

Ana Rita da Costa Rijo Pinto

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita da Costa Rijo Pinto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2010161910, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os direitos de autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de Julho de 2014

A estudante

(Ana Rita da Costa Rijo Pinto)

A Tutora,

M^{te} Dulce F. Cotrim

(Professora Doutora Maria Dulce Cotrim)

A estudante,

Ana Rita da Costa Rijo Pinto

(Ana Rita da Costa Rijo Pinto)

AGRADECIMENTOS

No final desta etapa tão importante da minha vida, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que contribuíram para a sua concretização.

O meu primeiro agradecimento é dirigido à Professora Doutora Maria Dulce F. Cotrim, pelo imenso carinho e paciência que sempre me demonstrou, pelas prontas respostas às minhas dúvidas, pelas orientações e pela disposição do seu conhecimento para o avançar deste trabalho.

Agradeço, de igual modo, à Dr.^a Mónica Condinho pela ajuda indispensável, conhecimento académico, disponibilidade, atenção e dedicação com que me explicou o papel do farmacêutico no tratamento da Ansiedade.

Agradeço também a minha mãe, Dina Costa, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Um bem-haja, a todos os meus amigos, em especial à Joana Duarte, que tantas palavras de força e incentivo me deu a cada passo.

Um muito obrigada a todos!

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Lista de Abreviaturas	4
1. Introdução.....	5
2. Ansiedade.....	6
2.1. Fisiopatologia	6
2.2 Classificação psiquiátrica para os distúrbios de ansiedade	7
2.3. Sintomas:.....	10
2.4. Prevalência:.....	11
3. Tratamento Farmacológico.....	12
4. Análise estatística dos ansiolíticos com maior consumo em Portugal	17
5. Plantas Medicinais utilizadas no Tratamento da Ansiedade:	18
6. Papel do farmacêutico:.....	20
7. Perspectivas futuras:	22
8. Conclusão:	23
9. Referências bibliográficas.....	25
ANEXOS	29

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

Resumo

A ansiedade é uma doença mental heterogénea que pode ser incapacitante para o indivíduo e que, como tal, envolve a sociedade no que diz respeito aos custos a ela associados e à interacção que o doente estabelece com a sociedade. Na ansiedade estão envolvidos vários mecanismos neuroquímicos mediados por neurotransmissores dos quais se destacam o GABA e a 5-HT.

As Perturbações de Ansiedade são as Perturbações Psiquiátricas mais prevalentes em Portugal. Enquanto perturbação mental, associada a sintomas específicos, é identificada mediante critérios de diagnóstico bem definidos e responde ao tratamento farmacológico. Nesta patologia, é frequente o uso de fármacos e é neste contexto que, actualmente, o consumo de ansiolíticos se tornou um problema complexo de saúde pública, nomeadamente o consumo de benzodiazepinas e antidepressivos, que são os mais utilizados.

As benzodiazepinas são utilizadas na sintomática a curto prazo, não devendo por isso ser utilizadas por longos períodos de tempo. O alprazolam e o lorazepam são as benzodiazepinas mais consumidas em Portugal. Quanto aos antidepressivos, estes são utilizados no tratamento a longo prazo e a sertralina é a que apresenta um maior consumo no nosso país.

A terapêutica por recurso a plantas medicinais, particularmente o uso de *Valeriana officinalis*, oferece uma alternativa vantajosa, segura e com vantagens, relativamente à terapêutica alopática.

O farmacêutico como especialista do medicamento e agente de saúde pública tem um papel importante na terapêutica da ansiedade devendo promover o uso adequado e racional dos fármacos, assim como monitorizar a sua segurança e efectividade.

Palavras-chave: Ansiedade, Tratamento farmacológico, Benzodiazepinas, Antidepressivos, Fitoterapia.

Abstract

Anxiety is an heterogeneous mental illness that can be disabling for the human being and that, as such, involves society in which concerns not only the costs associated with it but also the interaction the patient develops with society itself. Several neurochemical mechanisms mediated by neurotransmitters, in which GABA and 5-HT stand out, are involved in anxiety.

Anxiety disturbances are the most prevailing psychiatric disorders in Portugal. As a mental disorder, associated to specific symptoms, it is identified by well defined diagnosis criteria and responds to pharmacological treatment. In this pathology the use of drugs is common, and it is in this context that the consumption of anxiety controllers has become a complex public health problem nowadays, namely the consumption of benzodiazepines and antidepressants, which are the most used.

Benzodiazepines are used in the short term symptomatic, and, therefore, shouldn't be used for long periods of time. Alprazolam and lorazepam are the most consumed benzodiazepines in Portugal. As far as the antidepressants are concerned, they are used in long term treatments and sertraline is the one which presents a wider consumption in our country.

Therapy using medicinal plants, specially the use of *Valeriana officinalis*, offers an advantageous, safe alternative, with benefits, when compared to the allopathic therapeutic.

The pharmacist, as a medicine expert and public health agent, has an important role in the anxiety therapeutic, and should not only promote the adequate and rational use of drugs, but also monitor its safety and effectiveness.

Key words: Anxiety, Pharmacological treatment, Benzodiazepines, Antidepressants, Phytotherapy.

Lista de Abreviaturas

- ADT - Antidepressivos Tricíclicos
- AF - Acompanhamento Farmacoterapêutico
- AP - Ataques de Pânico
- BZD - Benzodiazepinas
- CCK - Colecistoquinina
- DGS - Direcção Geral de Saúde
- DSM - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais
- EMA - Agência Europeia do Medicamento
- ESCOP - European Scientific Cooperative on Phytotherapy
- FDA - *Food and Drug Administration*
- FE - Fobia Específica
- FS - Fobia Social
- GABA - Ácido Aminobutírico
- 5-HT - Serotonina
- ICD - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
- IMAO - Inibidor da Monoamino Oxidase
- MAO - Monoamino Oxidase
- MBP - Medicamentos à Base de Plantas
- MNSRM - Medicamento não Sujeito a Receita Médica
- PA - Perturbações de Ansiedade
- PAG - Perturbação de Ansiedade Generalizada
- PAS - Perturbação da Ansiedade de Separação
- POC - Perturbação Obsessiva-Compulsiva
- PP - Perturbações de Pânico
- PSPT - Perturbação do Stress Pós-Traumático
- RCM - Resumo das Características do Medicamento
- SNC - Sistema Nervoso Central
- SNF - Sistema Nacional de Farmacovigilância

I. Introdução

Os profissionais de saúde lidam diariamente com várias situações descritas pelos utentes que envolvem algum tipo de ansiedade.¹

A ansiedade é considerada uma resposta natural a determinados factores ambientais e psicológicos, contudo, quando é desproporcional e exagerada e quando interfere de forma negativa na vida social, académica e profissional do indivíduo, torna-se patológica e desencadeia uma série de sofrimentos e problemas de ordem social. Em alguns casos, a ansiedade acaba por se manifestar de uma forma anormal, e surge com regularidade como um dos sintomas mais frequentes nos consultórios médicos.² Estes casos são tratados pela literatura médica e psicológica como Perturbações de Ansiedade (PA). Decorrente da vida agitada em que o ser humano se encontra presentemente, as Perturbações de Ansiedade tornaram-se as Perturbações Psiquiátricas mais prevalentes em Portugal.³

A ansiedade patológica, é identificada mediante critérios de diagnóstico bem definidos e responde ao tratamento farmacológico.² Para preencher os critérios e receber o diagnóstico de Perturbação de Ansiedade, segundo o Manual de Diagnóstico Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM), é necessário que interfira na qualidade de vida, no conforto emocional ou no desempenho diário do indivíduo, impedindo a realização das suas actividades profissionais, sociais e académicas e/ou quando envolve um grau de sofrimento significativo. Segundo esta fonte, as Perturbações de Ansiedade classificam-se em Perturbações de Pânico (PP), Agorafobia, Perturbação da Ansiedade de Separação (PAS), Fobia Específica (FE), Fobia Social (FS), Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC), Perturbação do Stress Pós-Traumático (PSPT), Perturbação da Ansiedade Generalizada (PAG), Perturbação Aguda de Stress, Perturbação da Ansiedade Secundária a um Estado Físico Geral e Perturbação da Ansiedade Induzida por Substâncias.⁴

Apesar das Perturbações de Ansiedade serem bastante frequentes na prática clínica, apenas 30% dos doentes procuram tratamento, sendo que a maioria recorre a um clínico geral, 3% dos doentes recorrem a psiquiátricas, 2% a psicólogos e apenas 1% recorre ao farmacêutico.^{5,6} Contudo, há que reconhecer que a identificação e o diagnóstico diferencial de tais situações clínicas nem sempre se torna simples.^{7,8}

Perante esta realidade e visto que esta patologia pode tomar proporções inquietantes e comprometedoras na saúde pública, é bastante pertinente analisar o modo como o tratamento é efectuado nestes doentes. O tratamento das Perturbações de Ansiedade engloba o tratamento farmacológico e a psicoterapia.⁹ Contudo nesta monografia irei abordar apenas o tratamento farmacológico, uma vez que é este o tema fulcral.

