

TRATAMENTOS NÃO FARMACOLOGICO ASSOCIADOS AOS TRATAMENTOS FARMACOLOGICOS NO TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Data de aceite: 01/08/2024

Luiz Carlos Gonçalves Filho

Médico
Centro Universitário Alfredo Nasser
Aparecida de Goiânia

Heitor dos Santos Leão

Médico
Centro Universitário Alfredo Nasser
Aparecida de Goiânia

Eder Cardoso Guimarães

Acadêmico de Medicina pelo Centro
Universitário Alfredo Nasser
Aparecida de Goiânia

Alessandro Paulo Bueno Fortuna Filho

Acadêmico de Medicina
Estácio de Sá Angra dos Reis

Taise Marielle Costa Maia

Médica pela Universidade Internacional
Três Fronteiras - CDE

Antônio Alves de Moraes Filho

Acadêmico de medicina
Universidade Brasil- Fernandópolis

Márcia Simonia Demoner

Médica pela Universidad Autónoma son
Sebastián de son Lorenzo –
Paraguai

Maria Luísa Vieira Cuyabano Leite

Médica pela UNIMA | AFYA - Centro
Universitário de Maceió

Kalina Costa Jatobá

Acadêmica de medicina UNIMA | AFYA -
Centro Universitário de Maceió

**Katherine Pinaud Calheiros de
Albuquerque Melo**

Acadêmica de medicina UNIMA | AFYA -
Centro Universitário de Maceió

**Maria Ester Gonçalves Ferreira
Cavalcanti Manso**

Acadêmica de medicina CESMAC -
Maceió

Ana Carolina Maia Araújo

Acadêmica de medicina CESMAC -
Maceió

Emily Angelita Quezada Palacios

Médica pela Universidade Internacional
Três Fronteiras - CDE

Icaro Valentin Faria

Médico formado pela Universidade
Internacional Três Fronteiras - CDE

Nathalia Tischner

Médica pela UPE-CDE

Marlos Vinicius Bosi Rasmussen

Fundación H. A. Barcelo - Facultad de Medicina, Santo Tomé, Corrientes - Argentina

Médico

Débora Adriana Trnovsky

Fundación H. A Barcelo - Facultad de medicina, Santo Tomé, Corrientes - Argentina

Médica

Carina Quintanilha de Moraes

Acadêmica de medicina

UNIFAN

RESUMO: INTRODUÇÃO: Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho (Allen AJ, Leonard H, Swedo SE 1995). Em crianças, o desenvolvimento emocional influi sobre as causas e a maneira como se manifestam os medos e as preocupações tanto normais quanto patológicos. Diferentemente dos adultos, crianças podem não reconhecer seus medos como exagerados ou irracionais, especialmente as menores (Swedo SE, Leonard HL, Allen AJ.1994). **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão da literatura, do tipo narrativa, que objetiva descrever sobre a ansiedade e seus tratamentos, farmacológicos e não farmacológicos, sob o ponto de vista teórico, através de materiais que já foram publicados sobre o tema em questão, mediante análise e interpretação da literatura. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas em português e inglês; publicados no período de 2022 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. **DISCUSSÃO:** A ansiedade e o medo passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversos do que se observa como norma naquela faixa etária e interferem com a qualidade de vida, o conforto emocional ou o desempenho diário do indivíduo. Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem, mais comumente, em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada(Hirshfeld DR ET AL 1999). **CONCLUSÃO:** Vemos que há uma necessidade de conciliação entre o tratamento farmacológico e o não farmacológico, seja ele exercício físico, terapias e outros métodos.

PALAVRAS-CHAVE: Ansiedade; tratamento; exercício.

NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENTS ASSOCIATED WITH PHARMACOLOGICAL TREATMENTS IN ANXIETY DISORDER

ABSTRACT: **INTRODUCTION:** Anxiety is a vague and unpleasant feeling of fear, apprehension, characterized by tension or discomfort derived from the anticipation of danger, of something unknown or strange (Allen AJ, Leonard H, Swedo SE 1995). In children, emotional development influences the causes and the way in which both normal and pathological fears and concerns manifest themselves. Unlike adults, children may not recognize their fears as exaggerated or irrational, especially younger ones (Swedo SE, Leonard HL, Allen AJ.1994). **METHODOLOGY:** This is a literature review, of a narrative type, which aims to describe anxiety and its treatments, pharmacological and non-pharmacological, from a theoretical point of view, through materials that have already been published on the topic in question, through analysis and interpretation of literature. The inclusion criteria were: articles in Portuguese and English; published between 2022 and 2024 and which addressed the themes proposed for this research, review-type studies made available in full. The exclusion criteria were: duplicate articles, available in abstract form, which did not directly address the proposal studied and which did not meet the other inclusion criteria. **DISCUSSION:** Anxiety and fear become recognized as pathological when they are exaggerated, disproportionate in relation to the stimulus, or qualitatively different from what is observed as the norm in that age group and interfere with quality of life, emotional comfort or daily performance of the individual. Such exaggerated reactions to anxiogenic stimuli develop, more commonly, in individuals with an inherited neurobiological predisposition (Hirshfeld DR ET AL 1999). **CONCLUSION:** We see that there is a need for reconciliation between pharmacological and non-pharmacological treatment, be it physical exercise, therapies and other methods. **KEYWORDS:** Anxiety; treatment; exercise.

