



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Ansiedade nos Jovens Adultos: Farmacoterapia e Revisão Bibliográfica

Mariana de Jesus Sousa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2024



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Ansiedade nos Jovens Adultos: Farmacoterapia e Revisão Bibliográfica

Mariana de Jesus Sousa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2024

Ansiedade nos Jovens Adultos: Farmacoterapia e Revisão Bibliográfica

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Mariana de Jesus Sousa]
Faro, setembro de 2024

Copyright© 2024 [Mariana de Jesus Sousa]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

A poucos passos de concluir esta etapa tão importante da minha vida acadêmica, sinto a necessidade de expressar a minha profunda gratidão. O apoio incondicional, a orientação e o incentivo constante que recebi ao longo deste caminho foram essenciais para o meu desenvolvimento pessoal e acadêmico. Gostaria de expressar o meu sincero agradecimento a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para que este processo de aprendizagem fosse uma experiência enriquecedora e significativa.

Ao Professor Doutor Jaime Conceição, gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão por ter aceitado orientar a minha dissertação. A sua orientação é um grande privilégio, e o conhecimento que partilhou ao longo das suas aulas foi uma referência constante. A sua dedicação ao ensino e a forma como sempre esteve disponível para esclarecer dúvidas e dar conselhos foram essenciais para o meu crescimento acadêmico. Sinto-me verdadeiramente privilegiada por ter tido a oportunidade de aprender consigo e, agora, por ter o seu apoio nesta dissertação. Agradeço sinceramente a confiança depositada em mim.

A todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, gostaria de manifestar o meu profundo agradecimento pelo apoio e orientação prestados ao longo deste percurso acadêmico. A vossa dedicação e compromisso foram importantes para o meu desenvolvimento. Agradeço pela paciência, pelo empenho e pela orientação que moldaram a minha jornada. Esta conquista é também, fruto do vosso trabalho e dedicação.

Aos meus pais, agradeço de coração por todo o amor, sacrifício e apoio incondicional ao longo desta jornada. Sem vocês, este sonho não se teria tornado realidade. Sempre se dedicaram de corpo e alma para me proporcionar as melhores oportunidades, muitas vezes sacrificando os vossos próprios sonhos para que eu pudesse alcançar os meus. Nunca esquecerei o quanto se esforçaram para me dar um futuro melhor, sempre com amor, carinho e uma força que me levou a nunca desistir. Esta conquista é tanto minha quanto vossa.

Ao meu irmão, que esteve ao meu lado desde os primeiros momentos da minha vida até aos desafios deste momento tão importante. Crescemos juntos, e agora, ao concluir essa etapa olho para trás e vejo o quanto foste essencial. Por muito que as tuas palavras sejam sempre poucas, uma “obrigada” nunca será suficiente.

Aos restantes familiares, agradeço de coração por todo o apoio, carinho e incentivo que me deram ao longo desta jornada. Cada gesto, cada palavra e cada momento partilhado contribuiu para que eu chegasse até aqui. Obrigada por acreditarem em mim e por serem a família incrível que tenho a sorte de ter.

Ao Rafael, agradeço por me iluminar desde o princípio. A tua presença constante, o teu incentivo e o teu apoio nos momentos mais difíceis foram essenciais para que eu pudesse alcançar esta conquista. Agradeço profundamente por estares ao meu lado. Esta vitória é, sem dúvida, também um reflexo do teu amor e dedicação. Obrigada por acreditares em mim, mesmo nos momentos em que duvidei de mim mesma.

À Matilde, com quem tive o privilégio de partilhar este percurso académico, o meu sincero obrigada. A tua presença ao longo deste curso foi fundamental para transformar cada desafio numa oportunidade de crescimento e cada sucesso numa celebração. Agradeço profundamente pelo teu apoio constante e pela amizade sólida que construímos. Muito obrigada por seres uma amiga tão importante e por contribuíres de forma tão especial para esta etapa da minha vida.

Aos restantes amigos, a vossa amizade e apoio foram cruciais para que eu pudesse enfrentar os desafios e celebrar as vitórias. Cada um de vocês contribuiu de forma única para tornar este percurso mais enriquecedor. Agradeço pelas conversas, pela coragem e pelos momentos de descontração.

RESUMO

Na Antiguidade, os filósofos abordavam estados emocionais como a ansiedade, conectando-os a traços morais, sem considerá-la como uma patologia. No século XIX, a ansiedade foi identificada como uma condição patológica distinta, com Sigmund Freud destacando-a como uma síndrome independente, precursora dos transtornos modernos.

Em 2019, a prevalência global de transtornos de ansiedade foi de 4,05%, refletindo um aumento significativo desde 1990. A pandemia de COVID-19 exacerbou este problema, elevando os casos de ansiedade devido às adversidades e medidas de quarentena.

A ansiedade em níveis ligeiros/moderados pode ter benefícios, no entanto, quando elevada, reflete um estado de alerta diante de uma ameaça iminente. É caracterizada por preocupações excessivas e persistentes podendo manifestar sintomas físicos e psicológicos, como sudorese, taquicardia e tremores devido à ativação do sistema nervoso simpático. O diagnóstico da ansiedade é realizado por meio de métodos como questionários padronizados para avaliar o estado mental e o nível de ansiedade, como o GAD-7 e o DASS-21. O tratamento varia conforme a intensidade da ansiedade e pode envolver terapia cognitivo-comportamental e farmacológica. É crucial distinguir entre ansiedade ligeira e transtornos de ansiedade, que são persistentes e incapacitantes.

O farmacêutico desempenha um papel vital na saúde pública, frequentemente atuando como o principal ponto de acesso e último contato dos pacientes nos serviços de saúde, oferecendo orientações cruciais acerca da utilização de medicamentos, como posologia e efeitos indesejáveis.

Concluindo, a ansiedade, anteriormente vista como uma característica emocional, é hoje reconhecida como uma condição patológica com grande impacto na saúde global. O aumento dos transtornos de ansiedade exige abordagens terapêuticas eficazes. Nesse contexto, o farmacêutico desempenha um papel crucial, orientando o uso adequado de medicamentos e ajudando a identificar sinais de alerta.

Palavras-chave: Ansiedade; Farmacoterapia; Medidas não farmacológicas; Farmacêutico.

ABSTRACT

In ancient times, philosophers addressed emotional states such as anxiety, linking them to moral traits without considering them as a pathology. In the 19th century, anxiety was identified as a distinct pathological condition, with Sigmund Freud highlighting it as an independent syndrome, a precursor to modern disorders.

In 2019, the global prevalence of anxiety disorders was 4.05%, reflecting a significant increase since 1990. The COVID-19 pandemic exacerbated this issue, leading to a rise in anxiety cases due to the adversities and quarantine measures imposed.

Mild to moderate levels of anxiety can have benefits; however, when elevated, it reflects a state of alertness in the face of an imminent threat. It is characterized by excessive and persistent worries, potentially manifesting in physical, behavioural, and psychological symptoms such as sweating, tachycardia, tremors, and palpitations due to the activation of the sympathetic nervous system. Anxiety diagnosis is performed using various methods and assessment tools, such as standardized questionnaires like the GAD-7 and DASS-21 to evaluate mental state and anxiety level. Treatment varies according to the severity of anxiety and may involve cognitive-behavioural and pharmacological therapy. It is crucial to distinguish between mild anxiety and anxiety disorders, as the latter are persistent and debilitating.

Pharmacists play a vital role in public health, often serving as the primary point of access and the last contact for patients in healthcare services. The pharmacist provides crucial guidance on the proper use of medications, such as dosage, side effects, and contraindications, to prevent dependencies and adverse drug reactions.

In conclusion, anxiety, once viewed as an emotional trait, is now recognized as a pathological condition with a significant impact on global health. The rise in anxiety disorders calls for effective therapeutic approaches. In this context, the pharmacist plays a crucial role, providing guidance on the proper use of medications and helping to identify warning signs.

Keywords: Anxiety; Pharmacotherapy; Non-pharmacological measures; Pharmacist.

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	v
ÍNDICE GERAL	vii
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE QUADROS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
1. Introdução	1
2. Ansiedade	3
2.1. Contexto Histórico	4
2.2. Classificação	6
2.2.1. Transtorno de ansiedade generalizada.....	8
2.2.2. Transtorno de pânico	8
2.2.3. Fobia específica.....	9
2.2.4. Transtorno de ansiedade social.....	10
2.2.5. Agorafobia.....	11
2.2.6. Transtorno obsessivo-compulsivo.....	11
2.2.7. Transtorno do <i>stress</i> pós-traumático	12
2.3. Prevalência e Incidência	13
2.4. Sintomas	16
2.4.1. Transtorno de ansiedade generalizada.....	16
2.4.2. Transtorno de pânico	17
2.4.3. Transtorno de ansiedade social.....	17
2.4.4. Fobia específica.....	18
2.4.5. Agorafobia.....	18
2.4.6. Transtorno obsessivo-compulsivo.....	19
2.4.7. Transtorno <i>stress</i> pós-traumático	19
2.5. Causas	20
2.6. Diagnóstico	23
2.6.1. Transtorno de ansiedade generalizada.....	23
2.6.2. Transtorno de pânico	24
2.6.3. Fobia específica.....	24
2.6.4. Transtorno de ansiedade social.....	24

2.6.5.	Agorafobia.....	25
2.6.6.	Transtorno obsessivo compulsivo	25
2.6.7.	Transtorno de <i>stress</i> pós-traumático.....	25
3.	Farmacoterapia	27
3.1.	Algoritmo de tratamento	28
3.2.	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina.....	32
3.2.1.	Fluoxetina.....	34
3.2.2.	Fluvoxamina.....	36
3.2.3.	Sertralina	38
3.2.4.	Citalopram.....	40
3.2.5.	Escitalopram.....	42
3.2.6.	Paroxetina.....	44
3.3.	Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina.....	46
3.3.1.	Duloxetina	48
3.3.2.	Venlafaxina	50
3.3.3.	Desvenlafaxina	53
3.4.	Benzodiazepinas	55
3.4.1.	Clonazepam.....	58
3.4.2.	Alprazolam	59
3.4.3.	Lorazepam.....	61
3.4.4.	Oxazepam.....	62
3.5.	Antidepressivos Tricíclicos	63
3.5.1.	Clomipramina.....	64
3.5.2.	Imipramina	64
3.5.3.	Nortriptilina.....	65
3.6.	Inibidores da Monoaminoxidase	65
3.6.1.	Fenelzina	66
3.7.	Antipsicóticos	67
3.7.1.	Olanzapina.....	68
3.7.2.	Quetiapina	68
3.8.	Anticonvulsivantes	69
3.8.1.	Pregabalina	70
3.8.2.	Gabapentina.....	71
3.9.	Bloqueadores adrenérgicos-β	71
3.9.1.	Propranolol.....	72
3.10.	Anti-histamínicos.....	73
3.10.1.	Hidroxizina.....	74
3.11.	Outros fármacos	75
3.11.1.	Agomelatina	75

3.11.2. Mirtazapina.....	76
3.11.3. Buspirona	76
3.11.4. Reboxetina.....	77
3.11.5. Valeriana	77
3.12. Influência na função cognitiva	78
4. Fármacos em Desenvolvimento.....	83
4.1. Moduladores do sistema serotoninérgico.....	83
4.2. Moduladores dos recetores de glutamato	85
4.3. Canabinóides	86
5. Medidas não farmacológicas	87
6. Intervenção do farmacêutico.....	89
7. Conclusão	91
Referências Bibliográficas	93
Anexos	115

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Taxa de mortalidade padronizada por perturbações mentais e/ou comportamentais na Europa em 2020, análise realizada por 1000.000 habitantes. Adaptado de (50)	14
Figura 2.2. Utilização de antidepressivos, ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal de 2000 a 2018 (DDD/1000 habitantes/dia). Adaptado de (51)	15
Figura 2.3. Estruturas principais no circuito neural do medo e da ansiedade, incluindo a amígdala, o córtex pré-frontal medial e o hipocampo, que são impactadas pela exposição ao <i>stress</i> . Hipocampo (Hip) e Córtex Pré-frontal (PFC). Adaptado de (73)	21
Figura 3.1. Estrutura química da Fluoxetina. Adaptado de (131)	34
Figura 3.2. Estrutura química da Fluvoxamina. Adaptado de (134).....	36
Figura 3.3. Estrutura química da Sertralina. Adaptado de (137).....	38
Figura 3.4. Estrutura química do Citalopram. Adaptado de (140).....	40
Figura 3.5. Estrutura química do Escitalopram. Adaptado de (142).....	42
Figura 3.6. Estrutura química da Paroxetina. Adaptado de (146).....	44
Figura 3.7. Estrutura química da Duloxetina. Adaptado de (154).....	48
Figura 3.8. Estrutura química da Venlafaxina. Adaptado de (156).....	50
Figura 3.9. Estrutura química da Desvenlafaxina. Adaptado de (159).....	53
Figura 3.10. Mecanismo de ação das Benzodiazepinas. Adaptado de (161).....	56
Figura 3.11. Estrutura química do Clonazepam. Adaptado de (171).....	58
Figura 3.12. Estrutura química do Alprazolam. Adaptado de (174).....	59
Figura 3.13. Estrutura química do Lorazepam. Adaptado de (176).....	61
Figura 3.14. Estrutura química do Oxazepam. Adaptado de (178).....	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1. Resumo dos transtornos de ansiedade.....	6-7
Quadro 2.2. Sintomas psicológicos e físicos associados ao TAG ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾	16
Quadro 2.3. Sintomas psicológicos e físicos associados ao transtorno de pânico ^(29, 56)	17
Quadro 2.4. Exemplos de compulsões e obsessões vivenciadas por pessoas com TOC ⁽⁶¹⁾ ...19	
Quadro 2.5. Neurotransmissores envolvidos nos Transtornos de Ansiedade. Adaptado de (70).....	22
Quadro 3.1. Algoritmo de tratamento dos transtornos de ansiedade ⁽⁵⁾	28
Quadro 3.2. Fármacos e os seus mecanismos de ação assim como indicações terapêuticas respetivas à ansiedade.....	29-32
Quadro 3.3. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes da Fluoxetina. Adaptado de (94).....	35-36
Quadro 3.4. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes da Fluvoxamina. Adaptado de (95).....	37
Quadro 3.5. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes da Sertralina. Adaptado de (96).....	39
Quadro 3.6. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Citalopram. Adaptado de (97).....	40-41
Quadro 3.7. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Escitalopram. Adaptado de (98).....	43
Quadro 3.8. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Paroxetina. Adaptado de (99).....	45
Quadro 3.9. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Duloxetina. Adaptado de (100).....	49-50
Quadro 3.10. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Venlafaxina. Adaptado de (103).....	51-52
Quadro 3.11. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Desvenlafaxina. Adaptado de (102).....	54
Quadro 3.12. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Clonazepam. Adaptado de (111).....	59
Quadro 3.13. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Alprazolam. Adaptado de (112).....	60

Quadro 3.14. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Lorazepam. Adaptado de (113).....	61
Quadro 3.15. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Oxazepam. Adaptado de (114).....	62
Quadro 3.16. Perfil comparativo de efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados no tratamento dos vários transtornos de ansiedade. Adaptado de (106, 179).....	80-81

LISTA DE ABREVIATURAS

- 2-AG** – 2-araquidonoil-glicerol
- A2A** – Adenosina-2A
- ALT** – Alanina Aminotransferase
- AMPA** – ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
- AST** – Aspartato Aminotransferase
- BDNF** – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
- CAM** – Terapias Complementares e Alternativas
- CAMKMT** – Metiltransferase da Calmodulina Quinase
- CB1** – Recetor Canabinóide do Tipo 1
- CB2** – Recetor Canabinóide do Tipo 2
- CBD** – Canabidiol
- CID-10** – Classificação Internacional de Doenças
- COVID-19** – Coronavírus 2019
- DCS** – D-cicloserina
- DSM-5** – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
- EMA** – Agência Europeia de Medicamentos
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- GABA** – Ácido Gama-Aminobutírico
- GABA-A** – Ácido Gama-Aminobutírico tipo A
- GABA-B** – Ácido Gama-Aminobutírico tipo B
- GAD-7** – Generalized Anxiety Disorder-7
- H3** – Histamina-3
- Hip** – Hipocampo
- IRSN** – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
- ISRS** – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
- LSD** – Dietilamida do Ácido Lisérgico
- MAO-A** – Monoaminoxidase A
- MAO-B** – Monoaminoxidase B
- NMDA** – N-metil-D-aspartato
- NR3C1** – Recetor de Glucocorticoides Nucleares 3C1
- OCRD** – Obsessivo-Compulsivos e Relacionados

OMS – Organização Mundial de Saúde
OXTR – Comportamento pró-social
OXTR – Recetor de Oxitocina
PFC – Córtex Pré-Frontal
PHQ-9 – *Patient Health Questionnaire-9*
PPAR γ – Recetor Alfa do Peroxissoma Proliferador Ativado Gamma
SNC – Sistema Nervoso Central
TAAR1 – Traços de Amina
TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada
TAS – Transtorno de Ansiedade Social
TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental
THBS2 – Trombospondina-2
THC – Δ -9-tetrahydrocannabinol
TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TRPV1 – Recetor Potencial Transitório Vaniloide Tipo 1
TSPT – Transtorno de *Stress* Pós-Traumático

1. Introdução

A ansiedade, enquanto experiência humana, tem sido reconhecida, documentada e vivenciada ao longo de toda a história. Na Grécia Antiga, Hipócrates reconheceu a ansiedade como uma condição designada por "melancolia". Já durante a Idade Média, a ansiedade era muitas vezes interpretada em termos religiosos, associada à culpa e ao pecado. Foi no final do século XIX e início do século XX, com o desenvolvimento da psicologia moderna, que a ansiedade começou a ser entendida como uma condição médica. Sigmund Freud, explorou profundamente os estados ansiosos, associando-os a conflitos internos inconscientes. Ao longo do século XX, o conceito de ansiedade evoluiu, levando ao reconhecimento de vários transtornos de ansiedade como diagnósticos clínicos específicos, cada um com as suas próprias características e métodos de tratamento. No século XXI, a compreensão da ansiedade avançou com as neurociências e a psiquiatria, permitindo tratamentos mais personalizados ⁽¹⁾.

A ansiedade é uma resposta natural e adaptativa ao *stress*, caracterizada por sentimentos de preocupação, medo ou inquietação face a situações que podem ser entendidas como ameaçadoras ou desafiadoras. Quando moderada, a ansiedade desempenha um papel importante na preparação do indivíduo para enfrentar situações adversas, funcionando como um mecanismo de alerta que ajuda na tomada de decisões e na prevenção de perigos. Contudo, quando a ansiedade se torna excessiva, persistente e desproporcional em relação à situação enfrentada, pode interferir significativamente na qualidade de vida, tornando-se prejudicial e indicativa de um transtorno de ansiedade ⁽²⁾. A nível emocional, surgem sentimentos intensos e persistentes de apreensão, medo e irritabilidade. Cognitivamente, a ansiedade pode provocar dificuldades de concentração e uma constante sensação de perigo iminente. Estes sintomas, quando não tratados, podem levar a um declínio significativo na qualidade de vida e aumentar o risco de comorbidades como doenças cardiovasculares e distúrbios do sono ^(2, 3).

A vivência de ansiedade excessiva, pode originar os transtornos de ansiedade que constituem um grupo diversificado de condições psiquiátricas, incluindo o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), o transtorno de pânico, as fobias específicas, o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), o transtorno de ansiedade social (TAS), agorafobia e o transtorno de *stress* pós-traumático (TSPT). Estes transtornos distinguem-se pela sua intensidade, duração e impacto funcional, afetando milhões de pessoas em todo o mundo ⁽⁴⁾.