Posteriormente será feita uma breve apresentação das plantas medicinais mais utilizadas no tratamento desta patologia.

A motivação pela realização desta monografia surgiu do interesse que esta temática me suscita e por considerar que o farmacêutico, enquanto profissional de saúde, pode realizar um acompanhamento ao doente e intervir positivamente na utilização correcta da terapêutica prescrita, sendo assim uma mais-valia para a saúde da população portuguesa.

2. Ansiedade

A ansiedade pode ser descrita como um estado psíquico de apreensão e tensão, um sentimento desagradável de medo e aflição, perturbação da mente e desconforto corporal, derivado da antecipação do perigo ou de algo desconhecido e onde o indivíduo se encontra em posição de expectativa, geralmente convicto da sua impossibilidade de defesa, desconhecendo a intensidade e o momento do acontecimento que está prestes a ocorrer.¹⁰ O desconforto causado pela ansiedade costuma ser descrito pelo senso comum, através de sensações físicas desagradáveis como “frio na barriga”, “aperto no coração”, “nó na garganta” e “mãos suadas”.⁷

Um indivíduo ansioso é, por norma, uma pessoa inquieto, impaciente, que apresenta insegurança e uma preocupação constante, e muitas vezes excessiva. A sensação de ansiedade pode ser tão desconfortável que, para evitá-la, as pessoas deixam de fazer coisas simples, como por exemplo usar o elevador devido ao desconforto que isso lhes causa.^{11,12}

2.1. Fisiopatologia

Na ansiedade estão envolvidos vários mecanismos neuroquímicos que permitem um esclarecimento mais objectivo sobre o desenvolvimento das PA. Perceber estes mecanismos permite a investigação de novos agentes farmacológicos para um tratamento mais selectivo e consequentemente mais eficaz.¹³

Quando estamos preocupados a amígdala e o hipotálamo, as partes do cérebro responsáveis pela sensação de medo e ansiedade, libertam hormonas que aumentam os batimentos cardíacos e a respiração, originando quadros de taquicardia e falta de ar, sintomas característicos da ansiedade. Tanto a amígdala como o hipotálamo regulam as respostas às emoções. Todo este sistema é regulado por neurotransmissores que se relacionam com o humor e a sensação de bem-estar.¹⁴ A serotonina (5-HT) e o ácido gama-aminobutírico (GABA) são os neurotransmissores considerados mais relevantes no desenvolvimento da ansiedade.¹⁴

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

A 5-HT participa em inúmeros processos fisiológicos e patológicos. A sua neurotransmissão está envolvida na regulação do sono, do humor, na vigília e em funções cognitivas como a aprendizagem e a memória. Para além da regulação destes processos, tem demonstrado assumir um papel importante no estudo neuroquímico da ansiedade.¹⁵ Os receptores de 5-HT, 5-HT_{1a} e 5-HT_{1b}, presentes em diversas estruturas cerebrais, possuem um efeito inibitório¹⁶ e são ambos importantes na diminuição da ansiedade. Comprovou-se, também, que a 5-HT exerce um duplo papel na regulação da ansiedade. Este neurotransmissor induz ansiedade quando presente na amígdala e tem um papel ansiolítico quando presente na substância cinzenta periaquedutal dorsal.¹⁷

O GABA é um neurotransmissor inibitório do SNC que resulta do metabolismo do glutamato, participando em processos fisiológicos e psicológicos, nomeadamente nos processos de ansiedade. Está presente em quase todas as regiões do cérebro, embora a sua concentração varie conforme a região. Os receptores GABA_A e GABA_B são dois subtipos de receptores GABA. Os receptores GABA_A apresentam 5 subunidades que determinam as suas propriedades. As subunidades $\alpha 2$ e $\gamma 2$ medeiam os efeitos ansiolíticos das benzodiazepinas. O GABA_B possui um papel importante na ansiedade, dado que, em determinados estudos efectuados em ratos verificou-se que uma deleção do GABA_B provoca ansiedade nos mesmos. O baclofeno constitui um agonista do receptor GABA_B com propriedades ansiolíticas.¹⁸ Os agonistas GABA_A são as benzodiazepinas (BZD), que formam um complexo com os receptores, e os barbitúricos. O papel destes receptores e das BZD tem sido bem documentado em estudos com animais, que revelam que estes fármacos reduzem a ansiedade através da potenciação do receptor GABA_A.¹⁹

Factores como a genética e a redução da qualidade de vida também estão relacionados com o aparecimento da ansiedade, assim como o trauma psicológico.²⁰

2.2. Classificação psiquiátrica para os distúrbios de ansiedade

Têm surgido ao longo das últimas décadas, diversas tentativas de classificação psiquiátrica para os distúrbios de ansiedade. Entre as classificações mais utilizadas está o *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM) elaborado pela Associação Psiquiátrica Americana, que tem vindo a ser constantemente revisto e actualizado. Actualmente encontra-se em vigor a quinta edição deste manual (DSM-V).

O *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) é outro guia bastante usado para a classificação psiquiátrica dos distúrbios da ansiedade. No entanto, as PA nesta monografia seguem a classificação do DSM, não só por ser o mais

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

citado pelos artigos pesquisados como também por ser o mais relevante para os profissionais de saúde.^{21,22} Desta forma, segundo o DSM-IV, as PA são classificadas em:

Perturbações de Pânico:

Caracteriza-se pela ocorrência inesperada de Ataques de Pânico (AP). Estes são descritos como períodos discretos de medo ou desconforto intenso que surgem de modo súbito e que apresentam quatro, ou mais, dos seguintes sintomas: palpitações, dificuldades respiratórias, desconforto ou dor no peito, náuseas, tonturas, suores, tremores, medo de perder o controlo e de morrer. Estes sintomas desenvolvem-se repentinamente atingindo o pico no período de dez minutos. OS AP são recorrentes e podem ocorrer sem motivo aparente ou podem ser determinados ou predispostos por uma situação. A evolução habitual é crónica. Este tipo de perturbação pode surgir ou não associado à Agorafobia.^{4,23}

Agorafobia:

É a ansiedade por estar em locais ou situações nos quais a fuga seja difícil ou embaraçosa (concertos, multidões, lojas e elevadores). É uma perturbação crónica e incapacitante, que não apresenta história de ataques de pânico inesperados.^{4,23}

Perturbação da Ansiedade de Separação:

É essencialmente uma perturbação da infância,²⁵ caracterizada por um sofrimento recorrente e excessivo acerca da separação de casa, dos pais ou dos seus substitutos, que persiste, no mínimo, durante quatro semanas, causando sofrimento intenso e prejuízos significativos na vida da criança.²¹ Existe uma preocupação persistente e excessiva em perder, sobre possíveis perigos, os pais ou seus substitutos, ou medo que uma situação indesejada cause essa separação. Muitas crianças recusam-se a ir para a escola ou para outros locais devido ao medo que isso lhes causa.^{4,23}

Fobia Específica:

Caracteriza-se por ansiedade clinicamente significativa provocada pela exposição a uma situação ou objecto temido. O indivíduo experimenta um medo persistente e excessivo, muitas vezes irracional, quando antecipa um encontro ou quando está na presença de um objecto ou situação específica, evitando-os.

A FE pode ser do tipo animal (aranhas, cobras); natural/ambiental (trovoadas, alturas); sangue/injecções/ferimentos e situacional (aviões).

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

Os medos são muito comuns, particularmente na infância, mas não são diagnosticados como FE, a não ser que exista uma interferência significativa com o funcionamento social e educacional ou que exista um mal-estar associado a esta fobia.^{4,23}

Fobia Social:

A característica essencial é o medo persistente, excessivo e irracional, de situações sociais ou de desempenho nas quais o embaraço ou a humilhação possa ocorrer. A exposição a estas situações provoca quase sempre uma resposta ansiosa imediata. A perturbação pode ter a intensidade atenuada durante a idade adulta, mas frequentemente dura a vida inteira.^{4,23}

Perturbação Obsessivo-compulsivo:

Caracterizada por obsessões recorrentes e/ou compulsões. Obsessões são ideias persistentes, pensamentos, impulsos ou imagens que são experimentados como intrusivos e inapropriados que causam forte mal-estar ou ansiedade. Compulsões são comportamentos repetitivos, como por exemplo lavagens das mãos, ou actos mentais cujo objectivo é evitar ou reduzir a ansiedade associada à obsessão.^{4,23}

Perturbação do Stress Pós-Traumático:

Condição marcada pelo desenvolvimento de sintomas após a exposição a uma situação de vida traumática. Estes sintomas incluem lembranças recorrentes do acontecimento traumático, evitando situações ou actividades que se assemelham ou simbolizam o trauma original. Em consequência é desenvolvido um medo excessivo, que vai impedir o indivíduo de manter a sua vida normal, e um estado de hipervigilância, que pode levar a perturbações no sono. Combates de guerra, assaltos violentos e raptos são alguns exemplos de acontecimentos traumáticos. Os sintomas duram mais de 1 mês após a exposição à situação.^{4,23}