INTRODUÇÃO

Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho (Allen AJ, Leonard H, Swedo SE 1995).

Em crianças, o desenvolvimento emocional influi sobre as causas e a maneira como se manifestam os medos e as preocupações tanto normais quanto patológicos. Diferentemente dos adultos, crianças podem não reconhecer seus medos como exagerados ou irracionais, especialmente as menores (Swedo SE, Leonard HL, Allen AJ.1994).

A ansiedade e o medo passam a ser reconhecidos como patológicos quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversos do que se observa como norma naquela faixa etária e interferem com a qualidade de vida, o conforto emocional ou o desempenho diário do indivíduo. Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem, mais comumente, em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada(Hirshfeld DR ET AL 1999).

A maneira prática de se diferenciar ansiedade normal de ansiedade patológica é basicamente avaliar se a reação ansiosa é de curta duração, autolimitada e relacionada

ao estímulo do momento ou não. Os transtornos ansiosos são quadros clínicos em que esses sintomas são primários, ou seja, não são derivados de outras condições psiquiátricas (depressões, psicoses, transtornos do desenvolvimento, transtorno hipercinético, etc.).

Sintomas ansiosos (e não os transtornos propriamente) são freqüentes em outros transtornos psiquiátricos. É uma ansiedade que se explica pelos sintomas do transtorno primário (exemplos: a ansiedade do início do surto esquizofrênico; o medo da separação dos pais numa criança com depressão maior) e não constitui um conjunto de sintomas que determina um transtorno ansioso típico (descritos a seguir).

Mas podem ocorrer casos em que vários transtornos estão presentes ao mesmo tempo e não se consegue identificar o que é primário e o que não é, sendo mais correto referir que esse paciente apresenta mais de um diagnóstico coexistente (comorbidade). Estima-se que cerca de metade das crianças com transtornos ansiosos tenham também outro transtorno ansioso (Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien A 1996).

Pelos sistemas classificatórios vigentes, o transtorno de ansiedade de separação foi o único transtorno mantido na seção específica da infância e adolescência (CID-10,⁶ DSM-IV⁷). O transtorno de ansiedade excessiva da infância e o transtorno de evitação da infância (DSM-III-R⁸), passaram a ser referidos nas classificações atuais, respectivamente, como transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e fobia social.

Os transtornos ansiosos são os quadros psiquiátricos mais comuns tanto em crianças quanto em adultos, com uma prevalência estimada durante o período de vida de 9% e 15% respectivamente (Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien A 1996). Nas crianças e adolescentes, os transtornos ansiosos mais freqüentes são o transtorno de ansiedade de separação, com prevalência em torno de 4%,¹³ o transtorno de ansiedade excessiva ou o atual TAG (2,7% a 4,6%) e as fobias específicas (2,4% a 3,3%).^{10,11} A prevalência de fobia social fica em torno de 1%¹⁰ e a do transtorno de pânico (TP) 0,6% (Whitaker A ET AL 1990).

A distribuição entre os sexos é de modo geral equivalente, exceto fobias específicas, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de pânico com predominância do sexo feminino (Pollack MH, ET AL 1996). A causa dos transtornos ansiosos infantis é muitas vezes desconhecida e provavelmente multifatorial, incluindo fatores hereditários e ambientais diversos. Entre os indivíduos com esses transtornos, o peso relativo dos fatores causais pode variar (Sylvester C 2000; March JS 1995).

De uma maneira geral, os transtornos ansiosos na infância e na adolescência apresentam um curso crônico, embora flutuante ou episódico, se não tratados. Na avaliação e no planejamento terapêutico desses transtornos, é fundamental obter uma história detalhada sobre o início dos sintomas, possíveis fatores desencadeantes (ex. crise conjugal, perda por morte ou separação, doença na família e nascimento de irmãos) e o desenvolvimento da criança. Sugere-se, também, levar em conta o temperamento da criança (ex. presença de comportamento inibido), o tipo de apego que ela tem com seus pais (ex. seguro ou não) e o estilo de cuidados paternos destes (ex. presença de

superproteção), além dos fatores implicados na etiologia dessas patologias. Também deve ser avaliada a presença de comorbidade (Bernstein GA, Shaw K 1997).

