funciona como interface sensorio-emocional entre elas, avaliando e classificando o tipo e grau do estímulo. O resultado é transmitido ao HM e MCP. Esta, então, seleciona e organiza as reações comportamentais e fisiológicas de defesa apropriadas. O HM regula o funcionamento da hipófise que, através da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estimula as glândulas suprarrenais a secretar glicocorticóides, como cortisol, norepinefrina e epinefrina. Como as situações de ameaça geralmente necessitam de atividade vigorosa (luta ou fuga) a ativação do córtex adrenal, bem como do ramo do sistema nervoso autônomo, ao levarem a liberação de glicocorticóides, cujas ações nos tecidos-avulsos são catabólicas, ajudarão a promover a mobilização de fontes de energia do corpo para enfrentamento da situação ameaçadora (GRAEFF, HETEM, 2004; SILVA, 2001).

O SIC tem como principal substrato neural o sistema septohipocampal. A ativação deste sistema por sinais condicionados de punição ou frustração, estímulos ameaçadores ou situações novas provoca inibição de qualquer movimento que o animal esteja realizando, aumento no nível de vigilância, de atenção e preparo para ação vigorosa (GRAEFF, HETEM, 2004). Se o estímulo atual é compatível com o esperado, então o sistema permanece no modo de “checagem” e o controle comportamental não é exercido pelo SIC. Se o estímulo atual não é compatível com o esperado, o SIC opera no modo de “controle” que gera a inibição comportamental, acompanhada do aumento de atenção ao meio e da vigilância em direção aos estímulos potencialmente perigosos (GRAEFF, 1994; SILVA, 2001).

A ansiedade em sua manifestação patológica: os transtornos da ansiedade

Dentre o grupo dos transtornos mentais, as descrições da ansiedade patológica são as mais recentes, tomando maior significância no final do século XIX. As manifestações da ansiedade patológica são agrupadas nos *transtornos da ansiedade*. Os principais

sintomas deste grupo de doença são compartilhados por indivíduos normais com características tanto de baixa como de alta resposta de ansiedade (BERNIK, 1999).

Será configurado um transtorno da ansiedade, o transtorno mental no qual a ansiedade diretamente observada ou expressa é a principal manifestação sintomatológica. Em todas as formas de ansiedade patológica, ou de transtornos da ansiedade, quatro componentes sintomáticos estão presentes: manifestações cognitivas, manifestações somáticas, manifestações comportamentais e manifestações emocionais. As manifestações cognitivas envolvem os pensamentos de apreensão por algum desfecho desfavorável, sensação de tensão, irritabilidade, nervosismo, insegurança, mal-estar indefinido, entre outros. As manifestações somáticas englobam sintomas físicos ou somáticos relacionados à hiperatividade autonômica (boca seca, taquicardia, hiperpnéia, falta de ar, sudorese, náusea, diarreia, disfagia, entre outros), hiperventilação (tontura, pressão no peito, parestesia, entre outros) e tensão muscular (tremores, dores, dispnéia por contração diafragmática, entre outros). As manifestações comportamentais são expressas por meio da insônia, inquietação, comportamentos fóbicos e rituais compulsivos. As manifestações emocionais envolvem vivências subjetivas de desconforto e desprazer (BERNIK, 1999).

De acordo com a DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994) e a CID-10 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1982) os transtornos ansiosos estão classificados em categorias diagnósticas, que são agrupadas em cinco grupos de transtornos: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos fóbicos, e transtorno de estresse pós-traumático.

Envolvimento de sistemas neurotransmissores nos transtornos da ansiedade

Na gênese dos transtornos da ansiedade vários neurotransmissores são implicados, uma vez que eles participam, em maior ou menor grau, da modulação e regulação dos comportamentos defensivos. Entre eles destacam-se as amins biogênicas (noradrenalina, serotonina e dopamina), aminoácidos (Ácido α -Aminobutírico - GABA, glicina), peptídeos (fator de liberação de corticotropina, corticotropina, colecistocinina) e esteróides (corticosterona) (RIBEIRO, BUSNELO, KAPCZINSKI, 1999; GRAEFF, HETEM, 2004).