O tratamento dos transtornos de ansiedade é multifacetado, englobando abordagens farmacológicas e não farmacológicas. Os tratamentos farmacológicos incluem o uso de antidepressivos, ansiolíticos, bloqueadores- β , antipsicóticos, entre outros, que, quando prescritos adequadamente e monitorizados, podem reduzir significativamente os sintomas e melhorar a funcionalidade do paciente. Além dos tratamentos farmacológicos, a psicoterapia desempenha um papel crucial na abordagem dos transtornos de ansiedade. O exercício físico regular também é recomendado, uma vez que pode reduzir os níveis de *stress* e melhorar o bem-estar geral ^(5, 6).

Neste contexto, o papel do farmacêutico é fundamental, não apenas na dispensa e orientação sobre o uso correto dos medicamentos, mas também no acompanhamento contínuo dos pacientes, na identificação de efeitos indesejáveis e interações medicamentosas, e na promoção da adesão ao tratamento. O farmacêutico, como um dos profissionais de saúde mais acessíveis à população, encontra-se numa posição privilegiada para contribuir na gestão eficaz dos transtornos de ansiedade, fornecendo suporte educacional e emocional, e colaborando ativamente com outros profissionais de saúde para otimizar os resultados terapêuticos ⁽⁷⁾.

Com base nas considerações anteriores, esta dissertação tem como principais objetivos retratar a ansiedade e seus transtornos, explorar a farmacoterapia, incluindo fármacos que alteram a função cognitiva e aqueles em desenvolvimento, além de destacar a intervenção do farmacêutico nessa patologia, fundamentando-se na literatura disponível.

Relativamente à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos e *guidelines* científicas. A pesquisa iniciou-se a 1 de fevereiro de 2024 e terminou a 31 de julho de 2024.

2. Ansiedade

A ansiedade corresponde a uma emoção natural e adaptativa vivenciada em determinadas situações ao longo da vida. Em quantidades moderadas, a ansiedade pode ser benéfica, facilitando a adaptação e as decisões, protegendo o bem-estar individual. Em muitos casos, a ansiedade pode manter o Homem em alerta em situações potencialmente perigosas, incentivando a agir, a resolver problemas, melhorar o desempenho pessoal e pode servir também como um sinal de autocuidado, alertando para situações que podem representar riscos^(8, 9). Além disso, a ansiedade pode facilitar a adaptação a novas situações e desafios, incentivando a explorar novas estratégias, aprender habilidades e desenvolver resiliência de forma a lidar com a incerteza. No entanto, quando a ansiedade se torna excessiva ou persistente, pode interferir no funcionamento diário e prejudicar a saúde mental e o bem-estar. É essencial aprender a reconhecer os sinais de ansiedade excessiva⁽¹⁰⁾.

A ansiedade, é prejudicial quando o estado psicológico é marcado por fenómenos como apreensão, tensão e medo, decorrente da expectativa de perigo ou incerteza, muitas vezes acompanhado de desconforto físico e perturbação mental. Pessoas ansiosas frequentemente manifestam inquietação, impaciência, insegurança e preocupação excessiva. Os sinais físicos e emocionais da ansiedade podem incluir sensações desagradáveis como tonturas, palpitações, sudorese, taquicardia, diarreia entre outros⁽¹¹⁾.

A ansiedade patológica, pode ter várias classificações como o TAG, o transtorno de pânico, as fobias específicas, o TOC, TAS, agorafobia e o TSPT. Estes transtornos derivam de fatores biológicos, genéticos, ambientais, de doenças físicas, drogas, entre outros. A ansiedade patológica pode causar um impacto significativo nos relacionamentos familiares e redes de apoio social resultando em discriminação e exclusão social⁽¹¹⁾.

2.1. Contexto Histórico

Desde os primórdios da humanidade que os distúrbios mentais têm acompanhado o Homem. Nos registos mais antigos, há várias reflexões sobre a natureza da preocupação, medo e angústia, sendo reconhecidas como fazendo parte do ser humano. No entanto, a sua origem e diagnóstico eram desconhecidos ⁽¹²⁾.

Na civilização egípcia, predominava uma visão mítica. As doenças mentais eram interpretadas como desequilíbrios espirituais e psicológicos sendo que, os indivíduos com estas condições eram estigmatizados pela sociedade como influências negativas. Como resultado desta perspetiva, o tratamento era baseado em práticas mágicas, invocações de poderes e rituais de forma a purificar a mente ⁽¹²⁾.

Na Grécia Antiga, durante o século IV a.c., ocorreu um avanço intelectual e científico com o objetivo de compreender o mundo por meio de explicações racionais, em contraposição à religião e aos mitos. Hipócrates rejeitou a interpretação sobrenatural das doenças mentais, propondo uma explicação de base orgânica para os fenómenos psicológicos argumentando um possível desequilíbrio entre os quatro humores temporais ⁽¹³⁾.

A partir do século XIX, surgiram novas descrições impulsionadas pelo desenvolvimento do pensamento científico. A ansiedade, geralmente não vista como uma patologia individual, era incluída noutras categorias diagnósticas. Boissier de Sauvages introduziu o termo "pantofobia" para descrever um medo inexplicável que ocorria durante a noite. George Miller Beard, em 1869, utilizou o termo "neurastenia" para descrever uma condição de fadiga nervosa, cujos sintomas incluíam inapetência, fraqueza, neuralgias, histeria, hipocondria e ansiedade. Em 1895, Sigmund Freud diferenciou a neurastenia de uma nova síndrome chamada "neurose de ansiedade" ou "angústia", concebendo a ansiedade como uma síndrome independente, precursora dos atuais transtornos de ansiedade ⁽¹⁴⁾.

No século XX surgiram novas perspetivas sobre a ansiedade através de estudos da psicologia behaviorista. Foram desenvolvidas várias terapias como a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) de forma a ajudar todas as pessoas a lidar com a patologia ⁽¹⁵⁾.

A evolução da ansiedade no século XXI reflete mudanças profundas nos padrões sociais, tecnológicos e económicos, levando a um aumento significativo na prevalência dos transtornos de ansiedade.

A vida moderna, caracterizada por rápidas transformações e uma constante sobrecarga de informações, contribuiu para o aumento do *stress* e da ansiedade. Fatores como o uso intensivo de tecnologias e redes sociais, bem como a incerteza económica, têm exacerbado os níveis de ansiedade ⁽¹⁶⁾.

Os transtornos de ansiedade, como o TAG e o transtorno do pânico, tornaram-se comuns e frequentemente coexistem com outras condições de saúde mental, como a depressão, o que dificulta o tratamento e impacta negativamente a qualidade de vida dos indivíduo ⁽¹⁶⁾. Estudos mostram que a prevalência desses transtornos aumentou globalmente, especialmente em países com maiores índices de desenvolvimento económico, onde o *stress* associado à urbanização e às expectativas sociais intensifica os sintomas de ansiedade ⁽¹⁷⁾.

A pandemia de Coronavírus 2019 (COVID-19) intensificou essa tendência, levando a um aumento acentuado nos casos de ansiedade devido ao isolamento social, às incertezas económicas e ao medo generalizado da doença. Essa situação destacou a necessidade urgente de novas abordagens para o tratamento e manejo da ansiedade ⁽¹⁷⁾.

No campo do tratamento, houve avanços significativos, com uma combinação de TCC e intervenções farmacológicas eficazes. No entanto, novos desafios continuam a surgir, exigindo uma personalização maior das abordagens terapêuticas para melhorar a adesão dos pacientes e a eficácia a longo prazo ⁽¹⁷⁾.

Assim, a ansiedade no século XXI evoluiu para se tornar uma questão de saúde pública crítica, impulsionada por mudanças rápidas na sociedade e por um contexto global de incertezas e pressões crescentes. A história da ansiedade reflete não só a complexidade da condição humana, mas também o contínuo esforço para compreendê-la e encontrar maneiras de lidar com os seus desafios ^(16, 17).

2.2. Classificação

Os transtornos de ansiedade representam a condição de saúde mental mais comum, afetando aproximadamente uma em cada nove pessoas em todo o mundo. Dado que muitos desses transtornos têm início na infância ou na adolescência e podem persistir ao longo da vida sendo por isso, crucial identificar e intervir precocemente. Apesar da existência de tratamentos eficazes, muitos pacientes não procuram ajuda, seja por falta de conhecimento sobre as opções de tratamento, constrangimento em compartilhar as suas preocupações ou por medo do desconforto durante o tratamento ⁽¹¹⁾.

Os transtornos de ansiedade caracterizam-se por medos ou ansiedades excessivas e persistentes em relação a situações ou estímulos específicos, sendo prejudicial no dia a dia de cada pessoa. Embora a ansiedade seja uma parte comum da vida, ela torna-se num transtorno quando é desproporcional à ameaça real e interfere nas atividades quotidianas. Os sintomas e critérios diagnósticos para os principais transtornos de ansiedade são semelhantes tanto no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e na Classificação Internacional de Doenças (CID-10) ⁽¹¹⁾.

De acordo com a literatura, a ansiedade pode caracterizar-se em vários transtornos como apresentado no **Quadro 2.1**. Esses transtornos podem manifestar-se de diferentes maneiras ao longo da vida, incluindo na infância e na idade adulta, e podem ser influenciados por fatores genéticos, ambientais e sociais ⁽¹⁸⁾.

Quadro 2.1. Resumo dos transtornos de ansiedade.

Tipo	Observações	Referências bibliográficas
Transtorno de Ansiedade Generalizada	Caracterizado por preocupação excessiva e persistente, acompanhada por sintomas como inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e dificuldades em dormir.	(19)

Quadro 2.1. Resumo dos transtornos de ansiedade. (cont.)

Tipo	Observações	Referências bibliográficas
Transtorno de Pânico	Envolve ataques súbitos de medo intenso, acompanhados por sintomas como palpitações, tremores, falta de ar e medo de morrer. Após um ataque, a pessoa pode sentir preocupação persistente da ocorrência de novos ataques podendo ter atitudes diferentes de forma a evitá-los.	(19)
Fobia Específica	Caracterizada pelo medo irracional imediato perante objetos ou situações específicas, desencadeando respostas físicas como sudorese e aumento da frequência cardíaca. Para evitar o estímulo temido, os indivíduos podem adotar comportamentos de evitação, que variam desde evitar situações até recusar tratamentos médicos necessários.	(20)
Transtorno de Ansiedade Social	Caracterizado por um medo intenso numa ou mais situações sociais, resultando num sofrimento onde a capacidade de funcionar em diversas áreas da vida diária é prejudicada. Os medos podem ser desencadeados pela percepção real ou imaginada de ser observado ou avaliado por outras pessoas. Os sintomas físicos incluem por exemplo rubor excessivo, sudorese excessiva, tremores, palpitações e náuseas.	(21)
Agorafobia	Caracterizado por um medo intenso e ansiedade em situações onde não é possível obter ajuda ou escapar facilmente. Geralmente ocorre em ambientes públicos lotados. Pessoas com agorafobia evitam esses lugares e podem tornar-se socialmente isoladas e sedentárias.	(22)
Transtorno Obsessivo-compulsivo	Corresponde a uma condição cerebral caracterizada por pensamentos repetitivos indesejados, sendo designadas de obsessões e comportamentos repetitivos para aliviar a ansiedade, comportamentos estes caracterizados como compulsões.	(23)
Transtorno do Stress Pós-traumático	Corresponde a um distúrbio psiquiátrico que surge após a exposição a eventos traumáticos e manifesta-se por meio de sintomas intrusivos, evitação de gatilhos relacionados ao trauma, mudanças negativas no pensamento e humor, e reações intensas de excitação.	(24)

2.2.1. Transtorno de ansiedade generalizada

O TAG representa uma condição caracterizada pela preocupação excessiva e persistente relacionada com diversos eventos e atividades, estando acompanhada por um aumento da tensão emocional. Esta condição caracteriza-se por uma preocupação excessiva, persistente e muitas vezes irrealista relativamente a aspetos da vida, como finanças, família, saúde e futuro. Esta preocupação, muitas vezes multifacetada, é difícil de controlar e frequentemente acompanhada por uma variedade de sintomas psicológicos e físicos não específicos ⁽²⁵⁾. Embora a causa exata do transtorno seja desconhecida, é comum que ocorra em conjunto com outros transtornos, como o transtorno de uso de álcool, depressão major ou transtorno do pânico ⁽²⁶⁾.

A avaliação e o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada são cruciais, envolvendo profissionais de saúde para um adequado tratamento e acompanhamento dos pacientes. O tratamento é multifacetado e pode incluir intervenções comportamentais, psicoterapia, farmacoterapia ou uma combinação destas abordagens ⁽²⁷⁾. O TAG corresponde a uma condição comum que afeta aproximadamente 3% da população num período de um ano, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens. Embora o TAG possa iniciar em qualquer idade, é mais comum que se manifeste na idade adulta. Esta condição está associada a uma significativa deficiência funcional e redução da qualidade de vida dos indivíduos afetados ⁽²⁸⁾.

2.2.2. Transtorno de pânico

O transtorno de pânico é definido pela ocorrência de episódios abruptos e imprevisíveis de ansiedade aguda, denominados "ataques de pânico", que são acompanhados por preocupações persistentes em relação à possibilidade de novos episódios. Um ataque de pânico corresponde a um período bem definido de intensa aflição ou ansiedade que se inicia rapidamente e atinge o seu máximo em aproximadamente 10 minutos. Os principais sintomas manifestam-se através de alterações como taquicardia, dor torácica, sudorese, tremores, vertigens, rubor, desconforto gástrico, fraqueza e dificuldade respiratória. Além disso, são observadas cognições relacionadas ao medo, como o receio de perder a consciência, enlouquecer ou morrer, assim como experiências de irrealidade, caracterizadas pela perceção de irrealidade em relação ao ambiente circundante ⁽²⁹⁾.

O TAG, geralmente inicia na idade adulta e tende a durar muito tempo. Como consequência, pode resultar numa deterioração do funcionamento e redução da qualidade de vida. A maioria das pessoas com esta patologia, recorre inicialmente a médicos de família ou cardiologistas, dependendo de como se sentem e de onde podem ser atendidas. A maioria das vezes, cerca de 9 em cada 10 pessoas que sentem dor no peito não têm um diagnóstico claro e realizam exames cardiológicos. Esta patologia tem uma elevada complexidade, uma vez que ocorre de forma inesperada e difere de pessoa para pessoa sendo assim, é importante realizar uma avaliação para averiguar qual a melhor opção de tratamento ^(30, 31).

2.2.3. Fobia específica

As emoções desempenham um papel fundamental na adaptação e sobrevivência da espécie humana. As fobias específicas constituem medos extremos e persistentes em relação a determinados objetos, situações, atividades ou indivíduos. Os afetados por essas fobias geralmente têm estratégias vigorosas para evitar os estímulos fóbicos, embora reconheçam racionalmente a ausência de ameaça ou perigo são incapazes de controlar o seu medo irracional. Cães, alturas, túneis, escuridão, água, voar e lesões envolvendo sangue estão entre os medos irracionais mais comuns ^(32, 33).

A fobia específica pode surgir tanto como resultado direto de um evento traumático (fobia específica experiencial) ou sem associação direta ao trauma (fobia específica não experiencial). Esta última é ativada por estímulos que evocam medo, mesmo na ausência de aprendizagem associativa prévia direta ou indireta. Fatores genéticos, familiares, ambientais e de desenvolvimento desempenham um papel crucial no desenvolvimento de fobia específica ^(34, 35). As fobias específicas contam-se entre os distúrbios mentais mais prevalentes e podem ser extremamente debilitantes. No entanto, elas também são possíveis de tratar. Apesar da disponibilidade de tratamentos eficazes, a maioria dos indivíduos afetados por fobias específicas não procura ajuda. Esse comportamento pode ser atribuído à falta de conhecimento sobre a possibilidade de tratamento para a fobia, ao desconforto de compartilhar a fobia com um profissional de saúde, à acomodação da fobia por meio da evitação ou ao receio do aumento da ansiedade ou desconforto durante o tratamento ^(34, 36).

2.2.4. Transtorno de ansiedade social

O TAS, também conhecido como fobia social, corresponde a uma condição psiquiátrica que se manifesta por meio de um medo exacerbado em relação à avaliação negativa em contextos sociais. Na forma mais severa, este distúrbio pode adotar uma trajetória crônica e persistente, acarretando disfunções na vida do paciente.

A retração comportamental é um dos primeiros sinais de ansiedade social, podendo, com o passar do tempo, evoluir para a configuração de uma determinada estrutura de personalidade, além do desenvolvimento de padrões cognitivos desajustados ⁽³⁷⁾.

O TAS tem uma diferenciação clara da timidez, uma vez que esta não se associa a um comprometimento mental significativo ou à interferência substancial numa variedade de domínios da vida. Os critérios estabelecidos no DSM-5, para o TAS, englobam oito elementos distintos. Estes incluem medo intrusivo de situações sociais, tendência persistente de ansiedade em resposta a essas situações, intensidade de medo que se mostra desproporcional à ameaça objetiva representada, a adoção de estratégias de prevenção em função do medo intenso, comprometimento significativo nas esferas sociais ou ocupacionais e a manutenção da sintomatologia por um período mínimo de seis meses ⁽³⁸⁾.

É importante destacar que o impacto do TAS pode variar na intensidade, podendo ser classificado como ligeiro, moderado ou severo. Indivíduos afetados podem apresentar diversas manifestações sintomáticas, desde respostas de ansiedade específicas, como apresentações públicas, até um espectro mais amplo de dificuldades sociais em todas as formas de interação. Os pacientes com ansiedade social ligeira podem enfrentar sintomas físicos e psicológicos característicos do transtorno, embora ainda consigam conviver em situações sociais apesar de poderem manifestar sintomas mais agudos em contextos sociais específicos. Indivíduos com TAS moderado podem ter algumas interações sociais, mas tendem a evitar outras. Aqueles que lidam com uma forma extrema deste transtorno podem ter sintomas ainda mais graves como por exemplo, ataques de pânico durante interações sociais. Uma vez que têm estas vivências, estes indivíduos ficam desencorajados a vivenciar certas interações sociais ^(21, 38).

2.2.5. Agorafobia

A agorafobia corresponde a uma condição psiquiátrica caracterizada por um medo intenso e ansiedade em situações onde não é possível receber ajuda ou escapar no caso de ocorrerem sintomas semelhantes aos do pânico. Ocorre especialmente em ambientes públicos ou com pessoas em demasia onde há falta de assistência imediata em caso de emergência. As pessoas que sofrem de agorafobia, tendem a evitar cuidadosamente esses lugares ou evitam sujeitar-se a essas situações, no entanto, quando por algum motivo são obrigados a enfrentar estes momentos têm ansiedade intensa. Em casos graves, o indivíduo pode tornar-se antissocial, sedentário, saindo de casa raramente e apenas quando acompanhado ⁽²²⁾.

Anteriormente, a agorafobia era considerada um subtipo do transtorno do pânico no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais quarta edição, mas na quinta edição deste manual, a agorafobia passou a ser reconhecida como uma entidade diagnóstica independente. No entanto, pode ocorrer isoladamente ou em concomitância com o transtorno do pânico ⁽³⁹⁾.

2.2.6. Transtorno obsessivo-compulsivo

O TOC corresponde a uma condição psiquiátrica reconhecida pelo DSM-5, pela presença de obsessões e compulsões recorrentes. As obsessões referem-se a pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes, compreendidos como intrusivos ou indesejados, enquanto as compulsões são comportamentos repetitivos ou atos mentais realizados em resposta a esses pensamentos obsessivos, muitas vezes seguindo regras estritas ⁽⁴⁰⁾. Este transtorno é considerado um exemplo proeminente dos chamados Transtornos Obsessivo-Compulsivos e Relacionados (OCD), reconhecidos pela sua prevalência e impacto substancial na vida das pessoas afetadas. As obsessões estão associadas à ansiedade e podem levar à realização compulsiva de comportamentos para aliviar a angústia sentida ⁽⁴¹⁾.

