



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Ferreira Carnide

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Transtornos de Pânico: fisiopatologia e abordagens terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Marina Isabel Felício dos Santos e da Professora Doutora Maria Manuel da Silva Cruz e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Ferreira Carnide

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Transtornos de Pânico: fisiopatologia e abordagens terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Marina Isabel Felício dos Santos e da Professora Doutora Maria Manuel da Silva Cruz e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Inês Ferreira Carnide, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015241408, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Transtornos de Pânico: fisiopatologia e abordagens terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 16 de julho de 2021.

A handwritten signature in blue ink that reads "Inês Ferreira". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

(Inês Ferreira)

Agradecimentos

Aos meus avós, Manuel e Nazaré, a luz da minha vida, que são a definição de amor, lar e família, meus segundos pais, que me criaram e educaram, que rezaram avidamente pelo meu sucesso e que acompanharam o meu caminho com orgulho, carinho e saudade. Que a vida os conserve sãos e perto de mim, para que possa continuar a agradecer-lhes.

Aos meus pais, Leonel e Gracilia, pelo dom da vida, pela oportunidade de crescer, formar-me e seguir os meus sonhos, pela ternura e apoio incondicionais e por me darem a liberdade e a independência que sempre me pautaram. Oxalá um dia possa retribuir-lhes dignamente todos os ensinamentos e valores que me instruíram.

Às minhas irmãs, Juliana e Beatriz, por serem a minha força e a minha motivação, e por cuidarem dos que me são queridos quando estava mais ausente.

Aos meus tios e tias, Fernando e Sabina, João Joaquim e Célia, ao meu primo e primas, João Rafael, Lara, Jéssica e Gisela, pela fé no meu percurso e nas minhas capacidades. Um agradecimento especial à minha afilhada Gisela, que vi crescer de longe, por nunca se esquecer de mim, mesmo em tenra idade, e por ser uma lembrança da inocência, bondade e ingenuidade de outros tempos.

Ao meu namorado, Vítor, por todo o amor, pelo apoio e respeito pelas minhas inseguranças, por todas as palavras de coragem, por todos os abraços de conforto, e que também ele futuro farmacêutico, possa ver em mim um exemplo.

A toda a equipa da Farmácia Correia de Oliveira, por me acolherem, por compreenderem as minhas lacunas e por me auxiliarem no meu desenvolvimento. Uma palavra de especial apreço à Dra. Marina, uma líder íntegra, que foi a minha enciclopédia e o meu porto seguro, por toda a confiança que sempre depositou em mim e ao Dr. Filipe, pela amizade e pela constante disponibilidade e preocupação.

Ao Sr. Pedro e à D. São, pela hospitalidade, pela sabedoria e por todas as oportunidades únicas que me proporcionaram ao longo do estágio.

Ao Fábio e o Jaime, o melhor que Coimbra me deu, por serem os meus confidentes, companheiros de estudo e coanfitriões de jantares, por todas as aventuras e peripécias que traduzem as melhores memórias da nossa vida académica e, principalmente, pela amizade que ainda hoje persiste.

Ao Ivo e à Mariana, pelo companheirismo durante a escrita desta monografia, pelo constante espírito crítico e pelas palavras de alento.

À Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia (APEF), pela oportunidade de crescer e aprender, de conhecer outras Instituições do Ensino Superior (IES) onde é ministrado o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), pelo contacto com personalidades de renome do setor farmacêutico e pelos amigos que pautaram estes anos associativos.

À Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva, pela liberdade no momento da escolha do tema desta monografia, que mais do que um passo para a conclusão do MICF, foi uma jornada de autodescoberta.

“Solía creer que era la persona más extraña del mundo, pero luego pensé entre tanta gente en el mundo debe haber alguien que se sienta como yo, estafalaria y defectuosa.”

Frida Khalo

Índice

Parte I Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	9
Introdução	10
Contextualização da Farmácia Correia de Oliveira	11
Análise SWOT	12
1. Pontos Fortes	12
1.1 Sifarma® - Módulo de Atendimento	12
1.2 Metodologia <i>Kaizen</i>	12
1.3 Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Puericultura	13
1.4 Medicamentos e produtos de uso veterinário	13
1.5 Programa Ezfy	14
1.6 Grupo de Farmácias.....	14
1.7 Transferência da Farmácia Serranho	16
1.8 Redes Sociais	16
2. Pontos Fracos	17
2.1 Suspensão de alguns Cuidados de Saúde prestados na Farmácia	17
2.2 Medicamentos Manipulados.....	17
3. Oportunidades	18
3.1 Vacinação contra o vírus da gripe.....	18
3.2 Dispensa de medicamentos hospitalares.....	19
3.3 Formações	20
4. Ameaças	21
4.1 Receituário.....	21
4.2 Período pandêmico	21
4.3 Lacunas no ensino do MICF	22
Casos Práticos	24
Caso Clínico I	24
Caso Clínico II	25
Caso Clínico III	25
Conclusão	26
Bibliografia	27

Parte II Monografia

“Transtornos de Pânico: fisiopatologia e abordagens terapêuticas”

Resumo	30
<i>Abstract</i>	31
Abreviaturas	32
Capítulo I – O Transtorno de Pânico.....	34
1. Introdução	34
2. Anatomofisiopatologia	36

3. Marcadores biológicos e clínicos	38
4. Componente Genética	40
5. Componente Social	41
6. Relação com outras patologias	42
Capítulo II – O impacto da pandemia de COVID-19	45
Capítulo III – Abordagens Terapêuticas	47
1. Abordagens terapêuticas da atualidade	47
2. Novas abordagens terapêuticas em desenvolvimento	53
2.1 Antipsicóticos de segunda geração	54
2.2 Glutamato e GABA.....	55
2.3 Neuropeptídeos	56
2.4 Gás Xenon	59
Conclusão	62
Bibliografia	63

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Correia de Oliveira

Abreviaturas

ADIFA	Associação de Distribuidores Farmacêuticos
AFP	Associação de Farmácias de Portugal
ANF	Associação Nacional das Farmácias
COVID-19	Do inglês, <i>Coronavirus disease 2019</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral da Saúde
EC	Estágio Curricular
FCO	Farmácia Correia de Oliveira
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P
LAF	Linha de Apoio ao Farmacêutico
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRMV	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médico-Veterinária
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica, de dispensa Exclusiva em Farmácia
MUEMV	Medicamentos de Uso Exclusivo por Médicos Veterinários
MSRMV	Medicamentos Sujeitos a Receita Médico-Veterinária
OF	Ordem dos Farmacêuticos
SAFE	Serviço de Apoio ao Farmacêutico
SARS-CoV-2	Do inglês, <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TSN	Terapêutica de Substituição Nicotínica

Introdução

Tendo por base as “Farmácias de Oficina” do século XV, é notável a evolução que o setor farmacêutico sofreu, pois se os “boticários” de então se dedicavam em exclusivo à preparação oficial de medicamentos, hoje em dia o Farmacêutico é um profissional mais habilitado, de elevado relevo na sociedade e cada vez mais próximo do cidadão.

O Farmacêutico é frequentemente o primeiro profissional de saúde a que a população recorre, denotando-se a confiança que o utente deposita no seu atendimento, sendo um profissional com considerável responsabilidade e autonomia técnico-científica. Considerando os desafios que os Sistemas de Saúde enfrentam em matérias como o crescente envelhecimento da população e o aumento das comorbilidades da mesma, o Farmacêutico destaca-se não só como especialista do medicamento, mas também pelo seu papel na promoção da adesão à terapêutica e monitorização dos resultados da mesma e da qualidade de vida da pessoa que vive com doença.

Com vista à obtenção do grau de mestre, e em concordância com o previsto no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) ^{1,2}, realizei entre setembro de 2020 e fevereiro de 2021 o meu Estágio Curricular (EC) em Farmácia Comunitária. O EC assume um carácter de excelência na medida em que permite ao estudante consolidar e aplicar de forma prática todos os conhecimentos científicos obtidos durante os nove semestres anteriores.

A Farmácia Correia de Oliveira foi o local que escolhi para esta última etapa, um espaço que conhecia de estágios de verão anteriores, estando familiarizada com os procedimentos internos e equipa da mesma.

O EC teve início após a pandemia do novo coronavírus associado a uma síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), pelo que não só a própria Farmácia já estava adaptada às condicionantes desta nova realidade, seguindo o disposto na Norma conjunta da Direção Geral de Saúde (DGS) e da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P (INFARMED) número 03/2020, de 19 de março ³, como o próprio plano de estágio sofrera alterações face a anos anteriores.

O presente relatório elenca as minhas considerações acerca do EC, sendo apresentado sob a forma de uma análise SWOT, que descreve os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) dos 5 meses que estagiei.

Contextualização da Farmácia Correia de Oliveira

A Farmácia Correia de Oliveira, doravante designada por FCO, sita em Almeirim, na rua Condessa da Junqueira n.º 48, desde abril de 2008, encontra-se aberta todos os dias da semana, incluindo Domingos e Feriados, das 9:00 às 20:00 horas.

Atualmente sob a Direção Técnica da Dra. Marina Isabel Felício dos Santos, a FCO congrega uma equipa diversificada de Farmacêuticos, Técnicos de Farmácia, Técnicos Auxiliares de Farmácia e Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica.

As instalações da FCO são modernas, amplas e acolhedoras, sendo constituídas por um gabinete da Direção Técnica, um gabinete do utente, laboratório e zona de armazenamento e receção de encomendas. Adicionalmente, nas imediações da FCO, existe um grande parque de estacionamento, que embora não pertença à Farmácia em si, permite que os utentes possam estacionar sem constrangimentos.

No gabinete do utente são prestados diversos serviços farmacêuticos, como a medição da pressão arterial, da glicemia, dos níveis de colesterol e triglicéridos.

A FCO dispõe igualmente de consultas de nutrição, que decorrem todas as quartas-feiras, as quais visam a elaboração de planos alimentares de acordo com as necessidades de cada utente. Encontram-se disponíveis duas modalidades de acompanhamento, sendo estas semanais ou mensais. Na primeira modalidade, a dieta do utente é complementada por suplementos alimentares da *EasySlim*®, que apresentam ação diurética ou aceleradora do metabolismo. Na modalidade mensal, é realizada uma consulta de nutrição clínica, sendo elaborado um plano alimentar mais restrito e hiperproteico.

No que concerne à zona de atendimento ao público, constituída por cinco balcões, podemos encontrar várias gôndolas e lineares, estrategicamente organizados por zonas, entre as quais, puericultura, higiene oral, suplementos alimentares, veterinária, ortopedia, dermofarmácia e cosmética.

A FCO dispõe de um *robot*, o que permite exponenciar a sua capacidade de armazenamento e a rapidez de recolha dos produtos/medicamentos no momento do atendimento, bem como obter um maior controlo das validades e a minimização das discrepâncias nos *stocks* e do erro humano na seleção de uma determinada embalagem.

Almeirim é uma cidade com forte ligação à agricultura, com zonas urbanas e outras mais rurais, pelo que os utentes da FCO apresentam grande heterogeneidade no que diz respeito ao seu poder económico e literacia.

Análise SWOT

I. Pontos Fortes

I.1 Sifarma® - Módulo de Atendimento

O módulo de atendimento do Sifarma®, desenvolvido pela *Glantt*, estava já completamente instalado e em uso no início do meu EC.

Comparando o atual programa com a sua versão anterior, o Sifarma 2000®, que utilizei durante os estágios de verão, o Sifarma® - Módulo de Atendimento apresenta-se como um sistema extremamente intuitivo, de fácil utilização e compreensão, representando uma mais-valia para o atendimento.

Além da simplificação da aplicação de promoções e descontos internos, o sistema permite concentrar num único atendimento múltiplos utentes, separar as faturas por produto e/ou utente, retroceder da etapa de pagamento e adicionar novos componentes e separar os produtos a colocar a crédito.

I.2 Metodologia Kaizen

O funcionamento e organização internos da FCO regem-se pela metodologia *Kaizen*, que prima pela contínua mudança e melhoria, envolvendo toda a equipa, através da maximização dos recursos e minimização dos desperdícios.

Neste sentido, durante a semana, eram realizadas 3 a 4 pequenas reuniões, com duração de aproximadamente 10 minutos, com metade da equipa de cada vez. Nestas reuniões eram referidas as novas circulares, as promoções em vigor, as iniciativas a realizar na Farmácia, os produtos a serem trabalhados e outras informações pertinentes, permitindo um acompanhamento e atualização constantes da equipa.

Vários parâmetros eram igualmente mencionados e debatidos nas reuniões, como os produtos com pouca rotação, os valores associados ao cartão Saúde, a taxa de participação afeta ao mesmo, a quota de genéricos e os objetivos de vendas, sendo feito o registo semanal da evolução dos mesmos.

Ainda nesta vertente, importa destacar a elevada organização e padronização de todos os procedimentos internos, que compreendem desde a receção de encomendas, disposição e arrumação dos produtos, sistema de reservas, controlo de validades, criação e gestão de campanhas internas e externas, até ao protocolo de encerramento da Farmácia.

Por último, saliento os planos de avaliação, que fomentam uma competição saudável entre a equipa e permitem, a nível individual, aferir o desempenho face aos objetivos mensais.

1.3 Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Puericultura

A FCO apresenta uma grande variedade de produtos de dermofarmácia e cosmética, sendo que os lineares estão organizados por marcas e, dentro das mesmas, era seguida a lógica de aplicação dos mesmos, uma regra que facilitava consideravelmente o aconselhamento ao utente. A título de exemplo, nos produtos de cosmética, primeiro encontravam-se dispostos todos os produtos de limpeza e, posteriormente, a gama de hidratação, e nestas, primeiro peles secas, depois mistas e por último, oleosas.

A reposição dos lineares foi uma tarefa que realizei com alguma regularidade, o que me permitiu conhecer as diferentes marcas que a FCO trabalhava, os produtos das mesmas e quais as situações em que poderiam ser aconselhados. Para além disso, através da observação dos atendimentos dos colaboradores da FCO, tive a oportunidade de aprender como identificar as necessidades do utente e a distinguir quais as formulações mais indicadas para cada situação, nunca descorando as preferências do mesmo.

No que concerne à puericultura, a FCO apresenta uma área exclusiva para a mesma, igualmente com grande variedade de marcas e produtos.

1.4 Medicamentos e produtos de uso veterinário

O aconselhamento do Farmacêutico deve estender-se igualmente aos medicamentos de uso veterinário, uma vez que se verifica uma crescente preocupação da sociedade com o bem-estar e a saúde animal, bem como a oferta disponível para o referido fim.

Os medicamentos de uso veterinário são classificados quanto à dispensa em Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médico-Veterinária (MNSRMV), Medicamentos Sujeitos a Receita Médico-Veterinária (MSRMV) e Medicamentos de Uso Exclusivo por Médicos Veterinários (MUEMV).

Os animais de companhia assumem um papel cada vez mais marcante no seio das famílias portuguesas e, no caso da população Almeirinese, destacam-se igualmente os animais para consumo alimentício.

A FCO dispõe de uma grande variedade de produtos para uso veterinário, tanto MSRMV como MNSRMV, que visam responder às necessidades diárias dos seus utentes, seja através da solicitação de aconselhamento veterinário para afeções menores, seja para a dispensa de uma receita médico-veterinária. Dado o carácter das referidas receitas, a FCO apresenta um local específico para as guardar, devendo o talão de venda ser agrafado às mesmas.

Entre os produtos para uso veterinário disponíveis na FCO destaco as vacinas (Mixohipra FSA[®], Nobivac DHPPi[®], Nobivac Puppy DP[®], entre outras), antibióticos animais, contraceptivos, produtos de desparasitação interna, externa ou a combinação de ambas, complexos multivitamínicos, champôs de lavagem e antiparasitários e produtos de nutrição.

1.5 Programa Ezfy

A FCO é uma das dezenas de Farmácias que aderiram ao Programa *Ezfy*, doravante designado apenas por *Ezfy*, que visa o acompanhamento próximo do utente, tanto pessoalmente, nas suas deslocações à Farmácia, como por via telefónica, promovendo a segurança e a efetividade das terapêuticas farmacológicas. Esta iniciativa congrega diferentes programas, dos quais destaco “Primeira Dispensa”, cujo objetivo é auxiliar os utentes que vão iniciar um novo medicamento para uma doença crónica, focando essencialmente a promoção da adesão à terapêutica, “Ganhar Fôlego”, que visa o acompanhamento de utentes no processo de cessação tabágica, a realizar terapêutica de substituição nicotínica (TSN) e “Intestino Feliz”, que intenta aumentar o diagnóstico oportuno da pessoa com sintomas sugestivos de Síndrome do Intestino Irritável (SII).

A angariação de utentes para o *Ezfy* é realizada no momento do atendimento, assim que são verificados todos os critérios que validam a sua elegibilidade para um determinado programa, sendo explicado ao utente quais os procedimentos inerentes ao mesmo, por forma a aferir o seu consentimento de participação.

Na FCO, as tarefas associadas ao *Ezfy* estão delegadas a dois farmacêuticos em particular, os quais coordenam os dias nos quais existe um maior número de colaboradores na Farmácia para que possam dedicar-se com maior afinco à inscrição dos utentes no programa e ao acompanhamento dos restantes. Durante o EC tive a oportunidade de inscrever diversos utentes na plataforma *Ezfy* e colaborar nos telefonemas realizados, verificando em primeira pessoa a gratificação do utente e a importância do seu acompanhamento e farmacovigilância.