A noradrenalina é uma monoamina comumente implicada na defesa e na ansiedade. Ela tem sido frequentemente associada com transtornos de ansiedade. A teoria geral do papel da noradrenalina nos transtornos da ansiedade é que os pacientes afetados poderiam ter uma regulação noradrenérgica deficitária, com aumentos ocasionais de atividade. De todos os transtornos de ansiedade, o transtorno de pânico e o de estresse pós-traumático são os que apresentam evidências mais importantes de anormalidade de função noradrenérgica. Estudos em humanos mostraram que, em pacientes com transtornos de pânico, agonistas α -adrenérgicos (como o isoproterenol) e antagonistas α_2 -adrenérgicos (como a ioimbina) podem provocar ataques de pânico freqüentes e severos (RIBEIRO, BUSNELO, KAPCZINSKI, 1999).

A serotonina desempenha um papel complexo e pouco esclarecido na ansiedade, porém considerado fundamental. GRAEFF, HETEM, (2004) esclarecem que este neurotransmissor desempenha atividade tanto estimulatória como inibitória, de modo que várias teorias explicam sua relação, bem como de seus receptores, com drogas ansiolíticas. O papel da serotonina na regulação do comportamento de defesa e consequentemente na ansiedade parece ser duplo: os sinais de perigo estimulariam o sistema de defesa por meio da amígdala e ativariam neurônios serotoninérgicos situados nos núcleos dorsais da rafe que inervam a amígdala e a matéria cinzenta periaquedutal, facilitando a defesa na primeira e inibindo nesta última, tendo, portanto, um sentido adaptativo. Em termos de emoções vivenciadas a serotonina aumenta a ansiedade, atuando na amígdala, enquanto contém o pânico, com atuação na matéria cinzenta periaquedutal. Neste sentido, considerando a complexidade do sistema serotoninérgico, constituído de múltiplas vias e diferentes tipos de receptores, é pouco provável que se possa atribuir à serotonina um papel unitário na ansiedade. Além disso, a ansiedade patológica compreende várias classes de transtornos, cujo substrato neural parece ser específico para cada uma (RIBEIRO, BUSNELO, KAPCZINSKI, 1999).

O GABA por ser um neurotransmissor encontrado em todo o sistema nervoso central exerce uma ação inibitória sobre neurônios serotoninérgicos dos núcleos dorsais da rafe, da matéria cinzenta periaquedutal e do sistema extrapiramidal. Com esta distribuição abrangente estes neurônios inibitórios funcionam como controladores do sistema nervoso, garantindo uma ação moderada do mesmo (GORENSTEIN, POMPÉIA, 1999).

O papel do GABA na ansiedade é sustentado

em razão da eficácia dos benzodiazepínicos na diminuição da ansiedade, sobretudo no Transtorno de Ansiedade Generalizada. A partir do estudo dos mecanismos de ação dos benzodiazepínicos, no final dos anos 1960, foi evidenciada a participação do GABA na ansiedade (SILVA, 2001). Os benzodiazepínicos intensificam as ações do GABA no SNC em nível pós-sináptico, aumentando a afinidade dos receptores GABA_A pelo neurotransmissor. Os efeitos dos benzodiazepínicos são observados quando ocorre a co-expressão das subunidades α , β e γ do receptor GABA_A. Ao se ligar com o seu receptor, o benzodiazepínico aumenta a afinidade do receptor GABA_A pelo neurotransmissor GABA. Assim atuam os agonistas benzodiazepínicos, que são os ansiolíticos e anticonvulsivantes. A modulação pode também funcionar em sentido contrário, reduzindo a afinidade do GABA pelo receptor GABA_A, constituindo um agonismo inverso, que tem efeito ansiogênico e convulsivante. Há também as substâncias que bloqueiam o efeito tanto dos agonistas como agonistas inversos que são denominadas antagonistas, que é o caso do flumazenil (RIBEIRO, BUSNELO, KAPCZINSKI, 1999).