Os sintomas do TOC podem variar, mas frequentemente incluem preocupações com contaminações assim como medo de causar dano a si mesmo ou a quem esteja a acompanhá-lo e pensamentos intrusivos, agressivos ou sexuais. Embora o TOC seja frequentemente identificado em conjunto com outros OCD, possui características distintas desde a biologia, avaliação e até gestão.

O tratamento do TOC pode envolver terapia cognitivo-comportamental ou terapia farmacológica. No entanto, muitos pacientes possuem apenas uma resposta parcial ao tratamento inicial, às vezes necessitando de estratégias adicionais⁽⁴²⁾.

2.2.7. Transtorno do *stress* pós-traumático

O TSPT corresponde a um transtorno psiquiátrico grave que se desenvolve após a exposição a um evento traumático como lidar com a morte, agressões, lesões, entre outros, resultando numa redução da qualidade de vida. O TSPT tem o potencial de se transformar numa condição crónica e altamente incapacitante, o que leva a uma diminuição significativa da qualidade de vida e a um aumento do gasto económico^(43, 44). Nem todas as pessoas que são expostas a estes eventos desenvolvem TSPT, no entanto, normalmente após esses eventos, as pessoas vivenciam algumas reações agudas nos dias/semanas seguintes como, problemas de sono, hipervigilância, pensamentos intrusivos e problemas na memória e concentração. Apenas um terço desenvolvem TSPT uma vez que, há uma falha na trajetória de recuperação, dois terços recuperam naturalmente^(43, 44).

Aproximadamente 8,3% da população pode vivenciar TSPT ao longo da vida. Diversos fatores aumentam o risco de desenvolver TSPT sendo que cerca de 30-40% do risco é hereditário⁽⁴⁴⁾, outros fatores podem incluir a exposição repetida a traumas, maior gravidade do evento, características pessoais e familiares prévias, bem como fatores que ocorrem durante e após o trauma, como a percepção de ameaça à vida, intensidade das emoções negativas e o suporte social disponível⁽⁴⁵⁾.

2.3. Prevalência e Incidência

A ansiedade, apesar de sua alta prevalência e do impacto significativo que exerce sobre a saúde pública, muitas vezes é subdiagnosticada e subtratada na sociedade, resultando numa atribuição desproporcional de recursos e atenção em comparação com outras patologias ⁽⁴⁶⁾.

No decorrer dos anos, tem-se apresentado uma extensão do estado de saúde mental e bem-estar da população. Esse fenômeno foi exacerbado pelo surto de Coronavírus em 2019, o que desencadeou um aumento acentuado nos casos de ansiedade em virtude das adversidades enfrentadas pela população. As medidas de quarentena, embora essenciais para conter a propagação do vírus, resultaram na privação das atividades cotidianas, impondo desafios adicionais ao manejo da ansiedade ⁽⁴⁷⁾.

A prevalência de transtornos de ansiedade em 2019 foi registrada em 4,05%. Entre 1990 e 2019, houve um aumento significativo no número total de pessoas afetadas, passando de 194,9 milhões para 301,4 milhões em todo o mundo. A taxa de prevalência global para todos os tipos de transtornos de saúde mental foi estimada em 12.537 casos por 100.000 pessoas, enquanto a prevalência específica dos transtornos de ansiedade foi de 3.895 por 100.000 habitantes. Após uma análise global, foram registradas disparidades regionais significativas na prevalência dos transtornos de ansiedade. Regiões da América Latina e do Caribe, assim como áreas de alta renda na América do Norte e na Europa Ocidental, destacam-se por apresentar as taxas mais elevadas. Um dos países com as maiores taxas de prevalência de transtornos de ansiedade por 100.000 habitantes foi Portugal com 8.671 casos, Brasil 7.993 casos, Irão 7.537 casos, Nova Zelândia 7.375 casos, Holanda 7.205 casos e Suíça 7.144 casos. Os países com o maior número de casos são China com 47,8 milhões de casos, Índia com 41,8 milhões, Estados Unidos com 20,2 milhões, Brasil com 17,3 milhões e Indonésia com 9,5 milhões ^(16, 48).

Segundo um estudo, em 2020, 194 mil pessoas na União Europeia faleceram devido a problemas de saúde mental e comportamental, representando 3,74% de todas as mortes. A taxa de mortalidade por esses transtornos foi de 39 óbitos por 100 mil habitantes. Especificamente entre os idosos, a taxa de mortalidade padronizada na União Europeia foi 44 vezes maior para aqueles com 65 anos ou mais em comparação com os menores de 65 anos, em contraste com um índice geral de mortalidade 22 vezes maior para todas as causas de morte nessa faixa etária ⁽⁴⁹⁾.

Uma análise detalhada nos 27 países da União Europeia mais o Reino Unido revela que o Reino Unido, Alemanha, Holanda, Suécia, Dinamarca, Portugal, Bélgica, Finlândia, Hungria, Malta e Espanha apresentam as taxas mais elevadas de mortalidade devido a transtornos mentais, como representado no **Figura 2.1**. Mulheres e pessoas com mais de 65 anos são os grupos mais afetados por este problema. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), transtornos mentais na Europa resultam em cerca de 140 mil mortes por ano devido ao suicídio, classificando-se como a sexta causa de morte entre pessoas com menos de 70 anos e a quarta entre os menores de 20 anos. Infelizmente, os transtornos mentais são uma das principais razões para o suicídio entre jovens, especialmente na faixa etária de 15 a 19 anos ⁽⁵⁰⁾.

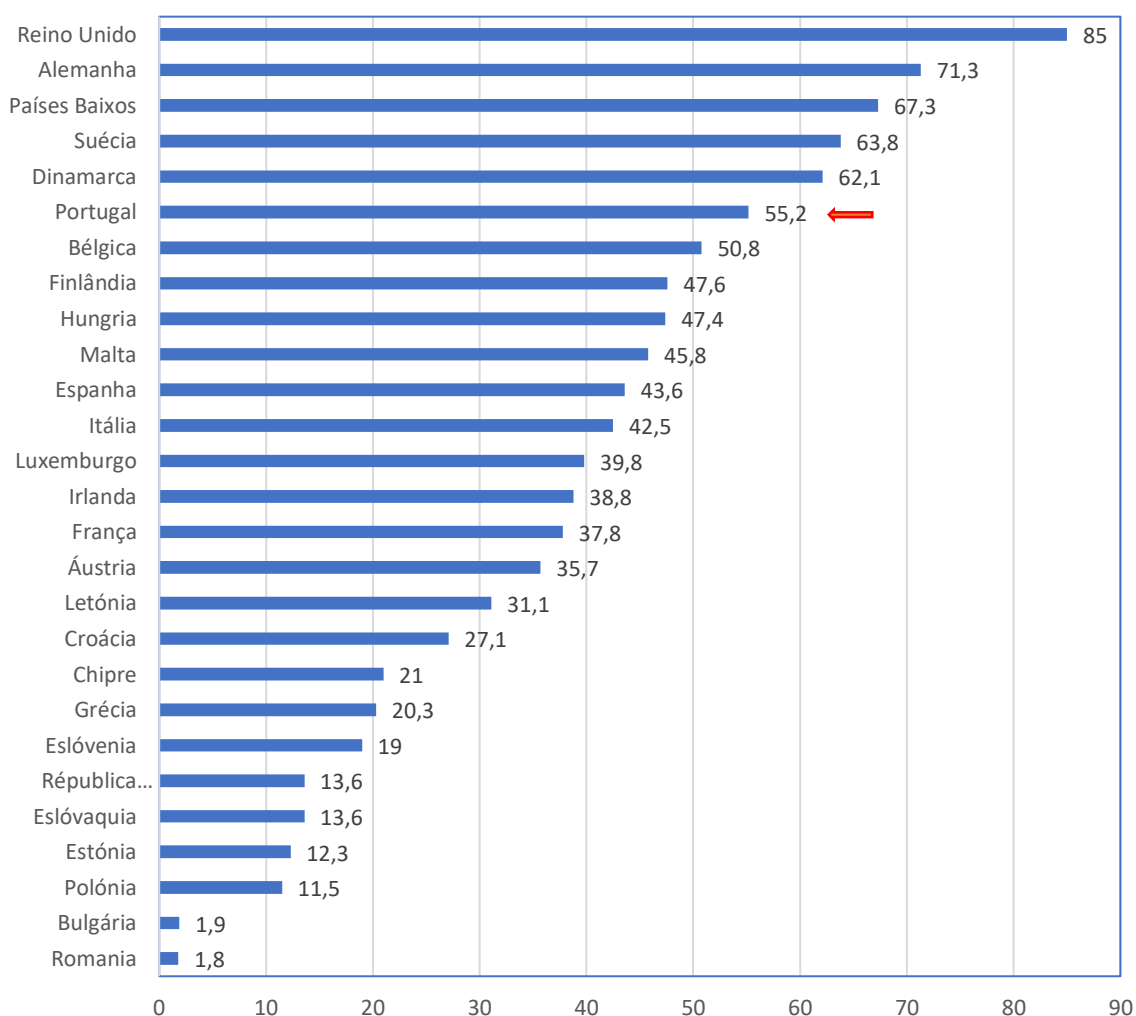


Figura 2.1. Taxa de mortalidade padronizada por perturbações mentais e/ou comportamentais na Europa em 2020, análise realizada por 1000.000 habitantes. Adaptado de (50).

O consumo de fármacos para a ansiedade tem registado um crescimento expressivo nos últimos anos, refletindo um aumento na prevalência dos transtornos de ansiedade e uma maior conscientização sobre a importância do tratamento adequado. Este fenómeno é evidenciado por dados que mostram uma tendência ascendente na prescrição de medicamentos como benzodiazepinas e inibidores seletivos da recaptção da serotonina, que são amplamente utilizados no manejo da ansiedade. A **Figura 2.2** ilustra este crescimento no consumo de fármacos ansiolíticos, destacando a importância de um acompanhamento e de estratégias de tratamento que equilibram a eficácia com a minimização dos riscos associados a esses medicamentos ⁽⁵¹⁾.

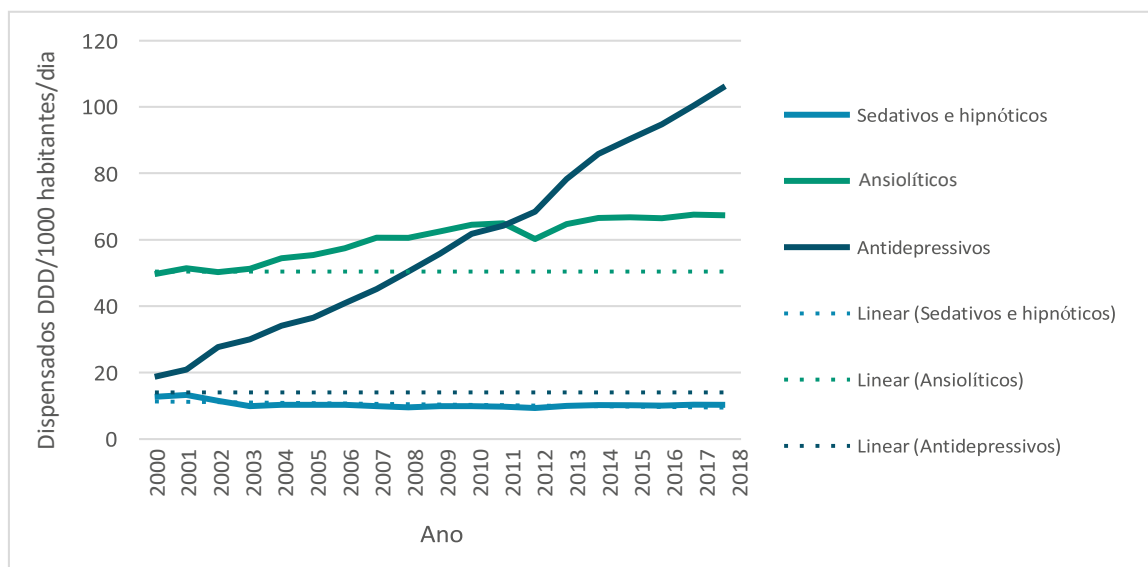


Figura 2.2. Utilização de antidepressivos, ansiolíticos, sedativos e hipnóticos em Portugal de 2000 a 2018 (DDD/1000 habitantes/dia). Adaptado de (51).

2.4. Sintomas

Episódios de ansiedade são frequentes em várias situações psicológicas variando consoante o transtorno. É importante notar que a apresentação dos sintomas gerais pode ser diversificada, dependendo do nível de ansiedade vivenciado. A ansiedade ligeira, mantém o indivíduo alerta perante certas situações, promovendo a adoção de medidas para a sobrevivência frente a ameaças ou para a adaptação a circunstâncias desconhecidas, além destes, há sintomas de tensão, preocupação e medo em momentos do dia, os sintomas não são incapacitantes. Já na ansiedade moderada, ocorrem os sintomas referidos na ansiedade ligeira, no entanto ocorrem com mais intensidade prejudicando o dia a dia da pessoa. Por último, na ansiedade severa os sintomas são repetitivos e perduram por cerca de 6 meses e são gravemente incapacitantes ^(9, 52).

2.4.1. Transtorno de ansiedade generalizada

Os critérios utilizados para diagnosticar o TAG englobam vários sintomas, no **Quadro 2.2** estão apresentados os sintomas característicos deste transtorno. Para aqueles que lidam com este transtorno, a ansiedade está sempre presente podendo perdurar por meses, ou até anos dificultando o dia a dia ^(9, 25).

Quadro 2.2. Sintomas psicológicos e físicos associados ao TAG ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Sintomas psicológicos e físicos	
Dificuldades de concentração	Dificuldades em engolir
Irritabilidade e falta de paciência	Obstipação
Cansaço excessivo	Tremores
Preocupação não controlada	Sudorese
Tristeza	Dificuldades em dormir
<i>Stress</i> contínuo	Dores de cabeça/músculos/estômago

2.4.2. Transtorno de pânico

Pessoas que sofrem de transtorno de pânico, vivenciam ataques de pânico frequentes e imprevistos ⁽³⁰⁾. Pessoas que sofrem desta perturbação vivenciam ataques de pânico frequentes e imprevistos. É importante referenciar que nem todas as pessoas que vivenciam um ataque de pânico desenvolvem o transtorno de pânico. É considerado um transtorno quando há se vivencia no mínimo um mês de apreensão recorrente sobre a possibilidade de ter novos episódios de pânico ou sobre as consequências desses episódios, resultando em alterações significativas no comportamento que interferem na funcionalidade diária. Durante um ataque de pânico, podem ser vivenciados vários sintomas como representado no **Quadro 2.3** ^(29, 56).

Quadro 2.3. Sintomas psicológicos e físicos associados ao transtorno de pânico ^(29, 56).

Sintomas Psicológicos	Sintomas Físicos
Sentimento de desgraça iminente	Taquicardia
Medo	Formiguios/Tremores
Intensa preocupação	Dor no peito
Sentimento de estar fora de controle	Tonturas
	Falta de ar
	Sudorese

2.4.3. Transtorno de ansiedade social

Pessoas com TAS, muitas vezes, vivenciam um medo avassalador das interações sociais e deduzem que são incapazes de as enfrentar. Esse receio excessivo pode chegar a interferir significativamente em atividades diárias, como comparecer no trabalho ou executar tarefas.

Os sintomas deste transtorno passam majoritariamente pelo medo seja por exemplo, de enfrentarem várias situações diárias, medo de estar em público entre outros. Quando estão perante estas situações podem ter sintomas somáticos de ansiedade como, palpitações, sudorese, dores de cabeça, tremores, entre outros ^(57, 58).

2.4.4. Fobia específica

Uma fobia corresponde a um medo intenso de objetos ou situações específicas que de pessoa para pessoa poderão ser distintos. O sintoma principal é o medo, no entanto, associados a este surgem vários sintomas. Maioritariamente, estes são os mesmos sintomas que estão presentes no TAG, no entanto, apenas surgem quando a pessoa está perante a situação a que teme e não frequentemente. Além disso, a pessoa tende também a evitar todos os locais/momentos que a façam sentir medo/receio e conseqüentemente todos os restantes sintomas. Por último, também pode surgir ansiedade antecipatória que ocorre quando a pessoa prevê que vai estar perante uma situação/objeto que lhe transmita medo/ansiedade ^(36, 59).

2.4.5. Agorafobia

A Agorafobia corresponde a uma fobia que ocorre pela presença da pessoa em alguns locais, situações ou de sítios em que a fuga é difícil, não apresenta sintomas evidentes todos os dias, apenas há sintomatologia quando a pessoa vive uma destas situações. Ocorre a ansiedade comum, medo, tremores, sudorese, pânico entre outros. Além destes, a pessoa tende a evitar estas situações de forma a sentir-se melhor, designa-se por ansiedade antecipatória ⁽³⁹⁾. Na forma moderada da doença, a pessoa faz a sua vida normal sempre acompanhada de medo, evitando algumas situações, no entanto, na forma severa da doença, a pessoa acaba mesmo por evitar qualquer interação social preservando-se em casa com medo de todas as situações ⁽⁶⁰⁾.

2.4.6. Transtorno obsessivo-compulsivo

O TOC, corresponde a uma condição mental caracterizada pela presença de pensamentos indesejados e repetitivos em consequência de comportamentos repetitivos na tentativa de aliviar o sofrimento causado pelas obsessões e/ou compulsões. Consequentemente, em momentos de crises, estas pessoas vivenciam os vários sintomas de ansiedade já referido ⁽⁴²⁾.

Nem todas as pessoas vivenciam as mesmas obsessões e/ou compulsões (**Quadro 2.4**), varia consoante os momentos vivenciados e os traumas adquiridos por isso, há uma série variada de medos e de compulsões.

Quadro 2.4. Exemplos de compulsões e obsessões vivenciadas por pessoas com TOC ⁽⁶¹⁾.

Obsessões associadas ao TOC	Compulsões associadas ao TOC
Medo das contaminações	Limpezas excessivas
Medo de se esquecer/perder algo	Realizar atividades de uma maneira específica
Medo de perder o controle sobre si	Verificar repetitivamente algo
Desejo de possuir tudo em ordem	

2.4.7. Transtorno *stress* pós-traumático

O TSPT ocorre após a pessoa vivenciar algum evento traumático. Os sintomas podem variar, tanto de pessoa para pessoa, de situação para situação, dependendo da gravidade e da duração do transtorno. Os sintomas podem causar um grande impacto na vida diária sendo importante agir de forma a diminuir todos os sintomas ⁽⁶²⁾.

Muitas pessoas, têm *flashes* de momentos vivenciados, pesadelos, evitam situações semelhantes à situação do trauma, irritabilidade, mudanças de humor constantes, dificuldades de concentração, dificuldades em dormir e sentimentos de culpa, são alguns dos sintomas vivenciados por pessoas com este transtorno e não são constantes, variam de pessoa para pessoa ^(63, 64).

2.5. Causas

Os distúrbios de ansiedade têm origens multifacetadas, envolvendo mudanças no cérebro e fatores ambientais stressantes. Problemas nos circuitos cerebrais que processam emoções, como o medo, desempenham um papel central. O *stress* crónico pode afetar a comunicação entre as células nervosas nesses circuitos. A exposição a traumas, predisposição genética e exposição precoce ao *stress* também são importantes ⁽⁶⁵⁾. Essa complexidade torna os distúrbios de ansiedade desafiadores de compreender, mas várias teorias buscam explicar as suas origens.