1.6 Grupo de Farmácias

A FCO integra um grupo familiar de Farmácias, pertencentes à família Correia de Oliveira, das quais fazem parte a Farmácia Barreto do Carmo, também em Almeirim, a Farmácia Santarém, em Santarém, a Farmácia Bonfim, no Semideiro (Chamusca) e a Farmácia São José, no Chouto (Chamusca). Todas as Farmácias apresentam serviços de entrega ao domicílio, o que constitui uma vantagem não só para aqueles que apresentam dificuldades de

deslocação, mas também, tendo em conta o período pandémico em vigor, uma solução mais segura para aqueles que se encontram em confinamento.

Adicionalmente, estão também incluídas neste grupo quatro locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica, comumente designados por parafarmácias, a BioSaúde, em Santarém, a Barreto do Carmo, nas Fazendas de Almeirim, a PróSaúde, em Ulme, e a BioSaúde, na Póvoa da Isenta. Estes estabelecimentos, especialmente pelo facto de alguns se encontrarem em localidades onde não existem Farmácias, constituem um ponto de acesso primordial à saúde, com autonomia e capacidade de resolução de afeções menores, evitando longas deslocações da população em busca de cuidados médicos.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de conhecer todos os estabelecimentos supramencionados, constatando a diversidade cultural e sociodemográfica da população e as diferenças na faturação das Farmácias e no poder de compra do utente.

Adicionalmente, através do acesso ao *stock* remoto das diferentes Farmácias, é possível verificar a existência de produtos esgotados ou em falta e solicitar a transferência dos mesmos ou referenciar os utentes para outros estabelecimentos, o que representa uma vantagem para as próprias Farmácias, na medida em que conseguem responder com maior facilidade a todas as necessidades dos utentes e para o próprio utente, que dispõe de uma rede mais abrangente de profissionais de saúde dispostos a auxiliá-lo.

No que concerne à aquisição de produtos, o grupo de Farmácias apresenta maior poder de compra, sendo possível a aquisição de maiores quantidades, a preços mais apelativos, sendo posteriormente distribuídos por todos os estabelecimentos. Embora o principal foco da Farmácia Comunitária seja a satisfação das necessidades dos seus utentes, é imperativo garantir a sua sustentabilidade, que se relaciona com uma gestão consciente e estratégica das compras e dos *stocks*. A referida gestão engloba a familiarização com o público-alvo e as suas necessidades, a conjugação dos reforços de *stocks* de determinados produtos com as diferentes épocas do ano e, por outro lado, a salvaguarda da perda de produtos por expiração do prazo de validade devido ao seu reduzido escoamento ou da perda de vendas devido a rutura de *stock*.

Tendo em conta o gradual crescimento do número de Farmácias Comunitárias em Portugal em situações de insolvência ou penhora (cerca de 23,3%⁴), considero que todas estas *nuances* de gestão farmacêutica foram um ponto muito positivo do meu EC.

I.7 Transferência da Farmácia Serranho

A Farmácia Serranho esteve ao dispor da população da Póvoa da Isenta até ao final do ano de 2020, tendo sido transferida para a cidade de Santarém, abrindo portas nos primeiros dias de janeiro de 2021, com o nome de Farmácia Santarém.

Durante o estágio tive o privilégio de acompanhar todo o processo de transferência de localização, acompanhando todas as condições necessárias ao mesmo, nomeadamente, os requisitos legislativos, postulados na Portaria n.º 352/2012, de 30 de outubro ⁵, Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro ⁶, Lei n.º 26/2011, de 16 de junho ⁷, entre outros.

No que diz respeito ao estabelecimento propriamente dito, foram-me explanados os requisitos afetos aos diferentes espaços da nova Farmácia, como por exemplo, dimensões mínimas de cada divisão, os materiais obrigatórios a ter no laboratório e informações visíveis ao público.

Relativamente à disposição dos produtos na nova Farmácia, participei ativamente na organização dos lineares, tendo sido confrontada com os conceitos de suplemento alimentar, dispositivo médico, medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM), medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) e os respetivos requisitos de disposição e restrições de acesso do público. Este exercício permitiu-me ter uma noção muito maior de quais os produtos que se enquadram em cada uma das categorias supramencionadas.

I.8 Redes Sociais

Uma das primeiras tarefas que me foi outorgada no EC foi a gestão e dinamização das redes sociais da FCO, nomeadamente o *Facebook* e o *Instagram*. As referidas redes sociais constituem um dos meios de promoção da literacia em saúde e de divulgação de informações, promoções, campanhas, atividades e novidades.

Num mundo cada vez mais digital, é necessário que a própria Farmácia se adapte e, considerando o número exponencial de pessoas em confinamento domiciliário decorrente da pandemia de COVID-19, estas plataformas constituíram um importante meio de divulgação para a população.

Acresce ainda destacar o Dia Nacional do Farmacêutico, que se comemora a 26 de setembro e para o qual me foi solicitada a realização de uma publicação para celebrar o dia e enaltecer a própria profissão. Nesse sentido, procedi à realização de pequenas filmagens do dia-a-dia na FCO, desde a abertura, receção de encomendas, reposição de *stocks* no *robot*, reposição de lineares e fecho e ainda, com o consentimento prévio de todos os utentes, a

gravação de pequenos excertos dos atendimentos e das consultas de nutrição (ambos sem som). No final, após a congregação de todos os pequenos vídeos, o resultado foi o espelho de um dia na FCO, tendo sido publicado nas redes sociais e sobre o qual tivemos um excelente *feedback*, tanto a nível virtual como presencial.

2. Pontos Fracos

2.1 Suspensão de alguns Cuidados de Saúde prestados na Farmácia

A pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) obrigou à implementação de medidas de segurança na Farmácia, nomeadamente, acrílicos e álcool-gel em todos balcões, obrigatoriedade do uso de máscara, tanto pelos utentes como pelos colaboradores da Farmácia e desinfeção constante de todas as superfícies.

Paralelamente, por segurança, foi suspensa a realização dos serviços farmacêuticos afetos à medição de parâmetros bioquímicos, a saber, a pressão arterial, o colesterol total, os triglicéridos e a glicemia. Não obstante, foram-me explicados todos os procedimentos inerentes aos mesmos e, embora tenha realizado exercícios de casos hipotéticos, em nada se comparam ao contacto direto com o utente, uma vez que a análise dos resultados no momento, a correlação com a medicação, comorbilidades ou outros fatores de relevo e o aconselhamento decorrente não podem ser simulados com detalhe.

Por estar ciente da importância destes serviços e pelo valor acrescentado que representam face às abordagens realizadas ao balcão, considero que esta foi uma das maiores lacunas do meu EC.

2.2 Medicamentos Manipulados

O medicamento representa uma tecnologia em saúde, e embora se verifique a crescente industrialização da sua preparação, persistem ainda alguns preparados a uma escala mais reduzida, nas Farmácias Comunitárias ou Hospitalares, designados por medicamentos manipulados.⁸

A FCO dispõe de um laboratório equipado que se destina principalmente à conceção de preparações extemporâneas requeridas no momento do atendimento e, pontualmente, à preparação de medicamentos manipulados.

De facto, a FCO tem verificado um decaimento constante deste serviço, tanto pela redução nas prescrições médicas, como pela iniciativa dos próprios farmacêuticos, que muitas vezes optam por soluções prontas a serem utilizadas e que podem ser dispensadas ao utente no momento do atendimento. Durante o EC acompanhei a realização prática e o registo de

apenas um medicamento manipulado, a saber, a solução alcoólica de ácido bórico à saturação, preconizada para o tratamento de otites externas.

3. Oportunidades

3.1 Vacinação contra o vírus da gripe

A FCO dispõe de serviço de administração de vacinas, entre as quais a vacina contra a gripe. Este ano, motivado pelo medo face à pandemia, verificou-se uma procura antecipada e exponencial pela vacina contra o vírus da gripe, sendo recorrente a necessidade de explicar que a vacina supramencionada não conferia proteção perante o novo SARS-CoV-2. Com vista à agilização de todo o processo, foi criada uma lista de espera para os utentes que solicitavam o acesso às mesmas, onde era indicado o nome, contacto e a indicação se tinha receita para a mesma.

Em conjunto com a Dra. Marina Santos, criei um formulário no *Google Forms*, que incluía todos os fatores/critérios que o utente deveria cumprir de forma a ser elegível para ser vacinado, bem como todas as informações necessárias ao registo da administração da vacina no Sifarma clínico. A estrutura do formulário compreendia o tipo de vacina (ou seja, se pertencia ou não ao contingente - para utentes com mais de 65 anos), dados pessoais (nome completo e número de utente de Serviço Nacional de Saúde (SNS)), os critérios de exclusão para a administração da vacina (Síndrome de *Guillian-Barré*, alergia à proteína do ovo, alergia a determinados medicamentos), indicações para o momento da administração (alergia ao látex, alergia prévia a alguma vacina), questões direcionadas à própria vacina contra o vírus da gripe (se o utente se tinha vacinado no ano anterior, e se sim, na Farmácia ou no Centro de Saúde, se tinha desenvolvido alguma reação anafilática, se teve algum episódio de pânico e/ou convulsões), uma secção dedicada ao estado de saúde atual (se apresentava alguma doença febril aguda, infeção aguda) e, por último, o agendamento da vacina (dia e hora).

Adicionalmente, foi elaborado um documento *Excel*, no qual constavam as vagas para agendamento da vacina, ao longo dos diferentes dias. Por segurança, de modo a que não existissem ajuntamentos de pessoas na Farmácia e de forma a que o utente pudesse calmamente ser vacinado e realizarmos o registo da sua vacinação, as vagas apresentavam um intervalo de 15 minutos entre si.

Nos dias que antecederam a chegada das vacinas, procedemos ao contacto dos utentes constantes na lista de espera, tendo sido priorizados aqueles que já tinham receita médica. Durante as chamadas telefónicas era questionado se pretendiam que a administração fosse realizada na Farmácia, e se sim, era seguido o questionário, sendo realizado o seu

preenchimento no decorrer das mesmas, terminando com o agendamento da vacina conforme as disponibilidades apresentadas. A título de curiosidade, das mais de 350 pessoas inquiridas, apenas uma foi considerada inapta a receber a vacina, uma vez que reportou alergia ao ovo.

A FCO recebeu duas vacinas contra o vírus da gripe, a *Vaxigrip Tetra*[®] e a *Influvac Tetra*[®], sendo que a maioria foi administrada na própria Farmácia. Nos dias em que decorreu a vacinação, um dos balcões foi sinalizado especificamente para a receção dos utentes a serem vacinados e, através das respostas do formulário, foi possível preencher o registo da administração com celeridade e segurança. Os utentes demonstraram-se satisfeitos com a organização e a preocupação por parte dos colaboradores da Farmácia.

3.2 Dispensa de medicamentos hospitalares

Decorrente do evidente impacto da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), foram tomadas várias ações pelas autoridades competentes de forma a minimizar as deslocações da população, com vista a fazer cumprir com rigor o recolhimento domiciliário e o distanciamento físico. Consequentemente, de modo a permitir o acesso do doente à sua medicação cedida pela Farmácia Hospitalar em regime ambulatorio, foram emitidos os Despachos n.º 4270-C/2020, de 7 de abril ⁹, e n.º 5315/2020, de 7 de maio ¹⁰, que vieram permitir a sua dispensa no contexto da Farmácia Comunitária, sempre que o utente assim o solicitasse. Este trabalho em equipa, entre os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) e o Farmacêutico Comunitário permitiram a continuidade do acesso a medicamentos hospitalares sempre que a situação clínica do doente estivesse estabilizada e não fosse, *per se*, motivo de deslocação ao hospital.

De forma a formalizar esta resposta articulada entre profissionais de saúde e outras entidades ligadas ao sector do medicamento, foi criada a “Operação Luz Verde”, que visa a dispensa da medicação hospitalar nas Farmácias Comunitárias, sendo os custos (de preparação, desenvolvimento e implementação da operação) suportados pela Ordem dos Farmacêuticos (OF), Associação Nacional das Farmácias (ANF), Associação de Farmácias de Portugal (AFP) e Associação de Distribuidores Farmacêuticos (ADIFA). A entrega da medicação é efetuada pela Farmácia escolhida previamente pelo doente, sendo coordenada pela Linha de Apoio ao Farmacêutico (LAF). ^{11,12}

À Farmácia Comunitária compete a garantia de articulação com os SFH, a validação das condições de transporte dos medicamentos hospitalares recebidos, o contacto com o doente, por forma a avisar que a medicação se encontra disponível para recolha, a averiguação, junto do doente, no momento da dispensa, de possíveis novos sinais ou sintomas que sugiram

agravamento da patologia, interações com outros medicamentos ou efeitos adversos e a comunicação aos SFH da realização da dispensa. Todo o processo supramencionado deve seguir escrupulosamente as Boas Práticas de Farmácia ¹³ e respeitar os postulados da Lei de execução do Regulamento Geral de Proteção de Dados ¹⁴.

Ao longo do EC tive a oportunidade de acompanhar a dispensa de vários medicamentos hospitalares, para diversas patologias. Destaco o caso do doente N. V., 42 anos, em acompanhamento no Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, cuja medicação, Tafamidis na dosagem de 20 mg, 90 cápsulas, com um custo total de cedência de 21250,06€, foi enviada para a FCO, de forma que o utente pudesse proceder à sua recolha num estabelecimento perto da sua residência. Tafamidis é utilizado para retardar o compromisso neurológico periférico, no tratamento da amiloidose associada à transtirretina em doentes adultos com polineuropatia sintomática de estágio I. ¹⁵

Toda a medicação recebida foi validada junto de N. V., tendo sido realizada a sua contagem física. O doente negou a existência de interações medicamentosas, pelo que se procedeu à dispensa da medicação hospitalar e respetivo registo no Sifarma Clínico por um Farmacêutico. Posteriormente, a FCO realizou a comunicação da cedência ao Serviço de Apoio Farmacêutico (SAFE), via *e-mail*.

3.3 Formações

No que concerne ao mercado farmacêutico, verifica-se que o mesmo se encontra em constante desenvolvimento, acoplado à introdução de novos produtos, obrigando a que o Farmacêutico acompanhe de perto as referidas mudanças. Por conseguinte, urge a necessidade da formação contínua do Farmacêutico Comunitário, seja através de formações *online* ou presenciais, durante o horário laboral ou posteriormente, de forma que possa proceder ao aconselhamento seguro e correto dos utentes.

Ao longo do EC assisti a inúmeras formações, ministradas por diferentes delegados de informação médica, sendo que a maioria decorreu em formato *online*, decorrente das condicionantes de deslocação inerentes à pandemia de COVID-19. As formações incidiram principalmente nas áreas de dermofarmácia, cosmética e suplementação alimentar.

A participação nestas iniciativas incrementou os meus conhecimentos acerca de determinadas marcas e gamas, as tecnologias farmacêuticas inerentes aos produtos em destaque na formação e aplicação dos referidos produtos em situações específicas. Consequentemente, estas noções permitem que o Farmacêutico realize um aconselhamento

mais ponderado e informado, sendo capaz de responder corretamente às necessidades e potenciais dúvidas do utente.

4. Ameaças

4.1 Receituário

De acordo com a legislação em vigor, a prescrição manual de receitas encontra-se limitada a situações excecionais, nomeadamente, falência informática, inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional, prescrição no domicílio e limitação de 40 receitas por mês.¹⁶

Embora, no geral, se observe a crescente diminuição deste tipo de receitas, a FCO registava a receção de um número considerável das mesmas, sendo a aplicação dos planos de comparticipação inerentes um dos principais desafios e potencial fator de engano. A capacidade de analisar e autenticar uma receita manual relativamente aos requisitos exigidos é uma das competências de um Farmacêutico, pelo que durante o meu EC aprendi a fazer a sua validação, separação por organismos, organização em lotes e emissão dos verbetes.

Frequentemente, as referidas receitas apresentavam caligrafias cuja leitura era extremamente difícil, mesmo para os colaboradores mais antigos e experientes, o que pode levar à dispensa de um medicamento diferente do que foi prescrito. Adicionalmente, apresentavam recorrentemente erros, tanto ao nível das datas de prescrição, ausência da sinalização do regime especial de comparticipação, dosagens dos medicamentos, entre outros.

Todos estes constrangimentos culminavam em atrasos na dispensa da medicação ou mesmo na impossibilidade de a realizar, situações que precipitavam o nítido descontentamento dos utentes. Considerando todas as situações supracitadas, acredito que os médicos prescritores deveriam, de alguma forma, ser responsabilizados pelos referidos erros, pois muitas vezes implicam que o utente não tenha acesso aos fármacos que precisa, que regresse ao estabelecimento onde decorreu a consulta médica ou que tenha de suportar custos adicionais.

4.2 Período pandémico

Para além das significativas alterações no quotidiano da população, a pandemia de COVID-19 refletiu-se igualmente no meu EC. A suspensão dos cuidados de saúde prestados na Farmácia mencionada anteriormente é um exemplo do impacto negativo da mesma.