Além do envolvimento de sistemas neurotransmissores em cada grupo de transtorno da ansiedade ocorrem alterações fisiopatológicas específicas. Ao tratar das alterações fisiológicas que ocorrem nos transtornos da ansiedade, SILVA (2001) especifica que estudos demonstraram que pacientes com TAG possuem fragilidade na resposta autonômica, com um maior tempo de recuperação que os controles normais. Estes pacientes também seriam mais sensíveis a desafios com lactato e dióxido de carbono (CO₂), redução de sensibilidade de receptores benzodiazepínicos centrais e possível anormalidade relacionada aos receptores 5HT₁ e 5HT₂ e do sistema da cistocinina, já que a pentagastrina, agonista deste neuropeptídeo, induz ataque de pânico em pacientes com TAG em maior intensidade do que em grupo controle.

Variadas condições que afetam o sistema nervoso autônomo podem provocar ataques de pânico. Desse modo, a gênese biológica do pânico é sustentada por diversificadas teorias. PITTS, MCCLURE, (1960) observaram que pacientes portadores de ataques de pânico apresentavam consumo anormal de oxigênio, hipersensibilidade ao (CO₂) e produção excessiva de lactato durante o exercício. A partir daí, os resultados de testes provocativos com (CO₂) combinados com a observação de que a hiperventilação é manifestação clínica comum no transtorno do pânico levaram à proposição de que haveria hipersensibilidade do sistema

de quimiorreceptores de (CO₂). Outra teoria sustenta que pacientes com transtornos de pânico possuíam um sistema de alarme de sufocação inato desregulado ou hipersensível, que seria ativado espontaneamente ou devido a uma hipersensibilidade ao (CO₂), desencadeando um ataque de pânico (GRAEFF, HETEM, 2004).

As hipóteses etiológicas das fobias apontam para um componente hereditário associado a disfunções em circuitos dopaminérgicos e serotoninérgicos, principalmente para as fobias sociais. Com relação aos transtornos relacionados ao estresse, especialmente o TEPT, estão envolvidos na origem desta patologia aspectos neuroendócrinos relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, evidenciados pela redução dos níveis de cortisol basal e maior regulação de feedback negativo; aspectos relacionados à diminuição da função serotoninérgica, comprometendo o sistema de inibição comportamental; aumento da função dopaminérgica, facilitando a hipervigilância, além de alterações nos sistemas gabaérgico, glutamatérgico e noradrenérgico interferindo na memória emocional relacionada ao evento traumático (GRAEFF, HETEM, 2004).

Vários estudos demonstraram as bases biológicas do TOC. Em um deles anormalidades estruturais e funcionais nos núcleos da base, particularmente caudado e putamen, parecem estar associadas aos sintomas desta patologia (MERCADANTE, 2001). Outro estudo sugere haver hipersensibilidade dos receptores pré-sinápticos tipo 5HT-1D localizados na via serotoninérgica mesoestriatal, talvez responsável pela desinibição do circuito caudato-tálamo-cortical e relacionada aos sintomas obsessivos-compulsivos (GRAEFF, 2001).

O avanço nas descobertas da neurobiologia dos transtornos da ansiedade reforça a premissa que os fatores fisiológicos desempenham papel fundamental no desenvolvimento deste grupo de doenças mentais. No entanto, não se pode desconsiderar a influência de fatores externos, como condição socioeconômica e estrutura familiar, na gênese dos transtornos ansiosos (CARLSON, 1998).

Recursos farmacológicos para tratamento dos transtornos da ansiedade

Os recursos farmacológicos disponíveis para o tratamento dos transtornos da ansiedade são diversificados e incluem as seguintes classes de medicamentos: benzodiazepínicos (como diazepam, clor-

diazepóxido e lorazepam), antidepressivos (tricíclicos: como imipramina e amitriptilina; Inibidores seletivos da recaptção de serotonina: como fluoxetina e sertralina; Inibidores da monoaminoxidase: como fenelzina e moclobemida e outros), barbitúricos (como amobarbital e mefobarbital), carbamatos (como hidroxifenamato e meprobamato), noradrenérgicos (como clonidina e propranolol), antihistamínicos (como hidroxizina e cinarizina) e outros como o ácido glutâmico e a buspirona (ALMEIDA, BARBOSA FILHO, 2006).