As origens dos transtornos de ansiedade são diversas, no entanto, algumas causas reconhecíveis incluem fatores genéticos, fatores biológicos, desequilíbrio de neurotransmissores e fatores fisiológicos ⁽⁶⁶⁾.

Relativamente aos fatores genéticos, estudos familiares e de gémeos revelaram uma herdabilidade genética de 31,6% para transtornos de ansiedade, com uma pequena influência do ambiente familiar. Foram identificados dois fatores genéticos independentes associados aos transtornos de ansiedade, representando 23% da variação genética, num estudo realizado em gémeos. Além do referido, estudos genéticos identificaram genes como trombospondina-2 (THBS2) e metiltransferase da calmodulina quinase (CAMKMT), bem como um polimorfismo de inversão no cromossoma 8, associados à ansiedade ⁽⁶⁷⁾. Noutro estudo foram obtidos mais resultados sendo que, as mulheres apresentaram pontuações mais altas de ansiedade, o que pode ser explicado por diferentes exposições hormonais e experiências sociais. Especificamente, foram identificadas associações entre pontuações de ansiedade em mulheres e um gene associado à sensibilidade aos glicocorticoides, recetor de glucocorticoides nuclear 3C1 (NR3C1), e em homens, foram associadas pontuações de ansiedade a um gene relacionado ao comportamento pró-social, recetor de oxitocina (OXTR). Por último, devido aos polimorfismos genéticos, as mulheres apresentam pontuações mais altas em relação ao homem estando mais propícias para estes eventos ⁽⁶⁸⁾.

Os transtornos de ansiedade têm origens multifatoriais, exigindo uma abordagem combinada de diagnósticos psiquiátricos e biomarcadores para deteção precoce e monitorização do tratamento. Relativamente a fatores biológicos, biomarcadores como cortisol, melatonina e o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) têm potencial para avaliar sintomas clínicos, embora a sobreposição de sintomas entre transtornos psiquiátricos possa limitar a sua especificidade. Alguns biomarcadores podem ajudar a

distinguir transtornos de pânico de outras condições, mas são influenciados por fatores ambientais e de estilo de vida como *stress* e uso de medicamentos ⁽⁶⁹⁾. Estudos de neuroimagem, como ressonância magnética e tomografia, têm explorado biomarcadores no TAG, revelando alterações neuronais associadas aos sintomas. Há diferenças no volume de outras regiões cerebrais, como o putâmen direito, pré-cúneo e córtex pré-frontal, sugerindo uma predisposição sexual para o TAG. Além disso, esta patologia está relacionada a alterações na espessura cortical e volumes de substância cinzenta e branca (relacionadas à emoção denominada “medo”, relacionadas às síndromes comportamentais fóbicas e dominantes de fuga ⁽⁷⁰⁾) em várias áreas cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral e o hipocampo ⁽⁷¹⁾. Essas regiões controlam funções executivas, regulação emocional e processamento de recompensas. O sistema límbico, incluindo o hipocampo e a amígdala, também desempenha um papel crucial, integrando informações sensoriais, afetivas e cognitivas desempenhando um papel crucial na resposta ao *stress*. O hipocampo influencia a sensibilidade ao *stress* e a resiliência emocional, enquanto a amígdala processa estímulos emocionalmente relevantes e desencadeia respostas comportamentais. A interconexão entre o córtex límbico e outras áreas cerebrais é essencial para o processamento emocional e comportamental ⁽⁷²⁾. Além da atividade cerebral, os neurotransmissores desempenham um papel importante nos transtornos de humor e ansiedade, **Figura 2.3**.

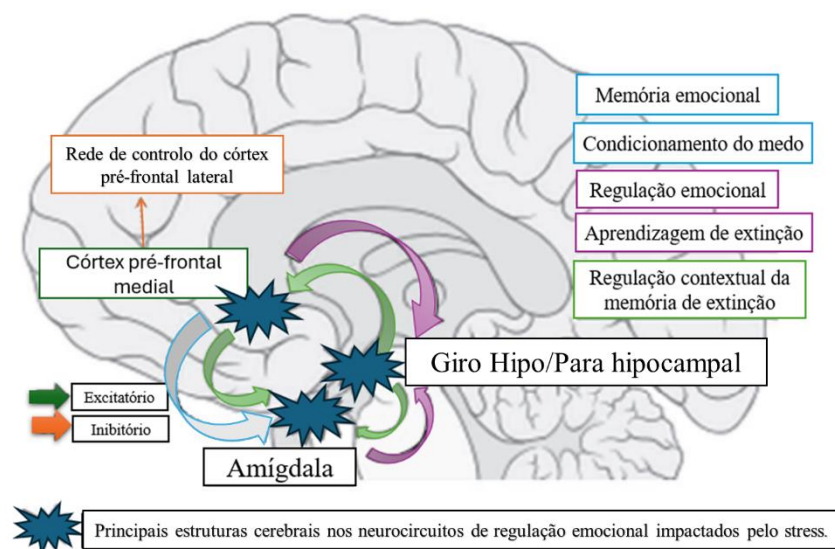


Figura 2.3. Estruturas principais no circuito neural do medo e da ansiedade, incluindo a amígdala, o córtex pré-frontal medial e o hipocampo, que são impactadas pela exposição ao *stress*. Hipocampo (Hip) e Córtex Pré-Frontal (PFC). Adaptado de (73).

O aumento da atividade emocional pode ser devido à diminuição da sinalização inibitória pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) ou ao aumento da neurotransmissão excitatória pelo glutamato. Medicamentos ansiolíticos e antidepressivos atuam nos sistemas monoaminérgicos, como serotonina, norepinefrina e dopamina ⁽⁷²⁾, **Quadro 2.5**.

Quadro 2.5. Neurotransmissores envolvidos nos Transtornos de Ansiedade. Adaptado de (70).

Neurotransmissores nos Transtornos de Ansiedade			
Serotonina/5-hidroxitriptamina	Dopamina	Noradrenalina e Adrenalina	GABA
<ul style="list-style-type: none"> - Papel central no desenvolvimento de Transtornos de ansiedade; - Contém duas fontes envolvidas, a amígdala e a substância cinzenta periaquedutal; - Níveis aumentados de serotonina no cérebro aumentam a ansiedade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os sistemas dopaminérgicos meso límbicos, meso cortical e nigrostriatal estão envolvidos nos transtornos de ansiedade; - Tem evidência do papel da dopamina nos transtornos de pânico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Envolvidas na resposta automática relacionada com os sintomas da ansiedade; - O <i>locus coeruleus</i> é o principal local de síntese cerebral. 	<ul style="list-style-type: none"> - O GABA é um neurotransmissor inibitório. - Medeia a abertura dos canais de íons de cloreto induzindo o efeito ansiolítico.

Os fatores fisiológicos são aspetos inerentes ao funcionamento do corpo humano que podem influenciar diversas funções e processos. Entre esses fatores, destacam-se a idade, que é crucial e afeta a função metabólica, a regeneração celular, a resistência imunológica e a capacidade de resposta do organismo a tratamentos médicos. Com o avanço da idade, há uma diminuição na taxa metabólica basal e na eficiência do sistema imunológico ⁽⁷⁴⁾.

Durante a gravidez, o corpo feminino passa por mudanças significativas para sustentar o desenvolvimento fetal, incluindo alterações hormonais, aumento do volume sanguíneo, modificação do metabolismo e adaptação do sistema imunológico. Diferenças fisiológicas entre homens e mulheres, como composição corporal, níveis hormonais e distribuição de gordura, podem influenciar a resposta a tratamentos, a metabolização de medicamentos e a predisposição a certas doenças ⁽⁷⁵⁾.

A atividade física regular pode melhorar a função cardiovascular, aumentar a massa muscular, melhorar a saúde mental e fortalecer o sistema imunológico. Indivíduos fisicamente ativos geralmente têm uma maior capacidade de recuperação e resistência a doenças ⁽⁷⁶⁾.

A nutrição desempenha um papel crucial na manutenção da saúde e na prevenção de doenças. Deficiências nutricionais podem levar a várias condições de saúde, incluindo anemia, osteoporose e comprometimento do sistema imunológico ⁽⁷⁷⁾.

2.6. Diagnóstico

A ansiedade patológica está presente em diversos transtornos mentais, além de coexistir com distúrbios de ansiedade. Para qualquer paciente que manifeste um aumento significativo na ansiedade patológica, é importante realizar uma avaliação completa tanto psiquiátrica quanto somática onde deve ser considerado se os sintomas podem ser atribuídos a outras condições de saúde ⁽⁷⁸⁾.

2.6.1. Transtorno de ansiedade generalizada

Pacientes com TAG vivenciam episódios de ansiedade excessiva no seu dia a dia, causando sofrimento e comprometimento funcional. Para qualquer paciente que manifeste um aumento significativo na ansiedade patológica, é crucial realizar uma avaliação completa ⁽⁷⁸⁾.

Os critérios diagnósticos para o TAG incluem ansiedade excessiva e preocupação por pelo menos 6 meses, dificuldade em controlar a preocupação e sintomas físicos como inquietação, fadiga e irritabilidade. Esses sintomas devem causar sofrimento significativo ou comprometimento funcional. O diagnóstico é estabelecido após a exclusão de efeitos de substâncias ou outras condições médicas e não sendo atribuível a outro transtorno mental específico. O diagnóstico é estabelecido com base em critérios específicos, como os do DSM-5 e escalas de avaliação, como o *Generalized Anxiety Disorder-7* (GAD-7) (**Anexo I**) e o *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (**Anexo II**) são usadas para medir a gravidade e monitorar o tratamento ^(25, 79).

2.6.2. Transtorno de pânico

Os parâmetros utilizados para diagnosticar o Transtorno de Pânico centram-se na manifestação de episódios imprevisíveis e recorrentes de ataques de pânico. Um ataque de pânico manifesta-se através de uma repentina e avassaladora sensação de medo intenso ou desconforto ⁽⁷⁹⁾, alcançando o pico em questão de minutos, com ele surgem pelo menos quatro dos seguintes sintomas: palpitações, transpiração excessiva, tremores, sensação de falta de ar, dores no peito, entre outros. É necessário que pelo menos um desses ataques seja seguido por um período de um mês ou mais de preocupação constante com a possibilidade de novos ataques ou alterações marcantes no comportamento para evitá-los ^(19, 55).

2.6.3. Fobia específica

O diagnóstico de uma fobia específica requer um medo ou ansiedade irracional e persistente de um objeto ou situação ocorrendo normalmente evitação desse estímulo e angústia. Este medo deve ser intenso, persistente, e desproporcional ao perigo real, e deve ocorrer quase sempre que o indivíduo é exposto ao estímulo. O medo deve durar seis meses ou mais, diferindo de medos transitórios comuns. A fobia específica causa angústia significativa ou prejuízo nas áreas social, ocupacional, ou outras importantes do funcionamento do indivíduo ^(55, 59).

2.6.4. Transtorno de ansiedade social

O TAS é diagnosticado quando há um medo ou ansiedade intensos em situações sociais onde o indivíduo pode ser avaliado por outras pessoas. Esse medo é desproporcional ao risco real e tem a duração de pelo menos seis meses. Os sintomas incluem preocupação de ser visto como ansioso ou inadequado, o que pode resultar em evitação de situações sociais. O medo ou ansiedade são persistentes e ocorrem quase sempre em situações sociais, variando em intensidade, mas sempre presentes ^(21, 55).

2.6.5. Agorafobia

Para o diagnóstico de agorafobia, o indivíduo deve demonstrar medo de estar em locais públicos e evitar ativamente essas situações. Esse medo ou ansiedade não deve ser relacionado a uma ameaça real ou explicável pelo contexto sociocultural. Os sintomas devem persistir ou ser recorrentes por seis meses ou mais. O diagnóstico costuma ocorrer na faixa dos vinte anos. Não há uma causa específica identificada, mas fatores de risco comuns incluem predisposição genética, luto ou perda na infância, eventos indesejáveis ou traumáticos durante a infância, e superproteção parental ⁽⁸⁰⁾.

2.6.6. Transtorno obsessivo compulsivo

Para o diagnóstico do TOC o indivíduo tem de possuir algumas características como obsessões ou compulsões que consomem tempo, causam angústia ou prejudicam o dia a dia. Tanto obsessões quanto compulsões devem estar presentes, mas não necessariamente ambos. Os sintomas variam amplamente entre os pacientes e podem incluir comportamentos de evitação. É necessário que essas obsessões e compulsões sejam demoradas (mais de uma hora por dia) ou causem sofrimento ou prejuízo significativo. A diferença das obsessões e compulsões de sintomas semelhantes associados a outros transtornos psiquiátricos é crucial ^(55, 81).

2.6.7. Transtorno de *stress* pós-traumático

Os critérios para o diagnóstico do TSPT centram-se em várias áreas: a exposição ao trauma, as memórias intrusivas, os esforços de evitação, as alterações negativas na forma de pensar e sentir, as mudanças na reatividade emocional e os sintomas adicionais. A exposição ao trauma pode ocorrer de diferentes maneiras, incluindo experiência direta, testemunho, conhecimento de eventos traumáticos vividos por outros, ou a exposição repetida a detalhes perturbadores. As memórias intrusivas podem manifestar-se como *flashbacks*, pesadelos ou respostas intensas a estímulos que lembrem o evento traumático ^(24, 82).

Os esforços de evitação podem incluir evitar pensamentos, sentimentos ou situações associadas ao trauma. As alterações negativas na forma de pensar e sentir podem resultar em crenças distorcidas, sentimentos persistentemente negativos e falta de interesse em atividades anteriormente apreciadas.

As mudanças na reatividade emocional podem traduzir-se em irritabilidade, hipervigilância e dificuldades de sono. Para fazer o diagnóstico deste transtorno, os sintomas devem persistir por mais de um mês e causar sofrimento significativo ou prejuízo funcional ⁽²⁴⁾.

3. Farmacoterapia

No tratamento de transtornos de ansiedade, é utilizada a psicoterapia e a farmacoterapia como tratamento, no entanto, existe a preocupação de que os tratamentos com psicoterapia sejam menos eficazes do que os tratamentos por meio farmacológico ou de que, a resposta ao tratamento nem sempre seja completa e ainda que pacientes com certos transtornos de ansiedade possam não obter melhorias sendo por isso, necessário avaliar individualmente cada paciente ^(55, 83).

Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) e na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) ⁽⁸⁴⁾ aprovaram como medicamentos de primeira linha para o tratamento do transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de ansiedade social os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) ^(5, 85).

Os grupos de medicamentos mais relevantes incluem antidepressivos e anticonvulsivantes embora sejam utilizados outros fármacos, presentes no **Quadro 3.1**. Embora as benzodiazepinas, agonistas nos recetores do GABA-A, também sejam amplamente prescritos tanto em monoterapia ou tratamento complementar ⁽⁵⁾, o seu uso a longo prazo não deve ser aconselhado uma vez que pode gerar tolerância e dependência ⁽⁸⁶⁾. No entanto, existem algumas exceções para a utilização deste grupo de medicamentos, como por exemplo para o tratamento de emergência a curto prazo de forma a controlar ansiedade aguda ou ataques de pânico, em casos particularmente graves ou podem ser utilizados em pacientes que não respondem ao tratamento com outros fármacos ⁽⁸⁷⁾. Apesar das classificações da FDA e da EMA, é comum que medicamentos não aprovados especificamente para estes transtornos sejam utilizados como "*off-label*" na prática clínica ⁽⁵⁾.

Existe falta de novos medicamentos para tratar transtornos de ansiedade uma vez que, os medicamentos e psicoterapias aprovados são eficazes e têm resultados positivos ⁽⁵⁾.

No entanto, a literatura científica revela que apenas 60-85% dos pacientes com transtornos de ansiedade alcançam uma resposta positiva aos tratamentos biológicos e psicológicos disponíveis atualmente, definida como uma melhoria de pelo menos 50% nos sintomas ⁽⁸⁸⁾.

Alguns destes fármacos necessitam de uma descontinuação gradual, redução da dose de um medicamento de forma lenta e controlada até que ele seja completamente interrompido, caso contrário poderá ocorrer síndromes de descontinuação após a interrupção do tratamento com antidepressivos, de acordo com alguns estudos, a ocorrência destas síndromes varia entre 7% e 32%. No entanto, é importante diferenciar entre a síndrome de abstinência e recorrências da doença sendo bastante desafiador uma vez que têm muitos sintomas em comum ⁽⁸⁹⁾. Pacientes com transtornos de ansiedade podem ser sensíveis à diminuição da dose de antidepressivos, resultando em sintomas semelhantes à abstinência. É crucial diferenciar esses sintomas da dependência para um tratamento adequado ⁽⁸⁹⁾.

3.1. Algoritmo de tratamento

Quadro 3.1 Algoritmo de tratamento dos transtornos de ansiedade ⁽⁵⁾.

Tipo	1.ª Linha de tratamento	2.ª Linha de tratamento	Alternativas	Referências bibliográficas
Transtorno de Ansiedade Generalizada	ISRS	IRSN	Benzodiazepinas	(90)
Transtorno de Pânico	ISRS	IRSN	Antidepressivos Tricíclicos	(89)
Fobia Específica	Benzodiazepinas	ISRS	IRSN	(35)
Transtorno de Ansiedade Social	ISRS	IRSN	Inibidor da MAO	(89)
Agorafobia	ISRS	IRSN	Antidepressivos Tricíclicos	(29, 91)
Transtorno Obsessivo-compulsivo	ISRS	Clomipramina	IRSN	(41)
Transtorno de Stress Pós-Traumático	ISRS	IRSN	Antidepressivos tricíclicos	(92)

No **Quadro 3.2** ilustram-se os principais fármacos utilizados no tratamento de ansiedade de acordo com o seu grupo terapêutico.

Quadro 3.2. Fármacos e os seus mecanismos de ação assim como indicações terapêuticas respetivas à ansiedade.

Fármaco	Mecanismo de ação	Indicações Terapêuticas	Referências bibliográficas
ISRS			
<i>Fluoxetina</i>	Inibidor seletivo da recaptção da serotonina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) ⁽⁹³⁾ .	Episódios depressivos major, transtorno obsessivo compulsivo e bulimia nervosa.	(94)
<i>Fluvoxamina</i>		Episódio depressivo major, transtorno obsessivo compulsivo.	(95)
<i>Sertralina</i>		Tratamento e prevenção de episódios depressivos major, transtorno de pânico, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de ansiedade social e transtorno de <i>stress</i> pós-traumático.	(96)
<i>Citalopram</i>		Tratamento e prevenção de depressão e transtorno de pânico.	(97)
<i>Escitalopram</i>		Episódios depressivos major, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno obsessivo compulsivo.	(98)
<i>Paroxetina</i>		Transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade social, transtorno de <i>stress</i> pós-traumático e transtorno de ansiedade generalizada.	(99)

Quadro 3.2. Fármacos e os seus mecanismos de ação assim como indicações terapêuticas respetivas á ansiedade. (cont.)