Adicionalmente, verifiquei que os utentes se dirigiam à Farmácia para adquirir apenas produtos essenciais, sem demonstrarem receptividade a esclarecimentos adicionais, exigindo, muitas vezes, ser atendidos no menor tempo possível.

Muitas vezes, na chegada ao balcão de atendimento, era-lhes solicitado que procedessem à desinfeção das mãos com o álcool-gel disponível, um gesto que nem sempre acatavam com passividade. No decorrer do atendimento, a maioria dos utentes baixava recorrentemente a máscara, de forma a se expressarem com maior facilidade, obrigando à constante necessidade de advertência face a esse comportamento. Para os utentes mais idosos e/ou com algum comprometimento auditivo, as dificuldades de comunicação vieram a agravar-se com a utilização da máscara e colocação do acrílico, obrigando à utilização de tons de voz muito elevados.

A inexistência de um sistema de senhas, retirado da entrada da Farmácia por segurança, gerava conflitos entre os próprios utentes, uma vez que não era claro quem deveria ser atendido primeiro. Isto, sem prejuízo de a equipa respeitar, tal como os utentes, as prioridades de atendimento decorrentes da Lei.

O aconselhamento de produtos de dermofarmácia e cosmética era escasso e francamente comprometido pela necessidade de distanciamento social e medidas de segurança. Todos os exemplares de teste foram removidos dos lineares, pelo que o utente se encontrava impedido de experimentar os produtos. Paralelamente, foram suspensas todas as atividades relacionadas com as Conselheiras Técnicas das marcas de cosmética, que usualmente se deslocavam à Farmácia para, por exemplo, dinamizar testes capilares.

4.3 Lacunas no ensino do MICF

Embora os nove semestres do MICF congreguem um plano de estudos muito abrangente, nem todas as unidades curriculares são abordadas com a devida profundidade e existem determinadas áreas que são somente abordadas em cadeiras opcionais. Para além disso, o programa curricular é excessivamente teórico, sendo que o EC é o primeiro e único contacto real com o mundo profissional.

A possibilidade de incorporação de um estágio intermédio durante o MICF poderia, a meu ver, colmatar um pouco a referida falta de componente prática. Não obstante a possibilidade de realização de estágios de verão, o seu carácter facultativo e a ausência de certificação dos mesmos constituem fatores de descrédito e desinteresse por parte dos estudantes.

Adicionalmente, no contexto académico, os medicamentos são abordados através das denominações dos princípios ativos, e embora grande parte das prescrições seja realizada sob a forma de Denominação Comum Internacional (DCI), a sua correlação com os nomes comerciais revelou-se um desafio constante durante os primeiros meses. Ainda que reconheça a dificuldade de incorporação desta matéria no plano de estudos e que assuma que estas competências se obtêm com o tempo e com a prática profissional na Farmácia Comunitária, a insegurança no atendimento originada por este facto não pode ser desconsiderada.

Por outro lado, importa enfatizar as lacunas do MIF em áreas como dermofarmácia, cosmética, veterinária, puericultura e suplementos alimentares, para as quais o utente solicita frequentemente o aconselhamento do profissional que o atende e que apresentam uma enorme variedade de produtos, de diferentes marcas, e estas com várias linhas/gamas.

Casos Práticos

Caso Clínico I

O utente V. F., 21 anos, dirigiu-se à FCO de forma a adquirir um produto para tratamento do herpes que costuma desenvolver no lábio superior, relatando que no momento sentia apenas formigueiro e que a zona onde usualmente apareciam as lesões já se encontrava inflamada. Acrescenta que os seus episódios de manifestação do herpes se iniciam por sensações de comichão e ardor, sendo que no dia seguinte ocorre o aparecimento da lesão.

O herpes labial é provocado pelo vírus *herpes simplex* do tipo I, não existindo uma cura definitiva para o mesmo, devendo ser adotadas medidas para diminuir a gravidade, a frequência e a duração do episódio de herpes.

Recomendou-se a utilização do creme Zovirax Duo[®], um MNSRM, constituído por Aciclovir, um agente antivírico ativo contra o *herpes simplex* e por Hidrocortisona, um corticosteroide moderado.¹⁷ Indiquei que deveria proceder à aplicação do creme 5 vezes por dia, durante 5 dias, de forma a cobrir a área afetada e que, caso as lesões persistissem após 5 dias do término do tratamento, deveria consultar um médico. Por último, expliquei que era aconselhado lavar as mãos antes e depois da aplicação do creme e evitar esfregar as lesões ou tocar nelas com uma toalha, por forma a evitar o agravamento ou o contágio da infeção, alertando o Sr. V. F. que a transmissão do vírus ocorria através da saliva, pele ou lábios da pessoa contaminada, pelo que devia evitar o contacto com as lesões (como por exemplo beijos) e a partilha de objetos. Adverti que o prazo de validade após abertura do Zovirax Duo[®] era de apenas 3 meses.

V. F. acrescentou que nos últimos meses tem verificado maior recorrência no aparecimento do herpes labial, questionando o que poderá fazer para evitar a referida situação.

Procedi à enumeração dos fatores capazes de desencadear o aparecimento, como o stress, potenciais alterações hormonais, os surtos agudos de febre e a exposição solar, alertando para a necessidade da utilização de batom do cieiro com fator de proteção solar. Aconselhei a toma de Herpixon[®], um suplemento alimentar cuja composição inclui lisina, *echinacea purpurea*, vitamina C e oligoelementos de zinco, que auxilia a combater o processo de replicação do vírus, reduzindo assim a duração, a recorrência, o tempo de cicatrização das lesões e a gravidade dos sintomas, atuando igualmente na prevenção das crises recorrentes.

¹⁸ Informei que deveria tomar 2 saquetas no primeiro dia (1 de manhã e 1 à noite) e, posteriormente 1 saqueta de manhã durante os 6 dias seguintes.

Caso Clínico II

A utente E. R., 48 anos, dirigiu-se à FCO solicitando a dispensa de uma receita desmaterializada, emitida na sequência da sua ida às urgências do Hospital Distrital de Santarém.

Após abertura da mesma, verifico que se trata de um antibiótico, a fosfomicina, sob a forma de 1 saqueta de granulado para solução oral. A fosfomicina é utilizada no tratamento de infeções não complicadas da bexiga em mulheres e adolescentes do sexo feminino. Expliquei que a saqueta devia ser tomada de estômago vazio, uma vez que os alimentos retardam a sua absorção.¹⁹ Aconselhei a que esperasse 2 a 3 horas após o jantar, realizando posteriormente a toma, de preferência antes de ir para a cama e após esvaziar a bexiga.

A Sra. E. R. solicitou ainda um produto para a sua higiene íntima, capaz de diminuir o seu desconforto vaginal. Aconselhei a utilização de Lactacyd Pharma[®] higiene íntima Suavizante, que auxilia na limpeza e suaviza a área inflamada, exercendo efeitos calmantes e de alívio da dor, comichão e ardor.²⁰ O referido produto apresenta Bisabolol na sua composição, que é conhecido por ter propriedades anti-irritantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas.

Caso Clínico III

O utente C. C., 26 anos, dirigiu-se à FCO com queixas de pernas cansadas, explicando que trabalhava como cantoneiro, o que implicava passar muitas horas do dia de pé. Questionou o que poderia tomar para aliviar os referidos sintomas.

Aconselhei a toma de Daflon[®] 1000, um MNSRM, sob a forma de comprimidos revestidos, com ação venotrópica, cuja composição inclui bioflavonoides (90% diosmina e 10% de flavonoides expressos em hesperidina).²¹

Este medicamento destina-se ao tratamento dos sintomas e sinais relacionados com a insuficiência venosa (tais como pernas pesadas, dor, cansaço, edema) e que atua ao nível das veias, diminuindo a distensibilidade venosa e reduzindo a estase venosa e ao nível da microcirculação, normalizando a permeabilidade capilar e reforçando a resistência da mesma. Indiquei que a posologia era de 1 comprimido por dia, devendo o mesmo ser tomado de manhã.

Conclusão

O EC decorrido na FCO ao longo destes cinco meses permitiu-me contactar com a generalidade das tarefas inerentes às funções do Farmacêutico Comunitário e à prática farmacêutica em si, permitindo a consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF.

Da equipa da FCO destaco o acompanhamento constante, os conhecimentos transmitidos e a confiança em mim depositada, que me permitiram desenvolver autonomia e segurança nas minhas decisões e tarefas.

Farmácia Comunitária em si e o papel do Farmacêutico Comunitário na comunidade que o rodeia superaram largamente todas as minhas expectativas, pelo que enfatizo a tremenda satisfação e gratificação diárias, particularmente pela contribuição e pelo papel ativo que desempenhamos na saúde e bem-estar da comunidade.

Termino o meu EC e este relatório mais consciente do ato farmacêutico e com a certeza de que a aprendizagem não finda aqui.

Bibliografia

1. Plano de estudos de MICEF – Estágio Curricular. https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/20202021?common_core=true&type=ram&id=1172 (2020).
2. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. *Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. Jornal Oficial da União Europeia* vol. 2013 132–170 (2013).
3. Direção-Geral de Saúde. Norma n.º 0003/2020. *Normas e Circ. Norm.* 1–14 (2020).
4. Cefar. Farmácias : Insolvência e Penhora. *Rev. Saúde* (2019).
5. Ministério da Saúde. Portaria n.º 352/2012 de 30 de Outubro de 2012. *Diário da República* 6253–6259 (2012).
6. República, A. da. *Diário da República*, 1.ª série — N.º 214 — 8 de novembro de 2016. *Diário República* 3930–3944 (2016).
7. República, A. d. Lei n.º 26/2011, de 16 de Junho: Transferência de Farmácias. 3179 (2011).
8. Barbosa, C. M. Boletim CIM - Dispensa de Medicamentos. *Rev. da Ordem dos Farm.* ROF 88, 1–4 (2009).
9. Saúde - Gabinete da Ministra. Despacho n.º 4270-C/2020. *Diário da República* 2, 82 (2020).
10. Saúde - Gabinete da Ministra. Despacho n.º 5315/2020, 7 de Maio, do Ministério da Saúde. *Diário da República* n.º 89/2020, Série II 2020-05-07 4270 (2020).
11. Ordem dos Farmacêuticos. Operação Luz Verde - Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias e ao domicílio. 19 (2020).
12. Ordem Farmacêuticos. Dispensa de medicamentos hospitalares. (2020).
13. Farmacêuticos, O. Dos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Cons. Nac. da Qualidade, 3ª edição* 3ª Edição, 53 (2009).
14. Assembleia da República. Lei n.º 58/2019 de 8 de agosto. *Diário da República* n.º 151/2019, Série I 2019-08-08 58/2019, 3–40 (2019).
15. EMA. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento - Vyndaquel. 1–29 (2010). Consultado a 14/02/2021
16. INFARMED. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 3

1–23 (2014).

17. INFARMED. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - ZOVIRAX DUO. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (2021). Consultado a 14/02/2021
18. Salvat. Herpixon. <https://svt.com/en/herpixon-the-new-oral-formula-against-the-herpes-simplex-virus-from-laboratorios-salvat-is-chosen-as-product-of-the-year-2021/> (2021). Consultado a 14/02/2021
19. INFARMED. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - FOSFOMICINA MONURIL. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (2020). Consultado a 17/02/2021
20. Perrigo. Lactacyd Pharma Suavizante. <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lactacyd-pharma-suavizante/>. Consultado a 15/02/2021
21. INFARMED. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - DAFLON 1000. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (2020). Consultado a 20/02/2021

Parte II

Monografia

“Transtornos de Pânico: fisiopatologia e abordagens terapêuticas”

Resumo

O Transtorno de Pânico constitui uma das patologias mentais mais comuns e debilitantes, encontrando-se associado a uma significativa perda de qualidade de vida e a um elevado impacto socioeconómico e afetivo. Estima-se que, anualmente, 1 a 3% da população mundial desenvolve um Transtorno de Pânico, sendo a prevalência substancialmente maior no género feminino.

No que concerne ao mecanismo fisiopatológico, embora este não se encontre totalmente compreendido, centra-se no modelo da rede do medo, no qual a amígdala, ínsula e córtex cingulado anterior são considerados as estruturas-chave. Não obstante o carácter multifatorial desta patologia, que engloba as componentes genética e social, destaca-se igualmente a sua relação com outras doenças, sejam estas do foro psíquico ou do foro respiratório, cardiovascular e/ou gastrointestinal.

Atualmente, o tratamento do Transtorno de Pânico engloba a psicoterapia, sendo a terapia cognitivo-comportamental a metodologia mais investigada e implementada, e a terapia farmacológica, na qual os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina constituem a primeira linha terapêutica. Os antidepressivos tricíclicos e as benzodiazepinas apresentam-se como segunda terapêutica, sendo a sua utilização mais restrita e ponderada, dados os efeitos nefastos a estes associados.

As perspetivas para futuros tratamentos englobam antipsicóticos de segunda geração, fármacos que atuam sobre o glutamato e o GABA, neuropeptídeos e gás xénon. Embora os resultados sejam positivos, mais estudos de segurança e eficácia devem ser conduzidos até que sejam considerados adequados ao tratamento do Transtorno de Pânico.

Palavras-chave: transtorno de pânico, antidepressivos, terapia cognitivo-comportamental.

Abstract

Panic Disorder is one of the most common and debilitating mental disorders, being associated with a significant loss of life quality and with a high socioeconomic and affective impact. It is estimated that, annually, 1 to 3% of the world population develops a Panic Disorder, with females being affected substantially higher than males.

About the pathophysiological mechanism, although not fully understood, it focuses on the fear network model, in which the amygdala, insula and anterior cingulate cortex are considered the key structures. Despite the multifactorial nature of this pathology, which includes the genetic and social components, its relationship with other diseases stands out equally, whether these are of psychic, respiratory, cardiovascular and/or gastrointestinal nature.

Currently, the treatment of Panic Disorder includes psychotherapy, with cognitive-behavioral therapy being the most researched and implemented methodology, and pharmacological therapy, in which selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors constitute the first line of treatment. Tricyclic antidepressants and benzodiazepines are the second line of treatment, and their use is more limited and thoughtful, given the harmful effects associated with them.

Prospects for future treatments include second-generation antipsychotics, glutamate and GABA related drugs, neuropeptides and xenon gas. Although the results are positive, further safety and efficacy studies should be conducted until they are considered adequate for the treatment of Panic Disorder.

Keywords: panic disorder, antidepressants, cognitive-behavioral therapy.

Abreviaturas

5-HT	5-hidroxitriptamina (Serotonina)
5HT1A	Recetor de serotonina 1A
ACC	Do inglês, <i>anterior cingulate cortex</i>
ACCN2	Do inglês, <i>amiloride-sensitive cation channel 2</i>
ATP	Do inglês, <i>adenosine triphosphate</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
BDZs	Benzodiazepinas
BHE	Barreira hematoencefálica
Ca²⁺	Íon cálcio
CO₂	Dióxido de carbono
COMT	Catecol-o-metiltransferase
COVID-19	Do inglês, <i>coronavirus disease 2019</i>
CRF	Do inglês, <i>corticotropin-releasing factor</i>
DA	Dopamina
DALYs	Do inglês, <i>disability-adjusted life years</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DSM	Do inglês, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECS	Do inglês, <i>endocannabinoid system</i>
EEG	Eletroencefalograma
FAAH	Do inglês, <i>fatty acid amide hydrolase</i>
fMRI	Do inglês, <i>functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FNM	Do inglês, <i>fear network model</i>
GABA	Do inglês, <i>gamma-aminobutyric acid</i>
HAM-A	Do inglês, <i>Hamilton Rating Scale for Anxiety</i>
HAM-D	Do inglês, <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HIF-1α	Do inglês, <i>hypoxia inducible factor-1α</i>
HPA	Do inglês, <i>hypothalamic–pituitary–adrenal</i>
ICD-11	Do inglês, <i>International Classification of Diseases 11th revision</i>
iMAO	Inibidores da monoamina oxidase
K⁺	Íon potássio
K_{ATP}	Canais de potássio sensíveis ao ATP
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MAO	Monoamina oxidase
Met	Metionina
mGluR	Do inglês, <i>metabotropic glutamate receptor</i>
MRSI	Do inglês, <i>magnetic resonance spectroscopic image</i>

NA	Noradrenalina
NET	Transportador da noradrenalina (norepinefrina)
NKI	Do inglês, <i>neurokinin 1</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NPY	Do inglês, <i>neuropeptide Y</i>
OCD	Do inglês, <i>obsessive-compulsive disorder</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OX1R	Do inglês, <i>orexin-1 receptor</i>
OX2R	Do inglês, <i>orexin-2 receptor</i>
PDSS	Do inglês, <i>Panic Disorder severity scale</i>
PET	Do inglês, <i>positron emission tomography</i>
PSTD	Do inglês, <i>post-traumatic stress disorder</i>
RCB	Recetor canabinóide
RNA	Do inglês, <i>ribonucleic acid</i>
SARS-CoV-2	Do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SERT	Do inglês, <i>serotonin transporter</i>
SII	Síndrome do intestino irritável
SNA	Sistema nervoso autónomo
SNC	Sistema nervoso central
SNRIs	Do inglês, <i>serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors</i>
SNS	Sistema nervoso simpático
SSRIs	Do inglês, <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TASK	Do inglês, <i>potassium two pore domain channel subfamily K member 9</i>
TCAs	Do inglês, <i>tricyclic antidepressants</i>
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TP	Transtorno de Pânico
TPA	Transtorno de Pânico com Agorafobia
TREK	Do inglês, <i>potassium two pore domain channel subfamily K member 2</i>
Val	Valina
VEGF	Do inglês, <i>vascular endothelial growth factor</i>
YLD	Do inglês, <i>years lived with disability</i>
YLL	Do inglês, <i>years of life lost</i>
Zn²⁺	lão zinco

Capítulo I – O Transtorno de Pânico

I. Introdução

O Transtorno de Pânico (TP) é uma das perturbações psiquiátricas mais comuns no mundo ¹⁻⁷, encontrando-se entre as três principais doenças mentais e físicas dos países desenvolvidos ⁸, constituindo uma importante preocupação de saúde pública ^{2,9}. Embora geralmente pouco reconhecida, esta importante patologia está associada a um défice significativo na qualidade de vida. ^{4,6,10-13}

O TP enquadra-se no grupo dos transtornos de ansiedade, os quais afetam sensivelmente 61,5 milhões de pessoas ^{14,15} e constituem a principal causa de dias vividos com incapacidade (DALYs) ¹⁴⁻¹⁷, um indicador que congrega as estimativas referentes aos anos de vida perdidos devido a mortes prematuras (YLL) e devido a doença/incapacidade (YLD) ¹⁸.