Benzodiazepínicos

Entre os vários tipos de fármacos utilizados no tratamento da ansiedade, os benzodiazepínicos (BZDs) estão entre os mais efetivos e foram por muito tempo a primeira opção para o tratamento desta manifestação em sua forma patológica (FEIJÓ, 1999). Em pelo menos três dos principais transtornos da ansiedade em adultos, como: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico e fobia social, os BZDs constituem tratamento efetivo. Contudo, o seu uso a longo prazo para tratamento destes transtornos envolve um balanço adequado entre os riscos e benefícios, haja vista os seus efeitos colaterais, possibilidade de tolerância, abstinência e dependência (SILVA, 2001).

Antidepressivos

No que se refere aos tricíclicos está bem estabelecida a atividade ansiolítica da imipramina, clomipramina, amitriptilina e nefazedona (RICKELS *et al.*, 1993; BALLENGER, 1999). Os IMAOS também parecem ter propriedades ansiolíticas, especialmente a fenelzina no controle do transtorno do pânico e fobia social (DEN BOER, SLAAP, 1998). Os ISRS são considerados eficazes no tratamento de todos os transtornos da ansiedade (BALLENGER, 1999). Recentemente, as pesquisas demonstraram a atividade ansiolítica dos Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina e Noradrenalina - ISRSN (ANDREATINI *et al.*, 2001; RAVINDRAN, STEIN, 2010).

Diversificados estudos demonstram que os agentes que afetam o sistema serotoninérgico, e neste grupo também se incluindo os ISRS, são equipotentes aos benzodiazepínicos ou até mais efetivos no tratamento dos transtornos da ansiedade e estão emergindo como tratamento de primeira escolha (TESAR, ROSENBAUM, 1993; BALLENGER, 1999; SILVA, 2001; RAVINDRAN, STEIN, 2010).

Antihistamínicos

Há vários relatos sobre o emprego de drogas antihistamínicas no tratamento de sintomas ansiosos (ANDREATINI *et al.*, 2001). Antihistamínicos como a hidroxizina e cinarizina parecem ter alguma utilidade no tratamento da ansiedade generalizada, mas que ainda precisa ser melhor esclarecida (GRAEFF, HETEM, 2004). Estudos clínicos mostraram que em quatro semanas de tratamento com hidroxizina, já na primeira semana observou-se melhora dos sintomas em quadros de TAG (FERRERI, HANTOUCHE, 1998).

â-bloqueadores

Outro grupo de fármacos utilizados no tratamento da ansiedade patológica é o dos â-bloqueadores adrenérgicos. Sabe-se, na atualidade, que além da ação periférica eles agem no sistema nervoso central. Os estudos clínicos revelaram, entretanto, que eles não têm ação nos componentes cognitivos da ansiedade, tendo somente nos componentes autonômicos. Por isso, são considerados agentes de segunda ou terceira escolha (ANDREATINI *et al.*, 2001).

Buspirona, ipsapirona e ritanserina

Agentes farmacológicos, como a buspirona, a ipsapirona e a ritanserina, estão sendo recentemente usados no tratamento dos transtornos da ansiedade, especialmente no controle dos TAG (NUTT, 1990; ANDREATINI *et al.*, 2001).

Evidências farmacológicas da terapêutica dos transtornos da ansiedade

Transtorno de Pânico (TP)

No tratamento do TP os antidepressivos tricíclicos, ISRS, ISRSN, IMAO e BZD são comumente empregados. Todos ISRS e a ISRSN venlafaxina se mostraram eficazes na terapêutica deste tipo de transtorno, sendo efetivos no tratamento de longo prazo, constituindo-se, assim, em alternativa de primeira linha (KASPER *et al.*, 2002; SALUM *et al.*, 2009).

MODIGH (1992) realizou estudo duplo-cego demonstrando que dentre os tricíclicos a imipramina e a clomipramina são os mais utilizados e apresentam resultados semelhantes. No entanto, são menos tolerados que os ISRS sendo a segunda linha de escolha

terapêutica (SALUM *et al.*, 2009).