Fármaco	Mecanismo de ação	Indicações Terapêuticas	Referências bibliográficas
IRSN			
<i>Duloxetina</i>	Inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina.	Perturbação depressiva major, tratamento da dor neuropática periférica do diabético e transtorno de ansiedade generalizada.	(100)
<i>Venlafaxina</i>			
<i>Desvenlafaxina</i>		Perturbação depressiva major em adultos.	(101-103)
Antidepressivos tricíclicos			
<i>Clomipramina</i>	Inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina.	Transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno pânico, catalepsia associada a narcolepsia, condições dolorosas crónicas.	(104)
<i>Imipramina</i>			
<i>Nortriptilina</i>		Em crianças e adolescentes: transtorno obsessivo-compulsivo, enurese noturna.	(104)
		Depressão.	(105)
Inibidores da monoaminoxidase			
<i>Fenelzina</i>	Inibidor da monoaminoxidase.	Depressão resistente ou refrataria, transtorno de pânico e fobias.	(106)
Antidepressivos atípicos			
<i>Mirtazapina</i>	Antagonismo dos recetores alfa-2 adrenérgicos, dos recetores de serotonina 5-HT2 e 5-HT3 e dos recetores histamínicos H1.	Depressão major.	(107)
Anticonvulsivantes			
<i>Pregabalina</i>	Análogos GABA.	Dor neuropática periférica e central.	(108)
<i>Gabapentina</i>		Epilepsia, dor neuropática periférica.	(109)

Quadro 3.2. Fármacos e os seus mecanismos de ação assim como indicações terapêuticas respetivas á ansiedade. (cont.)

Fármaco	Mecanismo de ação	Indicações Terapêuticas	Referências bibliográficas
Benzodiazepinas	Agonistas GABA-A ⁽¹¹⁰⁾ .		
<i>Clonazepam</i>		Epilepsia, Espasmos infantis e nas crises tónicas-clónicas.	(111)
<i>Alprazolam</i>		Ansiedade	(112)
<i>Lorazepam</i>		Ansiedade e insónia.	(113)
<i>Oxazepam</i>		Ansiedade.	(114)
Antipsicóticos	Bloqueia os recetores dopaminérgicos cerebrais D2 ⁽¹¹⁵⁾ e atuam sobre os recetores noradrenalina, serotonina e acetilcolina ^(106, 116) .	Ansiedade.	(106)
<i>Trifluoperazina</i>		Esquizofrenia e episódios maníacos.	(117)
<i>Quetiapina</i>		Esquizofrenia, transtorno bipolar, episódios maníacos, episódios depressivos major.	(118)
Bloqueadores - β	Antagonista dos recetores β - adrenérgicos.		
<i>Propranolol</i>		Hipertensão essencial e renal, angina de peito, tremor essencial, ansiedade, taquicardia ansiosa, tirotóxicose, crises tirotóxicas, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, feocromocitoma e profilaxia do enfarte agudo do miocárdio, da enxaqueca.	(119)
Anti-histamínicos	Antagonista dos recetores H1 de histamina.		
<i>Hidroxizina</i>		Ansiedade e prurido.	(120)
Agonista dos recetores da melatonina	Agonista dos recetores de melatonina MT1 e MT2 e antagonista dos recetores de serotonina 5-HT2C.		
<i>Agomelatina</i>		Episódios de depressão major	(121)

Quadro 3.2. Fármacos e os seus mecanismos de ação assim como indicações terapêuticas respetivas á ansiedade. (cont.)

Fármaco	Mecanismo de ação	Indicações Terapêuticas	Referências bibliográficas
Outros fármacos			
<i>Bupirona</i>	Agonista parcial dos recetores de serotonina 5-HT1A e Antagonista dos recetores de dopamina D2.	Ansiedade.	(122)
<i>Reboxetina</i>	Inibidor potente e seletivo da recaptção da noradrenalina.	Depressiva/depressão major e tratamento de manutenção.	(123)
<i>Valeriana</i>	Interações com o sistema GABA, agonismo nos recetores da adenosina A1 e ligação ao recetor 5-HT1A.	Alívio da tensão nervosa ligeira e das perturbações do sono	(124)

3.2. Inibidores Seletivos da Recaptção da Serotonina

Os ISRS são recomendados como de primeira linha para uma variedade de transtornos de ansiedade, incluindo transtorno de pânico, TAG e TAS.

Os ISRS, incluem citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, estes fármacos inibem seletivamente o transportador de recaptção de serotonina, aumentando as concentrações extracelulares de serotonina. Esse processo ocorre devido ao bloqueio seletivo do transportador de serotonina, uma proteína que normalmente reabsorve a serotonina para o interior do neurónio pré-sináptico, diminuindo a sua presença na fenda sináptica e, conseqüentemente, a sua ação nos recetores pós-sinápticos ^(125, 126). Além de aumentar a serotonina sináptica, alguns ISRS também têm uma ação fraca sobre a recaptção de dopamina e noradrenalina, o que pode contribuir para os seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos numa extensão menor. A variação nos perfis de efeitos indesejáveis e na farmacocinética entre os diferentes ISRS pode influenciar a escolha do medicamento para cada paciente ⁽¹²⁷⁾.

Os efeitos indesejáveis dos ISRS geralmente incluem náuseas, dor de cabeça, boca seca, diarreia ou obstipação. Entre os efeitos indesejáveis mais problemáticos está a disfunção sexual, que pode ser persistente e mais difícil de controlar ⁽⁵⁾. A administração conjunta de benzodiazepinas e ISRS é uma estratégia utilizada no tratamento de transtornos de ansiedade e depressivos uma vez que as benzodiazepinas, que atuam como ansiolíticos e sedativos, proporcionam alívio rápido dos sintomas, enquanto os ISRS, que são mais eficazes a longo prazo, aumentam os níveis de serotonina no cérebro para melhorar o humor e reduzir a ansiedade. A combinação destes dois grupos pode ser particularmente útil quando um alívio rápido é necessário para controlar sintomas intensos que ainda não foram totalmente abordados pelos ISRS em monoterapia ⁽¹²⁸⁾.

Os ISRS em geral são contraindicados em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes que o constituem. Não se deve combinar nenhum fármaco deste grupo com inibidores irreversíveis e não seletivos da monoaminoxidase devido ao risco elevado de síndrome serotoninérgica. Esta síndrome pode ocorrer quando há um excesso de serotonina no cérebro, levando a uma série de sintomas potencialmente perigosos ⁽¹²⁹⁾. Para iniciar o tratamento com um ISRS após a descontinuação de um IMAO irreversível, é necessário aguardar pelo menos duas semanas. No caso de IMAO reversíveis, como a moclobemida ou a linezolidina, é possível começar o tratamento no dia seguinte. Inversamente, deve-se esperar uma semana após a interrupção da do ISRS antes de iniciar qualquer IMAO ⁽¹²⁹⁾.

Os ISRS são amplamente prescritos como tratamento de primeira linha não apenas para transtornos de ansiedade, mas também para transtorno depressivo major (TDM), no TOC e no TSPT. Estes medicamentos são considerados seguros e geralmente não requerem uma monitorização rigorosa em comparação com outros medicamentos psicotrópicos. Contudo, há uma preocupação com a síndrome de descontinuação quando o tratamento é interrompido abruptamente, especialmente em antidepressivos com meia-vida curta, como a paroxetina ⁽¹²⁵⁾.

Os ISRS são fundamentais no tratamento de transtornos de ansiedade e são amplamente valorizados uma vez que têm uma elevada eficácia e tolerabilidade ⁽¹³⁰⁾.

3.2.1. Fluoxetina

A fluoxetina (**Figura 3.1**; Prozac[®], Sarafem[®], Symbyax[®]) está indicada para o tratamento de transtornos depressivos, TOC, bulimia nervosa. Além destes, pode ser utilizada também como tratamento coadjuvante á psicoterapia quando não há resposta por parte do paciente após 4-6 sessões ⁽¹⁰⁶⁾.

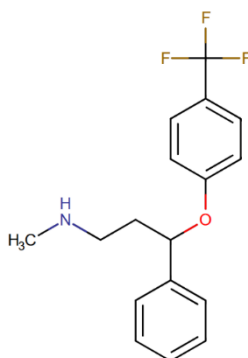


Figura 3.1. Estrutura química da Fluoxetina. Adaptado de (131).

A fluoxetina foi sintetizada no início dos anos 1970 e foi o primeiro ISRS a ser lançado nos Estados Unidos em 1987. A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina que aumenta a concentração de 5-hidroxitriptamina em várias regiões do cérebro, sem interferir com outros recetores de neurotransmissores. Tanto a fluoxetina quanto o seu metabólito ativo, a norfluoxetina, possui um elevado tempo de semivida, o que é vantajoso porque reduz os sintomas de descontinuação⁽¹²⁷⁾. Este fármaco é metabolizado principalmente pela enzima CYP2D6 inibindo a atividade desta enzima, e o seu metabólito ativo inibe a CYP3A4 ⁽¹²⁷⁾.

A fluoxetina pode levar a vários benefícios, pode fazer com que o paciente tenha mais energia, aumentando a disposição, e por isso, recomenda-se a sua administração no início do dia. Pode ser particularmente útil para pessoas que sofrem de hipersónia, fadiga ou baixa energia e pode até resultar em perda de peso. Com a sua meia-vida prolongada, a fluoxetina é menos propensa a causar efeitos indesejáveis relacionados à descontinuação do tratamento ⁽¹³²⁾. A dose inicial típica é de 20 mg por dia, podendo ser aumentada em incrementos de 20 mg após algumas semanas, conforme necessário, até um máximo usual de 60 mg por dia ⁽⁵⁾. Para a bulimia nervosa, a dose recomendada é de 60 mg por dia. Já no transtorno de pânico, a dose inicial é de 10 mg por dia, aumentando para 20 mg após uma semana, podendo chegar até 60 mg diários, conforme a resposta do paciente ⁽⁹⁴⁾.

Este fármaco pode apresentar vários efeitos indesejáveis associados estando os muito frequentes e frequentes representados no **Quadro 3.3**.

Quadro 3.3. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes da Fluoxetina. Adaptado de (94).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</u>	
	Diminuição do apetite
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
	Ansiedade, nervosismo, inquietação, tensão, diminuição da libido, transtornos de sono e sonhos anormais.
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Cefaleias	Alteração da atenção, tonturas, disgeusia, letargia, sonolência e tremores.
<u>Distúrbios oculares</u>	
	Visão turva
<u>Distúrbios cardíacos</u>	
	Palpitações
<u>Distúrbios vasculares</u>	
	Rubor
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Diarreia e náuseas	Vômitos, xerostomia e dispepsia
<u>Distúrbios na pele e tecido subcutâneo</u>	
	Erupção cutânea, urticaria, prurido e hiperidrose
<u>Distúrbios renais e urinários</u>	
	Urinar com frequência
<u>Distúrbios do aparelho reprodutor e da mama</u>	
	Hemorragia ginecológica, disfunção erétil e distúrbios na ejaculação

Quadro 3.3. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes da Fluoxetina. Adaptado de (94).
(cont.)

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Distúrbios gerais</u>	
Fadiga	Sensação de nervosismo, Calafrios e Diminuição de peso

Além contraindicações referidas, a fluoxetina não deve ser utilizada junto com metoprolol em pacientes com insuficiência cardíaca uma vez que pode comprometer ainda mais esta condição ⁽¹³³⁾.

3.2.2. Fluvoxamina

A fluvoxamina (**Figura 3.2;** Luvox[®]) pode ser utilizada no tratamento de episódios depressivos major e TOC ⁽⁹⁵⁾.

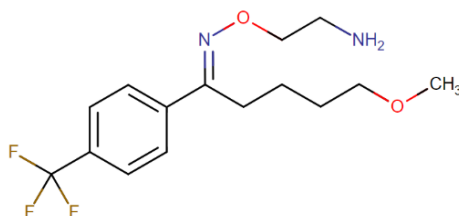


Figura 3.2. Estrutura química da Fluvoxamina. Adaptado de (134).

Além do mecanismo de ação geral referido, a fluvoxamina atua como agonista nos recetores sigma-1, que estão envolvidos na regulação de várias funções neurológicas e psicológicas. A ativação desses recetores pode desencadear efeitos ansiolíticos e neuroprotetores adicionais, ampliando os benefícios terapêuticos ⁽¹³⁵⁾.

A posologia da fluvoxamina para tratar depressão e TOC inicia com 50 a 100 mg por dia, administrada à noite. A dose pode ser aumentada gradualmente até um máximo de 300 mg por dia, dividida em duas administrações se ultrapassar 150 mg. Em idosos, a dose inicial é de 50 mg por dia, com ajustes graduais ⁽⁹⁵⁾.

Além de todos os benefícios, este fármaco apresenta vários efeitos indesejáveis como representado no **Quadro 3.4**.

Quadro 3.4. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes da Fluvoxamina. Adaptado de (95).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</u>	
	Anorexia
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
	Agitação, nervosismo, tonturas ansiedade, insónia, sonolência, tremor, cefaleia
<u>Distúrbios cardíacos</u>	
	Taquicardia e palpitações
<u>Distúrbios Gastrointestinais</u>	
	Vômitos, Náuseas, Dispepsia, Xerostomia, diarreia, obstipação e dor abdominal
<u>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Sudação e hiperidrose

Este medicamento, além das contraindicações referidas, não deve ser administrado em conjunto com tizanidina ⁽⁹⁵⁾, devido ao risco de interações perigosas que podem causar sedação excessiva e hipotensão uma vez que a tizadinida é um agonista α_2 adrenérgico de ação central cujos efeitos indesejáveis mais comuns são sedação, sonolência, hipotensão, tontura e boca seca ⁽¹³⁶⁾. A fluvoxamina também não deve ser administrado em combinação com a pimozida, devido ao risco aumentado de arritmias cardíacas graves. É essencial que essas contraindicações sejam rigorosamente seguidas para garantir a segurança do paciente durante o tratamento com fluvoxamina ⁽⁹⁵⁾.

3.2.3. Sertralina

A sertralina (**Figura 3.3**; Zoloft[®]) tem como indicações terapêuticas episódios depressivos major ou pode ser também utilizado na prevenção de recorrência destes episódios, Transtorno de pânico, com ou sem agorafobia, TOC em adultos e doentes pediátricos com 6-17 anos de idade, TAS e TSPT^(89, 96).

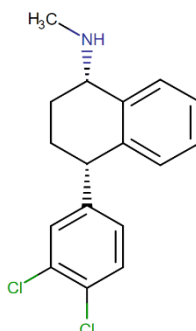


Figura 3.3. Estrutura química da Sertralina. Adaptado de (137).

Além de inibir a recaptção da serotonina, a sertralina também possui uma ação sobre outros sistemas neurotransmissores, como dopamina e noradrenalina, embora esses efeitos sejam menos pronunciados e não sejam o foco principal da sua atividade farmacológica⁽¹³⁷⁾.

A posologia da sertralina varia conforme a condição tratada. Para depressão e TOC, a dose inicial recomendada é de 50 mg por dia. No tratamento do transtorno de pânico, TSPT e fobia social, a dose inicial é de 25 mg por dia, podendo ser aumentada para 50 mg após uma semana. A dose pode ser ajustada gradualmente até um máximo de 200 mg por dia, conforme a resposta do paciente. A sertralina deve ser tomada uma vez ao dia, de preferência no mesmo horário, com ou sem alimentos⁽⁹⁶⁾.

Apesar de todos os benefícios, este fármaco possui vários efeitos indesejáveis, conforme ilustrado no **Quadro 3.5**.

Quadro 3.5. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes da Sertralina. Adaptado de (96).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Infeções e infestações</u>	
	Faringite
<u>Doenças da nutrição e do metabolismo</u>	
	Anorexia e aumento do apetite
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Tonturas, sonolência, cefaleia	Parestesia, tremor, hipertonia, disgeusia e perturbação da atenção
<u>Distúrbios oculares</u>	
	Perturbações visuais
<u>Distúrbios auditivos</u>	
	Acufenos
<u>Distúrbios cardíacos</u>	
	Palpitações
<u>Vasculopatias</u>	
	Afrontamentos
<u>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</u>	
	Bocejar
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Diarreia, náuseas e xerostomia	Dor abdominal, vômitos, obstipação, dispneia e flatulência
<u>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Erupção cutânea e hiperidrose
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
Insónia	Depressão, despersonalização, nervosismo, pesadelos, ansiedade, agitação, diminuição da libido, bruxismo
<u>Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	
	Mialgia
<u>Distúrbios dos órgãos genitais e da mama</u>	
Falência ejaculatória	Disfunção sexual e disfunção erétil
<u>Perturbações gerais</u>	
Cansaço	Dor torácica

3.2.4. Citalopram

Em 1971, o citalopram foi desenvolvido pela primeira vez usando talopram, um inibidor altamente seletivo da recaptação da noradrenalina, como ponto de partida ⁽¹³⁸⁾.

O citalopram (**Figura 3.4**; Celexa[®], CTP[®]) está indicado para o tratamento de episódios depressivos desde o início e além disso previne recaídas, além disso, é utilizado no tratamento da perturbação do pânico, com ou sem agorafobia ^(97, 139).

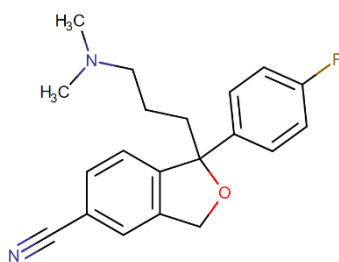


Figura 3.4. Estrutura química do Citalopram. Adaptado de (140).

A posologia do citalopram indica uma dose inicial de 20 mg por dia para o tratamento da depressão. A dose pode ser aumentada, se necessário, até um máximo de 40 mg por dia. Em pacientes idosos (acima de 65 anos), a dose inicial é de 10 mg por dia, podendo ser aumentada até 20 mg por dia. Em casos de insuficiência hepática, a dose máxima recomendada é de 20 mg por dia ⁽⁹⁷⁾.

Apesar das vantagens terapêuticas, este medicamento apresenta uma série de reações adversas, conforme ilustrado no **Quadro 3.6**.

Quadro 3.6. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Citalopram. Adaptado de (97).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</u>	
	Diminuição do apetite, diminuição do peso, anorexia
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
	Agitação, libido diminuída, ansiedade, nervosismo, estado de confusão, perturbações de sono, perturbação da atenção, alterações do orgasmo na mulher, sonhos anormais, apatia

Quadro 3.6. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Citalopram. Adaptado de (97). (cont.)

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Distúrbios oculares</u>	
	Acomodação anormal
<u>Distúrbios do ouvido e do labirinto</u>	
	Acufenos
<u>Distúrbios cardiovasculares</u>	
Palpitações	
<u>Vasculopatias</u>	
	Hipertensão
<u>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</u>	
	Bocejo, rinite, sinusite
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
	Vômitos, dispepsia, dor abdominal, flatulência, salivação aumentada, anomalias do paladar, diarreia, obstipação
<u>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
Sudação aumentada	Prurido
<u>Distúrbios renais e urinários</u>	
	Mialgia, artralgia
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Sonolência, insônia, cefaleia	Parestesia, enxaquecas, amnésia, tremores, tonturas, perturbações da atenção
<u>Distúrbios dos órgãos genitais e da mama</u>	
	Impotência, perturbação da ejaculação, falha na ejaculação Feminina: Dismenorreia
<u>Distúrbios gerais</u>	
Astenia	Fadiga

É contraindicada a combinação de citalopram com linezolida, a menos que haja uma monitorização rigorosa da pressão arterial disponível. O medicamento também não deve ser usado em pacientes com prolongamento conhecido do intervalo QT ou síndrome do QT longo congénita uma vez que porque pode aumentar o risco de arritmias cardíacas graves ⁽⁹⁷⁾.

3.2.5. Escitalopram

O escitalopram (**Figura 3.5**; Cipralex[®], Lexapro[®]) é um fármaco amplamente utilizado no tratamento de vários distúrbios psiquiátricos como por exemplo, no tratamento de episódios depressivos maiores, transtornos de pânico com ou sem agorafobia, fobia social, TAG e TOC ^(98, 141).