Estatisticamente, a nível global, uma em cada catorze pessoas sofre de um transtorno de pânico. ¹⁹ A ansiedade é um importante indicador de potenciais ameaças à homeostasia, constituindo um sinal de alerta fisiológico. Na ausência de uma ameaça que fomente a ansiedade ou na presença de uma relação desproporcional entre a ameaça e a ansiedade sentida, esta passa a ser considerada uma doença. ¹⁴ Nestes casos, é imperativo fazer o despiste de outras patologias, a nível cardíaco, respiratório, na tiroide e/ou potenciais intoxicações. ^{1,14,19}

A nível nacional, verifica-se a implementação de diversas medidas com vista a melhorias na saúde mental dos portugueses, nomeadamente, o Plano Nacional de Saúde Mental e a Rede de Cuidados Continuados Integrados de Saúde Mental. ²⁰

Em 1871, Jacob Da Costa relata os sintomas do “coração irritável”, uma condição médica prevalente entre os soldados retornados da primeira Guerra Mundial ^{8,21,22}, sendo considerada uma das descrições pioneiras do TP ^{8,23}. Mais tarde, Sigmund Freud inicia a categorização dos transtornos de ansiedade, nos quais se incluía o pânico. ^{8,22,23} O psiquiatra Donald F. Klein contribuiu igualmente para a identificação das características do TP, afirmando que após o primeiro ataque de pânico, os doentes desenvolviam ansiedade antecipatória persistente e medos hipocondríacos e que, por esse motivo, a agorafobia era uma consequência dos ataques de pânico. Klein distinguiu ainda 3 tipos de ataques de pânico, os espontâneos, os situacionais (associados a um contexto agorafóbico) e os provocados por um estímulo fóbico constante (como por exemplo um animal, a escuridão). ²² As suas observações e descrições influenciaram a 3.ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-III), em 1980, no qual o TP foi formalmente reconhecido ^{8,17}, adotando a

designação de “Síndrome de Pânico”²², sendo categorizado como uma perturbação discreta⁸. Esta formalização permitiu o despoletar da atenção e consciencialização clínica, científica e de saúde pública face a esta patologia.¹⁷

O termo “pânico” deriva do Deus grego Pan, famoso por provocar um medo irresistível e irracional, sem razão alguma, que era conhecido como terror de pânico ou ataque de pânico.²²

O diagnóstico de TP é realizado tendo por base os sintomas e critérios descritos na 5.ª edição do DSM (DSM-V)^{1,3,24,25} e na 11.ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (ICD-11)^{26,27}.

Assim sendo, de acordo com o DSM-V, o diagnóstico é aferido com base na presença de episódios recorrentes e inesperados de ataques de pânico (critério A) e, vinculada a estes, a persistência, durante pelo menos um mês, de preocupação, ansiedade e alterações comportamentais (critério B).^{3,25} O critério A pode ser classificado como a expressão de uma resposta de medo a uma ameaça aguda interna, enquanto o critério B representa as preocupações das consequências dos ataques de pânico³, bem como estratégias com o propósito de reduzir a probabilidade de sofrer outro ataque⁸.

O TP caracteriza-se por episódios recorrentes de medo intenso (ou seja, ataques de pânico, espontâneos) e, paralelamente, períodos de medo antecipatório (ansiedade crónica).^{2,8,14,28-30} Para a validade do diagnóstico de TP, é impreterível que as referidas condições se verifiquem, pois, a ocorrência de ataques de pânico por si só não significam que exista um TP subjacente, dado que os mesmos podem ocorrer em consequência de patologias como a depressão, transtorno de ansiedade social ou perturbação de stress pós-traumático (PTSD).¹⁹

Um ataque de pânico pode ser definido como um momento discreto de medo intenso^{1,8,10}, que atinge o pico em minutos^{1,8,29}, acoplado a sintomas gastrointestinais, cardiorrespiratórios e autónomos^{1,8}, sendo estes pelo menos quatro dos seguintes: taquicardia, tremores, sudorese, dispneia, angina, náuseas, tonturas, arrepios frios ou quentes, parestesia, despersonalização e medo de perder o controlo, de enlouquecer e/ou de morrer^{1,10,24,29}.

O TP pode manifestar-se de forma crónica (cerca de 4% dos doentes), sendo que apenas 1 a 2% dos doentes apresentam uma prevalência de cerca de 12 meses.^{2,3,17,28} Estima-se que, por ano, o TP afete 1 a 3 % da população mundial^{12,31,32}, verificando-se uma incidência 1,5 a 2 vezes superior no género feminino^{6,12,19,31}. O seu desenvolvimento ocorre maioritariamente durante a adolescência ou no início da vida adulta, com uma idade média de génese aos 28 anos³¹, sendo que a partir dos 50 anos, existe um decréscimo marcado na prevalência destes transtornos^{6,19}.

O TP constitui um fator de elevado relevo, não só pela sua carga negativa psicológica, física e social na vida do doente, mas igualmente pelos custos indiretos que representa para a sociedade em geral, seja pelo aumento nas necessidades de recursos de saúde, devido à similaridade dos sintomas com outras doenças, ou pela redução da produtividade laboral, dado que apresentam elevadas taxas de desemprego e significativo comprometimento no trabalho.

2,3,7-10,17,26,31

No que concerne aos principais riscos para o desenvolvimento do TP, salienta-se a componente disposicional, que inclui os corolários genéticos e biológicos (personalidade, género, psicopatologia familiar) e a componente ambiental, que compreende interferências de desenvolvimento (adversidades perinatais e/ou na infância, características psicossociais, distúrbios do foro psiquiátrico), sendo que a sua etiologia pode residir numa combinação única destes fatores.^{2,6,8} A presença de uma série de características clínicas sugere que existe uma forte componente neurobiológica na sua etiologia, nomeadamente, hereditariedade (43% dos doentes), sintomas de hiperatividade do sistema autónomo, pânico noturno (25% dos doentes) e respostas robustas a terapias fundamentadas no aumento das concentrações de serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e ácido gama-aminobutírico (GABA).²

Não existe, até à data, evidência que suporte uma recomendação concisa sobre a prevenção do TP.^{15,30}

2. Anatomofisiopatologia

A fisiopatologia subjacente ao TP ainda não se encontra totalmente esclarecida.

2,3,24,28,30,31

O modelo da rede do medo (FMN), proposto e revisto por Gorman *et al.*³³, apresenta uma rede neuroanatômica com atividade excessiva como explicação etiológica do TP, na qual a amígdala é a estrutura-chave. Esta hipótese centra-se nas áreas frontais e límbicas, postulando que a informação sobre potenciais ameaças é transmitida do núcleo do trato solitário para o núcleo lateral da amígdala, através do núcleo parabraquial ou do tálamo sensorial. A presença de um défice cognitivo nestas vias aferentes pode estar na génese do TP, uma vez que a interpretação errónea de estímulos sensoriais culmina na ativação inadequada da rede do medo.³³ Por outras palavras, o doente apresenta frequentemente um viés interpretativo das sensações corporais e do contexto ambiental no qual se insere, ocorrendo um processamento alterado dos sinais de ameaças, culminando em ataques de pânico.²⁸ Os dados contextuais são armazenados no hipocampo, sendo posteriormente transmitidos diretamente para a amígdala.^{19,33} O núcleo central da amígdala coordena as respostas autónomas e

comportamentais, através das projeções eferentes para o núcleo parabraquial, produzindo taquipneia, para o núcleo lateral do hipotálamo, onde ocorre ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e estimulação do sistema nervoso autónomo (SNA), para núcleo paraventricular do hipotálamo, incrementado a libertação de adrenocorticóides através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA), para o *locus ceruleus*, com conseqüente aumento da pressão arterial, da taquicardia, da libertação de noradrenalina e da resposta comportamental ao medo, e ainda, para a região cinzenta periaquedutal, a partir da qual são geradas respostas comportamentais adicionais.³³ Em suma, a expressão aguda do medo é mediada pelo tronco cerebral, a ansiedade antecipatória pelas estruturas límbicas e a ansiedade social pelo córtex pré-frontal.³³

Estudos mais recentes, reunidos e resumidos por Sobanski *et al.*²⁴, questionam o papel central da amígdala no TP proposto anteriormente e evidenciam o envolvimento de outras estruturas cerebrais na fisiopatologia do TP, sugerindo uma extensão da FMN, compreendendo o tronco cerebral, o córtex anterior e cingulado médio, a ínsula e as partes laterais e mediais do córtex pré-frontal. Adicionalmente, é reportado o papel da 5-HT nesta patologia, particularmente ao nível da ligação ao recetor de serotonina 1A (5HT_{1A}) e ao transportador de serotonina (SERT), que evidenciaram atividade alterada e reduzida no núcleo de rafe, córtex orbito-frontal, lobos temporais, córtex cingulado anterior e posterior, amígdala e hipotálamo.^{24,34} Ao nível do sistema noradrenérgico, considerando a sua relação com o sistema serotoninérgico e o eixo HPA e a conseqüente mediação entre a estimulação central e as reações físicas periféricas, é destacado o seu papel na regulação do sistema de alerta.²⁴ No TP salienta-se uma maior atividade e secreção basal de NA, sendo que a intervenção da mesma na fisiopatologia do TP foi confirmada por estudos recentes, que remetem para variações nos genes que modulam o sistema noradrenérgico, nomeadamente, a catecol-O-metiltransferase (COMT), a enzima monoamina oxidase-A (MAO-A) e o transportador de noradrenalina (NET).²⁴ O GABA, o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), encontra-se igualmente envolvido no TP, tendo sido relatadas variações nas suas concentrações e anomalias nos seus recetores.^{24,34}

No que concerne às estruturas de processamento do medo, salientam-se três com elevada correlação com o TP, a amígdala, a ínsula e o córtex cingulado anterior (ACC).² A amígdala atua na vigilância, deteção e processamento de estímulos emocionais, sendo que alterações na sua atividade, nomeadamente aumento da excitabilidade perante ameaças, foram positivamente associadas ao TP.²⁸ Diferenças estruturais na amígdala, particularmente reduções no volume da substância cinzenta no hemisfério direito, têm sido associadas ao TP, uma vez que as referidas alterações morfológicas podem conferir maior risco pré-mórbido

e/ou ser uma consequência da exposição ao *stress* crónico.² A hipoatividade do hemisfério direito da amígdala encontra-se igualmente associada à ansiedade antecipatória.² Estudos indicam que o córtex da insula é um importante mediador do processamento de estímulos interoceptivos ligados à ansiedade, pelo que em cenários de ameaça, verifica-se hiperatividade do mesmo.^{2,28}

No que diz respeito às estruturas reguladoras do medo, destacam-se o córtex pré-frontal, onde potenciais reduções da matéria cinzenta podem precipitar transtornos de ansiedade², e onde se verifica uma diminuição da estimulação lateral²⁸ e do hipocampo, envolvido no processo de medo contextual².

Uma parte significativa dos indivíduos com TP responde com maior ansiedade à inalação de dióxido de carbono (CO₂), revelando mais sinais de pânico e taquicardia que o indivíduo saudável ou com outras doenças psiquiátricas.^{11,33} Decorrente destes dados, tem sido sugerida a possibilidade de existir um subtipo respiratório do TP.³⁵ Não obstante a crescente evidência dos mecanismos neurobiológicos subjacente a este subtipo, não existem dados suficientes que comprovem que sejam, por si só, capazes de despoletar o TP.¹¹

Por outro lado, existem vários elementos biológicos capazes de provocar ataques de pânico em indivíduos com TP, tais como CO₂^{33,36}, lactato de sódio, noradrenalina, adrenalina, análogos da colecistocinina.³³ Os doentes com TP são particularmente sensíveis a oscilações nestes parâmetros, bem como a sensações somáticas mais triviais, nomeadamente, pequenas tonturas, ligeiros aumentos da frequência cardíaca e/ou formigueiros nos membros.³³

3. Marcadores biológicos e clínicos

A existência de um biomarcador único numa doença psiquiátrica é improvável, considerando que as patologias deste foro são multidimensionais, de origens multifatoriais e cujo desenvolvimento envolve interações não lineares.³⁷ Os biomarcadores são suscetíveis à influência de inúmeros fatores, tais como estilo de vida, ambiente, *stress*, atividade física, comorbilidades e medicação psicotrópica.³⁷ Entre as técnicas mais comumente utilizadas para a pesquisa de biomarcadores nas doenças do foro psiquiátrico, destacam-se métodos estruturais, como o eletroencefalograma (EEG), a ressonância magnética funcional (fMRI), a tomografia por emissão de positrões (PET), e os métodos bioquímicos, como a imagem espectroscópica de ressonância magnética de prótons (MRSI).^{5,38}

Variações estruturais (redução ou aumento) no volume da amígdala e do hipocampo, bem como o aumento da estimulação dos mesmos, foram detetadas em doentes com TP e não nos respetivos controlos, evidenciando o seu potencial enquanto marcadores biológicos

e clínicos para esta patologia.³⁷ Doentes com TP apresentam igualmente maior fluxo sanguíneo cerebral e níveis plasmáticos de serotonina mais baixos, pelo que estes constituem potenciais marcadores.³⁷

No que concerne aos padrões respiratórios, a hiperventilação, a taquicardia, os níveis elevados do volume de ar corrente, da taxa de suspiros e da apneia foram identificados no TP, ao invés de outras patologias, como transtorno de ansiedade generalizado e fobia social, comprovando o seu potencial enquanto biomarcador. Dados epidemiológicos indicam que existe um elevado risco de comorbilidades cardiovasculares em doentes com TP, sendo as oscilações na frequência cardíaca uma das características centrais das mesmas, constituindo um potencial biomarcador para esta patologia.³⁷ Potenciais disfunções no eixo HPA, o principal sistema endócrino que coordena as respostas fisiológicas ao *stress*, e a consequente libertação de cortisol foram apontadas como possíveis biomarcadores do TP.^{5,37} Especula-se que elevadas secreções de cortisol estejam relacionadas a piores desfechos a longo prazo. No entanto, os resultados demonstraram-se inconsistentes, uma vez que não foi possível apurar se a referida disfunção seria a causa do TP ou se era devida ao constante *stress* induzido por recorrentes ataques de pânico.³⁷

Uma das tecnologias emergentes no campo dos biomarcadores de previsão clínica são as vesículas extracelulares derivadas do SNC, que espelham o seu tecido de origem e através das quais podem ser aferidos os mecanismos de ação de antidepressivos e dados relativos à fisiopatologia molecular dos transtornos de ansiedade. Estas vesículas respondem a estímulos internos e externos, difundindo sinais moleculares entre células adjacentes e distantes por meio da entrada em fluídos biológicos periféricos e do transporte entre tecidos de ácido ribonucleico (RNA), proteínas, lípidos e metabolitos. Os referidos componentes envolvidos no transporte apresentam um potencial biomarcador com utilidade ao nível do diagnóstico e do prognóstico, uma vez que a colheita de vesículas extracelulares no sangue periférico permite uma maior compreensão dos sinais moleculares produzidos em neurónios, astrócitos, microglia e/ou oligodendrócitos.⁵

Atualmente, verifica-se que existe uma investigação crescente de biomarcadores de resposta ao tratamento nos transtornos de ansiedade, motivada essencialmente pelos recorrentes maus resultados na terapia, entre os quais se destacam a falha na remissão completa da doença e o desajuste do tratamento (seja este em termos de dose, exposição ou duração). Não obstante, os sistemas que estes biomarcadores representam podem sofrer alterações ao longo da vida do doente, pelo que a sua utilidade relativa, expressão e fisiologia sofrem igualmente variações.⁵

Em suma, nenhum biomarcador demonstrou, até ao momento, especificidade para o

TP face a outras patologias do foro psiquiátrico, como os transtornos de ansiedade e esquizofrenia, conduzindo a um presumível viés interpretativo, dado que o mesmo biomarcador poderá estar presente em mais do que uma doença.³⁷ Embora o estudo de biomarcadores genéticos e de neuroimagem apresentem características promissoras para a inovação nestes campos, os dados da atualidade são escassos e carecem de investigações mais profundas.^{3,6,19,39}

4. Componente Genética

São notórios os esforços que têm sido realizados para a identificação de fatores genéticos presentes nas patologias do foro psiquiátrico, sejam eles referentes à sua génese, desenvolvimento ou respostas a terapêuticas específicas.³⁸ Até ao momento, foram identificados cerca de 20 genes candidatos a conferir suscetibilidade ao TP, que afetam diversos sistemas de neurotransmissores.²⁵

A componente genética do TP resulta de muitos e diferentes polimorfismos, de entre os quais se destacam a mutação no gene que codifica a COMT, a MAO-A e o NET.^{2,24}

A COMT é uma enzima que degrada catecolaminas, cuja mutação é designada por COMT Val158Met^{2,40}, caracterizando-se pela substituição de um aminoácido de metionina (Met) em detrimento de valina (Val) no codão 158⁴⁰. Esta alteração interfere não só com as funções da dopamina (DA)², mas igualmente com as diferenças individuais no processamento emocional e na predisposição para a ansiedade⁴⁰. Os portadores do alelo de risco relacionado com a COMT evidenciam uma diminuição da atividade desta enzima no córtex pré-frontal e na amígdala⁴⁰, aumentando o risco de desenvolvimento de um TP com sintomas mais graves e pronunciados^{12,24}.