De modo geral, o tratamento é constituído por uma abordagem multimodal, que inclui orientação aos pais e à criança, terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia dinâmica, uso de psicofármacos e intervenções familiares (Bernstein GA, Shaw K 1997).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, do tipo narrativa, que objetiva descrever sobre a ansiedade e seus tipos de tratamentos sob o ponto de vista teórico, através de materiais que já foram publicados sobre o tema em questão, mediante análise e interpretação da literatura. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas em português e inglês; publicados no período de 2022 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

A revisão foi realizada no período de março de 2024 a agosto de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados Biblioteca Virtual em saúde (BVS), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *National Institutes of Health's Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores: “Ansiedade”, “tratamento”, “exercício”, a fim de encontrar os artigos pertinentes ao assunto abordado. Após os critérios de seleção restaram 4 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: descrever os subtítulos ou pontos que foram mencionados na discussão.

DISCUSSÃO

Ansiedade e exercícios físicos

Nos últimos anos, o avanço tecnológico, assim como as pressões sociais, políticas e econômicas, tem contribuído para o aumento de problemas mentais de ordem emocional. Em situações emocionais, o ser humano pode experimentar basicamente três emoções principais, em resposta a uma situação ameaçadora: raiva dirigida para fora (o equivalente à cólera), raiva dirigida contra si mesmo (depressão) e ansiedade ou medo (McGauch JL, Weinberger NM, Whalen RE1977). Encontrando-se em estado de alerta, o organismo reage com um comportamento de fuga ou de ataque ao agente estressor. Ainda que esta reação seja exacerbada com uma descarga de hormônios mais elevada, poderá ser considerada normal, se logo após esta fase de excitação retornar a seu estado de equilíbrio. No entanto, esta fase pode perdurar, envolvendo outros processos internos até a exaustão; desenvolve-se, então, uma patologia como, por exemplo, os transtornos de ansiedade (Selye H 1974).

Ocorre que a prática regular de exercícios físicos aeróbios pode produzir efeitos antidepressivos e ansiolíticos e proteger o organismo dos efeitos prejudiciais do estresse na saúde física e mental (Salmon P. 2001). Neste sentido, a área de pesquisa envolvendo estudos que relacionam aspectos psicobiológicos com a prática de exercícios físicos tem apresentado resultados promissores em termos de saúde pública, principalmente no âmbito das reações emocionais a situações estressoras de medo que podem desencadear os transtornos de ansiedade. Durante algum tempo, o entendimento da definição e conceito de ansiedade, na área da Educação Física e dos Esportes, esteve muito relacionado aos sintomas, a partir da classificação da ansiedade em ansiedade-traço e ansiedade-estado. A ansiedade-traço estaria relacionada a uma condição relativamente estável de propensão à ansiedade e trata-se de uma predisposição de perceber certas situações como sendo ameaçadoras e a elas responder com níveis variados de ansiedade-estado. Esta última é considerada como um estado emocional transitório e que representa uma resposta à percepção da situação ameaçadora, estando ou não presente o perigo real (Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE 1970).

Atualmente, as discussões apresentam definições e conceitos de ansiedade tanto como um sintoma quanto como uma patologia, que envolve aspectos multifatoriais, de caráter somático ou cognitivo. Normalmente, pode se manifestar em circunstâncias que denotem algum perigo eminente originado por uma situação ameaçadora em específico ou, simplesmente, por alterações em nosso meio ambiente, arroladas no processo de desenvolvimento econômico, social e cultural (Hetem LA, Graeff FG 2004).

No aspecto cognitivo, as reações e/ou sintomas podem ser caracterizadas por sentimentos subjetivos como apreensão, tensão, medo, tremores indefinidos, impaciência, entre outros; no aspecto somático, por alterações fisiológicas nos vários sistemas do organismo, como taquicardia, vômitos, diarreia, cefaléia, insônia e outros. Estes sintomas não são prejudiciais ao organismo, na verdade são benéficos; a função da ansiedade é protegê-lo e não prejudicá-lo. No entanto, podem adquirir contornos patológicos e variar em frequência, duração ou intensidade, de pessoa para pessoa (Del-Ben CM. 2004).

A classificação atual de ansiedade reúne as perturbações experimentadas nas classes dos transtornos de ansiedade, de acordo com critérios bem definidos e estabelecidos pela Associação Psiquiátrica americana na 4ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM-IV), a saber: transtorno do pânico sem agorafobia, transtorno do pânico com agorafobia, agorafobia sem histórico de transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizado, fobia social, fobia específica, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de estresse agudo, transtorno de ansiedade sem outra especificação (SOE), transtorno de ansiedade devido à condição médica geral e transtorno de ansiedade induzido por substância (Figueiredo MS. 2004).