Perturbação da Ansiedade Generalizada:

Caracterizada pela presença de ansiedade pelo menos durante 6 meses e por uma preocupação persistente e excessiva, de difícil controlo para o indivíduo e que lhe causa sofrimento intenso. É geralmente crónica. A PAG apresenta-se actualmente como um importante problema de saúde pública.^{4,23}

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

Perturbação da Ansiedade Secundária a um estado Físico Geral:

Caracterizada por sintomas de ansiedade que estão etiológicamente relacionados com o estado físico geral, através de um mecanismo fisiológico. No quadro clínico predominam sintomas de ansiedade generalizada, AP, ou obsessões/compulsões. Exemplos de estados físicos gerais que podem causar ansiedade incluem situações endócrinas, como hipertireoidismo e hipotireoidismo; cardiovasculares, como arritmias; respiratórias, como DPOC; metabólicas e neurológicas.^{4,23}

Perturbação da Ansiedade Induzida por Substâncias:

Caracterizada por sintomas de ansiedade que surgem como consequência do abuso de drogas, medicamentos ou exposição a tóxicos. A intoxicação com estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC) (cocaína, anfetaminas, cafeína) e abstinência de depressores do SNC (álcool, barbitúricos) podem precipitar sintomas de ansiedade. No quadro clínico predomina a ansiedade, AP e obsessões ou compulsões que se desenvolvem durante um mês. O uso de medicamentos está relacionado com esta perturbação.^{4,23}

2.3. Sintomas

As reacções ansiosas constituem situações psicológicas relativamente comuns. O doente sente-se subitamente irritado, com mal-estar acentuado, apreensivo, preocupado e com sensação de falta de ar.^{7,12} Os distúrbios de sono também surgem, muitas vezes, associados a ansiedade. Para além destes, as PA vêm acompanhados de vários outros sintomas físicos como aceleração da respiração, aumento da pressão arterial, palpitações, urgência urinária, tremores, suores, diarreia, tensão muscular, rubor, confusão, mãos frias e húmidas, voz trémula, fraqueza muscular nos membros inferiores, palidez, cefaleias, dor ou desconforto torácico, náuseas, sudação e desmaio. A frequência cardíaca e a pressão arterial são as medidas mais usadas para medir o grau de ansiedade.

Todas as PA têm como manifestação principal um alto nível de ansiedade. Os sintomas, físicos e psicológicos, apresentados anteriormente são os sintomas gerais que caracterizam essa ansiedade. No entanto cada perturbação apresenta os seus sintomas característicos o que facilita, de certo modo, o diagnóstico. Assim, no caso dos AP podem existir também sensações de irrealidade ou despersonalização (sentir-se desligado de si próprio), medo de perder o controlo ou de enlouquecer, parestesias (dormências ou formigueiros) e sensação de frio ou de calor. Em relação à FS, corar pode ser o sintoma mais típico desta perturbação. A dificuldade em adormecer ou em permanecer a dormir, a hipervigilância, irritabilidade ou acesso de cólera e a dificuldade de concentração são os

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

sintomas mais característicos da PSPT. Na PAS estão presentes sintomas de desespero e de falta de esperança. Na PAG sintomas como agitação, fadiga fácil, dificuldades de concentração, irritabilidade, tensão muscular, sono perturbado e aumento da frequência urinária são os mais característicos desta Perturbação.¹²

Muitos dos sintomas apresentados anteriormente são comuns a outros quadros clínicos o que torna, por vezes, extremamente difícil estabelecer diagnósticos de PA.⁴

2.4. Prevalência

As PA são as Perturbações Psiquiátricas mais prevalentes em Portugal. Em 2013 a prevalência destas perturbações foi de 16,5%, seguidas pelas perturbações Depressivas com 7,9%.³

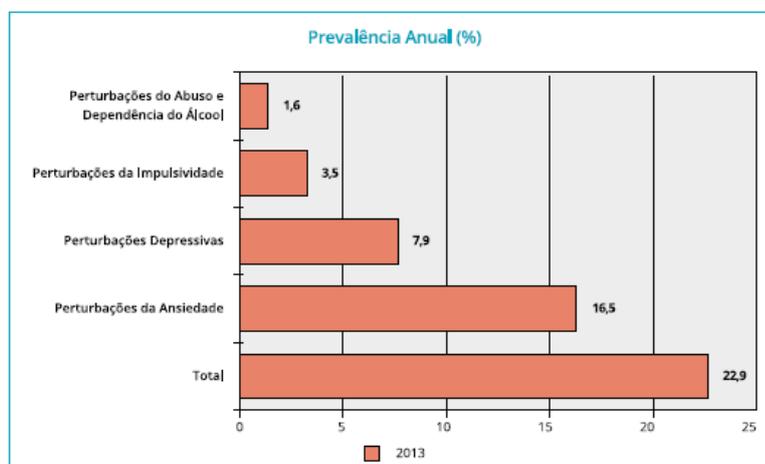


Fig. 1. Prevalência anual das Perturbações Psiquiátricas

Na classificação das PA, verificou-se que a prevalência das PP e PAG em 2013 foi de 0,9% e 2,1% respectivamente. A Agorafobia apresentou uma prevalência de 0,7% e a PSPT uma prevalência de 2,3%. A prevalência da PAS durante o ano de 2013 foi de 1,2% e a de FS de 3,1%. A POC e a FE foram as PA que apresentaram uma maior prevalência, 4,4% e 8,6% respectivamente.³

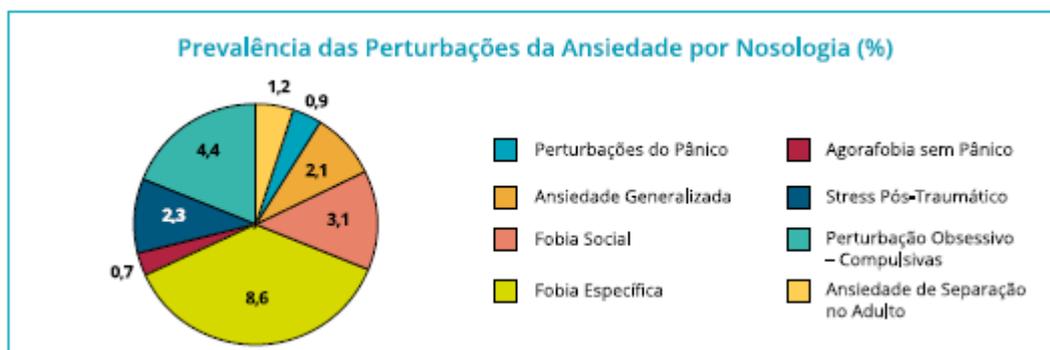


Fig.2. Prevalência das Perturbações de Ansiedade por Nosologia em Portugal (2013)

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

Num estudo a nível internacional, Portugal aparece em segundo lugar relativamente à prevalência das PA, só sendo superado pelos EUA que apresentaram durante o ano de 2013 uma prevalência de 18,2%. Em terceiro lugar encontra-se a França com 12%, sendo a Itália o país que apresentou uma menor prevalência destas perturbações.³

As mulheres apresentam uma probabilidade duas vezes maior de desenvolverem PA do que os homens, com excepção da POC, que afecta de igual modo homens e mulheres. Estas perturbações podem aparecer em qualquer idade, sendo que na infância, as PA mais comuns são as fobias, como o medo do escuro, a PAS e a POC.

As PA podem existir isoladamente, mas é mais comum ocorrerem com outras PA ou com Perturbações Depressivas.²⁴

3. Tratamento Farmacológico

O tratamento das PA engloba o tratamento farmacológico e a psicoterapia. A psicoterapia engloba intervenções psicológicas e auto-ajuda. O tratamento farmacológico deve ser considerado quando há presença de sintomas graves que interfiram na qualidade de vida, no conforto emocional ou no desempenho diário do indivíduo, impedindo a realização das suas actividades profissionais, sociais e académicas e/ou quando envolve um grau de sofrimento significativo.^{25,26}

Os fármacos ansiolíticos, onde as benzodiazepinas assumem um papel preponderante, são os mais estudados para o tratamento das PA.²⁶ Deste Grupo Farmacoterapêutico fazem parte, para além destas, os barbitúricos, os análogos da BZD, como o zolpidem e o zopiclone, o meprobamato, a buspirona, os bloqueadores dos receptores adrenérgicos beta como o propranolol, alguns antidepressivos e alguns anti-histamínicos, no entanto nesta monografia irei dar especial atenção às BZD por serem o grupo de fármacos mais usados no tratamento da ansiedade e por ser bastante comum a sua prescrição.²⁷