A enzima MAO-A, envolvida na degradação da DA e 5-HT, tem sido associada ao TP, decorrente da frequente presença de um polimorfismo genético em indivíduos com esta patologia, especialmente do género feminino.⁴¹ O polimorfismo, que se traduz na hipometilação da enzima MAO-A, é uma das alterações epigenéticas mais relevantes na fisiopatologia do TP.^{2,24,41} Verifica-se uma relação inversamente proporcional entre a metilação e a enzima MAO-A, pelo que a hipometilação resulta na diminuição abrupta da disponibilidade de monoaminas na fenda sinática.⁴¹ Os portadores destes alelos demonstraram piores resultados quando submetidos a psicoterapia, acompanhado por taquicardia mais pronunciada⁵, pelo que é sugerida a investigação da possibilidade de acoplar inibidores da MAO (iMAO) em doentes que apresentam hipometilação da MAO-A⁴¹.

Por outro lado, mutações no gene do transportador I do GABA, demonstraram-se

consistentes com TP desencadeado pela exposição a eventos negativos ou traumáticos.²

Paralelamente, variações no gene do canal catiónico 2 sensível à amiloride (ACCN2), o qual funciona como quimiossensor da amígdala detetando hipercapnia e acidose, podem estar na etiologia da hipersensibilidade ao CO₂ característica do TP.^{2,24} A associação entre a referida variação e o TP foi mais proeminente em casos com sintomas respiratórios mais acentuados e início precoce da patologia.²

Dados epidemiológicos afirmam que indivíduos com familiares de primeiro grau diagnosticados com TP apresentam um risco 3 a 5 vezes maior de vir a desenvolver esta patologia, face à população em geral.¹⁴

5. Componente Social

A maioria dos transtornos de ansiedade é desenvolvida durante a infância e/ou na adolescência e suscitam elevada morbidade.^{5,15}

A interrupção prematura do vínculo parental, a separação ou divórcio dos pais antes dos dez anos e o falecimento da mãe antes dos dez anos, constituem fatores que exponenciam a probabilidade de desenvolver na vida adulta TPs e/ou agorafobia. De igual forma, perturbações precoces nas ligações afetivas tornam o indivíduo mais propenso a desenvolver TP posteriormente, sendo o risco superior em casos onde existiu abuso sexual e/ou físico na infância. Consequentemente, na presença de uma pessoa da sua confiança, os doentes evidenciam menor probabilidade de desenvolver um ataque de pânico. Na vida adulta, o doente com TP prima por manter os seus relacionamentos, mesmo que se tratem de ligações conflituosas, dado o seu medo exagerado da separação.³³

A inibição comportamental (vergonha, preocupação e isolamento face a pessoas ou situações), o neuroticismo, a ansiedade e o comportamento excessivamente cauteloso são características de personalidade que indicam predisposição para o TP.²

Eventos de *stress* agudo podem estar igualmente associados à etiologia do TP, sendo que a predisposição aumenta em casos de abusos psicológicos na infância. Para além disso, a exposição a longos períodos de *stress* é um fator significativamente prejudicial, não só piorando o curso da doença, mas também originando piores respostas às terapêuticas.²

Importa salientar que existem variações entre géneros, pois o homem e a mulher não estão igualmente expostos a fatores de *stress*.^{15,16} Para além disso, o género feminino encontra-se fracamente representado na pesquisa biomédica relacionada com a saúde mental.^{16,42} Ao nível anatómico, o volume cerebral total do homem é maior que o da mulher, sendo que as diferenças em dimensão e densidade são mais expressivas ao nível da amígdala e hipocampo,

estruturas com comprovada ligação à génese do TP. ⁴²

6. Relação com outras patologias

A presença de sintomas característicos tanto do TP como de outras patologias podem precipitar erros no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento, o que se traduz em custos adicionais de saúde. Dada a elevada quantidade de sintomas físicos experienciados durante um ataque de pânico, os doentes tendem a procurar auxílio de médicos fora do campo da saúde mental. Nos cuidados de saúde primários, os profissionais de saúde nem sempre dispõem de tempo e recursos para a realização de testes de diagnóstico mais abrangentes, podendo negligenciar outras comorbidades. ⁸ Perante a evidência da prevalência de uma relação bidirecional entre o TP e outras doenças, ambas poderão sofrer exacerbações assim que a comorbidade é estabelecida. ¹⁴

- **foro psiquiátrico**

De facto, a presença de transtornos de ansiedade durante a infância e/ou adolescência representa um fator preponderante para o risco de vir a desenvolver ansiedade crónica na vida adulta e/ou um TP. ³³

O doente com TP apresenta frequentemente outras comorbidades do foro psiquiátrico, como transtornos de ansiedade, transtornos depressivos e/ou abuso de substâncias, e a sua presença tende a precipitar e/ou agravar a situação clínica. ^{2,6,8,10,14,24,28,33,38,43,44} A avaliação da terapia implementada deve contemplar mais do que um domínio e não apenas a redução da frequência e/ou gravidade dos ataques de pânico. ³³

A agorafobia define-se como o medo ou a ansiedade em, ou em antecipação a, locais e/ou contextos nos quais seria difícil fugir ou obter auxílio, verificando-se uma demarcada desproporcionalidade entre a sensação de perigo e a realidade. ^{14,26,44} Mesmo com tratamento farmacológico, esta fobia pode tornar-se um problema crónico. ³³ Esta patologia encontra-se presente em 25% a 50% dos casos de TP ^{2,31}, suscitando implicações clínicas consideráveis ⁴⁴.

A associação entre o TP e a agorafobia ainda não se encontra totalmente clara, salientando-se várias propostas, entre as quais, a agorafobia enquanto um subtipo do TP ou a agorafobia enquanto complicação do TP. ⁴⁴ Na atualização nosológica do DSM-V, destaca-se a distinção entre a agorafobia e o TP, sendo que a primeira é categorizada atualmente como uma patologia totalmente independente da segunda ^{8,25,44,45}, com base nas evidências de que existem casos de agorafobia sem sintomas de pânico e nas diferenças relativas à incidência no género, prevalência e tratamento entre a agorafobia e o TP ^{25,44}.

No TP com agorafobia (TPA), é possível identificar um início mais precoce face ao TP simples, bem como sintomas de pânico mais pronunciados e mais acentuados na vertente afetiva e níveis de ansiedade mais elevados, mesmo nos períodos entre os ataques de pânico.⁴⁴ Paralelamente, o doente com TP e com maior sensibilidade à ansiedade apresenta maior potencial para desencadear ataques de pânico e amplificar fobia social^{24,44}, pois estabelece recorrentemente ligações entre os ataques de pânico que experienciou com os contextos em que ocorreram e, conseqüentemente, é desenvolvido um sentimento de evitação face aos mesmos^{33,46,47}. Neste contexto é importante realçar a terapia cognitivo-comportamental, sendo uma solução para a redução da vulnerabilidade a determinados locais ou contextos, em complementaridade com a terapêutica farmacológica.³³ Para além disso, verificam-se maiores combinações terapêuticas e de maior duração no TPA, bem como significativas limitações socioprofissionais, que por sua vez podem precipitar situações de depressão.⁴⁴

O TP tem sido amplamente associado ao PTSD, havendo relatados na literatura científica de semelhanças fisiopatológicas, riscos genéticos e ambientais.⁴⁸ A relação de associação entre as duas patologias é bidirecional, onde os ataques de pânico característicos do TP podem contribuir para a etiologia do PTSD, e vice-versa.⁴⁹

- **outras comorbilidades**

O TP tem sido positivamente associado a outras comorbilidades, particularmente a patologias do foro respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, diabetes e epilepsia. Aspectos relacionados com a terapêutica, como determinados medicamentos, procedimentos clínicos ou falta de adesão podem incitar desespero e conduzir a ataques de pânico.⁸

A nível respiratório, com uma taxa de prevalência de comorbilidade entre 4,7% a 6,5%, salienta-se a relação com a asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), as quais podem precipitar o TP (quando na presença concomitante de hábitos nefastos, como tabagismo, estilo de vida sedentário e obesidade) ou ser precipitadas pelo TP (correlacionado com as implicações emocionais da cronicidade da doença, com efeitos secundários da medicação, entre outros).⁸ Dados epidemiológicos relatam uma grande prevalência de ataques de pânico em doentes com DPOC, sendo que a referida psicopatologia comórbida está associada a um pior índice de qualidade de vida, exponenciação das exacerbações, dispneia mais pronunciada e aumento das taxas e duração das hospitalizações.⁴⁶

No que concerne ao sistema cardiovascular, verifica-se uma associação consistente entre o TP e patologias afetas ao mesmo, nomeadamente, as doenças cardíacas coronárias, hipertensão arterial e eventos cerebrovasculares (cerca de 4 a 12,5% dos doentes cardíacos

em ambulatório foram diagnosticados com TP). Em paralelo com hábitos nocivos (tabagismo, sedentariedade), síndromes metabólicas, hiperatividade do eixo HPA, o TP pode conduzir a patologias cardiovasculares. A predisposição inversa pode igualmente ocorrer, quando a doença cardiovascular se encontra acoplada a danos emocionais e/ou interpretações exageradas dos sintomas cardíacos e autônomos.⁸

A nível do sistema gastrointestinal, o TP apresenta uma associação bidirecional com a Síndrome do Intestino Irritável (SII), sendo que as duas patologias partilham sintomas como ansiedade antecipatória, desconforto abdominal e náuseas. Estima-se que 3,8% a 31% dos indivíduos com SII terão um diagnóstico de TP ao longo da vida, ao passo que 4,7% a 37% dos doentes com TP sofrem de SII.⁸

Nos doentes com diabetes, 1,3% a 8,9% apresentam TP, destacando-se uma prevalência maior na diabetes tipo I. A sobreposição de sintomas característicos dos períodos de hipoglicémia com os sintomas de um ataque de pânico, designadamente, sudorese, taquicardia, desmaios e dispneia tendem a precipitar e a exacerbar esta comorbilidade.⁸

Por último, importa realçar a elevada prevalência de transtornos de ansiedade na epilepsia, bem como a substancial sobreposição de sintomas entre as duas patologias. Estudos clínicos sugerem que indivíduos com epilepsia apresentam elevada probabilidade de vir a experienciar ataques de pânico ao longo da vida, ao passo que os doentes já diagnosticados com TP apresentam maior propensão a ter um diagnóstico futuro de epilepsia.²⁹

Capítulo II – O Impacto da pandemia de COVID-19

O novo coronavírus, associado a uma síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), surgiu em Wuhan, na China, marcando o início da pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) ⁵⁰⁻⁵³, tendo sido declarada como uma pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ⁵⁴.

A propagação do SARS-CoV-2 representou um novo desafio para o sistema de saúde global desencadeando, conseqüentemente, um impacto negativo significativo na saúde mental e nos cuidados associados à mesma ⁵⁵⁻⁵⁷. A emergência de uma pandemia de doenças mentais que caracterizava o século XXI, veio a agravar-se com o aparecimento da COVID-19. ⁵⁸

Decorrente da disseminação global do SARS-CoV-2, verificou-se uma associação cada vez maior entre o termo “pânico” e todas as terminologias relacionadas com a pandemia de COVID-19. Contudo, nas referências veiculadas pelos meios de comunicação social, a conexão refere-se essencialmente a um estado de pânico global, não especificado. ²³

O impacto psicológico da pandemia de COVID-19 é transversal a todas as faixas etárias, classes sociais e géneros ^{51,58,59}, embora se verifique maior vulnerabilidade na mulher ^{23,50}. A letalidade do vírus, a obrigação do recolher obrigatório, o contacto em primeira mão com pessoas infetadas, o adoecimento ou falecimento de familiares e amigos constituem alguns dos fatores capazes de desencadear ansiedade, pânico agudo e comportamentos obsessivos, de stress, de medo, de paranoia e de depressão. ^{53,54,58-61}

De entre as principais repercussões da pandemia, salienta-se o aparecimento ou a exacerbação do TP. ^{23,50} As exacerbações verificam-se em maior grau nos doentes com sintomas predominantemente respiratórios, uma vez que a manifestação do próprio SARS-CoV-2 incide essencialmente nas vias respiratórias, precipitando dispneia e tosse. Em doentes com TP cuja terapia incluía BZDs, verifica-se, a priori, o risco de depressão respiratória, o que representa uma situação de risco na possibilidade de comorbilidade com a COVID-19. ²³

Adicionalmente, verificou-se uma redução massiva na procura de cuidados de saúde, decorrente da insegurança face aos estabelecimentos inerentes a estes. ⁶² Conseqüentemente, os serviços de saúde mental presenciais foram parcial ou totalmente interrompidos, ou substituídos por intervenções em plataformas digitais, fatores que, na sua generalidade, contribuíram para o comprometimento do acompanhamento dos doentes com TP e, possivelmente, para o aumento dos casos não-diagnosticados. A exclusão social de populações com idade mais avançada, a viver em meios rurais, com reduzidas possibilidades económicas e/ou com baixa escolaridade não deve ser olvidada nem desconsiderada. ⁶¹

As repercussões da COVID-19 a longo prazo são ainda incertas, mas especula-se que

o campo da saúde mental seja significativamente afetado. ⁶⁰ Tendo por base os efeitos decorrentes de desastres naturais e pandemias do passado, especula-se que o impacto psicológico na população será de elevado relevo, podendo precipitar o aparecimento de patologias ou desencadear exacerbações de doenças psiquiátricas pré-existentes. ⁶¹

Capítulo III – Abordagens Terapêuticas

I. Abordagens terapêuticas da atualidade

O TP é frequentemente menosprezado e o acompanhamento farmacoterapêutico nem sempre corresponde às reais necessidades do doente.^{4,6,7} Para além disso, para a maioria destes, o médico de Medicina Geral e Familiar é o primeiro e único profissional de saúde a realizar o seu seguimento.^{4,6,30} Em parte, esta realidade pode dever-se ao facto de os doentes apresentarem queixas de sintomas predominantemente físicos, nomeadamente, angina, taquicardia e/ou dispneia⁸, podendo culminar em diagnósticos errados³⁰. Todavia, se devidamente monitorizado por equipas multidisciplinares, o TP pode ser acompanhado e tratado nos cuidados primários de saúde⁴, sendo que a necessidade de referenciação psiquiátrica e/ou hospitalização surge apenas quando existem indicações de ideação suicida, fraca responsividade a tratamentos, ou presença de comorbilidade relevante (abuso de substâncias, transtornos de personalidade, entre outros)^{6,30}.