A fenelzina é o IMAO mais utilizado e estudado no TP, embora não disponível no Brasil. Conforme GRAEFF, HETEM (2004), devido maior risco de interações medicamentosas potencialmente graves e da eficácia comparável dos outros antidepressivos, a tendência atual é de utilizá-la cada vez menos.

Dentre os BZD, o alprazolam e o clonazepam são os mais estudados em virtude de sua comprovada capacidade de bloquear ataques de pânico e controlar exacerbação de sintomas em pacientes tratados com antidepressivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1998). Entretanto, algumas diretrizes internacionais sugerem seu uso apenas para casos refratários, já que podem provocar dependência (SALUM *et al.*, 2009).

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Os BZD, buspirona e antidepressivos são medicamentos com demonstrada eficácia no controle dos TAG. No entanto, os BZD são as drogas de escolha no tratamento destes distúrbios, em virtude de seu início rápido de ação e efeito máximo em duas semanas (ANDREATINI *et al.*, 2001; GRAEFF, HETEM, 2004). PECKNOLD (1997) considera a buspirona tão eficaz quanto os BZD. Ela não provoca sintomas de abstinência quando interrompida bruscamente, não apresenta farmacoadição, embora o início do efeito terapêutico ocorra apenas a partir de quatro semanas de administração continuada.

Estudos demonstram que os antidepressivos tricíclicos, como a imipramina e amitriptilina; ISRS, tais como escitalopram e paroxetina; e antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina, como a venlafaxina, são superiores a placebo em estudos controlados de oito semanas no controle dos transtornos da ansiedade generalizada (ANDREATINI *et al.*, 2001; DENYS, *et al.*, 2002; DAVIDSON *et al.*, 2002).

Transtornos Fóbicos

Para os transtornos fóbicos os antidepressivos, BZD, e â-bloqueadores são utilizados em larga escala (TOWNSEND, 2002). O tricíclico imipramina e o IMAO fenelzina foram demonstrados como sendo eficazes na diminuição dos sintomas de agorafobia e fobia social, que também tem seu curso controlado pela utilização de ISRS, especialmente paroxetina, sertralina, fluvoxamina e escitalopram (KASPER *et al.*, 2002). Alprazolam e

clonazepam são os BZD que parecem ser bem sucedidos na redução dos sintomas de agorafobia associada a transtorno de pânico. O α -bloqueador propranolol atenua manifestações físicas de ansiedade de desempenho antecipatória em portadores de fobia social, tendo eficácia relativa (JEFFERSON, 1995; TOWNSEND, 2002; GRAEFF; HETEM, 2004).

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

O antidepressivo clomipramina foi a primeira droga aprovada pelo FDA para tratamento dos TOC e uma das mais estudadas. No entanto, na atualidade os ISRS são o tratamento de primeira escolha para estes transtornos. Estudos controlados realizados por DENYS *et al.*, (2002) e DOUGHERTY *et al.*, (2002) demonstraram a eficácia da fluvoxamina, paroxetina, citalopram, sertralina e fluoxetina no tratamento desta patologia.

Transtornos de Estresse pós-traumático

Os ISRS são amplamente utilizados no TEPT, sendo o grupo medicamentos mais avaliado e utilizado em pacientes civis, tornando-se medicamentos de primeira escolha no tratamento desta doença (BERNIK *et al.*, 2003). Sertralina e fluoxetina mostraram-se efetivos no alívio de sintomas desta doença, especialmente pensamentos invasivos, hiperreatividade e pesadelos (GRAEFF, HETEM, 2004). Diversos estudos abertos e controlados foram realizados envolvendo a paroxetina, fluvoxamina e nefazedona demonstrando a boa resposta e boa tolerabilidade de uso destas drogas (BERNIK *et al.*, 2003).

Os antidepressivos tricíclicos imipramina e amitriptilina são frequentemente utilizados, embora tenham demonstrado efeito modesto. Estudo envolvendo a amitriptilina com 62 pacientes portadores de TEPT mostrou que ao fim de oito semanas de tratamento 45% dos participantes do estudo ainda permaneceram com sintomas residuais (DAVIDSON *et al.*, 1993).