Depois dos brometos, dos barbitúricos e dos derivados do “glicol” (meprobamato), os investigadores e os clínicos acabaram por se fixar nos derivados benzodiazepínicos. As BZD são fármacos muito lipossolúveis, o que é importante para a duração do efeito e redistribuição do fármaco no SNC, são bem absorvidas por via oral e apresentam diferenças químicas que as dividem em BZD de curta duração de acção, acção intermédia e acção longa. Ligam-se especificamente aos receptores GABA_A, potenciando a inibição sináptica produzida pelo GABA ao nível do SNC, aumentam os níveis de GABA na junção neuronal e inibem a sua recaptação. Estes fármacos trazem alívio dos sintomas num curto período de tempo. Contudo, podem apresentar determinadas reacções adversas como sedação,

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

sonolência, amnésia, ataxia, incoordenação motora, alteração da capacidade de atenção e podem desencadear dependência, tanto física como psíquica.^{27,28,29} O risco de dependência das BZD aumenta com a dose e com a duração do tratamento. Sendo assim o seu uso é recomendado apenas por curtos períodos de tempo.³⁰ Por este motivo a Agência Europeia do Medicamento (EMA) limitou a utilização de BZD ao tratamento da ansiedade apenas em situações de perturbação grave e incapacitante e em pessoas sujeitas a desgaste intenso. A EMA entende que a duração do tratamento com estes fármacos deve ser curta devido ao risco elevado de dependência e habituação e de consequências funcionais psicomotoras. A Food and Drug Administration (FDA) tomou uma posição semelhante. Estes fármacos são utilizados no tratamento a curto prazo, para aliviar sintomas ou estados ansiosos. O alprazolam, bromazepam, cetazolam, clobazam, clorazepato dipotássico, clorodiazepóxido, cloxazolam, diazepam, halazepam, lorazepam, mexazolam, oxazepam e prazepam são as BZD com indicação no tratamento a curto prazo da ansiedade³¹ (Anexo II).

Entre as várias benzodiazepinas existem diferenças, em termos de potência, início e duração de acção, que estão relacionadas com o tempo de semi-vida, presença de metabolitos activos, e que estão na origem das diferentes acções farmacológicas das BZD. Para além da sua actividade ansiolítica, que varia consoante a estrutura química, as BZD também apresentam acção miorelaxante, anticonvulsivante, antiepiléptica, hipnótica e anestésica, contudo, as BZD com acção ansiolítica são as de curta e intermédia duração de acção.²⁹ Estes fármacos são também designados por calmantes, pois actuam especificamente sobre a ansiedade e a tensão emocional.²⁷

Segundo as normas elaboradas pela Direcção Geral de Saúde, as benzodiazepinas e os seus análogos têm indicação no tratamento da ansiedade e da insónia quando os sintomas assumem carácter patológico, não devendo ser utilizadas por rotina, no tratamento sintomático da ansiedade ou insónias ligeiras a moderadas (Nível de evidência A, Grau de recomendação I). No tratamento da ansiedade não deve ser utilizada mais do que uma benzodiazepina ansiolítica (Nível de evidência C, Grau de recomendação I). A terapêutica com benzodiazepinas ou fármacos análogos deverá ser limitada no tempo, com uma duração máxima de 8 a 12 semanas, incluindo um período de descontinuação. Em certas situações pode prolongar-se o período máximo de utilização, no entanto, tal não deve ocorrer sem reavaliação em consulta especializada (Nível de evidência C, Grau de recomendação I).³¹

O tratamento com BZD ou fármacos análogos deve ser iniciado com a dose mínima eficaz e a dose máxima não deverá ser ultrapassada, de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM). Ultrapassado o período recomendado de tratamento, o doente deverá ser reavaliado periodicamente com vista a determinar a

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

necessidade da manutenção do tratamento (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I). Logo que seja evidente a remissão da sintomatologia clínica deverá ser iniciada a descontinuação das BZD ou fármacos análogos. Com o objectivo de prevenir o síndrome de privação, estes fármacos deverão ser descontinuadas de forma lenta e progressiva e nunca subitamente (Nível de evidência C, Grau de recomendação I).³¹

O síndrome de abstinência a estes fármacos poderá surgir em qualquer altura, até cerca de 3 semanas após a interrupção de uma BZD de semi-vida longa e em poucas horas para as de semi-vida curta. Perda de apetite, irritabilidade, confusão e cefaleias, tremor e sudação são alguns dos sintomas característicos deste síndrome. O problema da dependência é essencialmente tratar as PA de forma incompleta e inadequada. As BZD agem de forma rápida e eficiente, no entanto, não diminuem o aparecimento de sintomas ansiosos, não ajudam no aspecto psicológico e o organismo acaba por se acostumar e necessitar de doses progressivamente maiores para obter o mesmo efeito. Estes fármacos podem estabelecer interacções com outros fármacos nomeadamente com os depressores do SNC e com o álcool, potenciando os seus efeitos. O Flumazenil é o fármaco que antagoniza os efeitos das BZD e em caso de sobredosagem é administrado por via intravenosa neutralizando em cerca de 1-2 minutos os seus efeitos.^{27,28,29}

Alguns antidepressivos também são usados no tratamento da ansiedade, principalmente quando esta tem origem depressiva. Dentro deste grupo, destacam-se os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina), os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) (moclobemida), os Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) (venlafaxina) e os Antidepressivos Tricíclicos (ADT) (clomipramina, imipramina).²⁸

Os antidepressivos, embora por mecanismos de acção diferentes, levam ao aumento da noradrenalina, da serotonina e em menor escala da dopamina nas sinapses neuronais do SNC. Estes fármacos podem tratar com eficiência sintomas ansiosos, sendo por isso utilizados no tratamento da ansiedade a longo prazo. Podem também inibir ataques de pânico, diminuir a reacção física e psicológica da FS em situações de exposição social, ou diminuir a intensidade e frequência dos sintomas obsessivos e compulsivos. No entanto, estes fármacos apresentam algumas reacções adversas tais como sedação, confusão mental, xerostomia, obstipação, náuseas e vómitos. Rash cutâneo, urticária e fotossensibilidade também podem acontecer, assim como ansiedade, cefaleias, insónia, tonturas e sonolência.²⁷ Os antidepressivos têm eficácia comprovada no tratamento da ansiedade, contudo os efeitos terapêuticos começam a surgir apenas algumas semanas após o início da sua utilização. Os

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

ISRS, os mais utilizados, são fármacos efectivos e seguros para o tratamento agudo da ansiedade.³¹

Posto isto, é necessária uma correcta avaliação por parte do médico para ser prescrito, dos inúmeros fármacos existentes, aquele que melhor se adequa a cada situação.

Sendo as crises ansiosas manifestações de elevada incidência e prevalência, muitas têm sido as tentativas terapêuticas, sobretudo de domínio farmacológico para as conseguir debelar. Seguidamente serão apresentados os fármacos mais utilizados no tratamento de algumas PA em concreto.

Perturbação da ansiedade generalizada:

As BZD constituem um grupo de fármacos usualmente prescritos para a PAG e outras PA. A eficácia das BZD está demonstrada em tratamentos de curta duração pois apresentam um início de acção rápido, sendo o alprazolam aprovado pela FDA na terapêutica da PAG.³² As BZD são utilizadas no tratamento de crises, durante 2 a 4 semanas. Estes fármacos demonstram ineficácia em tratamentos prolongados e na co-morbilidade associada à depressão.³³ A buspirona pode constituir uma alternativa às BZD, sendo este fármaco um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1a}, diminuindo a ansiedade. A inexistência dos efeitos adversos típicos das BZD e a ausência do síndrome de privação são vantagens em relação às BZD. Contudo, ao contrário destas, não tem uma acção rápida, sendo necessário 2 a 4 semanas de toma para produzir um efeito terapêutico semelhante.³⁴ São inúmeras as *guidelines* que recomendam ISRS e ISRSN como tratamento de primeira linha. O escitalopram e paroxetina foram aprovados pela FDA para o tratamento da PAG.³⁵

Perturbações de Pânico:

O primeiro fármaco a ser utilizado neste tipo de perturbação foi a imipramina, seguindo-se a cloropramina, ambos ADT.³⁶ Estes fármacos diminuem a frequência dos AP e a severidade da ansiedade.

No que respeita às BZD, o alprazolam é o mais estudado para os AP. Este juntamente com o clonazepam, o diazepam e lorazepam foram aprovados pela FDA para o tratamento do AP.³⁷ Porém, a longo prazo demonstraram ser menos satisfatórios.