A terapêutica farmacológica é frequentemente acoplada a psicoterapia^{1,6,14,19,25,30,33,39,41}, com vista à supressão do medo contextual, tornando o doente menos sensível aos sinais físicos e somáticos.^{3,24,33} O plano de tratamento deve considerar todos os fatores inerentes ao mesmo, isto é, eficácia dos fármacos, efeitos adversos, interações, custos e as preferências individuais do doente.^{6,14}

No que diz respeito à psicoterapia, pode ser utilizada em monoterapia ou em combinação com fármacos, devendo ser realizada pelo menos uma vez por semana, durante um período mínimo de oito semanas.^{19,30}

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é a forma de psicoterapia que se encontra melhor documentada e, não obstante a sua extensa base empírica, a que comprovadamente apresenta melhor eficácia^{14,15,19,30,63}, sendo recorrentemente implementada como terapêutica de primeira linha para o TP, aliada à medicação⁴. O objetivo da mesma passa pela redução da frequência dos ataques de pânico, diminuição da ansiedade social e dos pensamentos de fobia³³, ou seja, a sua intervenção visa a redução do sofrimento psicológico através da modificação da disfuncionalidade do pensamento e dos padrões de comportamento característicos do TP^{19,63,64}. Dados epidemiológicos evidenciam que a TCC no TP proporciona melhorias substanciais nos sintomas depressivos secundários, se existentes.⁶⁴

A TCC compreende essencialmente a psicoeducação, exercícios de interocepção e de exposição a situações de ansiedade.^{4,30} A terapia deve ser adaptada à situação clínica do doente, isto é, na presença de outras comorbilidades, a exposição a contextos que possam

precipitar exacerbações das mesmas não devem constar nos exercícios a serem desenvolvidos.^{8,30} Se a TCC constar no tratamento inicial, mas apresentar parca eficácia ou deficiente tolerabilidade, deve considerar-se a adição ou substituição da terapêutica farmacológica e vice-versa.^{19,47}

A psicoeducação diz respeito à educação do indivíduo face à fisiologia dos sintomas corporais associados aos ataques de pânico e ao TP no geral e face às diferentes possibilidades de tratamento disponíveis.⁶

O termo interocepção reporta à percepção consciente dos processos comportamentais e emocionais decorrentes dos sinais fisiológicos do organismo, sejam eles proprioceptivos ou viscerocetivos, nomeadamente, frequência cardíaca, pressão arterial e ventilação. Os exercícios de interocepção têm por objetivo alargar o limiar de sensibilidade face à percepção de sensações somáticas, de forma a diminuir subseqüentes interpretações erróneas.²⁴ A título de exemplo, a exposição a 60 segundos de hiperventilação sob supervisão retrata um dos possíveis exercícios de interocepção.¹⁴

Os exercícios de exposição a situações de ansiedade visam o confronto do doente com os contextos nos quais este teme o despoletar de um novo ataque de pânico⁶, tendo por objetivo a sua dessensibilização face a estes gatilhos³⁰.

Por outro lado, verifica-se que aproximadamente 40% dos doentes são refratários à TCC, uma realidade que pode, em parte, ser explicada pela resistência do próprio doente. O termo “resistência” refere-se, portanto, aos comportamentos do doente que espelham a sua falta de colaboração com o profissional que o acompanha, nomeadamente, discussões, incumprimento dos trabalhos de casa, ausência de respostas a questões colocadas pelo terapeuta e sinais não-verbais de distanciamento ou de crítica. Conceptualizando a TCC como um processo interpessoal, os comportamentos de resistência refletem a própria patologia, surgindo, muitas vezes, um contexto de ambivalência em relação à mudança, dado que os doentes podem simultaneamente desejar a mudança, mas igualmente temê-la e resistir-lhe e, em última análise, estabelecer bases para discordância, hostilidade e tensão no relacionamento com o terapeuta.¹³

Para doentes que preferem o anonimato, que apresentam dificuldades económicas e/ou que vivem em meios rurais ou em áreas com extensas listas de espera, as terapias psicológicas *online* podem constituir uma alternativa empírica e viável.^{6,19} Embora não existam evidências que suportem a sua eficácia^{6,65}, esta forma de terapia numa realidade virtual tem crescido na última década¹⁹. Os tratamentos *online* compreendem essencialmente a TCC^{19,65}, e apresentam-se como uma forma de psicoterapia gerida por terapeutas identificados, com agendamentos preconizados, baseada em livros de auto-ajuda e que tecem pareceres e

respondem a potenciais dúvidas ⁶⁴. Usualmente, são realizadas entre 4 a 12 sessões, com taxas de adesão que variam entre os 43% a 90% e, no geral, os doentes relatam satisfação face a esta terapia virtual. ⁶⁵ Efetivamente, estudos comprovam que a TCC online apresenta mais benefícios face aos controlos, mas não relativamente à TCC presencial. ⁶⁵ As nuances relacionadas com segurança, fiabilidade, proteção de dados e monitorização do curso da doença refletem as principais razões de controvérsia face a esta opção. ^{19,65}

Ainda no domínio da psicoterapia, a recomendação da melhoria do estilo de vida do doente constitui um fator que pode reduzir significativamente os sintomas relacionados com a ansiedade. ³⁰ Neste campo de atuação incluem-se a remoção de todos os agentes capazes de despoletar um ataque de pânico (cafeína, nicotina, estimulantes, *stress*), melhoria da quantidade e qualidade das horas de sono e a atividade física. ³⁰ Além de ser uma alternativa de baixo custo, dados epidemiológicos indicam que a atividade física pode constituir uma forma complementar de terapia para a ansiedade e para o pânico ^{14,30}, contribuindo igualmente para uma melhor saúde física, melhor funcionamento cognitivo e bem-estar psicológico ³⁰. O exercício físico representa um componente de maior relevo nos doentes com sintomas cardiorrespiratórios e físicos mais salientes. ⁴⁷

No que diz respeito ao tratamento farmacológico, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs) e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRIs) são os agentes de primeira linha terapêutica. Os antidepressivos tricíclicos (TCAs) e benzodiazepinas (BDZs) apresentam-se como segunda linha de tratamento. ^{6,7,9,39,47,66}

A terapêutica com SSRIs encontra-se focada no aumento da atividade serotoninérgica, através do bloqueio da recaptção da 5-HT, aumentando a sua disponibilidade sináptica. ^{33,34} Consequentemente, verifica-se uma diminuição da atividade noradrenérgica, que proporciona um alívio dos sintomas cardiovasculares associados aos ataques de pânico. ³³ Paralelamente, os SSRIs atuam na amígdala, diminuindo a sua atividade, interferindo na sua capacidade de estimular os locais das suas projeções. ³³ Entre os SSRIs mais utilizados no TP, destacam-se a sertralina, a fluoxetina e a paroxetina ^{6,7}, sendo o último o que apresenta maiores implicações decorrentes da sua abstinência ⁶. Esta classe farmacológica, com elevado perfil de segurança, tem sido amplamente recomendada para o TP, estando este associado ou não a agorafobia. ⁹ Embora não causem dependência física nem tolerância, apresentam alguns efeitos adversos, sendo os mais comuns sudorese, diarreia, náuseas, vômitos e disfunção sexual. ³⁴ No que diz respeito aos SNRIs, a venlafaxina é o fármaco mais prescrito e com maior eficácia no TP ^{7,31}, sendo bem tolerada pela maioria dos doentes ³⁰.

Os SSRIs e os SNRIs são as classes que apresentam menores taxas de recidiva. ⁹ Não obstante, deve salientar-se que alguns fármacos destas classes exibem atividade inibitória sobre

as enzimas do citocromo P450, pelo que a sua prescrição em concomitância com outras terapêuticas deve fazer-se de forma cautelosa.⁶ Em termos de tolerabilidade, os SSRIs e os SNRIs apresentam resultados mais satisfatórios face aos TCAs, no entanto, apresentam efeitos adversos mais pronunciados, com especial enfoque nas duas primeiras semanas de tratamento, como o aumento de peso e a disfunção sexual, constituindo fatores prejudiciais na adesão do paciente.^{6,31,39} São necessárias várias semanas para que os SSRIs e os SNRIs comecem a exercer realmente os seus efeitos terapêuticos, pelo que a fase inicial, marcada por tremores e aumento nos níveis de ansiedade (síndrome de jittering), pode ser decisiva para o fracasso na adesão à terapêutica.^{5,6,31,39}

A implementação da TCC em concomitância com SSRIs, revelou significativas reduções na frequência dos ataques de pânico, com maior expressão decorridas 40 semanas de terapêutica, estando completamente ausentes após 1 ano. Paralelamente, evidencia-se que a TCC em monoterapia apresenta melhorias pouco expressivas e temporalmente mais espaçadas, face ao tratamento com SSRIs, apenas, ou SSRIs e TCC. Para além disso, no caso da última opção, a redução nos ataques de pânico conseguida através da terapia manteve-se aquando da redução da medicação, o que não se verificou com apenas TCC.³⁹

Os TCAs, cujo efeito se traduz no bloqueio da captação de aminas nas terminações nervosas, são eficazes no tratamento de ataques de pânico ao nível do tronco cerebral.^{25,45} Os fármacos desta classe mais utilizados no TP são a clomipramina e a imipramina.⁷ O TP com sintomas respiratórios mais pronunciados aparenta ser melhor controlado com sertralina, paroxetina ou clomipramina, que potenciam a diminuição das irregularidades respiratórias.^{39,47}

As BDZs caracterizam-se pela elevada rapidez no seu início de ação (o efeito ansiolítico começa logo após a sua administração oral ou parenteral) e boa tolerabilidade e aceitação por parte do doente.^{6,7,9,39} Ao contrário das outras classes farmacológicas, as BDZs não causam o referido aumento inicial da ansiedade⁶, sendo frequentemente utilizadas em combinação com SSRIs nas primeiras semanas, até que o efeito dos segundos se comece a manifestar^{7,30,31,34}, estando comprovada que esta associação a longo prazo não confere melhorias ao doente^{30,31,34}. Todavia, não se pode desvalorizar o seu elevado índice de dependência e o crescente mau uso por parte da população^{19,30,34,39}, razão pela qual as BZDs não constam nas primeiras linhas de tratamento^{9,34,39}. Entre os principais efeitos secundários desta classe farmacológica, destacam-se a fadiga, sedação e comprometimento cognitivo.^{6,7,34,39} As BZDs mais utilizadas no TP são o alprazolam e o clonazepam.⁷

Embora os relatos de doentes verdadeiramente resistentes ao tratamento sejam reduzidos, a grande preocupação reside nas elevadas taxas de recidiva, que geralmente se

verificam seis meses a um ano após a descontinuação da medicação^{6,9,14,19} e que representam 15% a 45% das situações clínicas^{14,19,31,47,66}. Perante uma situação de reincidência durante ou após a descontinuação do fármaco, a prática clínica indica que o tratamento inicial deve ser reintroduzido, ainda que nenhuma base científica sustente essa conduta.¹⁹ Não obstante a fraca concordância entre estudos recentes, entre os principais preditores da recaída no TP destacam-se a dependência de nicotina, a agorafobia, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), a idade precoce de desenvolvimento do TP, o género feminino e a idade jovem.⁹ Paralelamente, verifica-se que uma percentagem ainda maior dos doentes apresenta sintomas residuais do TP.^{17,39,66}

Importa, portanto, enunciar a distinção entre o curso crónico do TP, que pressupõe um limiar persistente de sintomas, como ataques de pânico e evitação fóbica, e o curso clínico denominado “remitente-recorrente”, que designa os doentes com TP que apresentaram períodos sem pânico, mas que voltam a desenvolver a doença ao longo da vida. Adicionalmente, a ausência de sintomas autónomos e somáticos não pode ser considerada um fator determinante para aferir a real recuperação do TP, uma vez que a remissão sintomática (inexistência de pânico) não constitui um sinónimo de recuperação funcional (remissão) desta patologia.¹⁷

Desta forma, para que possa considerar-se remissão total, deve ser realizada uma avaliação rigorosa multidimensional, que se fundamenta no cumprimento de um de dois critérios. O critério 1 visa a resolução completa ou parcialmente completa de 5 domínios, a saber, ataques de pânico, ansiedade antecipatória, fobias inerentes ao pânico, bem-estar/gravidade da patologia e o prejuízo funcional e social causados pelo TP. Adicionalmente, deve verificar-se a ausência ou a presença mínima de ansiedade, avaliada por uma pontuação menor ou igual a 7-10 na Escala de Avaliação de Hamilton para Ansiedade (HAM-A), a ausência ou a presença mínima de comprometimento social e funcional, inferida através da pontuação menor ou igual a 1 em cada item da Escala de Incapacidade de Sheehan e, por último, a recuperação da depressão, se presente, devendo apresentar sintomas mínimos ou ausentes, confirmada por uma pontuação menor ou igual a 7 na Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HAM-D). O critério 2 postula uma pontuação menor ou igual a 3 na Escala de Gravidade do Transtorno de Pânico (PDSS), em que um dos itens individuais seja maior que 1 e pontuação menor ou igual a 7 na HAM-D.¹⁷

Por conseguinte, a resistência ao tratamento do TP caracteriza-se pela falha no cumprimento dos critérios de remissão supracitados, após pelo menos 6 meses de tratamento. Entre os fatores relacionados com a referida resistência, salientam-se as características da própria patologia (frequência de ataques de pânico, gravidade dos sintomas

de pânico, ansiedade antecipatória persistente, presença de fobias e idade precoce de desenvolvimento do TP), as características pessoais e sociodemográficas (gênero feminino, minoria étnica, baixo estatuto socioeconómico, história familiar de doença mental), fatores psicossociais (*stress*, problemas no suporte e/ou ambiente social, problemas económicos, problemas jurídicos e/ou interpessoais, falecimento de familiares e/ou conhecidos, instabilidade, e as adversidades durante a infância, tais como abusos, maus-tratos físicos e/ou sexuais e negligência emocional) comorbilidades psiquiátricas (depressão *major*, transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo (OCD), PTSD, agorafobia, outros transtornos de ansiedade e/ou de personalidade e transtornos relacionados com o abuso de álcool e/ou substâncias) ou com outras patologias (doenças cardiovasculares, arritmias, doença cerebrovascular, doenças respiratórias, asma, enxaqueca, epilepsia, úlceras pépticas, diabetes *mellitus*, doenças da tireóide, entre outras).¹⁷ Por esta razão, deve sempre investigar-se a possibilidade da existência de uma comorbilidade não-diagnosticada que esteja a precipitar a resistência ao tratamento.^{17,47}

Atualmente, não existe evidência suficiente para a recomendação de um fármaco específico como sendo o mais eficaz, com melhor tolerabilidade e/ou a melhor estratégia terapêutica na prática clínica.^{5,19,39} O mesmo curso de tratamento pode apresentar eficiências dissemelhantes em doentes distintos^{1,5}, sendo muitas vezes um processo de tentativa e erro^{5,19}. No que diz respeito à duração do tratamento, ainda não existe um período preconizado, embora os estudos recomendem pelo menos 12 meses de terapêutica farmacológica^{9,19}, devendo a medicação ser continuada 6 a 12 meses após a remissão da patologia^{6,14,30}, antes da redução gradual e posterior descontinuação^{19,30}.

A terapêutica farmacológica começa, usualmente, pela administração de doses mais baixas e, posteriormente, é realizado o seu ajuste gradual.¹⁴ Um fármaco não deve ser considerado ineficiente até que, pelo menos, decorram 4 semanas consecutivas da sua utilização e seja titulado até à sua máxima dosagem³⁰, uma vez que as semanas subsequentes permitem que o fármaco exerça um efeito mais amplo nas diversas manifestações clínicas do pânico⁴⁷. Na verdade, quanto mais tempo o doente com TP permanecer sem tratamento, maior é o risco de fracasso da farmacoterapia.³⁴ A nível mundial, esta lacuna no tratamento, ou seja, o tempo que decorre entre a génese da patologia e o início da terapia^{17,26,27}, representa atrasos que oscilam entre 3 a 30 anos²⁷. No que concerne aos doentes refratários a um determinado tratamento, a maioria responde positivamente quando é realizada uma mudança para uma classe farmacológica diferente.^{6,9} Atualmente, existem poucas *guidelines* nas quais se encontre preconizado as trocas a serem realizadas perante o insucesso de um determinado fármaco.^{6,47} Uma resposta farmacológica insatisfatória é, muitas vezes, devida a um deficiente

reconhecimento clínico dos diversos domínios psicopatológicos do doente, culminado numa parca personalização da terapia e consequente resistência ao tratamento.⁴⁷ Caso todos os tratamentos recomendados tenham falhado, pode ser considerado o uso *off-label* de outros medicamentos.⁶ A título de exemplo, em doentes que apresentam sintomas de despersonalização, durante e/ou entre os ataques de pânico, verifica-se alguma correlação com quadros clínicos de maior severidade, piores respostas a terapêuticas farmacológicas e irregularidades no EEG. Nestes casos, a maioria dos anticonvulsivantes não aprovados para o tratamento dos transtornos de pânico, apresentam benefícios clínicos significativos.^{17,39}

No tratamento do TP no idoso, à semelhança de outras patologias, deve considerar-se cautelosamente o aumento da sensibilidade aos efeitos adversos, o crescente número de comorbilidades e possíveis interações medicamentosas, riscos de hipotensão ortostática e ocorrência de eventos cardiovasculares.⁶

Na mulher grávida com TP, os dados atuais indicam uma fraca correlação entre o tratamento com antidepressivos no primeiro trimestre e malformações no feto, embora tenha sido associado ao risco aumentado de abortos, partos prematuros e disfunções a nível respiratório, metabólico e endócrino. Não obstante, os benefícios do tratamento farmacológico, em particular com SSRIs, são superiores aos riscos da exposição da mãe a exacerbações do TP, devendo ser considerada a inclusão da TCC.⁶

2. Novas abordagens terapêuticas em desenvolvimento

Existem muitos fármacos disponíveis para o tratamento desta patologia, embora muitos dos resultados sejam insatisfatórios, sendo que a maioria dos pacientes não atinge a completa remissão.^{9,31,39} Consequentemente, urge a necessidade de inovação na terapêutica, não só através do aumento dos fármacos disponíveis, como também a melhoria na qualidade da resposta ao tratamento dos pacientes.^{3,19,25,31,39,66}

Na verdade, há mais de duas décadas que não existem novos fármacos para o TP.^{7,19} Em contraste, verifica-se uma compreensão cada vez mais exaustiva e minuciosa do comportamento relacionado com o pânico, pelo que se aguarda que este entendimento se traduza em novos fármacos.⁷

Na ciência moderna, são formulados modelos animais com vista à compreensão dos traços associados à doença humana, todavia, no caso desta patologia, a incapacidade animal de expressar o seu estado emocional torna-o um modelo que pouca se assemelha à psicopatologia humana³³, estabelecendo uma barreira para a descoberta de novos fármacos.⁷ Consequentemente, a própria indústria farmacêutica tem vindo a diminuir o seu interesse e

investimento nos programas afetos ao SNC.⁷

A inovação poderá residir na formulação de dispositivos capazes de recolher dados em tempo real no dia-a-dia dos doentes, referentes a sintomas e sinais fisiológicos (como respiração, função cardíaca, entre outros) e a comportamentos e estados psicológicos, de modo a formular terapêuticas mais confiáveis, individualizadas e apropriadas aos mesmos.³⁹ Consequentemente, a medicina teria dados para personalizar a abordagem que é realizada com cada indivíduo.³⁹ Por outras palavras, é fundamental aprofundar o estudo de todas as variáveis inerentes ao doente, sejam estas sociodemográficas, genéticas, comorbilidades, características clínicas do transtorno, entre outras, e com base nas mesmas, selecionar a terapêutica mais eficaz, minimizando os riscos de efeitos secundários.^{25,39,41}

Paralelamente, existe evidência farmacológica de que determinados sintomas e/ou características fisiopatológicas podem constituir indicadores para a seleção do fármaco a utilizar, nomeadamente, padrões respiratórios irregulares diurnos e durante o sono, anormalidades no EEG, tonturas, despersonalização, entre outros.³⁹ A medicina personalizada urge enquanto campo promissor para o TP, dado a ausência de novas opções farmacológicas.