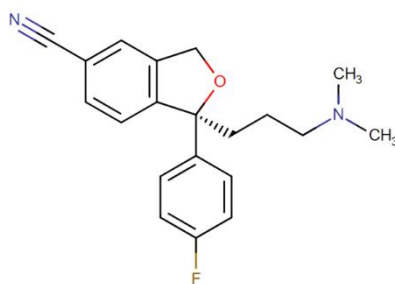


Figura 3.5. Estrutura química do Escitalopram. Adaptado de (142).

Este fármaco é altamente específico, tendo pouca ou nenhuma afinidade por outros recetores neuronais, como os de serotonina 5-HT1A e 5-HT2, dopaminérgicos, adrenérgicos, histamínicos, colinérgicos muscarínicos, benzodiazepinas e opioides. Essa seletividade reduz a probabilidade de efeitos indesejáveis relacionados a outros sistemas neurotransmissores ^(98, 143, 144).

A posologia do escitalopram para o tratamento da depressão e TAG é de uma dose inicial de 10 mg por dia podendo ser aumentada para um máximo de 20 mg por dia, conforme a resposta do paciente. Em pacientes idosos, a dose inicial recomendada é de 5 mg por dia, com um aumento possível até 10 mg por dia. Para pacientes com insuficiência hepática, a dose inicial também deve ser de 5 mg por dia, e a dose máxima recomendada é de 10 mg por dia ⁽⁹⁸⁾.

Apesar dos seus benefícios, este fármaco é acompanhado por vários efeitos indesejáveis, conforme indicado no **Quadro 3.7**.

Quadro 3.7. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Escitalopram. Adaptado de (98).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</u>	
	Diminuição do apetite, aumento do apetite e aumento de peso
<u>Doenças respiratórias, torácicos e do mediastino</u>	
	Bocejo frequente e sinusite
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Náuseas	Diarreia, obstipação xerostomia e vômitos
<u>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Sudação aumentada
<u>Distúrbios dos órgãos genitais e da mama</u>	
	Alteração da ejaculação e impotência no homem
<u>Distúrbios gerais</u>	
	Fadiga e pirexia
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
	Ansiedade, inquietação, Diminuição da libido, sonhos anómalos e anorgasmia em mulheres.

O escitalopram está contraindicado em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT ou que possuem síndrome do QT longo congênito. Esta condição aumenta o risco de arritmias ventriculares graves, incluindo a *torsades de pointes*, que podem resultar em morte súbita cardíaca. Além disso, o uso concomitante de escitalopram com outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, como certos antipsicóticos, antiarrítmicos e alguns antibióticos, também é contraindicado, pois pode aumentar significativamente o risco de arritmias cardíacas potencialmente fatais ^(98, 145).

3.2.6. Paroxetina

A paroxetina (**Figura 3.6**; Paxil[®]) é um dos primeiros ISRS eficaz na inibição da recaptação de serotonina e também possui alguma ação na recaptação de noradrenalina ⁽¹²⁷⁾. Este fármaco está indicado para o tratamento de várias condições psiquiátricas, incluindo episódios depressivos major, TOC, transtorno de pânico, TAS (também conhecidas como fobia social), TAG e TSPT ⁽⁹⁹⁾.

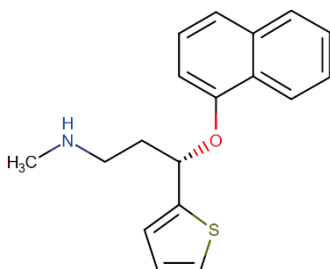


Figura 3.6. Estrutura química da Paroxetina. Adaptado de (146).

A posologia da paroxetina varia de acordo com a condição tratada. Para depressão e transtorno de ansiedade generalizada, a dose inicial recomendada é de 20 mg por dia. Dependendo da resposta do paciente, a dose pode ser aumentada gradualmente até um máximo de 50 mg por dia para depressão e 40 mg por dia para ansiedade. No tratamento da TOC e transtorno de pânico, a dose inicial é de 20 mg por dia, podendo ser aumentada até 60 mg por dia. Em pacientes idosos, a dose inicial é de 10 mg por dia, com ajustes possíveis até um máximo de 40 mg diários. Em casos de insuficiência hepática ou renal, recomenda-se iniciar com doses mais baixas, e a dose máxima não deve exceder 20 mg por dia. Este fármaco deve ser tomado uma vez ao dia, de preferência pela manhã, com ou sem alimentos ⁽⁹⁹⁾.

Mesmo sendo benéfico para todas estas patologias, este fármaco tem vários efeitos indesejáveis, conforme registado no **Quadro 3.8**.

Quadro 3.8. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Paroxetina. Adaptado de (99).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>	
	Diminuição do apetite e aumento dos níveis de colesterol
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
	Insônia, sonolência, agitação, sonhos anormais incluindo pesadelos
<u>Afeções oculares</u>	
	Visão turva
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>	
	Bocejo
<u>Doenças gastrointestinais</u>	
Náuseas	Diarreia, diarréia, vômitos, xerostomia
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Sudação
<u>Doenças dos órgãos genitais e da mama</u>	
Disfunção sexual	
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	
	Aumento de peso e astenia
<u>Sintomas de privação observados na descontinuação do tratamento com paroxetina</u>	
	Ansiedade, cefaleias, distúrbios sensoriais, tonturas
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	
	Tremor, tonturas, cefaleia, dificuldade de concentração

A combinação deste fármaco com tioridazina está contraindicada uma vez que, pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias graves, devido à inibição do metabolismo pela paroxetina. O mesmo se aplica à pimozida, pelo risco de arritmias ventriculares fatais. Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não controlado, a paroxetina pode elevar a pressão intraocular, agravando a condição.

Já em casos de insuficiência hepática ou renal grave, a paroxetina é contraindicada por risco de acúmulo e toxicidade, já que pode não ser metabolizada ou excretada

adequadamente. Durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, é contraindicada devido ao risco de malformações congénitas. Na amamentação, deve ser evitada, pois é excretada no leite materno e pode afetar o lactente. Por último, pacientes com histórico de transtorno bipolar ou mania devem evitar a paroxetina, pois o aumento da serotonina pode precipitar episódios maníacos ⁽¹⁰¹⁾.

3.3. Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

Os IRSN constituem uma classe de antidepressivos que bloqueiam a recaptação desses neurotransmissores. Esta classe de medicamentos é composta por fármacos com diferentes estruturas químicas e propriedades farmacológicas, apesar de partilharem um mecanismo de ação comum. Os quatro principais fármacos incluem duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprano e levomilnaciprano ⁽¹⁴⁷⁾ nesta dissertação, apenas vamos abordar com mais detalhe a duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina ⁽⁵⁾. Estes fármacos, embora semelhantes na sua função principal, possuem variações significativas nas suas características farmacológicas e farmacocinéticas, o que pode influenciar a sua eficácia e a tolerabilidade nos diferentes perfis de pacientes. A ação fundamental dos IRSN é a inibição da captação pré-sináptica de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central. Inicialmente, esses neurotransmissores são armazenados em vesículas dentro dos neurónios. Quando um potencial de ação atinge a célula, essas vesículas fundem-se com a membrana celular, liberando serotonina e noradrenalina na fenda sináptica. A partir daí, eles podem ligar-se a recetores específicos localizados nas membranas dos neurónios pós-sinápticos, ativando vias serotoninérgica e adrenérgica acopladas a proteínas G. Após a sua ação na fenda sináptica, a serotonina e noradrenalina são captadas novamente pelos neurónios pré-sinápticos através dos transportadores específicos destas, a serotonina e noradrenalina podem ser armazenadas em vesículas ou degradadas pela enzima monoaminoxidase. Ao inibir a recaptação, estes medicamentos aumentam a concentração dessas monoaminas na fenda sináptica, prolongando assim a sua disponibilidade e potenciando a estimulação dos recetores pós-sinápticos, resultando numa transmissão neuronal ampliada. A ação dupla destes fármacos na recaptação de serotonina e noradrenalina é considerada fundamental para a sua eficácia ^(148, 149).

Uma consequência notável do uso de IRSN é o potencial risco de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica, uma condição clínica grave que se manifesta com uma

variedade de sintomas, incluindo agitação, hiperreflexia, mioclonias e, em casos severos, hipertermia e alterações mentais significativas. A síndrome ocorre devido ao excesso de serotonina no sistema nervoso e pode ser precipitada não só pelos IRSN, mas também por outros medicamentos que aumentam os níveis de serotonina ⁽¹⁵⁰⁾.

Estes medicamentos compartilham diversas contraindicações que devem ser cuidadosamente consideradas devido aos potenciais riscos associados. Em pacientes com hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer um dos excipientes presentes na fórmula faz com que o uso do medicamento seja contraindicado de forma a evitar reações adversas graves como anafilaxia. A combinação dos IRSN com inibidores irreversíveis e não seletivos da monoaminoxidase é também desaconselhada devido ao elevado risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal caracterizada por uma atividade excessiva de serotonina no sistema nervoso central ^(100, 151). Pacientes com doenças hepáticas que causam comprometimento significativo da função hepática não devem ser medicados com IRSN, já que esta é metabolizada principalmente pelo fígado. O uso em tais condições pode levar ao acúmulo de substâncias tóxicas, resultando em hepatotoxicidade. Para pacientes com insuficiência renal grave, definida por uma depuração de creatinina inferior a 30 ml/min, estes fármacos são contraindicados devido ao risco de acúmulo de medicamento assim como dos seus metabolitos, o que pode agravar os efeitos indesejáveis renais e sistêmicos. Finalmente, em casos de hipertensão não controlada, a utilização de duloxetina é contraindicada uma vez que, pode induzir crises hipertensivas, aumentando o risco de complicações cardiovasculares graves. Também é importante evitar o uso concomitante de IRSN com anticoagulantes ou anti-inflamatórios não esteroides, pois pode aumentar o risco de hemorragias ^(147, 148, 152). Pacientes com histórico de transtornos convulsivos também devem ser tratados com estes fármacos com prudência. Estes podem diminuir o limiar convulsivo, aumentando o risco de convulsões, especialmente em doses mais elevadas ^(102, 153).

Apesar das diferenças nas características de cada medicamento desta classe, os IRSN compartilham um mecanismo de ação que os torna eficazes no tratamento de depressão e outros distúrbios associados, com a necessidade de monitorização para evitar complicações ^(147, 148).

3.3.1. Duloxetina

A duloxetina (**Figura 3.7**; Cymbalta[®]) pode ser utilizada para o tratamento da perturbação depressiva major, da dor neuropática periférica do diabético e por último pode ser utilizada para o TAG ⁽¹⁰⁰⁾.

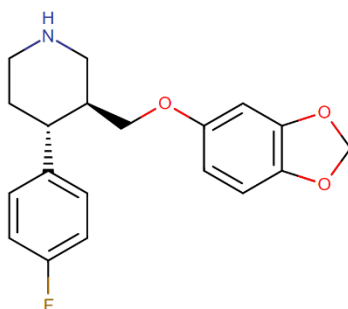


Figura 3.7. Estrutura química da Duloxetina. Adaptado de (154).

Ao contrário dos ISRS, a ação da duloxetina sobre a noradrenalina é vista como um elemento crucial para as propriedades analgésicas. Esta abordagem farmacológica permite à duloxetina aumentar a disponibilidade de serotonina e noradrenalina nas sinapses, o que facilita uma melhor comunicação entre os neurónios e promove um alívio mais eficaz dos sintomas de diversas condições clínicas. A dupla inibição da recaptação pela duloxetina é particularmente vantajosa, pois trata não só os sintomas emocionais, mas também oferece um alívio significativo da dor crónica, destacando-se dos ISRS que atuam apenas sobre a serotonina ^(100, 155).

A posologia da duloxetina depende da patologia tratada. Para o tratamento da depressão, a dose recomendada é de 60 mg por dia, administrada em uma única dose diária. Para o TAG, a dose inicial pode variar entre 30 mg e 60 mg por dia, podendo ser aumentada até um máximo de 120 mg diários, dependendo da resposta do paciente. No tratamento da dor neuropática diabética, a dose recomendada é de 60 mg por dia. A duloxetina deve ser administrada com ou sem alimentos, e a dose não precisa ser ajustada com base na idade, embora em pacientes idosos e com insuficiência renal ou hepática, seja necessário um acompanhamento cuidadoso ⁽¹⁰⁰⁾.

Este medicamento apresenta uma série de reações adversas, conforme ilustrado no **Quadro 3.9**.

Quadro 3.9. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Duloxetina. Adaptado de (100).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</u>	
	Diminuição do apetite
<u>Distúrbios do foro psiquiátrico</u>	
	Insónia, agitação, diminuição da libido, ansiedade, alterações no orgasmo e sonhos estranhos
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Cefaleias e sonolência	Tonturas, letargia, tremor e parestesia
<u>Distúrbios oculares</u>	
	Visão turva
<u>Distúrbios do ouvido e do labirinto</u>	
	Acufeno
<u>Distúrbios cardíacos</u>	
	Palpitações
<u>Vasculopatias</u>	
	Aumento da tensão arterial e rubor
<u>Distúrbios respiratórias, torácicas e do mediastino</u>	
	Bocejos
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Náuseas, xerostomia	Obstipação. Diarreia. dor abdominal, vômitos, dispepsia e flatulência
<u>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Hiperidrose e erupção cutânea
<u>Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>	
	Dor musculoesquelética e espasmo muscular
<u>Distúrbios renais e urinárias</u>	
	Disúria e polaquiúria
<u>Distúrbios dos órgãos genitais e da mama</u>	
	Disfunção erétil, distúrbios de ejaculação e atrasos na ejaculação

Quadro 3.9. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Duloxetina. Adaptado de (100). (cont.)

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Distúrbios gerais e alterações no local de administração</u>	
	Quedas, fadiga e perda de peso

Além das contraindicações mencionadas, a coadministração da duloxetina com inibidores potentes do CYP1A2, como fluvoxamina, ciprofloxacina e enoxacina, deve ser evitada, pois estes podem aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de duloxetina, elevando o risco de toxicidade ⁽¹²⁶⁾.

3.3.2. Venlafaxina

A venlafaxina (**Figura 3.8**; Effexor[®]) está indicada para várias patologias como para episódios depressivos major, TAG, TAS, transtorno de pânico e além dos referidos, também pode ser utilizado como prevenção da recorrência de episódios depressivos major ^(103, 149).

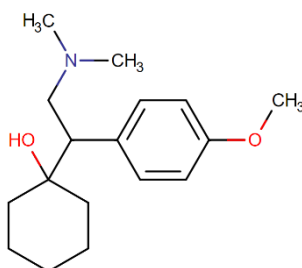


Figura 3.8. Estrutura química da Venlafaxina. Adaptado de (156).

Ao inibir os transportadores, a serotonina e noradrenalina, a venlafaxina aumenta os níveis extracelulares de serotonina e noradrenalina em diversas regiões cerebrais, potenciando a ativação dos recetores pós-sinápticos, o que é essencial para a regulação de estados emocionais. No entanto, essa ação é inicialmente modulada pelos autorrecetores, que limitam a eficácia através de um *feedback* inibitório. Com a administração contínua da venlafaxina, esses mecanismos inibitórios são dessensibilizados, resultando numa maior disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica, o que facilita a obtenção de efeitos terapêuticos positivos na modulação comportamental ⁽¹⁴⁹⁾.

Uma vez que, este fármaco possui uma afinidade maior pela recaptação da serotonina em comparação com a noradrenalina, pensa-se que em doses mais baixas atue principalmente como um inibidor da recaptação de serotonina. No entanto, em doses mais altas a venlafaxina pode inibir significativamente a recaptação de noradrenalina. Este mecanismo é considerado responsável pelo aumento da eficácia da venlafaxina em pacientes tratados com este fármaco ⁽¹⁵⁷⁾.

A posologia deste fármaco, é de uma dose inicial de 75 mg por dia, podendo ser ajustada conforme a resposta do paciente e o estado clínico. A dose máxima pode atingir até 375 mg por dia, sendo necessário realizar ajustes graduais. A administração deve ser feita preferencialmente com alimentos ⁽¹⁰³⁾.

Apesar de todos os benefícios deste fármaco para as suas indicações terapêuticas, este fármaco tem vários efeitos indesejáveis, conforme registado no **Quadro 3.10**.

Quadro 3.10. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Venlafaxina. Adaptado de (103).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</u>	
	Diminuição do apetite
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
Insónias	Confusão mental, despersonalização, sonhos anómalos, nervosismo, diminuição da líbido, agitação e anorgasmia
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Cefaleias, sedação e tonturas	Tremores, parestesia, disgeusia e acatisia
<u>Distúrbios visuais</u>	
	Afeção visual, midríase, visão turva
<u>Distúrbios do ouvido e labirinto</u>	
	Acufenos
<u>Distúrbios vasculares</u>	
	Rubor quente e hipertensão
<u>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</u>	
	Bocejos e dispneia
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Náuseas, obstipação e xerostomia	Diarreia e vómitos

Quadro 3.10. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Venlafaxina. Adaptado de (103). (cont.)

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Distúrbios cutâneos e subcutâneos</u>	
Hiperhidrose	Erupção cutânea e prurido
<u>Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos</u>	
	Hipertonia
<u>Distúrbios renais e urinários</u>	
	Retenção urinária, hesitação urinária, polaquiúria
<u>Distúrbios nos órgãos genitais e da mama</u>	
	Disfunção erétil, perturbações da ejaculação, menorragia, metrorragia
<u>Distúrbios gerais</u>	
	Arrepios, astenia e fadiga
<u>Distúrbios cardíacos</u>	
	Palpitações e taquicardia
<u>Exames complementares</u>	
	Aumento do colesterol sanguíneo, aumento de peso e diminuição de peso

3.3.3. Desvenlafaxina

A desvenlafaxina (**Figura 3.9**; Pristiq[®]) é um metabolito ativo da venlafaxina, ou seja, é um produto resultante do metabolismo (processo de transformação química que ocorre no organismo) da venlafaxina ⁽¹⁵⁸⁾. Este fármaco está indicado para o tratamento da perturbação depressiva major em adultos ⁽¹⁰²⁾. A desvenlafaxina apresenta vários benefícios, no entanto também podem ocorrer diversos efeitos indesejáveis como apresentado no **Quadro 3.11**.

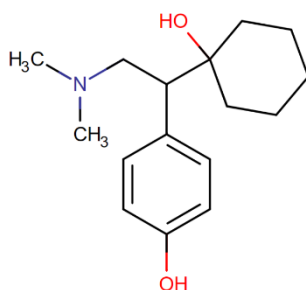


Figura 3.9. Estrutura química da Desvenlafaxina. Adaptado de (159).

A desvenlafaxina partilha do mesmo mecanismo de ação geral já referido, no entanto, tem uma afinidade relativamente equilibrada para os transportadores de serotonina e noradrenalina, o que a diferencia de outros antidepressivos que podem ter uma ação mais seletiva num dos dois neurotransmissores ^(102, 160).

A dose recomendada de desvenlafaxina é de 50 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos. O intervalo terapêutico varia entre 50 e 200 mg, mas não deve exceder 200 mg diários. Aumentos de dose devem ser feitos gradualmente, após avaliação clínica, e em intervalos de pelo menos 7 dias, mantendo sempre a dose eficaz mais baixa possível para minimizar efeitos indesejáveis ⁽¹⁰²⁾.