Estudos realizados com veteranos de guerra mostraram a efetividade de estabilizadores do humor, tais como lítio, cambamazepina, ácido valpróico e lamotrigina na melhora de sintomas associados ao TEPT, tais como agitação psicomotora e hipervigilância (FESLER, 1991; BERNIK *et al.*, 2003).

Perspectivas para o tratamento dos transtornos da ansiedade

Há diversos estudos buscando novas alternativas para o tratamento dos transtornos da ansiedade. Entre as drogas que atuam no sistema GABA/Benzodiazepínico/Canal de Cloro as mais investigadas são o abecamil, iomazedil, bretazenil, gabapentina e alpidem. No grupo das drogas serotoninérgicas estão o flesinoxan (agonista receptor 5-HT_{1A}) ketanserina e cinanserina (antagonista 5-HT₂). Entre os antagonistas 5-HT₃ está o ondasetron e entre os neuroesteróides estão a pregnenolona e o allotetrahydrodeoxicorticosterona (ANDREATINI *et al.*, 2001).

Peptídeos neuroativos, como a colecistocinina (CCK), fator de liberação de corticotropina (CRH), neuropeptídeo Y, e antagonistas do receptor glutamatérgico *NMDA* também são investigados e relacionados com os transtornos da ansiedade e seu tratamento. No entanto, estudos pré-clínicos utilizando-se antagonistas de CCK e diversos destes compostos não têm apresentado sucesso. Com relação ao CRH resultados obtidos com antagonistas de receptores deste neuropeptídeo demonstraram que o bloqueio central destes receptores pode apresentar bloqueio ansiolítico (SILVA, 2001). O neuropeptídeo Y apresentou efeito ansiolítico em alguns modelos animais mediado por receptores NPY-1. Os antagonistas de *NMDA* dizocilpina, fenciclidina e ketamina apresentaram efeitos ansiolíticos em animais (ANDREATINI *et al.*, 2001).