Definir um quadro diagnóstico de ansiedade envolve considerações importantes em relação ao contexto em que ocorre, aos sintomas e sinais, e à história pregressa do indivíduo;

portanto, é tarefa do médico realizar o diagnóstico seguindo os critérios estabelecidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM-IV - *American Psychiatric Association*) (DSM-IV 2004) e não pela aplicação de inventários ou escalas de avaliação que têm por objetivo apenas avaliar propensão à ansiedade, de forma subjetiva.

Estes transtornos atingem a população geral, nas mais variadas categorias socioeconômicas, com maior prevalência nas mulheres (DSM-IV 2004) e, geralmente, em indivíduos acima de 18 anos de idade. Nos Estados Unidos, identificou-se, no período entre 1980 e 1995, uma alta prevalência em indivíduos com idade entre 25 e 74 anos. Fatores genéticos, ambientais e de experiências vividas de caráter sofrido, durante o desenvolvimento da personalidade, parecem estar associados à ansiedade clínica (Hetem LA, Graeff FG. 2024).

Os tratamentos consistem em psicoterapia e/ou farma-coterapia. No primeiro caso alguns pacientes são submetidos à exposição prolongada à situação ou ao objeto temido e, em outros, à terapia cognitiva, que visa modificar a maneira com que o paciente interpreta os sinais corporais. Já nos tratamentos com uso de fármacos, normalmente são utilizados os da classe dos benzodiazepínicos (ansiolíticos, sedativo-hipnóticos, anticonvulsivantes e miorelaxantes), da classe dos antidepressivos tricíclicos e da classe dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina. Tais fármacos têm sido amplamente utilizados com efeitos positivos sem, contudo, evitarem efeitos colaterais (dependência, prejuízos cognitivos, sedação, ganho de massa corporal e outros) (Hetem LA; Scaldo MZ 2004).

Estes tratamentos envolvem um custo elevado em termos de saúde pública, justificando os estudos que buscam novas formas de intervenção no tratamento dos transtornos de ansiedade através da prescrição de exercícios físicos. As realizações destes estudos têm sido muito importantes, porque tentam esclarecer diversos aspectos que ainda são obscuros em relação à prescrição de exercícios físicos em indivíduos com transtornos de ansiedade, como as discussões sobre o tipo de exercício (aeróbio ou anaeróbio) mais indicado, aliado aos fatores intensidade e duração, e também devido à alta prevalência (DSM-IV 1994).

TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS ATUAIS NO TRANSTORO DE ANSIEDADE

Benzodiazepínicos

A ação ansiolítica dos BZD é decorrente de sua ligação com receptores próprios (receptores BZD ou omega) localizados no complexo receptor BZD/receptor GABA_A/canal de cloro, facilitando a ação do GABA e, conseqüentemente, a hiperpolarização celular pelo aumento do influxo de Cl⁻.

Em todos os modelos os benzodiazepínicos têm apresentado um perfil ansiolítico. Entretanto, é preciso lembrar que esses modelos animais foram validados por meio dos efeitos comportamentais dos benzodiazepínicos, isto é, uma das evidências da validade

do modelo é sua capacidade de detectar o efeito dos BZD, o que torna o esse argumento circular (Graeff FG.1999).

Existem inúmeros estudos corroborando a eficácia dos BZD no TAG,⁹ com aproximadamente 35% dos pacientes tratados retornando a níveis normais de ansiedade e outros 40% apresentando melhora moderada (Ballenger JC 1999). O efeito ansiolítico dos BZD pode ser visto nas primeiras seis semanas, sendo esse período de tratamento suficiente para até 50% dos pacientes. Entretanto, uma importante parcela dos pacientes recaem quando a medicação é suspensa após seis semanas, necessitando, assim, de um tratamento em longo prazo. Portanto, uma abordagem lógica seria, após a estabilização da resposta inicial, manter o mais baixo possível a dose do BZD, fazendo uma reavaliação constante da necessidade de manutenção do BZD, e mesmo realizar uma tentativa de retirada após seis semanas de tratamento. A retirada do BZD deve ser gradual (aproximadamente 1/4 da dose em uso no momento a cada 1-2 semanas), sendo a probabilidade de sintomas de abstinência mais intensos com BZD de ação curta e alta potência. Embora existam poucos estudos sobre a eficácia dos BZD no TAG em longo prazo, os dados indicam que parece não ocorrer tolerância ao efeito ansiolítico dos BZD (V 1991).