Quadro 3.11. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Desvenlafaxina. Adaptado de (102).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Distúrbio do metabolismo e da nutrição</u>	
	Apetite diminuído
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
Insônia, nervosismo, ansiedade, pesadelos, libido diminuída, anorgasmia	
<u>Distúrbios auditivos e do labirinto</u>	
	Acufenos e vertigens
<u>Distúrbios cardiológicos</u>	
	Taquicardia e palpitações
<u>Distúrbios vasculares</u>	
	Afrontamentos
<u>Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino</u>	
	Bocejar
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
Náuseas, obstipação e xerostomia	Diarreia e vômitos
<u>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
Hiperidrose	Erupção cutânea
<u>Distúrbios dos órgãos genitais e da mama</u>	
	Disfunção erétil, insuficiência ejaculatória e ejaculação retardada
<u>Distúrbios gerais</u>	
	Astenia, calafrios, fadiga, irritabilidade e nervosismo
<u>Exames complementares</u>	
	Aumento de peso, diminuição de peso e pressão arterial alta
<u>Distúrbios visuais</u>	
	Visão turva e acufenos

3.4. Benzodiazepinas

As benzodiazepinas pertencem à classe dos sedativos-hipnóticos dentro das substâncias psicoativas⁽¹⁶¹⁾. A este grupo pertence o alprazolam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, flurazepam, loflazepato de etilo, lorazepam, midazolam, oxazepam, quazepam, temazepam e triazolam⁽¹⁶²⁾ no entanto, nesta dissertação irá apenas abordar-se alguns dos fármacos mencionados⁽⁵⁾. Antes da introdução dos ISRS e IRSN, as benzodiazepinas eram a base do tratamento para o transtorno de ansiedade generalizada⁽¹²⁷⁾.

Desde que foram introduzidos no mercado nos anos 1960, estes fármacos têm sido amplamente utilizados na prática clínica, devido a vantagens como rápido início de ação, eficácia comprovada, boa tolerabilidade e segurança relativa para uso a curto prazo. São principalmente utilizados para controlar a ansiedade, insónias, agitação, epilepsia, espasmos musculares, abstinência de álcool e como terapia adjuvante em procedimentos cirúrgicos⁽¹⁶¹⁾. As benzodiazepinas diferem em duração de ação, risco de abuso, lipofilia e metabolismo, com efeitos terapêuticos manifestando-se rapidamente após a administração, ao contrário dos antidepressivos⁽¹²⁷⁾.

Estes fármacos atuam como moduladores alostéricos positivos dos recetores do GABA-A, provocando alterações conformacionais no canal iónico controlado por ligantes. Quando o GABA se liga a esses recetores, o influxo de iões cloreto aumenta resultando em hiperpolarização e diminuição da excitabilidade neuronal. Os benzodiazepínicos, ligam-se a um sítio específico no recetor GABA-A, distinto do sítio de ligação do GABA. Essa ligação aumenta a afinidade do recetor pelo GABA, potencializando os efeitos inibitórios deste neurotransmissor e resultando numa sedação geral do sistema nervoso central (SNC). Na **Figura 3.10** representa-se o mecanismo de ação geral destes fármacos^(161, 163).

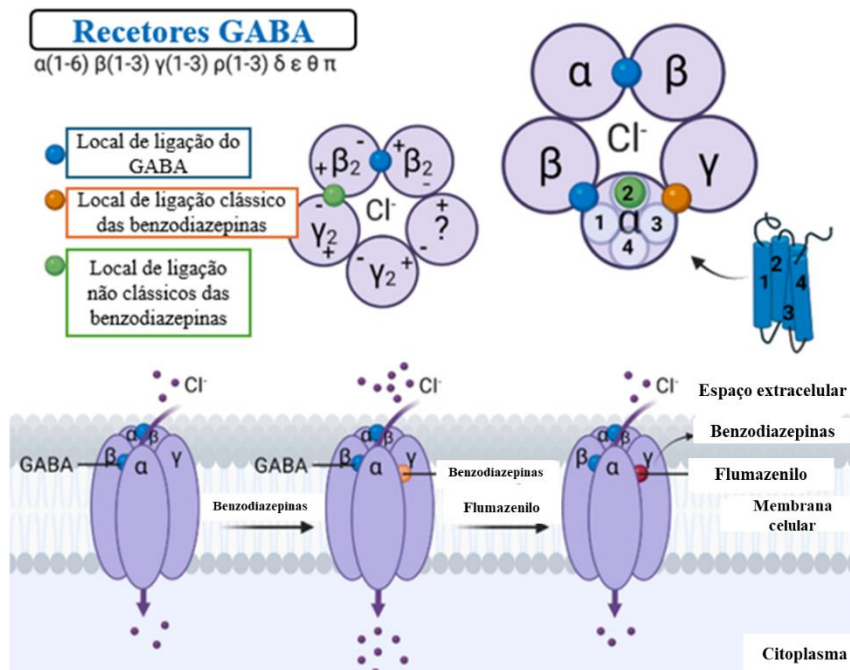


Figura 3.10. Mecanismo de ação das Benzodiazepinas. Adaptado de (161).

O uso prolongado de benzodiazepinas pode causar vários efeitos indesejáveis, incluindo quedas, acidentes de trânsito, delírio, comprometimento cognitivo e dependência. Entre esses, o comprometimento cognitivo e a dependência são as questões mais prevalentes e controversas ⁽¹⁶¹⁾.

Quando pacientes com estes transtornos iniciam a terapia antidepressiva, uma vez que os efeitos completos destes fármacos demoram algumas semanas a manifestar-se, é essencial ter medicamentos que proporcionem um alívio rápido dos sintomas de ansiedade como é o caso das benzodiazepinas ⁽¹⁶⁴⁾. Sendo assim, um fármaco benzodiazepínico pode ser adicionado ao tratamento de forma a aliviar a ansiedade e os sintomas de insônia associados à depressão, reduzindo mais rapidamente a gravidade dos sintomas depressivos e melhorando a adesão ao tratamento. Contudo, devido ao risco de dependência rápida, as diretrizes clínicas recomendam que o uso de benzodiazepinas seja apenas de curta duração ⁽¹⁶⁵⁾. Mesmo que não seja indicado, no caso de o tratamento ser de longa duração é necessária uma descontinuação gradual ⁽¹⁰⁶⁾.

Apesar dos seus benefícios, é possível a ocorrência de complicações, o que torna essencial a prevenção desses eventos. Desta forma, é crucial atentar às seguintes interações, que representam algumas contraindicações no uso de benzodiazepinas.

Estes fármacos não devem ser recomendados a pacientes com hipersensibilidade ao próprio fármaco ou a outras benzodiazepinas, uma vez que podem ocorrer reações alérgicas graves ^(106, 111). Em pacientes que sofrem de miastenia grave, as benzodiazepinas podem agravar a fraqueza muscular característica da doença. Além disso, está contraindicado em pacientes com insuficiência respiratória e apneia do sono, uma vez que, podem deprimir a respiração já que deprimem o sistema nervoso central, insuficiência hepática já que o metabolismo destes fármacos ocorre principalmente no fígado aumentando o risco de acúmulo de substâncias tóxicas e glaucoma também está contraindicado o tratamento com benzodiazepinas na medida em que, podem aumentar a pressão intraocular, exacerbando a doença ^(106, 166). Pacientes em tratamento com antidepressivos, anti-histamínicos, anticonvulsivantes, analgésicos opioides e barbitúricos, não devem ser tratados com benzodiazepinas pois estas substâncias têm um efeito sinérgico positivo já que estes fármacos causam depressão do sistema nervoso central ⁽¹⁶⁷⁾. Em casos de dependência de álcool, drogas ou a medicamentos, este fármaco também não deve ser prescrito uma vez que o mesmo tem elevado risco de desenvolver dependência ^(106, 111).

O excesso de benzodiazepinas no organismo origina a overdose que pode causar sedação extrema, depressão respiratória e, em casos graves, levar ao coma sendo o flumazenilo o fármaco indicado para o seu tratamento uma vez que, este fármaco é um antagonista benzodiazepínico. Este atua como antagonista específico dos recetores benzodiazepínicos, revertendo rapidamente os seus efeitos sedativos e hipnóticos. Ao bloquear competitivamente os recetores GABA-A, o flumazenilo impede que as benzodiazepinas continuem a exercer efeitos depressivos, restaurando a função respiratória e o estado de consciência do paciente ^(168, 169). A importância do flumazenilo é destacada pela sua eficácia em emergências médicas, onde é utilizado para tratar intoxicações por benzodiazepinas. Apesar de sua eficácia, o uso do flumazenilo deve ser utilizado com precaução, especialmente em pacientes com dependência de benzodiazepinas, uma vez que pode originar sintomas de abstinência graves, incluindo convulsões. Este fármaco desempenha um papel essencial no tratamento seguro e eficaz de overdoses por benzodiazepinas, destacando-se como um antídoto vital na prática clínica ^(168, 169).

3.4.1. Clonazepam

O clonazepam (**Figura 3.11**; Clonapam[®], Klonopin[®], Rivotril[®]) é eficaz seja como terapia adjuvante ou como monoterapia, para o tratamento de casos refratários na maioria das formas de epilepsia. Ele é especialmente eficaz em crises de ausência, incluindo tanto as crises de ausência atípicas quanto as crises mioclônicas e atônicas⁽¹¹¹⁾. Frequentemente, este fármaco é prescrito para tratar diversas patologias para as quais não está autorizado⁽¹⁷⁰⁾. Apesar do clonazepam apresentar vários benefícios para o paciente, este fármaco também pode desencadear vários efeitos indesejáveis como apresentado no **Quadro 3.12**.

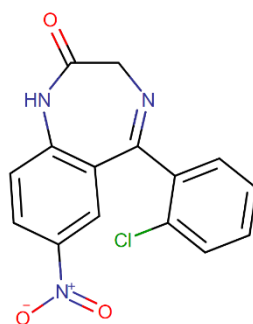


Figura 3.11. Estrutura química do Clonazepam. Adaptado de (171).

O mecanismo de ação do clonazepam está centrado na modulação do sistema GABAérgico no cérebro. Ele atua amplificando os efeitos do GABA, o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. Este fármaco também influencia a atividade do glutamato descarboxilase e além disso, diminui o uso de serotonina pelos neurónios, contribuindo para o seu efeito antimioclônico. O clonazepam inibe a atividade dos neurónios serotoninérgicos nos núcleos do rafe uma vez que retarda a rotatividade da acetilcolina no corno anterior do ventrículo cerebral lateral⁽¹⁷²⁾.

No tratamento inicial, para evitar reações adversas, recomenda-se começar com doses reduzidas. Em bebês e crianças (≤ 10 anos ou ≤ 30 kg), a dose varia de 0,01 a 0,05 mg/kg/dia; em crianças (> 10 anos ou > 30 kg), 0,25 mg duas vezes ao dia; e em adolescentes e adultos, 0,5 mg duas vezes ao dia. A dose é aumentada gradualmente ao longo de 2 a 4 semanas até alcançar a dose de manutenção. Para bebês e crianças com até 30 kg, a dose de manutenção varia de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia.

Em crianças com mais de 10 anos, a dose de manutenção é de 3 a 6 mg/dia, enquanto em adolescentes e adultos, é de 4 a 8 mg/dia, com um máximo de 20 mg/dia. As doses diárias devem ser divididas em 3 a 4 administrações.

Nos idosos, deve-se usar a menor dose possível, e em doentes com compromisso hepático moderado a ligeiro, a dose também deve ser a mínima possível ⁽¹¹¹⁾.

Quadro 3.12. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Clonazepam. Adaptado de (111).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
	Ataxia, sonolência, dificuldade de concentração, reação lentificada, hipotonia muscular e vertigens.
<u>Distúrbios visuais</u>	
	Nistagmo
<u>Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos</u>	
	Fraqueza muscular
<u>Distúrbios gerais</u>	
	Fadiga

3.4.2. Alprazolam

O alprazolam (**Figura 3.12**; Niravam[®], Xanax[®]) está indicado para várias patologias como para o tratamento sintomático de curta duração da ansiedade e também quando se trata de um distúrbio grave, incapacitante ou que submete o paciente a um sofrimento extremo ^(112, 173). Apesar de todos os benefícios deste fármaco para as suas indicações terapêuticas, este tem vários efeitos indesejáveis, conforme registado no **Quadro 3.13**.

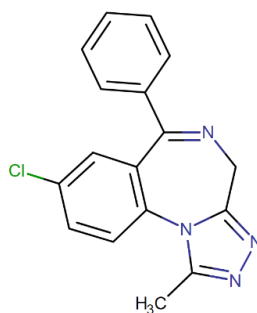


Figura 3.12. Estrutura química do Alprazolam. Adaptado de (174).

Para o tratamento da ansiedade, a dose inicial deste fármaco recomendada para adultos é de 0,25 a 0,5 mg, 3 vezes ao dia. A dose pode ser aumentada gradualmente, dependendo da resposta clínica, até um máximo de 4 mg por dia, divididos em várias tomas. Para pacientes idosos ou debilitados, a dose inicial recomendada é de 0,25 mg, 2 a 3 vezes ao dia, podendo ser ajustada conforme necessário, mas sempre com cautela para evitar sedação excessiva. Em casos de transtorno de pânico, as doses podem ser mais elevadas, começando geralmente com 0,5 mg 3 vezes ao dia, e aumentando conforme necessário ⁽¹¹²⁾.

Quadro 3.13. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Alprazolam. Adaptado de (112).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</u>	
	Diminuição do apetite
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
	Depressão e confusão mental
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Sonolência e sedação	Perturbações na memória, dificuldades de concentração, tonturas, cefaleias, ataxia e atordoamento
<u>Distúrbios visuais</u>	
	Visão turva
<u>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</u>	
	Congestão nasal
<u>Distúrbios gastrointestinais</u>	
	Disfagia, salivação aumentada, xerostomia, diarreia, náuseas e obstipação
<u>Distúrbios cardíacos</u>	
	Palpitações e taquicardia
<u>Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>	
	Dermatite alérgica
<u>Distúrbios gerais</u>	
	Astenia, irritabilidade e fadiga

3.4.3. Lorazepam

O lorazepam (**Figura 3.13**; Ativan[®], Loreev[®]) pode ser recomendado em situações onde a ansiedade se torna um obstáculo significativo à qualidade de vida, proporcionando alívio em momentos de extrema tensão. Especificamente, este fármaco é indicado para o tratamento da ansiedade, aliviando os sintomas que a acompanham por curtos períodos. Além disso, também é eficaz no combate à insônia causada pela ansiedade. É importante ressaltar que o lorazepam deve ser considerado apenas em casos onde a ansiedade ou insônia são particularmente graves. Este fármaco é indicado quando a patologia não responde a tratamentos não medicamentosos e se torna incapacitante ou causa uma angústia extrema ao indivíduo ^(113, 175). No **Quadro 3.14**, estão apresentados os efeitos indesejáveis deste fármaco que, apesar de todos os seus benefícios deve ser utilizado com precaução.

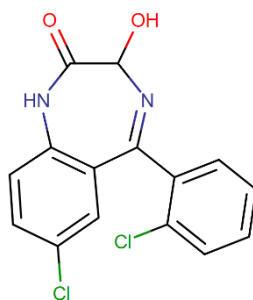


Figura 3.13. Estrutura química do Lorazepam. Adaptado de (176).

A posologia do lorazepam varia consoante a patologia a ser tratada e a resposta individual do paciente. Para adultos, a dose inicial recomendada geralmente situa-se entre 1 a 4 mg por dia, divididos em 2 a 3 tomas diárias. Em casos de ansiedade, as doses variam de 1 a 2 mg, 2 a 3 vezes ao dia. Em situações de insônia associada à ansiedade, pode ser administrada uma dose única de 1 a 2 mg ao deitar. A dose para idosos e pacientes debilitados deve ser mais baixa, iniciando geralmente com 0,5 a 1 mg, para evitar efeitos indesejáveis como sedação excessiva ⁽¹¹³⁾.

Quadro 3.14. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Lorazepam. Adaptado de (113).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)
<u>Distúrbios do sistema nervoso</u>	
Fadiga, sedação e sonolência	Ataxia, depressão, confusão e tonturas
<u>Distúrbios gerais</u>	
	Abatimento e fraqueza muscular

3.4.4. Oxazepam

O oxazepam (**Figura 3.14**; Oxepam[®]) está indicado principalmente para o tratamento da ansiedade e para o alívio, a curto prazo, dos sintomas relacionados a esse transtorno, incluindo ansiedade associada à depressão. Além disso, é utilizado no tratamento da ansiedade, tensão, agitação e irritabilidade em pacientes idosos. A prescrição de oxazepam é reservada para casos em que a condição é grave, não responde a tratamentos não medicamentosos, é incapacitante ou causa extrema angústia ao indivíduo ^(114, 177).

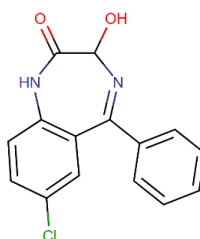


Figura 3.14. Estrutura química do Oxazepam. Adaptado de (178).

A posologia do oxazepam deve ser ajustada conforme a condição do paciente e a resposta ao tratamento. Para adultos, a dose usual varia entre 15 a 30 mg, 3 a 4 vezes ao dia, dependendo da gravidade dos sintomas de ansiedade sendo a dose máxima 120 mg por dia. Em casos de insônia relacionada à ansiedade, pode ser administrada uma dose única de 15 a 30 mg ao deitar. Para idosos ou pacientes debilitados, é recomendado iniciar o tratamento com doses mais baixas, geralmente 10 a 20 mg, 3 vezes ao dia, devido ao aumento da sensibilidade aos efeitos do medicamento e ao risco de sedação excessiva ⁽¹¹⁴⁾. O **Quadro 3.15** apresenta os principais efeitos indesejáveis deste fármaco.

Quadro 3.15. Efeitos indesejáveis muito frequentes e frequentes do Oxazepam. Adaptado de (114).

Efeitos indesejáveis	
Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<u>Distúrbios psiquiátricos</u>	
	Depressão
<u>Distúrbios no sistema nervoso</u>	
Sedação e sonolência	Ataxia, confusão mental e tonturas
<u>Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos</u>	
	Fraqueza muscular
<u>Distúrbios gerais</u>	
Fadiga	Astenia

3.5. Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos foram desenvolvidos pela primeira vez na década de 1950 e representaram a base da psicofarmacoterapia antes da introdução dos ISRS no final da década de 1980 ⁽¹²⁷⁾. Estes fármacos atuam como IRSN. Os antidepressivos tricíclicos são categorizados em aminas terciárias como, por exemplo, a amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina e podem ser classificados como aminas secundárias como a desipramina, nortriptilina e protriptilina ⁽⁵⁾. As aminas secundárias são mais eficazes no bloqueio do transportador de noradrenalina, enquanto, as aminas terciárias são inibidoras mais potentes da recaptação de serotonina.

Estes antidepressivos, atuam ligando e inibindo tanto a serotonina quanto a noradrenalina e ainda modulam diretamente recetores de serotonina específicos ⁽⁸⁵⁾. Além disso, afetam outros sistemas de neurotransmissores, bloqueando recetores muscarínicos, histamínicos e adrenérgicos. Esse bloqueio está associado a diversos efeitos indesejáveis, como boca seca, ganho de peso, sonolência, retenção urinária, e um risco aumentado de arritmias cardíacas ⁽⁵⁾. Os antidepressivos tricíclicos são eficazes no tratamento de vários transtornos psiquiátricos, no entanto, devido aos seus efeitos indesejáveis significativos e ao risco de toxicidade em caso de sobredosagem, têm sido progressivamente substituídos por medicamentos mais seguros, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina ⁽⁸⁵⁾.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes destes fármacos são visão turva, boca seca, obstipação, retenção urinária, hipotensão, taquicardia, tremores, ganho de peso e disfunção sexual. As aminas terciárias tendem a ser mais sedativas em comparação com as aminas secundárias e causam uma maior quantidade de efeitos anticolinérgicos, como boca seca e obstipação ⁽¹⁷⁹⁾.