Nestas perturbações os ISRS são os fármacos de primeira linha, não havendo grandes diferenças na sua eficácia. Na generalidade, os ISRS diminuem a frequência e a severidade dos AP. As *guidelines* existentes recomendam esta medicação por um período não inferior a 1 ano de forma a evitar uma recaída e otimizar o tratamento. No caso do doente não obter resposta farmacológica com os ISRS, a opção terapêutica são os ISRSN como a venlafaxina.³⁸

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

Perturbação do Stress Pós-Traumático:

Os ADT e os IMAO embora tenham a sua eficácia comprovada, são pouco prescritos devido aos seus efeitos secundários e à sua baixa tolerabilidade.³⁶ Os ISRS, nomeadamente a paroxetina e a sertralina, encontram-se aprovados pela FDA para PSPT. Várias *guidelines* sugerem o uso de um ISRS e/ou ISRSN como tratamento de primeira linha. Para este tipo de fármacos o seu efeito terapêutico começa a surgir após 8 a 12 semanas de toma consecutiva, mantendo-se a terapêutica por um período não inferior a 1 ano.³⁷

Fobia Social:

Os IMAO demonstraram uma eficácia elevada na terapêutica desta perturbação. A fenilzina sendo um inibidor irreversível da MAO demonstrou ser eficaz, contudo, a sua prescrição é limitada. Como opção terapêutica mais razoável tem-se a moclobemida, com melhor tolerabilidade e menos efeitos adversos.³⁹

Os ISRS também têm eficácia na FS, apresentando efeitos adversos toleráveis. Tanto a paroxetina como a sertralina foram aprovados pela FDA para a FS.⁴⁰ A venlafaxina é o ISRSN melhor estudado para a FS e apresenta uma elevada eficácia. Esta opção terapêutica é considerada uma alternativa razoável aos ISRS, aprovada pela FDA. O tratamento deve ser instituído pelo menos durante 1 ano.

O clonazepam (BZD) constitui um fármaco eficaz no tratamento de pacientes com FS, mas não é considerado um tratamento de primeira linha.³

Perturbação obsessiva-Compulsiva:

Os ISRS são o único grupo de fármacos com eficácia comprovada em pesquisas clínicas no tratamento da POC, sendo a clomipramina o primeiro fármaco a ter a sua eficácia demonstrada no tratamento desta patologia. Posteriormente a sertralina, fluvoxamina e fluoxetina também demonstraram eficácia.

Neste tipo de perturbações considera-se que os antidepressivos são a intervenção farmacológica que deve ser utilizada no tratamento a longo prazo. Ou seja, provavelmente indivíduos que agora estão em tratamento com benzodiazepinas deveriam estar sujeitos a tratamento com antidepressivos.⁴¹

A melhor estratégia para o tratamento da ansiedade consiste em otimizar a prevenção, diagnóstico e tratamento das PA. Para tal, é imperativo uma sinergia entre farmacoterapia e psicoterapia.²

4. Análise estatística dos ansiolíticos com maior consumo em Portugal

Portugal figura, desde há muito, entre os países da Europa com maior consumo de ansiolíticos.³ Entre 2000 e 2012 houve um aumento de 6% no consumo destes fármacos. Em relação aos antidepressivos verificou-se uma taxa de crescimento muito elevada (240%) durante este período.

A nível Europeu, países como a Dinamarca, Noruega e Itália apresentam um consumo de ansiolíticos muito inferior ao verificado em Portugal. No que aos antidepressivos diz respeito, Portugal apresenta um consumo similar à Dinamarca mas superior à Itália e Noruega (Anexo I).

Quanto às BZD, o alprazolam foi a substância activa que apresentou um maior nível de consumo e continua com uma tendência crescente. O lorazepam também apresentou níveis elevados de utilização e igualmente com tendência de crescimento. Estas duas BZD, pela sua potência ansiolítica e duração de acção, estão entre as de maior risco de indução de tolerância e dependência. Os valores elevados e o aumento continuado do consumo, essencialmente de BZD, pode significar que a duração dos tratamentos é superior à indicada e que estas estão a ser utilizados em indicações terapêuticas para as quais não estão aconselhados.

No que respeita aos antidepressivos no ano 2000 a substância com maior consumo foi a fluoxetina. No entanto, entre 2000 e 2012, verificou-se um aumento acentuado da utilização da sertralina e do escitalopram. A comparticipação dos medicamentos genéricos da sertralina potenciou uma maior utilização desta substância, o que reflecte uma maior acessibilidade ao medicamento. Actualmente, esta substância é a líder de mercado neste subgrupo terapêutico. A paroxetina e a venlafaxina também apresentaram um peso elevado no crescimento, embora o impacto tenha sido inferior ao da sertralina e do escitalopram.⁴¹

Ao contrário da média da EU, em Portugal a maioria das pessoas toma mais antidepressivos por perturbações depressivas do que por perturbações ansiosas, quando as boas práticas recomendam que, a ser necessário prescrição medicamentosa, estes fármacos sejam utilizados em ambas as patologias.³

Num estudo que realizei durante o meu estágio na Farmácia Rocha, entre Janeiro e Maio de 2014, pude constatar que as BZD mais vendidas foram o Xanax® (alprazolam), juntamente com o seu genérico da Mylan, e o Lorenin® (Lorazepam) juntamente com o seu genérico da Generis, o que vai de encontro ao que foi referido anteriormente. O Lexotan® (Bromazepam), Lendormim® (Brotizolam), Victan®, o Sedoxil® (mexazolam) e o Sereanal® (Oxazepam) também apresentaram um consumo significativo. De entre os Medicamentos à

Base de Plantas (MBP), o Valdispert® 45 mg foi o mais consumido, contudo com um consumo bastante inferior aos anteriores.

5. Plantas Medicinais utilizadas no Tratamento da Ansiedade

As alterações no SNC manifestam-se muitas vezes por estados de ansiedade, depressão e insónia, que condicionam, por vezes de forma grave, a vida da pessoa afectada.

A maioria dos MBP apresenta-se no mercado sob a forma de medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM). Os MBP não só são seguros, como revelam um menor número de efeitos secundários em comparação a fármacos convencionais da medicina alopática (como os ansiolíticos e antidepressivos).⁴² Um exemplo relevante é o caso do extracto de *Valeriana officinalis*, que contém compostos com uma série de propriedades relevantes na ansiedade, relaxamento muscular, e promoção do sono. São estes compostos, flavonóides com afinidade para os receptores das benzodiazepinas, compostos terpénicos que inibem a degradação do GABA e causam relaxamento muscular, e os linhanos que inibem a ligação da serotonina.⁴²

No tratamento da ansiedade, existem uma série de plantas medicinais cujos estudos efectuados revelam potencial actividade nesta área. As plantas utilizadas na terapêutica da ansiedade apresentam características antidepressivas, ansiolíticas e hipnóticas. A Valeriana (*Valeriana officinalis*), a Passiflora (*Passiflora incarnata*), o Lúpulo (*Humulus lupulus*), a Erva-Cidreira (*Melissa officinalis*), a Tilia (*Tilia x Vulgaris*) a Camomila (*Matricaria recutita*), o Pirliteiro (*Crataegus laevigata*) e o Hipericão (*Hypericum perforatum*), são algumas das plantas medicinais consideradas efectivas no tratamento da ansiedade e cujo efeito é sustentado por estudos clínicos.^{43,44}

Valeriana (*Valeriana officinalis*):

A raiz da Valeriana, que é rica em óleo essencial, sesquiterpenos não voláteis, ácido valerénico, valepotriatos e flavonóides, tem sido usada como sedativo, em casos de nervosismo e em estados de ansiedade, como relaxante muscular e na insónia. A valeriana permite reduzir o nervosismo e a agitação derivada do stress, melhorando o humor e a concentração.^{43,44}

Segundo um estudo, realizado em indivíduos submetidos a uma situação de stress social, conclui-se que a valeriana reduz as sensações de ansiedade sem provocar sedação.⁴⁴

O seu efeito é benéfico a longo termo, sendo mais efectivo do que numa resposta a curto prazo. Mais recentemente foi reconhecido que o seu efeito é potencializado com a toma concomitante de lúpulo e/ou erva cidreira. A sua acção sedativa terá origem na

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

mediação de neurotransmissores, principalmente o GABA.^{43,44} O extracto de valeriana induz a libertação deste neurotransmissor e impede a sua recaptção, aumentando o seu tempo na fenda sináptica. A libertação de GABA é dependente da dose e os extractos de valeriana têm efeitos sobre os receptores GABA_A.

A posologia recomendada é de 300-600 mg de extracto, 1 até 3 vezes ao dia. Geralmente, a duração do tratamento não deve exceder os dois meses seguidos.⁴³

A valeriana pode interferir com o álcool, barbitúricos e BZD (potencializando o seu efeito depressor), bem como com a cafeína (anulando o efeito estimulante desta) e outras plantas medicinais (*Ginkgo biloba* e Hipericão).⁴⁵

Valdispert® (45 mg, 125mg, 450 mg), Livetan® e Xonkor® (450 mg) são alguns MBP disponíveis no mercado contendo extracto de valeriana. Esta planta também se encontra em inúmeros suplementos alimentares.^{43,44}

Passiflora (*Passiflora incarnata*):

As partes aéreas da passiflora contêm flavonóides e alcalóides. Os flavonóides estão na origem da actividade benéfica sobre os problemas de ansiedade, nervosismo, irritabilidade e insónia.

Num estudo comparativo entre a passiflora e o oxazepam verificou-se que o tempo de resposta inicial foi mais rápido no grupo de doentes que tomou o oxazepam. Contudo ao fim de 4 semanas ambos os tratamentos demonstraram uma eficácia equivalente. Assim, pode-se concluir que a utilização da passiflora a longo termo é mais vantajosa que a terapêutica alopática.