Os BZD, em comparação com outros ansiolíticos, parecem atuar mais nos sintomas somáticos da ansiedade. Parece haver pouca diferença entre os BZD em relação à eficácia como ansiolíticos, sendo que a escolha geralmente recai sobre o preço e a preferência do paciente. Entretanto, fatores farmacocinéticos podem ser importantes para a escolha do BZD. Por exemplo, BZD de meia-vida longa (p.ex.: diazepam ou clonazepam) são associados a menores sintomas interdoses e menor intensidade de síndrome de abstinência, enquanto os que não sofrem metabolização hepática e não apresentam metabólitos ativos (p.ex.: lorazepam) seriam mais indicados para pacientes com diminuição da função hepática (Janicak PG 1997).

Uma grande preocupação quando do uso de BZD é o seu potencial de levar ao abuso ou à dependência. Apesar de os estudos não terem confirmado a extensão geralmente associada a esse tema, há uma grande resistência de pacientes, clínicos e mesmo pesquisadores quanto ao uso dos BZD devido a essa possibilidade. É interessante notar que, quando se dificultou a prescrição de BZD no estado de Nova York, houve um aumento do emprego de substâncias menos seguras (barbitúricos e meprobamato) e da automedicação em comparação ao restante dos EUA. Entretanto, o risco de abuso e dependência, assim como de sintomas de abstinência, são problemas associados a seu uso clínico, e não devem ser ignorados. De qualquer modo, os BZD permanecem como o grupo de drogas mais utilizado no TAG, provavelmente devido à aceitabilidade e à familiaridade de médicos e pacientes, à boa tolerabilidade e ao rápido início de ação (Uhlenhuth EH ET AL 1999).

Buspirona

A buspirona é a primeira de uma classe de drogas ansiolíticas, as azapironas, sendo o único fármaco dessa classe comercializado no Brasil. Duas hipóteses têm sido propostas como mecanismo de ação, ambas decorrentes de sua ação como agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}: (1) atuação nos receptores pré-sinápticos somatodendríticos (auto-receptores), diminuindo a frequência de disparos do neurônio serotoninérgico pré-sináptico; e atuação como agonista parcial nos receptores pós-sinápticos, competindo com a serotonina por esses receptores e, conseqüentemente, reduzindo sua ação. A eficácia da buspirona em modelos animais tem sido variável, apresentando resultados contraditórios em um mesmo tipo de modelo (p.ex.: testes de conflito ou no labirinto em cruz elevado), sendo os resultados mais consistentes observados com a potencialização da resposta de sobressalto e com a resposta emocional condicionada. A buspirona também apresentou efeito tipo ansiolítico no labirinto em T elevado (Graeff FG, Ferreira Netto C, Zangrossi H 1992).

Estudos de comparação de eficácia têm mostrado que a resposta terapêutica à buspirona é comparável a do alprazolam, lorazepam, oxazepam e clorazepato. Aparentemente, a buspirona não acarreta riscos de abuso, dependência ou abstinência, não interage com o álcool ou outras drogas hipnóticas e não apresenta sedação ou prejuízo psicomotor.^{12,23} Mais ainda, estudo de metanálise sugere que a buspirona seria eficaz em pacientes com TAG com sintomas depressivos (Gammans RE, et al 1992). No entanto, tem como desvantagem um início de ação mais demorado, precisando de cerca de duas semanas de administração para que surjam os primeiros efeitos benéficos.

Como sua meia-vida de excreção varia de duas a oito horas, deve ser administrada três vezes ao dia.¹² Baseado nos primeiros ensaios clínicos com a buspirona, foram recomendadas doses muito baixas que levaram a resultados insatisfatórios. Atualmente, alguns autores avaliam que a dose terapêutica eficaz deve variar entre 30 mg/dia a 60 mg/dia. Apesar desse perfil favorável, o uso clínico da buspirona não conseguiu superar os BZD, havendo uma série de questionamentos sobre sua eficácia ou potência ansiolítica. Mais ainda, parece haver uma menor resposta à buspirona em pacientes com uso prévio de BZD (Janicak PG 1997).

Antidepressivos

Tricíclicos (ADT)

Em modelos animais, os ADT, quando administrados cronicamente, têm apresentado efeito ansiolítico em alguns modelos como o labirinto em T elevado, a bateria de testes de defesa de camundongos e em algumas versões de testes de conflito operante. A ação ansiolítica dos ADT seria decorrente de uma subsensibilização dos receptores 5-HT₂ no córtex frontal após a administração repetid (Graeff FG. 1999).