12

2.1 Antipsicóticos de segunda geração

- **Aripiprazol**

O aripiprazol é um antipsicótico de segunda geração, cuja utilização está aprovada na esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno depressivo major, autismo e síndrome de Tourette.⁷ Este fármaco atua como agonista parcial do recetor D2 e como antagonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT1A e 5-HT2A.^{7,45} Foram conduzidos estudos no sentido de avaliar o seu potencial no TP, tendo sido obtidos resultados muito encorajadores.^{3,7}

- **Risperidona**

A risperidona é um antagonista potente do recetor 5-HT2A e do recetor dopaminérgico D2.^{31,45} Estudos demonstram que doses baixas deste fármaco (0,125-1,0 mg/dia) são eficazes na redução da frequência e severidade dos ataques de pânico, apresentando uma célere resposta clínica.³¹

2.2 Glutamato e GABA

- **moduladores do recetor glutamatérgico**

O potencial do glutamato na regulação do pânico e da ansiedade tem sido amplamente demonstrada por estudos pré-clínicos, com especial enfoque nos moduladores do recetor metabotrópico de glutamato (mGluR).^{3,7,25,45,49} Embora se tenha verificado alguma propensão para desencadear convulsões, os moduladores mGluR representam uma área promissora para o desenvolvimento de novas terapêuticas.^{3,7,49} Dentro desta categoria destaca-se o Eglumegad ou LY354740, um agonista seletivo dos recetores mGlu 2 e 3 do tipo II, que demonstra capacidade de diminuição da neurotransmissão do glutamato a nível pré e pós-sináptico.^{18,25,45,67}

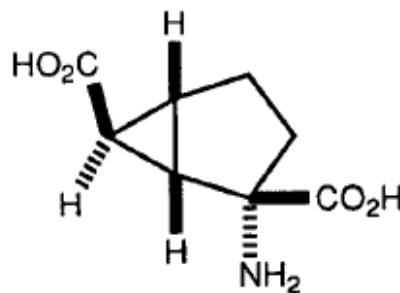


Figura I – Estrutura química do Eglumegad ou LY354740.

A sua potencial aplicabilidade foi estudada num modelo de pânico induzido pelo lactato, com resultados positivos para o alívio dos sintomas de pânico, verificados após 4 semanas de tratamento com 200 mg/dia, sendo o poder ansiolítico e a eficiência equiparáveis ao alprazolam.^{25,31} Adicionalmente, não foram reportados os sintomas de sedação característicos das BZDs nem a diminuição de líbido inerente aos SSRIs.³¹ Decorrente destes estudos, foi desenvolvido um pró-fármaco do LY354740, o LY544344, com vista à exponenciação da sua absorção e biodisponibilidade, que tem demonstrado igualmente eficácia ansiolítica.⁴⁵

- **D-Cicloserina**

A D-cicloserina (DCS) é um agonista parcial do recetor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), cujas propriedades antimicrobianas são comumente utilizadas no tratamento da tuberculose.^{7,39}

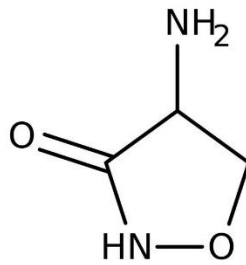


Figura 2 – Estrutura química da D-cicloserina.

Foi estudado o seu potencial no tratamento do TP, enquanto potenciador da TCC, com base nas capacidades de auxílio no exercício da redução do medo condicionado, dado que a DCS não apresenta atividade ansiolítica *per se*.^{7,19,39,45,66,68} A administração de 50 mg de DCS uma hora antes de uma sessão de TCC, demonstrou uma aceleração considerável na resposta do doente à terapia, embora em comparação com o placebo não tenham sido averiguadas melhorias significativas.³⁹ No estudo subsequente, foi avaliado o aumento da dosagem para 125 mg de DCS, administrada 30 minutos antes das sessões ou imediatamente após as mesmas. Os resultados da segunda revelaram-se mais eficazes na redução dos sintomas de ansiedade e de agorafobia, embora em comparação com o placebo, nenhuma se tenha apresentado significativamente melhor.³⁹ Mais recentemente, procedeu-se à avaliação da administração de uma dose única de 250 mg, duas horas antes de uma sessão única de TCC, verificando-se uma resposta similar, isto é, pequenas respostas positivas, mas pouco diferenciadas do grupo placebo.⁶⁶

2.3 Neuropeptídeos

- **antagonistas do recetor da orexina**

As orexinas, também designadas por hipocretinas, estão envolvidas na coordenação de respostas fisiológicas, comportamentais e endócrinas perante ameaças.^{25,68,69} As projeções axonais das orexinas estendem-se desde o núcleo hipotalâmico e tronco cerebral até ao núcleo central da amígdala e córtex pré-frontal medial e, nos terminais das mesmas, são estabelecidas conexões com dois recetores distintos, nomeadamente, o recetor orexina-1 (OX1R) e o recetor orexina-2 (OX2R).^{68,69} Tanto as orexinas como os respetivos recetores foram positivamente associados à ansiedade inata, ao pânico e a comportamentos decorrentes de contextos de medo.⁷⁰ Dados epidemiológicos evidenciam que a concentração de orexinas no líquido cefalorraquídeo (LCR) é exponencialmente maior no TP⁴⁵, o que foi comprovado

através do aumento artificial dos níveis de orexina-A no LCR de roedores que, conseqüentemente, amplificou os comportamentos associados à ansiedade ⁷⁰.

A nível anatómico, os OX2Rs encontram-se distribuídos pelo núcleo tubero-mamilar hipotalâmico, exercendo atividade enquanto estabilizadores do estado de vigília no ciclo circadiano. ⁶⁹ Conseqüentemente, o antagonismo OX2R permite aumentar a extensão do período de sono. Os OX1Rs, por outro lado, apresentam maior expressão na amígdala, córtex cingulado e *locus ceruleus* ⁶⁹, pelo que o papel destes no comportamento emocional tem sido alvo de estudos com vista ao estabelecimento de uma relação fundamentada entre a hiperativação da via OX1R e os estados de pânico ou ansiedade ^{3,68-70}. Antagonistas do OX1R apresentam inibição ao nível do córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala, com a vantagem de evidenciarem atividade mínima no ciclo circadiano. ^{66,69} O JNJ-61393215, cuja nomenclatura química é 3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il-3,3-d2)metanona, um potente fármaco antagonista do OX1R, encontra-se em desenvolvimento para o tratamento de perturbações neuropsiquiátricas, incluindo o TP. ^{66,69}

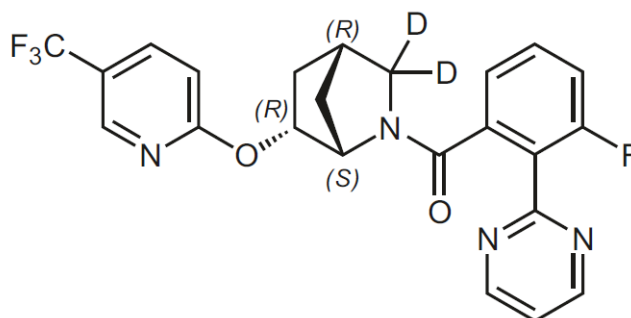


Figura 3 – Estrutura química do JNJ-61393215.

Alguns estudos foram desenvolvidos para a avaliação da afinidade do composto face a outros recetores, canais iónicos e cinases, não tendo sido obtidos resultados significativos, sendo plausível afirmar que o JNJ-61393215 apresenta elevada afinidade, potência e seletividade de ligação ao OX1R, tanto em modelos animais como humanos. ^{66,69}

A administração oral deste composto revelou boa biodisponibilidade e significativa penetração no SNC, atravessando a barreira hematoencefálica (BHE), sendo a dose de 90 mg a que produziu melhores resultados. ⁶⁹ No que diz respeito aos efeitos secundários, não foram relatadas alterações no sono (REM e não-REM), nem efeitos sedativos aparentes, embora se tenham verificado casos de cefaleias, sonolência, náuseas, nasofaringite, epistaxe e disgeusia. ⁶⁹ Em suma, o JNJ-61393215 apresenta um perfil de segurança aceitável, tendo revelado

capacidade de atenuar os efeitos do pânico.⁶⁹ Serão necessários estudos clínicos posteriores por forma a avaliar a aplicabilidade das terapêuticas direccionadas ao OXIR no TP.^{2,3,39,45,69,71}

- **Antagonistas do recetor do fator de libertação de corticotropina I (CRF)**

A literatura científica apresenta vastas e comprovadas associações entre ansiedade decorrente do *stress* crónico e elevada atividade do SNC conectada com o fator de libertação da corticotropina (CRF)^{7,25}, que desempenha um papel crucial na regulação do eixo HPA e, conseqüentemente, nas respostas autónomas, neuroendócrinas, imunes e comportamentais face a situações de *stress*^{7,24,45}.

Mais especificamente, o recetor CRF-I funciona como intermediário nas referidas respostas, cujos antagonistas evidenciaram atividade ansiolítica em modelos animais.^{3,7,25} Conseqüentemente, a indústria farmacêutica tem vindo a desenvolver fármacos antagonistas do CRF-I capazes de penetrar no SNC, como o R317573.^{7,25}

Até à data, não foi possível demonstrar a eficácia e segurança dos mesmos nos testes clínicos da fase III.⁷

- **Neuropeptídeo Y**

O neuropeptídeo Y (NPY) é um polipeptídeo pancreático, constituído por 36 aminoácidos, sendo considerado o mais abundante do organismo humano e um dos mais conservados em termos evolutivos.^{7,45} Desde o seu isolamento e sequenciação (1982), tem sido positivamente associado à regulação energética, sono, ingestão de alimentos e respostas relacionadas com *stress*.⁷ Adicionalmente, verifica-se uma elevada expressão do mesmo em zonas implicadas no controlo da ansiedade e do pânico, tais como a amígdala, hipotálamo, *locus ceruleus*, hipocampo, entre outros.^{7,68}

Conseqüentemente, este neuropeptídeo foi considerado um fator de suscetibilidade para o TP.²⁵ O NPY atua através da ligação aos recetores NPY acoplados à proteína G, destacando o Y1 e o Y5, cujos níveis aumentados na amígdala foram associados à redução da ansiedade.⁷

Embora ainda não tenha sido comprovada a correlação entre os níveis periféricos de NPY e os níveis no meio cerebral, o NPY constitui um alvo promissor para novas terapêuticas.

7

- **Sistema Substância P/Neurocinina**

O sistema substância P/neurocinina tem sido intensamente investigado por forma a avaliar o seu papel em perturbações de ansiedade e de humor, desde o estudo com a substância *aprepitant*.^{7,45} A substância P é um neuropeptídeo com 11 aminoácidos, pertencente ao grupo de proteínas designadas por taquicininas e que medeia as suas intervenções biológicas, interagindo com recetores acoplados à proteína G, incluindo o recetor de neurocinina I (NK1).⁷

Antagonistas do NK1 têm demonstrado significativo poder ansiolítico, tendo sido conduzidos diversos estudos em torno dos mesmos.^{7,25,68} Até à data, a aplicabilidade dos mesmos permanece incerta.^{7,68}

- **Moduladores do Sistema Endocanabinoide**

Vários processos orgânicos são modulados pelo sistema endocanabinoide (ECS), apresentando uma importante ligação com os comportamentos relacionados com o medo e a ansiedade.^{3,7,25,32} Adicionalmente, são também responsáveis pela modulação de vários processos comportamentais, entre os quais, o apetite, o sono, a dor e a memória emocional.^{7,32} Ao nível da medula, o ECS encontra-se envolvido na modulação da ativação do eixo HPA induzida pelo *stress*, ao passo que, posteriormente, é necessária a estimulação do próprio ECS no córtex pré-frontal para que se proceda a um adequado retorno do eixo HPA aos seus níveis basais.³²

Neste sistema salientam-se os ligantes endógenos (ácidos gordos polinsaturados) e dois recetores canabinoides (RCB) acoplados à proteína G, o RCB-1 e o RCB-2, amplamente distribuídos no SNC.^{7,68} Têm sido conduzidos estudos em torno de potenciais agonistas diretos ou antagonistas do RCB-1, no entanto, a preocupação face aos efeitos adversos decorrentes da sua administração (depressão, ansiedade e sintomas psicóticos) têm limitado a investigação referente à sua aplicabilidade nos transtornos de ansiedade/pânico.⁷

Paralelamente, encontram-se a decorrer estudos com vista à avaliação do potencial ansiolítico da inibição da hidrolase da amida de ácidos gordos (FAAH).^{7,15,25,68}

2.4 Gás Xénon

O papel do recetor NMDA na modulação da plasticidade sinática fisiológica e na morte patológica neuronal é influenciado essencialmente pela permeabilidade ao ião cálcio (Ca^{2+}) após a ativação do recetor, para a qual são necessários dois coagonistas, o L-glutamato e a glicina. A referida ativação estimula a entrada excessiva do ião Ca^{2+} , desencadeando cascatas

bioquímicas que culminam na morte celular neuronal.

O recetor NMDA é um recetor heterotetrâmero, que consiste em duas subunidades NR1, que apresentam um local de ligação para a glicina, e duas subunidades NR2, que apresentam um local de ligação para o glutamato e para o ião zinco (Zn^{2+}).

O gás xénon é um antagonista competitivo do recetor NMDA do glutamato^{39,72,73}, mais especificamente, compete pelo local de coativação da glicina⁷², pelo que a sua atuação proporciona a diminuição da neurotransmissão excitatória⁶⁶ e desencadeia um efeito ansiolítico⁷⁴. Este gás, capaz de se encaixar em cavidades pré-formadas de macromoléculas e alterar as suas funções biológicas⁷³, não produz metabolitos^{66,68}, manifestando, deste modo, uma distinção relevante dos restantes fármacos associados ao tratamento de transtornos de pânico³⁹. O gás xénon apresenta propriedades anestésicas ideais^{66,68}, uma vez que o seu reduzido coeficiente de partição sangue-gás permite a sua rápida penetração na BHE⁷⁴, embora seja desprovido de propriedades psicoticomiméticas, de neurotoxicidade e de propriedades hemodinâmicas adversas⁷².

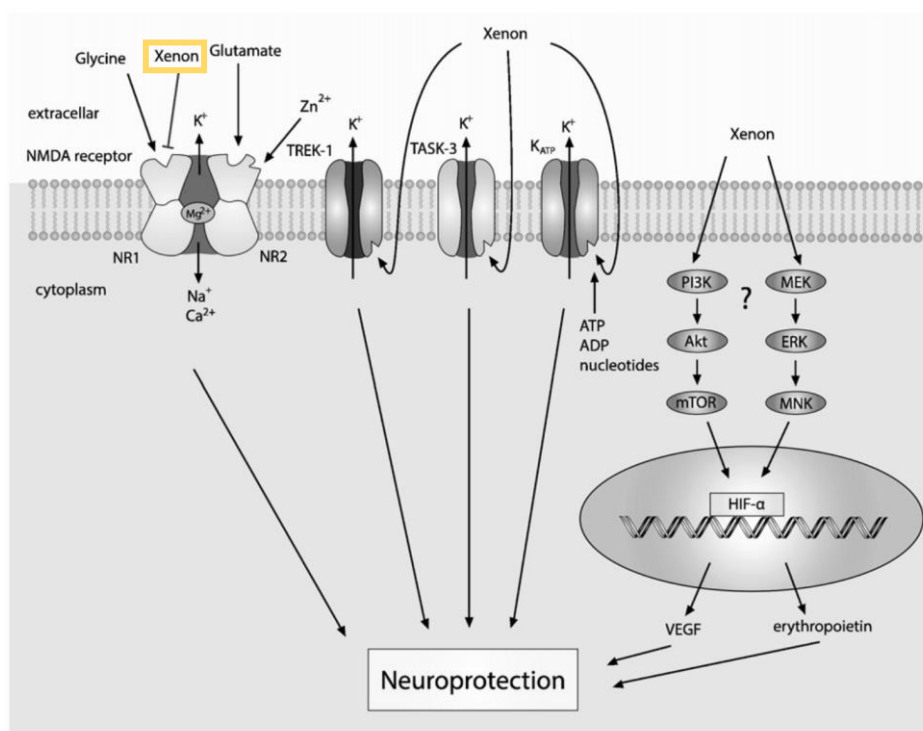


Figura 4 – Mecanismo de ação do gás xénon.