Um dos seus possíveis mecanismos de acção será ao nível da libertação do GABA, aumentando-o, e sendo um agonista parcial dos seus receptores (Sarris et al, 2011). A posologia recomendada pela ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) é de 0,5g a 2g de pó da planta, ou 2,5g em infusão, repartidas por 2 a 4 vezes ao dia. No que consta a interações, a passiflora é bem tolerada, não apresentando nenhuma advertência demais a considerar. Pode provocar um efeito aditivo na medicação com propriedades hipnóticas e ansiolíticas e reduzir os efeitos de fármacos estimulantes.⁴³

O extracto de passiflora é comercializado sob diversos produtos: Neurocardol® (sedativo e indutor fisiológico do sono), stresscalm® (stress, ansiedade, nervosismo, dificuldade de concentração e dificuldade em adormecer). Também existe sob a forma de suplementos alimentares.⁴⁴

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

Erva-Cidreira (*Melissa officinalis*):

Tem uma actividade sedativa e indutora do sono. Vários estudos clínicos referem que a Melissa é útil como medicamento sedativo, sendo capaz de diminuir os efeitos do stress. A Melissa tem sido sempre usada como calmante sob forma de infusão em problemas de origem nervosa e em perturbações de sono. Não existem referências a efeitos secundários e toxicidade nas doses terapêuticas.⁴³

Tilia (*Tilia x Vulgaris*):

Constituída essencialmente por mucilagens, flavonóides e taninos. As inflorescências originam efeito sedativo e ansiolítico pelos flavonóides. Exerce a sua acção nos receptores GABA_A.⁴³

6. Papel do farmacêutico

O farmacêutico é um especialista do medicamento e um agente de saúde pública. Neste sentido o papel do farmacêutico na terapêutica da ansiedade deve começar, desde logo e principalmente, no acto da dispensa, com a promoção do seu uso adequado e racional, continuando ao longo do processo de uso do medicamento com a monitorização da sua efectividade e segurança.

Aquando da dispensa de BZD, o farmacêutico deve informar o utente dos possíveis efeitos adversos que podem ocorrer, bem como das possíveis interacções farmacológicas com outros depressores do SNC. O utente deve ser alertado para o facto de estes fármacos poderem provocar dependência e, como tal, apenas devem ser usados por curtos períodos de tempo e a sua suspensão deverá ser gradual. Em relação aos antidepressivos o farmacêutico deve, para além de referir possíveis efeitos adversos e interacções, alertar para o tardio aparecimento dos efeitos terapêuticos, pois estes apenas surgem algumas semanas após o início da sua utilização e que, portanto, o utente não deve abandonar a terapêutica precocemente. No que diz respeito aos medicamentos de venda livre, onde estão inseridos os MBP, o farmacêutico tem um papel fulcral no aconselhamento terapêutico e na sensibilização da população para o perigo da terapêutica à base de plantas sem acompanhamento clínico, nomeadamente para a terapêutica com acção no SNC e, em especial, nos casos de doentes polimedicados, a fim de serem evitadas quaisquer interacções entre a medicação.

É necessário ter especial atenção aos efeitos aditivos da medicação que seja depressora do SNC, da medicação que seja antidepressiva, assim como, o facto de que a

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

maioria dos MBP são relativamente desaconselhados em crianças ou durante a gravidez/amamentação.

O farmacêutico deve também ter em conta todos os riscos e benefícios, todas as interações e relações custo-benefício da medicação, para que seja dispensado o melhor produto ao doente. Este é um dos meios de se diferenciar, personalizando-se o atendimento nas farmácias comunitárias, e sendo cada vez mais profissional de forma a ganhar a confiança do doente, levando à sua fidelização. No decorrer da terapêutica o farmacêutico deve solicitar ao doente um feedback da utilização do medicamento decorrido um período de toma adequado. O objectivo será perceber se o doente está a melhorar e/ou se, porventura tem experimentado algum efeito indesejável. Detectando-se uma suspeita de insegurança do medicamento ou a ineficácia do mesmo, o encaminhamento ao médico deve ser ponderado e a notificação ao SNF efectuada (no caso da suspeita de insegurança). Em algumas situações o doente poderá ser encaminhado para consulta de Acompanhamento Farmacoterapêutico (AF).

Entende-se por Acompanhamento Farmacoterapêutico, *“uma prática profissional centrada no doente, desenvolvida com o objectivo de contribuir para a melhoria do seu estado de saúde e qualidade de vida. Com base numa abordagem global das necessidades de saúde do doente, o farmacêutico estuda, intervém e acompanha, de forma integrada, perfil farmacoterapêutico, patologias e preocupações de saúde.”*⁴⁶

Em conversa com a Dr.^a Mónica Condinho, responsável pelo Acompanhamento Farmacoterapêutico (AF) na Farmácia Central em Mora, pude constatar que, raras vezes, o motivo de integração em consulta de AF é a ansiedade. Ainda assim, são bastante frequentes as situações em que, avaliado o doente, se detectam sinais e sintomas de ansiedade.

Nesta farmácia, entre Setembro de 2008 e Setembro de 2013, integraram a consulta de AF cerca de 430 doentes, maioritariamente do sexo feminino (61,5%) e com idade média de 63,3 anos. Do total da amostra, 160 (37,3%) apresentavam diagnóstico de ansiedade ou sinais e sintomas sugestivos deste distúrbio. No que respeita à terapêutica utilizada, as BZD são, naturalmente, os fármacos de eleição dos prescritores. Em alguns casos, particularmente de doentes tratados em psiquiatria, verifica-se o recurso a mais do que uma BZD. Quanto à duração do tratamento parece assumir um carácter crónico, ao contrário das normas orientadoras. Relativamente às intervenções farmacêuticas na ansiedade, registam-se, principalmente: adesão à terapêutica; apoio na titulação de dose e no desmame; recurso à fitoterapia quando não existe prescrição médica e abordagem motivacional.

7. Perspectivas futuras

O interesse por novos fármacos ansiolíticos tem sido significativo, existindo ao nível da investigação a descoberta de novos agentes farmacológicos capazes de actuar por diversos mecanismos no tratamento da ansiedade. Este interesse tem por base alargar as possibilidades terapêuticas, dado que, alguns fármacos possuem efeitos adversos que interferem com a integridade física e psíquica do paciente como as BZD, e constituir uma alternativa aos pacientes que não toleram a medicação existente para o tratamento da ansiedade.⁴⁷

O receptor canabinoide CB2 constitui um alvo terapêutico interessante para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da ansiedade. Este receptor faz parte do sistema endocanabinoide, responsável pela regulação do comportamento impulsivo, um dos principais problemas nas doenças psiquiátricas. Evidências recentes sugerem que este receptor está implicado nas perturbações de ansiedade e depressão. Moléculas que agem selectivamente sobre o receptor CB2, por exemplo potentes agonistas, podem fornecer alvos terapêuticos alternativos para o tratamento da ansiedade e depressão.⁴⁸

Por outro lado, alguns estudos demonstraram que a deficiência de zinco pode induzir comportamentos de ansiedade. Neste sentido tem sido investigado o efeito de nanopartículas de óxido de zinco sobre os comportamentos de ansiedade, onde se demonstrou que estas nanopartículas têm um efeito ansiolítico inibindo a actividade do glutamato em receptores NMDA (receptores do glutamato). É provável que estas nanopartículas sejam responsáveis pela redução da ansiedade devido à diminuição da libertação de glutamato e bloqueio do receptor NMDA e/ou aumento da libertação de GABA, perturbando o equilíbrio entre glutamato e GABA no SNC.⁴⁹

Os neuropeptídeos constituem um alvo terapêutico interessante que funcionam como neurotransmissores sendo constituídos por uma cadeia de aminoácidos, localizados em algumas regiões do cérebro, que participam na resposta ao stress e em situações emotivas. Dos neuropeptídeos é de destacar o neuropeptídeo Y e a Colecistoquinina (CCK).