Vários estudos têm evidenciado um efeito ansiolítico dos ADT, geralmente com eficácia comparável aos BZD, embora seja questionado se realmente ocorre uma redução da ansiedade ou se ocorre apenas uma redução dos sintomas depressivos freqüentemente associados ao TAG. Entretanto, estudos que procuraram controlar (ou avaliar a influência) dos sintomas depressivos ou sedativos no efeito dos ADT no TAG sugerem que haveria mesmo um efeito ansiolítico (Rickels K, et al 1993).

Ao se iniciar o tratamento com ADT, é importante levar em consideração que o início da ação ansiolítica é gradual, apresentando boa eficácia após duas a quatro semanas de tratamento, e que pacientes com TAG são particularmente sensíveis aos efeitos colaterais dos ADT (Brawman-Mintzer O, Lydiard RB 1996)

Cabe ressaltar que a maioria dos estudos adequadamente controlados foi realizada com a imipramina, com doses médias de 75-150 mg (variação: 25-200). Ainda em relação à imipramina, estudo recente encontrou que seu emprego aumenta significativamente a taxa de sucesso da tentativa de retirada gradual de BZD (Rocca P, et al 1997).

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Em estudo controlado com pacientes com TAG, foram avaliados os efeitos da paroxetina, imipramina e da clorodesmetildiazepam. Apesar de uma menor eficácia inicial nas primeiras duas semanas, a paroxetina e a imipramina mostraram-se mais eficazes que a clorodesmetildiazepam após quatro semanas de tratamento, não diferindo entre si, com ambas atuando principalmente nos sintomas psíquicos da ansiedade. Embora não tenha havido um grupo-placebo no estudo, a superioridade da paroxetina e da imipramina sobre a clorodesmetildiazepam após quatro ou oito semanas é uma boa indicação do efeito ansiolítico desses AD. Não houve diferença significativa na taxa de abandono entre os grupos (imipramina 31%, paroxetina 17% e clorodesmetildiazepam 20%). Os efeitos colaterais mais freqüentes com a paroxetina foram náusea e nervosismo (Layton ME, Dager SR 1998).

Segundo Layton & Dager, os ISRS também podem apresentar benefícios no tratamento do TAG, em função da significativa comorbidade com depressão e fobia social. A nefazodona pode tornar-se uma alternativa terapêutica útil no tratamento do TAG, especialmente no caso da coexistência de sintomas depressivos e devido a seu baixo risco de causar disfunção sexual (Layton ME, Dager SR 1998).

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNA)

Recentes estudos controlados que procuraram excluir a influência dos sintomas depressivos na melhora do quadro de TAG evidenciaram o efeito ansiolítico da venlafaxina em comparação ao placebo (Gelenberg AJ et al 2000). A eficácia da venlafaxina seria similar à da bupirona. De um modo geral, a dose diária de 150 mg foi associada a uma melhora em vários critérios, embora uma dose menor (75 mg/ dia) tenha apresentado algum efeito, e a dose de 225 mg/dia tenha mostrado resultados mais consistentes. O

efeito ansiolítico pode ser observado a partir da primeira ou segunda semanas, dependendo do critério empregado. A taxa de resposta é de 42% após duas semanas de tratamento, aumentando para índices acima de 69% entre seis e 28 semanas (placebo: 21% e 42-46%, respectivamente).³⁷ Uma fonte de preocupação que necessita de maiores estudos é a alta taxa de abandono: 33% após oito semanas de tratamento³⁶ e 52% após seis meses, que poderia ser causada pela rápida escalada da dose empregada nesses estudos (Gelenberg AJ et al 2000). Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados foram náuseas, insônia, boca seca, sonolência, vertigem e astenia. Os autores referem que os sintomas seriam de intensidade leve a moderada, diminuindo com a continuidade do tratamento.

Alterações sexuais (anormalidades da ejaculação e anorgasmia) mais freqüentes em homens são outros efeitos colaterais que merecem atenção. Pode-se concluir que a venlafaxina apresenta-se como uma alternativa importante no TAG, embora alguns pontos necessitem de maiores estudos, particularmente a comparação com outros ansiolíticos (Rickels K et al 2000).

b-bloqueadores

Embora geralmente de menor eficácia frente aos fármacos descritos anteriormente, os b-bloqueadores podem ser úteis em pacientes com intensos sintomas somáticos, embora os vários estudos apresentem restrições metodológicas. O efeito ansiolítico parece ser mediado pela ação b-bloqueadora, uma vez que dextroisômeros, que não possuem atividade b-bloqueadora, não apresentam efeito ansiolítico (Tyrer P.1992). Mais ainda, os dados sugerem que seu efeito ansiolítico seria por uma ação periférica, já que b-bloqueadores que não apresentam boa penetração no SNC também são eficazes.⁴⁰ A ação terapêutica dos b-bloqueadores seria por um mecanismo de retroalimentação, inicialmente quebrando (reduzindo) a influência da percepção dos sintomas somáticos periféricos (p.ex.: tremor e taquicardia) nos sintomas cognitivos da ansiedade e, posteriormente, a própria retroalimentação dos sintomas psíquicos pelos sintomas psíquicos. Os pacientes que mais se beneficiariam do emprego dos b-bloqueadores seriam aqueles que apresentassem preocupação excessiva com os sintomas autonômicos, embora estes não precisem ser necessariamente intensos (Tyrer P.1992).