CONCLUSÕES

Na gênese dos transtornos da ansiedade vários neurotransmissores são implicados, uma vez que eles participam, em maior ou menor grau, da modulação e regulação dos comportamentos defensivos. As evidências obtidas até então permitem constatar o progresso alcançado no tratamento dos transtornos da ansiedade com a utilização dos antidepressivos, embora um caminho longo, decerto, ainda haverá que ser trilhado em busca de novas opções terapêuticas para abordagem destes transtornos.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE LHSG; GORENSTEIN C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Rev Psiq Clin* 25 (6):285-290, 1998.
2. ANDREATINI R, LACERDA RB, ZORZETTO FILHO D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev Bras Psiquiatr* 23(4): 233-242, 2001
3. CADE NV. O modelo cognitivo comportamental em grupo e seus efeitos sobre as estratégias de enfrentamento, os estados emocionais e a pressão arterial de mulheres hipertensas. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Escola de Enfermagem da USP, 2002.
4. DAVIDSON JRT, KUDLER HS, SAUNDERS WB, ERICKSON L, SMITH RD, STEIN RM et al. Predicting response to amitriptyline in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 150(1): 1024 – 1029, 1993
5. DENYS D, VAN DER WEE N, VAN MEGEN H. Double-blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 5 (supl 1): S131, 2002.
6. DOUGHERTY DD, RAUCH SL, JENIKE MA. Pharmacological treatments for obsessive compulsive disorders. IN: NATHAN PE, GORMAN JM. *A guide to treatment that work.* 2.ed. Oxford University, 387-410. 2002.
7. FEIJÓ M. Benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade: diferenças entre classes. IN: BERNIK MA. *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência.* São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 69-78. 1999.
8. FERRERI M, HANTOUCHE EG. Recente clinics trials of hydroxyzine in generalize anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 98 (suppl 393): 102 – 108, 1998.
9. FESLER FA. Valproate in combate-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 23(3): 642-644, 1991.
9. GIUNTINI PB. Avaliação do estado de ansiedade em pacientes submetidos a cirurgias eletivas sob regime ambulatorial ou sob regime de internação. [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP, 2006. 96p.
10. GORENSTEIN C, POMPÉIA S. Farmacocinética e farmacodinâmica dos benzodiazepínicos. In: BERNIK, M. A. (ed). *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência.* São Paulo: EDUSP, 29-43, 1999.
11. GRAEFF FG. Aspectos neuroquímicos: o papel da serotonina no transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr* 23 (supl. 2): 35-37, 2001.
12. GRAEFF FG, GUIMARÃES FS. *Fundamentos de Psicofarmacologia.* São Paulo: Atheneu, 2000. 240p.
13. GRAEFF FG, HETEM LAB. *Transtornos da Ansiedade.* São Paulo: Atheneu, 2004.434p.
14. JEFFERSON JW. Social phobia: a pharmacologic treatment overview. *J Clin Psychiatry.* 57(suppl. 6): 28-32, 1995.
15. KASPER S, LOFT H, SMITH JR. Escitalopram is efficacious and well-tolerated in treatment of SAD. *Int J Neuropsychopharmacol.* 5 (supl 1): S131, 2002.
16. LIBET B, GLEASON CA. The human locus ceruleus and anxiogenesis. *Brain Res.* 634(1): 178-180; 1994.
17. MACKENZIE JW. Daycase anaesthesia and anxiety. A study of anxiety profiles amongst patients attending a Day Bad Unit. *Anaesth.* Oxford, 44(5): 437-440, 1989.
18. MAY R. *O Significado da ansiedade.* Rio de Janeiro: Zahar,. Cap. 3, p. 66-103: 1980.
19. MERCADANTE MT. Transtorno obsessivo-compulsivo: aspectos neuroimunológicos. *Rev Bras Psiquiatr* 23 (supl. 2): 31-34, 2001.
20. MILGROM P, WEINSTEIN P. *Treating fearfull dental patients. A patient management handbook.* Seattle: Ed. Reston Pub, p. 45-48, 1985.
21. MODIGH K, WESTBWRG P, ERIKSSON E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 12(4):251-261, 1992.
22. NUTT DJ. The pharmacology of human anxiety. *Pharmacol Ther* 47(2): 233-266; 1990.
23. ORLANDI P, NOTO AR. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. *Rev Lat Am de Enf.* 13(supl 1): 896-902. 2005.
24. PECKNOLD JC. A risk-benefit assessment of buspirone in the treatment of anxiety disorders. *Drug Safety.* 16(2): 118-132, 1997.
25. RAVINDRAN LN, STEIN MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry* 71(7): 839-854, 2010.
26. RIBEIRO L, BUSNELLO JV, KAPCZINSKI F. Neurofisiologia dos transtornos da ansiedade. IN: BERNIK MA. *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência.* São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, p. 45-57. 1999.
27. RICKELS K, DAWNING R, SHEIZER E, HASSMAN H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Ach Gen Psychiatric.* 50(11): 884-895, 1993.
28. SALUM GA, BLAYA C, MANFRO GG. Transtorno do pânico. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* 31(2): 86-94, 2009.
29. SILVA FT. Alterações psicológicas e fisiológicas em voluntários saudáveis submetidos à situação ansiogênica do "Vídeo-recorded Stroop color-word test": efeitos do diazepam. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 223p. 2001.
30. TESAR GE, ROSENBAUM JF. Recognition and managment of panic disorder. In: STOLLERMAN GH, LAMONT JT, LEONARD JJ; SIPERSTEIN MD (eds.). *Adv. International Medical.* St. Louis: Mosby Year Book, p. 123-149. 1993.
31. TOWNSEND MC. *Enfermagem Psiquiátrica: conceitos e cuidados.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 232-252, 2002.

CORRESPONDÊNCIA

João Euclides Fernandes Braga
 Universidade Federal da Paraíba – Centro de Ciências da Saúde -
 Campus Universitários I - Cidade Universitária
 58.059.900 João Pessoa – Paraíba – Brasil.

E-mails
 joabraga@ccs.ufpb.br
 joeufebra@gmail.com