A CCK é um neuropeptídeo importante no cérebro que, está envolvido na regulação de funções cognitivas e fisiológicas, como a ansiedade, aprendizagem, memória, termorregulação, analgesia e saciedade. Existem dois tipos de receptores, CCK_A e CCK_B, sendo este último o que se encontra predominantemente no SNC. A CCK desempenha um papel importante na regulação da ansiedade. Estudos demonstram que este neuropeptídeo possui efeitos ansiogénicos mediados principalmente pela activação dos receptores CCK_B. Os agonistas destes receptores, como o CCK4, levam a um aumento das hormonas responsáveis pelo stress. No cérebro, nomeadamente no hipocampo, a CCK está localizada

em corpos celulares e em terminais com outros neurotransmissores, como o GABA, dopamina, 5-HT e opiáceos. A interação da CCK com estes neurotransmissores é responsável pela modulação da ansiedade. Segundo um estudo realizado em murganhos, a ansiedade pode ser controlada através de antagonistas da CCK.⁵⁰

Embora não tão recente, o neuropéptido Y, que se encontra em diversas regiões do cérebro como o hipotálamo, a amígdala, o hipocampo e o córtex, também está envolvido na regulação da ansiedade. Em humanos os baixos níveis do neuropéptido Y estão associados ao aumento do risco das PA.⁵¹

8. Conclusão

A ansiedade é uma patologia complexa, com diversos mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Esta tende a ser classificada e diagnosticada, não pela sua causa mas sim pelos seus sintomas, sendo este o ponto de partida para o tratamento da patologia. Após a elaboração desta monografia, é possível concluir que a melhor estratégia para o tratamento da ansiedade consiste em otimizar a prevenção, diagnóstico e tratamento das PA e que para tal, é imperativo uma sinergia entre farmacoterapia e psicoterapia.² As mulheres apresentam uma probabilidade duas vezes maior de desenvolverem PA do que os homens, com excepção da POC, que afecta de igual modo homens e mulheres. As PA podem aparecer em qualquer idade.²⁴

Conclui-se também que Portugal é dos países que apresenta um maior consumo de ansiolíticos.³

Os antidepressivos, nomeadamente os ISRS são os fármacos de primeira linha indicados para o tratamento das PA, devendo as BZD ser utilizadas apenas na sintomática a curto prazo e durante um curto período de tempo. No entanto, também se pode constatar que não é o que acontece na grande maioria dos casos.

A terapêutica por recurso a plantas medicinais oferece uma alternativa vantajosa e segura relativamente à terapêutica clássica.⁴³ Deste modo, torna-se importante que o profissional de saúde tenha conhecimento de toda a medicação a que o doente está submetido, orientando-o para o cumprimento adequado da terapêutica, para a manutenção ou melhoria da saúde. É por isso que a análise de toda a farmacoterapia do doente constitui uma prática fundamental que o farmacêutico pode exercer para permitir uma maior adequação às necessidades de cada indivíduo. Para que uma terapêutica seja cumprida adequadamente, é imprescindível que o farmacêutico, enquanto profissional de saúde, esteja atento de modo a intervir proactivamente no bem-estar dos utentes.

Tratamento Farmacológico da Ansiedade

A elaboração desta monografia contribuiu fortemente para o enriquecimento da minha formação, constituindo, a sua concretização, uma mais-valia para mim enquanto futura farmacêutica.

9. Referências bibliográficas

- 1- ZAMIGNANI, D.R. - **An analytical-behavioral panorama on the anxiety disorders.** 7 (2005) 77–92.
- 2- BRAGA, J.E.F. - **Ansiedade Patológica: Bases Neurais E Avanços Na Abordagem Psicofarmacológica.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde 14, 2 (2010) 93–100.
- 3- Direcção-Geral de Saúde. **Saúde mental em números-2013** [Acedido a 5 de Junho de 2014] Disponível na Internet: <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-saude-mental-em-numeros-2013.aspx>.
- 4- DSM-IV [Acedido a 5 de Junho de 2014] Disponível na internet: <http://baes.ua.pt/handle/10849/232>.
- 5- INFARMED. **Análise da Evolução da Utilização de Psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2009** [Acedido a 7 de Junho de 2014] Disponível na Internet:http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/Estudo_psicofarmacos.pdf.
- 6- INFARMED. **Análise da Evolução do Mercado total de medicamentos entre 2003 e 2010.** Observatório do Medicamentos e Produtos de Saúde. I.P. 2010.
- 7- ABREU, J. L. P. - **Introdução à Psicopatologia Compreensiva.** 1ª Ed. Lisboa, 1994. ISBN.
- 8- MARGIS, R., COSNER, A.F., SILVEIRA, R.D.O. - Relação entre estressores , estresse e ansiedade, 1 (2003) 65–74.
- 9- ABRATA. **Transtorno de Ansiedade** [Acedido a 7 de Junho de 2014] Disponível na internet: <http://www.abrata.org.br>
- 10- REGINA, A., CASTILLO, G., RECONDO, R., ASBAHR, F. - **Transtornos de ansiedade.** 22 (2000) 22–25.
- 11- Andreoni, S. - **Mental Disorders in Megacities.** Megacity Mental Health. 54 (2012).
- 12- ANXIETY, H. - **Ansiedade e Depressão em Medicina: Modelos Teóricos e Avaliação,** 16 (2008).
- 13- CLÉMENT, Y.; CALATAYUD, F.; BELZUNG, C. - **Genetic basis of anxiety like behavior a critical review.** Brain Res. Bull, 57 (2002) 57-71.
- 14- LAU, J.Y.F., PINE D.S. - **Elucidating Pediatric anxiety: integrating findings from neuroscience.** Eur Arch Psychiatry clin Neurosci, 258 (2008) 97-106.
- 15- ARANGO, V. - Serotonin receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. Neuropsychopharmacolog, 25 (2001) 892-903.

- 16- NIKSIC, T. - 5HT-1A receptors and anxiety-like behaviours: Studies in rats with constitutionally upregulated/downregulated serotonin transporter. *Behavioural Brain Research*, 213 (2010) 238-245.
- 17- SANTOS, L.; ANDRADE, T.; ZANGROSSI, H. - 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus mediate the anxiogenic effect induced by the stimulation of 5-HT neurons in the median raphe nucleus. *European Neuropsychopharmacology*, 18 (2008) 286-294.
- 18- FROESTL, W. - **Ligands for expression cloning and isolation of GABA_B receptors**. *Farmacologia*, 58 (2003) 173-183.
- 19- MOHLER, H. - **The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential**. *Neuropharmacology*, 62 (2012) 425-433.
- 20- MOHLMAN, J. - Understanding late life anxiety and cognitive processes. We are rapidly gaining momentum: Introduction to the special issue. *Journal of Anxiety Disorders*. ISSN 27,6 (2013) 547–549.
- 21- Associação Brasileira de Psiquiatria. - **Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (2008) 1–15. [Acedido a 9 de Junho de 2014] Disponível na Internet: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/099.pdf.
- 22- BRANDÃO, Marcos Lira. - **As Bases Biológicas do Comportamento: Introdução à neurociência**, São Paulo, (2008).
- 23- DSM-V [Acedido a 5 de Junho de 2014] Disponível na internet: http://helenium.ismt.pt/Psicopatologia/Bibliografia_files/DSM5.pdf.
- 24- Clinical Guidelines for the Management of Anxiety. [Acedido a 9 de Junho de 2014] Disponível na Internet: <http://guidance.nice.org.uk/CG22/Guidance/pdf/English>.
- 25- MÉNDEZ F.X., OLIVARES J., BERMEJO R.M. - **Características clínicas e tratamento dos medos, fobias e ansiedade específicas**. Manual de Psicologia Clínica infantil e do adolescente. *Transtornos Gerais*. São Paulo, (2007).
- 26- MENEZES, G. B. - **Treatment-resistant anxiety disorders: social phobia , generalized anxiety disorder and panic disorder**. 29 (2007) 55–60.
- 27- GUIMARAES, S., MOURA, D., SILVA, P.S. - **Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia**. 5ª Edição. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN 972-0-06029-8.
- 28- INFARMED. **Prontuário Terapêutico**. 2013
- 29- CARAMONA, M. - **Apontamentos da cadeira de Farmacologia**. Ano lectivo 2011/2012. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

- 30- ANDREATINI, R., BOERNGEN-LACERDA, R., FILHO, Z. - **Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras** 23,4 (2001) 233–242.
- 31- Direção-Geral de Saúde. **Tratamento sintomático da ansiedade e insónia com benzodiazepinas e fármacos análogos.** [Acedido a 9 de Junho de 2014] Disponível na internet: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0552011-de-27122011.aspx>.
- 31- VAN, R. C. - **Co-occurrence of depression and anxiety in elderly subjects aged 90 years and its relationship with functional status, quality of life and mortality.** International Journal of Geriatric Psychiatry, 24 (2009) 595-601.
- 32- LALONDE, C.D, LIESHOUT, R.J. - **Treating generalized anxiety disorder with second-generation anti-psychotics: a systematic review and meta-analysis.** J Clin Psychopharmacol, 31 (2011) 326-333.
- 33- NICOLINI, H. - Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebocontrolled trial. Psychol Med, 39 (2009) 267-276.
- 34- TYRER, P., BALDWIN, D. - **Generalised anxiety disorder.** Lancet, 368 (2006) 2156-2166.
- 35- RAVINDRAN, L.N., STEIN, M.B. - **The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress.** J Clin Psychiatry, 71 (2010) 839-854.
- 36- ALLGULANDER, C. - **World Council of Anxiety recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder.** CNS Spectr, 8 (2003) 53-61.
- 37- STEIN, M.B., GOIN, M.K., POLLACK, M.H. - Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Panic Disorder. 2nd ed. Washington (DC): American Psychiatric Association (APA). Work Group on Panic Disorder, (2010).
- 38- HOFFMAN, E.J., MATHEW, S.J. - **Anxiety disorders: A comprehensive review of pharmacotherapies.** Mount Sinai Journal of Medicine, 75 (2008) 248-62.
- 39- VERSIANI, M. - **The long-term treatment of social phobia with moclobemide.** Int Clin Psychopharmacol, 11 (1996). 83-88.
- 40- NOYES, R. - **Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial.** J Clin Psychopharmacol, 17 (1997) 247-254.
- 41- INFARMED. **Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012).** [Acedido a 7 de Junho de 2014] Disponível na internet: <http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fportal%2Fpage%2Fportal%2FINFARMED%2FMONIT>