As doses dos b-bloqueadores no TAG são relativamente baixas: propranolol 40 mg, oxprenolol 80 mg e nadolol 40 mg.³⁹ Uma vantagem dos b-bloqueadores em relação aos BZD seria a menor incidência de prejuízos cognitivos. Além do emprego no TAG, os b-bloqueadores também têm sido empregados na ansiedade situacional, particularmente na ansiedade de desempenho em público (Tyrer P.1992).

Anti-histamínicos

Existem vários relatos sobre o emprego de drogas anti-histamínicas no tratamento de sintomas ansiosos. Entre estas, a hidroxizina, um antagonista H_1 , parece ser a droga melhor avaliada. Estudos mais antigos, com vários problemas metodológicos (particularmente quanto ao emprego de um critério diagnóstico padronizado), já sugeriam um efeito ansiolítico da hidroxizina.⁴¹ Mais recentemente, estudo controlado com pacientes com TAG (DSM-III-R) indicou um efeito ansiolítico da hidroxazina, em comparação com o placebo, já na primeira semana de tratamento, mantendo-se durante as quatro semanas de tratamento, não sendo observados sintomas de retirada até uma semana após descontinuidade abrupta.⁴¹ Os sintomas mais sensíveis à hidroxazina são do grupo da ansiedade psíquica (irritabilidade, apreensão, dificuldades de concentração e de contatos sociais). Houve uma boa tolerabilidade, sendo o efeito colateral mais comum a sonolência (28% dos pacientes), que diminui com a manutenção do tratamento (Ferrerri M, Hantouche E-G. 1998)

Antipsicóticos

O uso de baixas doses de antipsicóticos tem sido avaliado em poucos estudos controlados, sendo, entretanto, uma prática encontrada no ambulatório. Os resultados apontam para um efeito ansiolítico, embora os potenciais efeitos adversos, particularmente no tratamento em longo prazo (p.ex.: discinesia tardia), restrinjam seu emprego a determinadas situações (p.ex.: como alternativa para o uso de BZD em pacientes dependentes de outras drogas). Entretanto, esses estudos apresentam limitações metodológicas importantes, sendo que não há avaliação cuidadosa da relação risco/benefício. Em recentes revisões sobre o tratamento do TAG, encontraram-se poucas referências desse uso dos antipsicóticos. No entanto, com a disponibilidade dos novos fármacos com menor risco de sintomas extrapiramidais ou discinesia tardia (p.ex.: olanzapina), talvez essa abordagem receba um novo impulso (El-Khayat R, Baldwin DS 1998).

Fitoterápicos

O kava-kava (*Piper methysticum*) é o único fitoterápico com estudos clínicos controlados que corroboram sua eficácia no tratamento de sintomas ansiosos. Entretanto, como ocorre com a avaliação clínica de vários fitoterápicos, a maioria desses estudos apresenta importantes restrições metodológicas, particularmente em relação a um diagnóstico padronizado.⁴³ Seu efeito ansiolítico poderia ser decorrente de uma ação facilitadora da inibição GABAérgica, inibidora da atividade excitatória glutamatérgica, inibidora da atividade dopaminérgica, redutora da concentração de serotonina ou bloqueadora nos canais de sódio-voltagem dependentes. A dose empregada nos estudos

é em torno de 300 mg três vezes ao dia, apresentando, como principais efeitos colaterais, queixas estomacais, inquietação, tontura, tremor, cefaléia e cansaço. Alguns relatos de caso têm associado o kava ao aparecimento ou agravamento de sintomas extrapiramidais (parkinsonianos) (Pittler MH, Ernst E 2000).