O recetor NMDA apresenta uma função fulcral no que respeita ao desenvolvimento do SNC, gestão da respiração e do ritmo da locomoção e nos processos de aprendizagem e memória. Consequentemente, a expressão anormal e a função alterada destes subtipos de recetor foram implicados em vários distúrbios clínicos, tais como o acidente vascular cerebral

(AVC), a doença de Huntington, Parkinson e a doença de Alzheimer.⁷²

A inibição do recetor NMDA pelo gás xénon impede o influxo de Ca^{2+} e do ião sódio (Na^+), causando diferentes ações anestésicas. O xénon pode igualmente ativar os canais de dois poros de potássio, TREK e TASK, e os canais de potássio (K^+) sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP) (K_{ATP}), permitindo o efluxo de K^+ , o que confere neuroproteção. O gás xénon regula igualmente as vias PI3K-Akt-mTOP e MEK-ERK-MNK, embora o mecanismo subjacente ainda não se encontre totalmente compreendido. A regulação positiva dessas vias aumenta a eficiência da ação do fator-1 α induzível por hipóxia (HIF-1 α) e a produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e eritropoietina, que exercem uma ação neuroprotetora na lesão cerebral isquémica.⁷²

Alguns estudos sugerem que a realização de 6 a 7 ciclos de exposição a inalações subanestésicas deste gás poderá diminuir a frequência e a gravidade dos ataques de pânico, bem como os níveis de ansiedade.^{39,66,74} A administração foi realizada recorrendo a uma máscara facial, sendo que cada ciclo teve uma duração de 2,5 a 4 minutos.⁶⁶ Os sintomas de ansiedade diminuíram após 3 intervenções, bem como os ataques de pânico. No acompanhamento realizado 6 meses depois, os ataques de pânico permaneceram ausentes, sugerindo a presença de um perfil de tolerabilidade e segurança aceitáveis, sem características aditivas.^{66,74}

Verificou-se ainda que, em doentes com TP e depressão associada, o tratamento com gás xénon pode levar não só à melhoria nos sintomas de ansiedade, mas também à redução da gravidade dos sintomas depressivos.⁷⁴

Adicionalmente, importa enfatizar que, devido à sua inércia bioquímica, o xénon não apresenta toxicidade aguda ou crónica, efeitos teratogénicos, não é alérgeno e não altera a integridade das estruturas cerebrais.⁷⁴

O desenvolvimento de futuras terapias com base na utilização do gás xénon carecem ainda de mais investigações, embora os resultados até ao momento demonstrem características muito promissoras.⁷⁴

Conclusão

Ao nível da saúde global, destaca-se o gradual crescimento e envelhecimento populacional, com conseqüente aumento das comorbilidades, entre as quais se salientam as inerentes ao foro psíquico. Embora o TP apresente uma etiologia mais precoce, o curso desta patologia tende a ser crónico, representando um fator de elevado relevo, não só no dia-a-dia da pessoa que vive com esta doença, mas igualmente como agente capaz de despoletar o aparecimento de outras morbilidades.

A COVID-19 veio exponenciar e agravar os problemas de saúde mental pré-existentes, contribuindo para a precipitação de estados de *stress* e pânico e comprometendo os cuidados de saúde dos doentes.

Importa enfatizar que, no que diz respeito ao TP, é necessário continuar a investigar todas as nuances relativas ao mesmo, uma vez que a anatomofisiopatologia e a componente genética subjacentes ainda não se encontram totalmente esclarecidas e a compreensão extensiva das mesmas permitiria não só identificar potenciais novos alvos terapêuticos, bem como delinear estratégias terapêuticas mais direcionadas e seguras.

No que concerne às abordagens terapêuticas da atualidade, a vertente farmacológica encontra-se bem delineada e estudada, embora não seja totalmente eficaz para a generalidade dos doentes. Os SSRIs e SNRIs constituem as primeiras linhas terapêuticas, seguidas pelos TCAs e BZDs, sendo a utilização das últimas recomendadas apenas para as primeiras semanas de tratamento, dado a sua ineficácia a longo prazo e elevado grau de dependência associado. Conseqüentemente, urge a necessidade cada vez mais evidente de desenvolver novos fármacos.

As perspetivas para futuros tratamentos englobam antipsicóticos de segunda geração, como o aripiprazol e a risperidona, moduladores do recetor glutamatérgico e a D-cicloserina, que tem como alvos o glutamato e o GABA, neuropeptídeos, tais como antagonistas do recetor da orexina, antagonistas do recetor do fator de libertação de corticotropina I, neuropeptídeo Y, sistema substância P/neurocinina e os moduladores do sistema endocanabinoide e, por último, o gás xénon. Não obstante os resultados positivos, mais estudos devem ser conduzidos em matérias como segurança e tolerabilidade, de forma a que possam ser tecidas conclusões sobre os seus perfis de adesão e eficácia, tendo em consideração os seus efeitos adversos e eficácia comprovada para o TP.

Bibliografia

1. Leibold, N. K. & Schruers, K. R. Assessing Panic: Bridging the Gap Between Fundamental Mechanisms and Daily Life Experience. *Front. Neurosci.* 12, 1–10 (2018).
2. Goddard, A. W. The Neurobiology of Panic: A Chronic Stress Disorder. *Chronic Stress* 1, 247054701773603 (2017).
3. Kim, Y.-K. Panic Disorder: Current Research and Management Approaches. *Psychiatry Investig.* 16, 1–3 (2019).
4. Gensichen, J. et al. Panic Disorder in Primary Care. *Dtsch. Arztebl. Int.* 116, 159–166 (2019).
5. Strawn, J. R. & Levine, A. Treatment Response Biomarkers in Anxiety Disorders: From Neuroimaging to Neuronally-Derived Extracellular Vesicles and Beyond. *Biomarkers in neuropsychiatry* 3, 100–106 (2020).
6. Bandelow, B., Michaelis, S. & Wedekind, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 19, 93–107 (2017).
7. Murrough, J. W., Yaqubi, S., Sayed, S. & Charney, D. S. Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 20, 393–406 (2015).
8. Meuret, A. E., Kroll, J. & Ritz, T. Panic Disorder Comorbidity with Medical Conditions and Treatment Implications. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 13, 209–240 (2017).
9. Freire, R. C. et al. A 6-Year Posttreatment Follow-up of Panic Disorder Patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 37, 429–434 (2017).
10. Lai, C.-H. Fear Network Model in Panic Disorder: The Past and the Future. *Psychiatry Investig.* 16, 16–26 (2019).
11. Stein, D. J. The respiratory subtype of panic disorder: reflections on the past and future of biological psychiatry. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 42, 340–341 (2020).
12. Tretiakov, A., Malakhova, A., Naumova, E., Rudko, O. & Klimov, E. Genetic Biomarkers of Panic Disorder: A Systematic Review. *Genes (Basel)*. 11, 1–22 (2020).
13. Schwartz, R. A., Chambless, D. L., McCarthy, K. S., Milrod, B. & Barber, J. P. Client resistance predicts outcomes in cognitive-behavioral therapy for panic disorder. *Psychother. Res.* 29, 1020–1032 (2019).
14. Ströhle, A., Gensichen, J. & Domschke, K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety

- Disorders. *Dtsch. Arztebl. Int.* 155, 611–620 (2018).
15. Craske, M. G. *et al.* Anxiety disorders. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 3, (2017).
 16. Thibaut, F. Gender does matter in clinical research. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 267, 283–284 (2017).
 17. Chen, M.-H. & Tsai, S.-J. Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 70, 219–26 (2016).
 18. Murray, C. J. L. *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 386, 2145–2191 (2015).
 19. Craske, M. G. & Stein, M. B. Anxiety. *Lancet* 388, 3048–3059 (2016).
 20. Ministério da Saúde. *Retrato da Saúde, Portugal.* (2018).
 21. Wooley, C. F. Jacob Mendez DaCosta: Medical teacher, clinician, and clinical investigator. *Am. J. Cardiol.* 50, 1145–1148 (1982).
 22. Nardi, A. E. & Balon, R. The 40th Anniversary of Panic Disorder: From DSM-III to the Future. *J. Clin. Psychopharmacol.* 40, 105–108 (2020).
 23. Javelot, H. & Weiner, L. [Panic and pandemic: Review of the literature on the links between panic disorder and the SARS-CoV-2 epidemic]. *Encephale.* 46, S93–S98 (2020).
 24. Sobanski, T. & Wagner, G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. *World J. psychiatry* 7, 12–33 (2017).
 25. Park, S. C. & Kim, Y. K. A novel bio-psychosocial-behavioral treatment model of panic disorder. *Psychiatry Investig.* 16, 4–15 (2019).
 26. Rebello, T. J. *et al.* Anxiety and Fear-Related Disorders in the ICD-11: Results from a Global Case-controlled Field Study. *Arch. Med. Res.* 50, 490–501 (2019).
 27. Kogan, C. S. *et al.* The Classification of Anxiety and Fear-Related Disorders in the ICD-11. *Depress. Anxiety* 33, 1141–1154 (2016).
 28. Burkhardt, A. *et al.* Brain activation during disorder-related script-driven imagery in panic disorder: a pilot study. *Sci. Rep.* 9, 2415 (2019).
 29. Johnson, A. L., McLeish, A. C., Shear, P. K. & Privitera, M. Panic and epilepsy in adults: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 85, 115–119 (2018).
 30. Locke, A. B., Kirst, N. & Shultz, C. G. Diagnosis and management of generalized anxiety

- disorder and panic disorder in adults. *Am. Fam. Physician* 91, 617–24 (2015).
31. Zulfarina, M. S., Syarifah-Noratiqah, S.-B., Nazrun, S. A., Sharif, R. & Naina-Mohamed, I. Pharmacological Therapy in Panic Disorder: Current Guidelines and Novel Drugs Discovery for Treatment-resistant Patient. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 17, 145–154 (2019).
 32. Peiró, A. M. *et al.* Association of cannabinoid receptor genes (CNRI and CNR2) polymorphisms and panic disorder. *Anxiety. Stress. Coping* 33, 256–265 (2020).
 33. Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. & Coplan, J. D. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am. J. Psychiatry* 157, 493–505 (2000).
 34. Quagliato, L. A., Freire, R. C. & Nardi, A. E. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opin. Drug Saf.* 17, 315–324 (2018).
 35. Roest, A. M. *et al.* A comparison of DSM-5 and DSM-IV agoraphobia in the World Mental Health Surveys. *Depress. Anxiety* 36, 499–510 (2019).
 36. Robinaugh, D. J. *et al.* Assessing vulnerability to panic: a systematic review of psychological and physiological responses to biological challenges as prospective predictors of panic attacks and panic disorder. *Gen. psychiatry* 32, e100140 (2019).
 37. Cosci, F. & Mansueto, G. Biological and clinical markers in panic disorder. *Psychiatry Investig.* 16, 27–36 (2019).
 38. Maron, E. & Nutt, D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin. Neurosci.* 19, 147–158 (2017).
 39. Caldirola, D., Alciati, A., Riva, A. & Perna, G. Are there advances in pharmacotherapy for panic disorder? A systematic review of the past five years. *Expert Opin. Pharmacother.* 19, 1357–1368 (2018).
 40. Serrano, J. M., Banks, J. B., Fagan, T. J. & Tartar, J. L. The influence of Val158Met COMT on physiological stress responsivity. *Stress* 22, 276–279 (2019).
 41. Ziegler, C. *et al.* MAOA gene hypomethylation in panic disorder-reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Transl. Psychiatry* 6, e773 (2016).
 42. Thibaut, F. The role of sex and gender in neuropsychiatric disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 18, 351–352 (2016).
 43. DeMartini, J., Patel, G. & Fancher, T. L. Generalized Anxiety Disorder. *Ann. Intern. Med.*

- 170, ITC49–ITC64 (2019).
44. Shin, J. *et al.* Clinical implications of agoraphobia in patients with panic disorder. *Medicine (Baltimore)*. 99, e21414 (2020).
 45. Garakani, A. *et al.* Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front. Psychiatry* 11, (2020).
 46. Holas, P., Michałowski, J., Gawęda, Ł. & Domagała-Kulawik, J. Agoraphobic avoidance predicts emotional distress and increased physical concerns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 128, 7–12 (2017).
 47. Perna, G. & Caldirola, D. Management of Treatment-Resistant Panic Disorder. *Curr. Treat. Options Psychiatry* 4, 371–386 (2017).
 48. Berenz, E. C. *et al.* Time course of panic disorder and posttraumatic stress disorder onsets. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 54, 639–647 (2019).
 49. Agorastos, A. *et al.* Metabotropic glutamate_{2/3} receptor agonism facilitates autonomic recovery after pharmacological panic challenge in healthy humans. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 31, 176–8 (2016).
 50. Qiu, J. *et al.* A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: Implications and policy recommendations. *Gen. Psychiatry* 33, 19–21 (2020).
 51. Brooks, S. K. *et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet (London, England)* 395, 912–920 (2020).
 52. Li, H., Liu, S., Yu, X., Tang, S.-L. & Tang, C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents* 55, 105951 (2020).
 53. Hossain, M. M., Sultana, A. & Purohit, N. Mental health outcomes of quarantine and isolation for infection prevention: a systematic umbrella review of the global evidence. *Epidemiol. Health* 42, e2020038 (2020).
 54. Pappa, S. *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain. Behav. Immun.* 88, 901–907 (2020).
 55. Kavoor, A. R. COVID-19 in People with Mental Illness: Challenges and Vulnerabilities. *Asian J. Psychiatr.* 51, 102051 (2020).
 56. Huang, Y. & Zhao, N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep

- quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 288, 112954 (2020).
57. Liang, L. et al. The Effect of COVID-19 on Youth Mental Health. *Psychiatr. Q.* 91, 841–852 (2020).
 58. Dubey, S. et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 14, 779–788 (2020).
 59. Pfefferbaum, B. & North, C. S. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *N. Engl. J. Med.* 383, 510–512 (2020).
 60. Bhatia, M. S., Goyal, S., Singh, A. & Daral, A. COVID-19 Pandemic–Induced Panic Disorder. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 22, (2020).
 61. Hossain, M. M. et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Research* 9, 636 (2020).
 62. Hamza Shuja, K., Aqeel, M., Jaffar, A. & Ahmed, A. COVID-19 PANDEMIC AND IMPENDING GLOBAL MENTAL HEALTH IMPLICATIONS. *Psychiatr. Danub.* 32, 32–35 (2020).
 63. Carpenter, J. K. et al. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress. Anxiety* 35, 502–514 (2018).
 64. Walderhaug, E. P., Gjestad, R., Egeland, J., Havik, O. E. & Nordgreen, T. Relationships between depressive symptoms and panic disorder symptoms during guided internet-delivered cognitive behavior therapy for panic disorder. *Nord. J. Psychiatry* 73, 417–424 (2019).
 65. Apolinário-Hagen, J. Internet-Delivered Psychological Treatment Options for Panic Disorder: A Review on Their Efficacy and Acceptability. *Psychiatry Investig.* 16, 37–49 (2019).
 66. Caldirola, D., Alciati, A., Cuniberti, F. & Perna, G. Experimental Drugs for Panic Disorder: An Updated Systematic Review. *J. Exp. Pharmacol.* Volume 13, 441–459 (2021).
 67. SCHOEPP, D. . et al. LY354740 is a Potent and Highly Selective Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist in Cells Expressing Human Glutamate Receptors. *Neuropharmacology* 36, 1–11 (1997).

68. Sartori, S. B. & Singewald, N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol. Ther.* 204, 107402 (2019).
69. Salvatore, G. et al. Translational evaluation of novel selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in an experimental model for panic in rodents and humans. *Transl. Psychiatry* 10, 308 (2020).
70. Bonaventure, P. et al. Evaluation of JNJ-54717793 a novel brain penetrant selective orexin 1 receptor antagonist in two rat models of panic attack provocation. *Front. Pharmacol.* 8, 1–13 (2017).
71. Bandelow, B. et al. *Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. World Journal of Biological Psychiatry* vol. 18 (2016).
72. Alam, A. et al. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol. Teratol.* 60, 102–116 (2017).
73. Maze, M. & Laitio, T. Neuroprotective Properties of Xenon. *Mol. Neurobiol.* 57, 118–124 (2020).
74. Dobrovolsky, A., Ichim, T. E., Ma, D., Kesari, S. & Bogin, V. Xenon in the treatment of panic disorder: An open label study. *J. Transl. Med.* 15, 1–10 (2017).