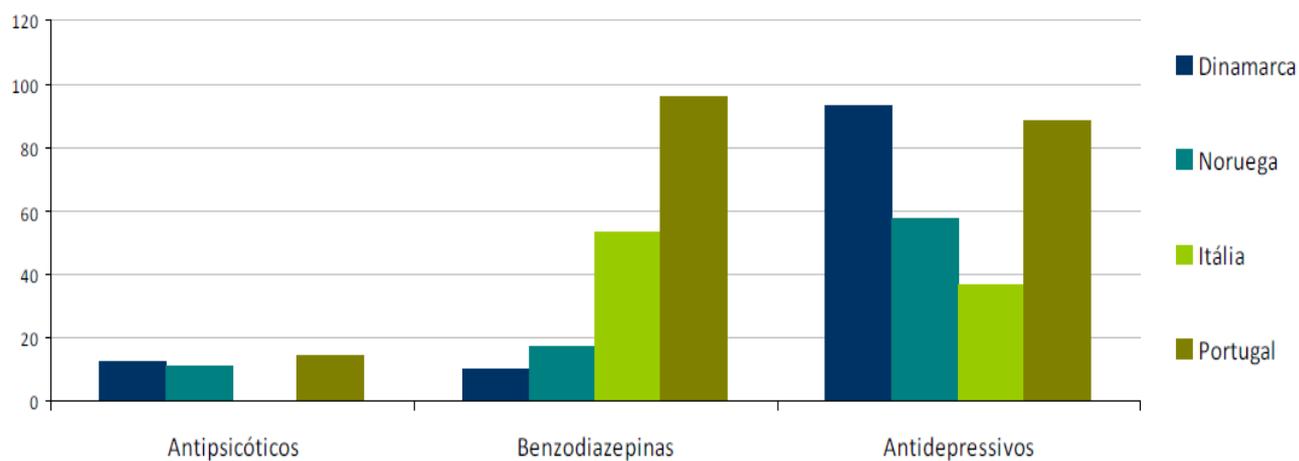
ORIZACAO_DO_MERCADO%2FOBSERVATORIO%2FINTRODUCAO_DE_FICHEIROS
%2Fpsicofarmacos_relatorio2013.pdf&ei=R77CU87yKrD40gX8nYHABw&usg=AFQjCNFP_6
du7Aes9chDJ_5tOi-NDXur4Q&bvm=bv.70810081,d.bGQ.

- 42- SARRIS, J. - **Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence.** European Neuropsychopharmacology, 21 (2011), 841-860.
- 43- CUNHA, A. P. Da, ROQUE, O. R. - **Plantas Medicinais da Farmacopeia Portuguesa.** 1ª. ed. Lisboa (2008).
- 44- CUNHA, A. Proença., TEIXEIRA, F., SILVA, A., ROQUE, O. - **Plantas na Terapêutica: Farmacologia e Ensaio Clínicos.** 2ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2010. ISBN 978-972-32-1224-5.
- 45- WILLIAMSON, E., DRIVER, S., BAXTER, K. - **Stochley's Herbal Medicine interactions.** Londres, Reino Unido: Pharmaceutical Press, (2009) ISBN 978-0-85369-760-2.
- 46- CONDINHO, M., CAVACO, M., MIRANDA, F., SINOAGAS, C. - **Three levels model for differentiated pharmacist clinical activities in the community pharmacy – the proposal.** Ver Port Farmacoter, 6 (2014) 83-88.
- 47- HOKFELT, T. - **Neuropeptides – an overview.** Neuropharmacology, 39 (2000) 1337-1356.
- 48- BAHİ, A., ALMONSOURI, S., ALMEMARI, E., ALAMERI, M., NURULAIN, S., OJHA, S. - **β-Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice.** Physiology & behavior. ISSN 1873-507X. 135 (2014) 119–124.
- 49- TORABI, M., KESMATI, M., HAROONI, H., VARZI, H. - **Effects of nano and conventional zinc oxide on anxiety-like behavior in male rats.** Indian journal of pharmacology. . ISSN 1998-3751. 45,5 (2014) 508–12.
- 50- MOGHADDAM, A., HOSSEINI, R., ROOHBAKHSH, A. - **Anxiogenic effect of CCK8s in the ventral hippocampus of rats: possible involvement of GABA(A) receptors.** Pharmacological Reports. (2012) 45-53.
- 51- SAJDYK, T.J. - **Neuropeptide Y receptor subtypes in the basolateral nucleus of the amygdala modulate anxiogenic responses in rats.** Neuropharmacology, 43 (2002) 1165-1172.

ANEXOS

Anexo I

- Comparação internacional dos níveis de utilização de Psicofármacos, por sub-grupo terapêutico, em 2012



Anexo II

- Benzodiazepinas com indicação no tratamento a curto prazo da ansiedade

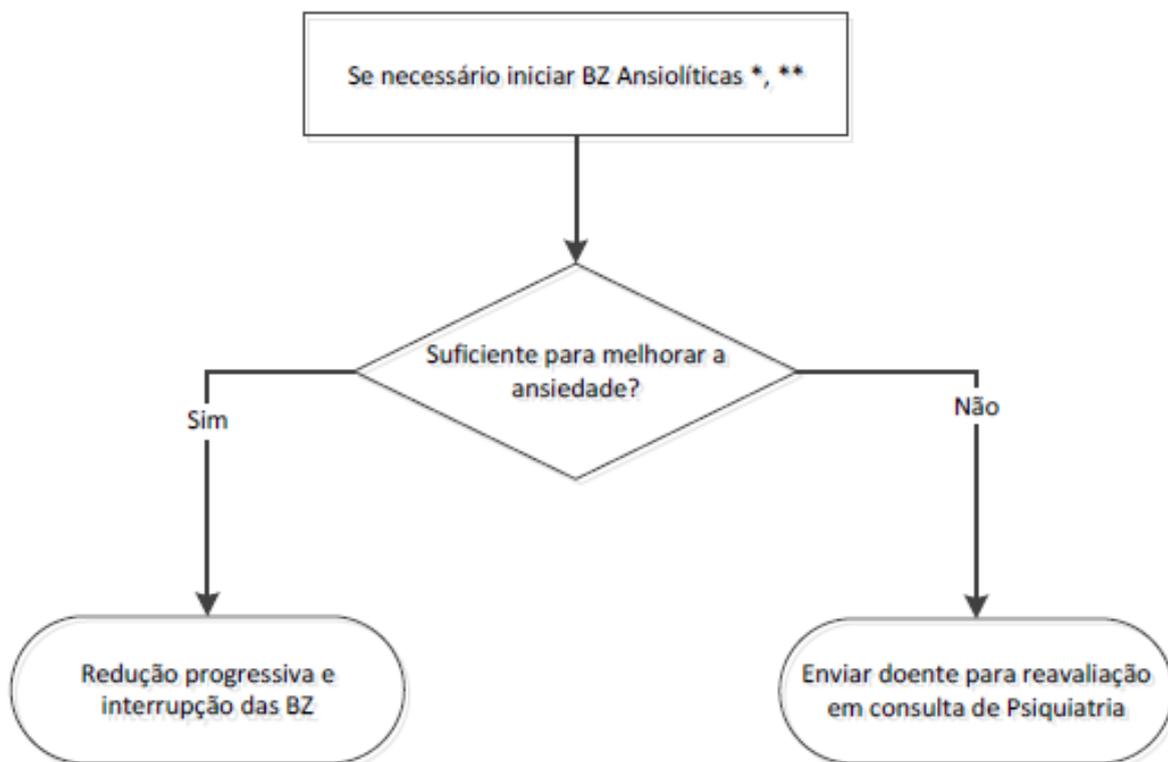
Quadro II : Indicações das BZ ou fármacos análogos

a) BZ com indicação no tratamento a curto prazo da ansiedade:

- i. Alprazolam*
- ii. Bromazepam*
- iii. Cetazolam*
- iv. Clobazolam*
- v. Clorazepóxido*
- vi. Clorazepato dipotássico*
- vii. Cloxazolam*
- viii. Diazepam*
- ix. Halazepam*
- x. Loflazepato de Etilo*
- xi. Lorazepam*
- xii. Mexazolam*
- xiii. Oxazepam*
- xiv. Prazepam*

Anexo III

- árvore de decisão



* durante um período até 12 semanas, incluindo a fase de descontinuação

** em combinação com a terapêutica para a patologia de base caso tenha sido feito um diagnóstico de perturbação psicótica, afetiva ou de ansiedade