Em relação a outros fitoterápicos disponíveis no comércio, como a *Valeriana officinalis* e a *Passiflora edulis*, não existem relatos clínicos na literatura que justifiquem seu emprego na prática clínica (Andreatini R. 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os transtornos de ansiedade (DSM III) apresentam uma alta prevalência (9,5% a 17,5%), estando associados a uma elevada (5,5% a 12%) demanda potencial estimada (prevalência de casos potencialmente necessitados de assistência). Esses dados, juntamente com a morbidade e os custos associados a essas patologias, indicam que os transtornos de ansiedade constituem um grupo de transtornos de grande importância para a saúde individual e pública. Apesar dos avanços observados no tratamento do TAG nos últimos anos, estima-se que menos de 50% dos pacientes apresentem uma remissão total da sintomatologia, indicando a necessidade de continuidade da pesquisa pré-clínica e clínica nesse campo. Vemos que há uma necessidade de conciliação entre o tratamento farmacológico e o não farmacológico, seja ele exercício físico, terapias e outros métodos.

REFERÊNCIAS

Allen AJ, Leonard H, Swedo SE. Current knowledge of medications for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:976-86.

Andreatini R. Uso de fitoterápicos em psiquiatria. *Rev Bras Psiq* 2000;22(3):104-5.

Swedo SE, Leonard HL, Allen AJ. New developments in childhood affective and anxiety disorders. *Curr Probl Pediatr* 1994;24:12-38.

Hirshfeld DR, Rosenbaum JF, Fredman SJ, Kagan J. The neurobiology of childhood anxiety disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, editors. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 823-38.

Pollack MH, Otto MW, Sabatino S, Majcher D, Worthington JJ, McArdle E, et al. Relationship of childhood anxiety to adult panic disorder: correlates and influence on course. *Am J Psychiatry* 1996;153:376-81.

Whitaker A, Johnson J, Shaffer D, Rapoport JL, Kalikow K, Walsh BT, et al. Uncommon troubles in young people: prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:487-96.

Sylvester C. Separation anxiety disorder and other anxiety disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 2770-81.

March JS. Anxiety disorders in children and adolescents. New York: Guilford Press; 1995

Bernstein GA, Shaw K. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36(10 Suppl):69S-84S.

McGauch JL, Weinberger NM, Whalen RE. Psicobiologia - As bases biológicas do comportamento. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos; 1977. 414 p.

DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. American Psychiatric Press; 1994.

Hetem LA; Scaldo MZ. Farmacoterapia. In: Hetem LA, Graeff FG, organizadores. Transtornos de ansiedade. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 329-47.

Hetem LA, Graeff FG. Transtornos de ansiedade. São Paulo: Atheneu; 2004. 435p.

Figueiredo MS. Classificação. In: Hetem LA, Graeff FG, organizadores. Transtornos de ansiedade. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 29-51.

Hetem LA, Graeff FG. Transtornos de ansiedade. São Paulo: Atheneu; 2004. 435p.

Del-Ben CM. Transtorno de pânico. In: Hetem LAB, Graeff FG, organizadores. Transtornos de ansiedade. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 207-30.

Selye H. Stress without distress. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1974.

Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: A unifying theory. Clinl Psychol Rev. 2001;21(1):33-61.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. The state-trait anxiety inventory. Test manual for form X (self evaluation questionnaire). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1970.

Tyrer P. Anxiolytics not acting at the benzodiazepine receptor: beta blockres. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 1992;16(1):17-26.

Ferreri M, Hantouche E-G. Recent clinical trials of hydroxyzine in generalize anxiety disorder. Acta Psychiatr Scand 1998;98(Suppl 393):102-8.

Ei-Khayat R, Baldwin DS. Antipsychotic drugs for non-psychotic patients: assessment of the benefit/risk ratio in generalized anxiety disorder. J Psychopharmacol 1998;12(4):323-9.

Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava-extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. J Clin Psychopharmacol 2000;20:84-9.

Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rinn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Am J Psychiatry 2000;157(12):1973-9.

Layton ME, Dager SR. Treatment of anxiety disorders. *Ann Drug Therapy* 1998;5:183-209.

Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *AM J Psychiatry* 2000;157:968-74.

Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(23):3082-8.

Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressant for treatment of anxiety disorder: a placebo controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95.

Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Psychopharmacology of anxiety disorders: treatment resistance. *Ann Drug Therapy* 1996;3:31-88.

Graeff FG. Medicamentos ansiolíticos. In: Graeff FG, Guimarães FS. *Fundamentos de psicofarmacologia*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 123-60.

Ballengier JC. Current treatments of the anxiety disorder in adults. *Biol Psychiatry* 1999;46:1579-94.

APA. Task Force on Benzodiazepine Dependence, Toxicity and Abuse, American Psychiatric Association. *Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse*. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1991.

Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr FJ. Principles and practice of psychopharmacotherapy. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.

Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders by an international expert panel, 1992-1997. *Eur Neuropsychopharm* 1999;9(Suppl 6):393-8.

Graeff FG, Ferreira Netto C, Zangrossi H. The elevated T-maze as an experimental model of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;23:237-46.