Estes fármacos apresentam várias contraindicações que devem ser consideradas, não são recomendados para pacientes com problemas cardíacos graves devido ao risco aumentado de complicações cardíacas. Pacientes com epilepsia devem evitar estes fármacos, já que esses medicamentos podem aumentar o risco de convulsões. Além disso, a combinação destes com inibidores da monoaminoxidase é contraindicada devido ao risco de crise hipertensiva. Estes fármacos são perigosos em caso de overdose, portanto, não são indicados para pacientes com comportamento suicida ou impulsivo. Durante a gravidez, devem ser evitados sempre que possível, devido ao potencial risco para o feto, e alternativas mais seguras, como ISRS ou IRSN ⁽¹⁷⁹⁾.

3.5.1. Clomipramina

A clomipramina (Anafranil[®]) é um antidepressivo tricíclico utilizado no tratamento de diversas formas de depressão em adultos, incluindo depressões endógenas, reativas, neuróticas, orgânicas e involutivas. Também é eficaz no manejo da depressão associada a condições como esquizofrenia, distúrbios de personalidade, pré-senilidade e senilidade, e patologias somáticas crônicas. Adicionalmente, a clomipramina é indicada para tratar síndromes obsessivo-compulsivas, fobias, crises de pânico e catalepsia ligada à narcolepsia. Em crianças e adolescentes, a clomipramina é indicada para o tratamento de síndromes obsessivo-compulsivas e enurese noturna em pacientes com mais de cinco anos, desde que outras causas orgânicas tenham sido excluídas ⁽¹⁰⁴⁾.

O mecanismo de ação deste fármaco envolve a inibição da recaptação de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina, nas sinapses nervosas. Ao bloquear a recaptação desses neurotransmissores, a clomipramina aumenta a sua disponibilidade e prolonga a ação no cérebro, contribuindo para a melhora dos sintomas depressivos e ansiosos. Esse aumento na presença de serotonina e noradrenalina ajuda a estabilizar o humor e a reduzir os sintomas associados a transtornos como a depressão, síndromes obsessivo-compulsivas e fobias ^(104, 180).

3.5.2. Imipramina

A imipramina (Tofranil[®]) é um antidepressivo tricíclico indicado para diversas patologias em adultos e crianças. Para adultos, é utilizada no tratamento de várias formas de depressão, incluindo as de origem endógena, orgânica e psicogénica. Também é eficaz no tratamento da depressão que acompanha distúrbios de personalidade e no contexto de alcoolismo crônico. Além disso, a imipramina é indicada para tratar crises de pânico, estados de dor crônica e terrores noturnos. Em crianças e adolescentes, a imipramina é usada principalmente para tratar enurese noturna, mas apenas em pacientes com mais de cinco anos de idade e quando outras opções de tratamento não são adequadas. Antes de iniciar o tratamento, é essencial excluir quaisquer causas orgânicas para o problema ⁽¹⁸¹⁾.

A imipramina é um antidepressivo com múltiplas propriedades farmacológicas, atuando como α -adrenolítico, anti-histamínico, anticolinérgico e bloqueador dos recetores de serotonina. No entanto, o seu principal efeito terapêutico é a inibição da recaptação neuronal da noradrenalina e da serotonina.

A imipramina é considerada um inibidor "misto" da recaptação, já que afeta tanto a noradrenalina quanto a serotonina em proporções semelhantes, contribuindo para a sua eficácia no tratamento de transtornos depressivos e ansiosos ^(181, 182).

3.5.3. Nortriptilina

A nortriptilina (Aventil[®], Pamelor[®]) está indicada para casos de depressão, especialmente quando os sintomas incluem inibição, apatia e falta de iniciativa. É particularmente utilizada na depressão endógena unipolar ou bipolar, depressão catatônica, depressão da menopausa e depressão mascarada. Além disso, este fármaco é eficaz em casos de disforia, depressão alcoólica, depressão reativa e neuroses depressivas ⁽¹⁰⁵⁾.

A nortriptilina age bloqueando a recaptação de noradrenalina e serotonina, o que leva ao acúmulo desses neurotransmissores na fenda pré-sináptica. Além disso, a noradrenalina interfere com os recetores pós-sinápticos de histamina, alfa-adrenérgicos e muscarínicos-acetilcolina, resultando em vários efeitos indesejáveis, como boca seca, confusão, comprometimento cognitivo, hipotensão, ortostase, visão turva, retenção urinária, sonolência e sedação ^(105, 179).

3.6. Inibidores da Monoaminoxidase

Os inibidores da monoaminoxidase constituem alguns dos fármacos mais antigos com eficácia comprovada no tratamento da depressão, TAS, TSPT e transtorno de pânico ⁽¹⁸³⁾.

Estas substâncias atuam sobre duas enzimas homólogas, a monoaminoxidase A (MAO-A) e a monoaminoxidase B (MAO-B), que apresentam uma expressão diferencial em vários tecidos do organismo e do cérebro ⁽¹⁸³⁾. Os inibidores da monoaminoxidase do tipo B têm um papel relevante como agentes neuroprotetores, enquanto os inibidores da monoaminoxidase do tipo A são eficazes no tratamento da depressão, apesar dos efeitos indesejáveis que podem desencadear ⁽¹⁸⁴⁾.

Ambas são responsáveis pelo metabolismo oxidativo dos neurotransmissores de monoamina. Três destes neurotransmissores, dopamina, noradrenalina e serotonina, são reconhecidos pela sua importância no funcionamento cerebral ⁽¹⁸³⁾.

Existem duas preocupações principais quanto à segurança no tratamento com estes fármacos, a crise hipertensiva e a síndrome serotoninérgica. As crises hipertensivas podem ocorrer devido à interação farmacodinâmica destes inibidores com fármacos simpaticomiméticos ou pela ingestão excessiva de alimentos ricos em tiramina. A síndrome serotoninérgica pode desenvolver-se quando medicamentos que aumentam a disponibilidade de serotonina, nomeadamente os ISRS e os IRSN, são administrados concomitantemente com os IMAO, inibindo a atividade da monoaminoxidase ⁽¹⁸³⁾.

A monoaminoxidase é responsável pela catalisação da desaminação oxidativa de aminas e neurotransmissores, estando associada a distúrbios do humor, depressão, *stress* oxidativo e reações adversas a medicamentos ⁽¹⁸⁴⁾.

Do grupo dos inibidores da monoaminoxidase constituem a fenelzina, isocarboxazida, selegilina e tranilcipromina ⁽¹⁸³⁾ sendo que, nesta dissertação apenas especificaremos a fenelzina ⁽⁵⁾.

3.6.1. Fenelzina

A fenelzina (Nardil[®]) é recomendada em casos de depressões resistentes/refratárias a outros fármacos, transtorno de pânico e pode ser também recomendada em alguns casos de fobias ⁽¹⁰⁶⁾.

Este fármaco apresenta alguns efeitos indesejáveis graves dai não ser a primeira escolha de tratamento. Alguns dos seus efeitos indesejáveis são hipotensão postural, cefaleias, sonolência, alterações gastrointestinais, sudoração, edemas, visão turva, convulsões, erupção, aumento do apetite e alterações sexuais. Além disso, este fármaco deve ser usado com precaução em pessoas que têm alguma patologia relacionada com o fígado uma vez que este fármaco é metabolizado hepaticamente, diabetes, uma vez que a fenelzina pode influenciar os níveis de glicose no sangue ⁽¹⁸⁵⁾, esquizofrenia e pessoas com tendência para o suicídio ⁽¹⁰⁶⁾.

3.7. Antipsicóticos

Embora os tratamentos de primeira linha geralmente incluam terapias psicoterápicas e medicamentos como os ISRS e os IRSN, há um crescente interesse no uso de antipsicóticos. Com o objetivo de aumentar a eficácia e reduzir os efeitos indesejáveis observados nos antipsicóticos de primeira geração, foram desenvolvidos os antipsicóticos de segunda geração passando a ser muito utilizados na prática clínica. Embora estes fármacos não sejam aprovados para tratar transtornos de ansiedade, exceto a trifluoperazina, há um uso *off-label* desses fármacos, tanto dos antipsicóticos de primeira geração quanto dos antipsicóticos de segunda geração, para tratar ansiedade ⁽¹⁸⁶⁾.

Os antipsicóticos atuam em diversos recetores no cérebro, com diferenças significativas entre os antipsicóticos típicos e os atípicos. Os antipsicóticos típicos, ou de primeira geração, funcionam principalmente como bloqueadores dos recetores de dopamina-2. Por outro lado, os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração são conhecidos por antagonizarem os recetores de serotonina. Pesquisas em novos antipsicóticos com potencial duplo terapêutico, tanto antipsicótico quanto antidepressivo, estão a explorar alvos adicionais, como o recetor 1 associado a traços de amina (TAAR1), além dos recetores de histamina-3 (H3) e adenosina-2A (A2A) ⁽¹⁸⁷⁾. Os antipsicóticos de segunda geração agem em vários recetores neurotransmissores, incluindo dopamina e serotonina. Alguns dos antipsicóticos atípicos mais estudados para a ansiedade incluem quetiapina, risperidona, olanzapina e aripiprazol ⁽⁵⁾.

Apesar da eficácia potencial dos antipsicóticos, os riscos significativos associados ao seu uso, como sedação, ganho de peso, distúrbios metabólicos e sintomas extrapiramidais, devem ser considerados. Apesar da sua eficácia, uma vez que os antidepressivos ISRS e IRSN apresentam um melhor perfil de tolerância que os antipsicóticos são atualmente a primeira linha de tratamento para estes transtornos ⁽¹⁸⁸⁾.

3.7.1. Olanzapina

A olanzapina (Lybalvi[®], Olazax[®], Symbyax[®]) é um antipsicótico de segunda geração e é indicada para o tratamento da esquizofrenia, uma doença mental grave que pode causar alucinações, delírios e desorganização do pensamento. Além da esquizofrenia, este fármaco é utilizado no tratamento de episódios maníacos de intensidade moderada a grave. Para pacientes que tiveram uma boa resposta a olanzapina durante um episódio maníaco, o medicamento também é indicado para a prevenção de recorrências em casos de perturbação bipolar ⁽¹¹⁷⁾.

Este fármaco pode desencadear vários efeitos, os mais frequentes são aumento de peso, sonolência, hipotensão ortostática e elevação dos níveis de prolactina no plasma. Além disso, este fármaco não deve ser recomendado em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos excipientes nem em casos de glaucoma do ângulo fechado devido às suas propriedades anticolinérgicas, que podem dilatar a pupila e afilar o ângulo iridocorneano, aumentando a pressão intraocular ^(117, 189).

3.7.2. Quetiapina

A quetiapina (Seroquel[®]) é indicada para o tratamento de diversas condições psiquiátricas. Primeiramente, é utilizada no tratamento da esquizofrenia, proporcionando alívio dos sintomas desta doença. Além disso, é indicada para o tratamento da perturbação bipolar em diferentes fases. No caso dos episódios maníacos, é eficaz no manejo de episódios de intensidade moderada a grave. Também é recomendada para o tratamento de episódios depressivos major dentro do contexto da perturbação bipolar. Além dos referidos, a quetiapina pode ser utilizada na prevenção de recorrências de episódios maníacos ou depressivos em pacientes com perturbação bipolar. Adicionalmente, este fármaco é utilizado como terapêutica de associação para episódios depressivos major em doentes com perturbação depressiva major, especialmente naqueles que apresentaram uma boa resposta ao tratamento antidepressivo em monoterapia ⁽¹¹⁸⁾.

A quetiapina pode desencadear efeitos indesejáveis muito frequentes que incluem sonolência, tonturas, boca seca, sintomas de abstinência como insônia, náuseas, dores de cabeça, aumento de peso, elevação dos níveis de triglicédeos e colesterol e sintomas extrapiramidais ⁽¹¹⁸⁾.

A administração concomitante de inibidores do citocromo P450 3A4 com a quetiapina é contraindicada devido ao potencial de interações medicamentosas significativas. A interação entre esses inibidores e outros medicamentos pode resultar em níveis elevados do fármaco no organismo, aumentando o risco de efeitos indesejáveis e toxicidade. Por isso, é importante evitar a coadministração desses inibidores com outros medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 3A4 ^(118, 190).

3.8. Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes constituem um amplo grupo de fármacos, todos com o objetivo comum de prevenir a atividade convulsiva no cérebro. Eles atingem esse objetivo através de diferentes mecanismos de ação. A este grupo de fármacos pertencem carbamazepina, clonazepam, diazepam, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato, ácido valproico, valproato de sódio, vigabatrina e zonisamida ⁽¹⁹¹⁾. Nesta dissertação, apenas iremos abordar a pregabalina e gabapentina ⁽⁵⁾.

Os anticonvulsivantes atuam no sistema nervoso central estabilizando a atividade elétrica do cérebro e prevenindo descargas neuronais excessivas que podem levar a convulsões. O mecanismo de ação dos anticonvulsivantes varia conforme o fármaco podendo ser categorizado em vários modos principais de ação ⁽¹⁹²⁾.

Primeiramente, muitos anticonvulsivantes modulam os canais iônicos. Medicamentos como a fenitoína, carbamazepina e lamotrigina bloqueiam os canais de sódio, prolongando o estado inativo desses canais, reduzindo a excitabilidade neuronal e impedindo a propagação de potenciais de ação rápidos. Já a gabapentina e a pregabalina ⁽¹⁰⁸⁾ ligam-se à subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio dependentes de voltagem, diminuindo a liberação de neurotransmissores excitadores como o glutamato e, assim, reduzindo a atividade neuronal excessiva. Outro mecanismo envolve a potenciação do sistema GABAérgico. Benzodiazepínicos como o diazepam e o clonazepam aumentam a eficácia do GABA, um neurotransmissor inibitório, ao se ligarem aos recetores GABA-A, aumentando a entrada de iões cloreto na célula e resultando em hiperpolarização e redução da excitabilidade neuronal.

Alguns anticonvulsivantes inibem a liberação de neurotransmissores excitadores, o topiramato, por exemplo, inibe os recetores de Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA) para o glutamato, reduzindo a excitabilidade neuronal ^(193, 194). Tiagabina, por outro lado, inibe a recaptação de GABA, aumentando a disponibilidade desse neurotransmissor inibitório no cérebro. Os anticonvulsivantes também modulam os sistemas de neurotransmissores de outras maneiras. A vigabatrina inibe a GABA transaminase, uma enzima que degrada o GABA, resultando em maiores níveis desse neurotransmissor no cérebro ⁽¹⁹⁴⁾.

Os diferentes mecanismos de ação permitem que os anticonvulsivantes sejam eficazes no tratamento de uma ampla gama de condições neurológicas e psiquiátricas, ajustando a excitabilidade neuronal e estabilizando a atividade elétrica do cérebro. A escolha do anticonvulsivante específico depende da condição a ser tratada, do perfil de efeitos indesejáveis e da resposta individual do paciente ao medicamento.

Alguns anticonvulsivantes, como a pregabalina e a tiagabina, podem ajudar na descontinuação das benzodiazepinas e melhorar défices de memória ⁽¹⁹²⁾.

Estes fármacos são eficazes para várias condições, no entanto, no caso de existirem hipersensibilidades ou à substância ativa ou aos excipientes o tratamento deve ser suspenso ^(108, 109).

3.8.1. Pregabalina

A pregabalina (Lyrica[®]) tem aprovação para o tratamento da dor neuropática periférica e central em adultos ⁽¹⁰⁸⁾.

Após vários anos de utilização, a experiência e os estudos demonstram que o perfil de efeitos indesejáveis da pregabalina é bem tolerado no tratamento da dor neuropática e outras condições ⁽¹⁹⁵⁾. Como qualquer medicamento, a pregabalina pode causar efeitos indesejáveis, que variam em frequência e intensidade entre os pacientes. As tonturas são um dos efeitos muito frequentes assim como as cefaleias. Além dos referidos, a sonolência é outro efeito muito frequente estes sintomas podem afetar significativamente o cotidiano do paciente ⁽¹⁰⁸⁾.

3.8.2. Gabapentina

A gabapentina (Gralise[®], Neurontin[®]) está indicada para a epilepsia como terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais, em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos. Também está indicada como monoterapia no tratamento de crises parciais, em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. No tratamento da dor neuropática periférica, está indicada para o alívio de condições como neuropatia diabética dolorosa e neuralgia pós-herpética em adultos ⁽¹⁰⁹⁾.

Este fármaco pode desencadear alguns efeitos secundários sendo que os mais frequentes passam por infeção vírica, fadiga e febre. Estes sintomas devem ser avaliados de forma que o tratamento seja o mais eficaz com o menor número de efeitos indesejáveis ^(109, 196).

3.9. Bloqueadores adrenérgicos- β

Os bloqueadores adrenérgicos- β foram descobertos na década de 1960 e, desde então, esta classe de medicamentos consolidou-se na cardiologia, bem como noutras especialidades. Surgiram novas moléculas com ações mais específicas e uma melhor relação entre risco e benefício. Os bloqueadores- β são cada vez mais utilizados não só em cardiologia, mas também noutras especialidades, como a endocrinologia, a psiquiatria e a neurologia. Estes fármacos não apresentam o mesmo risco de dependência que as benzodiazepinas e exercem vários efeitos centrais e periféricos, sendo, por isso, úteis numa variedade de condições ⁽¹⁹⁷⁾.

Os bloqueadores beta atuam antagonizando os recetores β -adrenérgicos, particularmente os recetores β_1 e β_2 , que são predominantemente encontrados no coração e nos vasos sanguíneos, mas também em outros tecidos, como os pulmões. Ao inibir a ligação da adrenalina e da noradrenalina a estes recetores, os bloqueadores- β diminuem a resposta do sistema nervoso simpático, o que resulta em efeitos como a redução da frequência cardíaca, da pressão arterial e da contratilidade miocárdica ⁽¹⁹⁸⁾.

No contexto da ansiedade, os bloqueadores- β são particularmente eficazes na mitigação dos sintomas físicos associados à ativação adrenérgica, tais como taquicardia, tremores, sudorese e sensação de "nervosismo". Estes sintomas são frequentemente exacerbados em situações de *stress* agudo ⁽¹⁹⁸⁾.

Entre os bloqueadores- β , o propranolol é o mais estudado no contexto da ansiedade. Diversos estudos têm demonstrado que o propranolol pode ser eficaz na redução dos sintomas físicos de ansiedade em situações de *stress* pontual, sem, no entanto, ter um impacto direto sobre os sintomas cognitivos ou emocionais da ansiedade. Esta característica faz com que os bloqueadores- β sejam mais adequados para o tratamento de formas específicas de ansiedade, como a ansiedade de desempenho, em vez de transtornos de ansiedade generalizados ^(197, 198).

3.9.1. Propranolol

O propranolol (Hemangeol[®], Hemangiol[®], Inderal[®]) é utilizado no controle da hipertensão bem como no tratamento da angina de peito. Além disso, é indicado para a profilaxia a longo prazo após a recuperação do enfarte agudo do miocárdio. Também desempenha um papel importante no controle de diversas arritmias cardíacas, como arritmias supraventriculares, incluindo taquicardia atrial paroxística, especialmente aquelas induzidas por catecolaminas ou digoxina, taquicardia persistente não compensada, extrassístoles atriais persistentes que causam desconforto ao paciente, flutter atrial (arritmia cardíaca caracterizada por um ritmo rápido e regular das cavidades superiores do coração) e fibrilação, quando o controle da frequência ventricular com digoxina é ineficaz ou contraindicado. Além disso, é eficaz no tratamento de extrassístoles ventriculares prematuras que não respondem a tratamentos convencionais e causam desconforto ao paciente. Este fármaco também é utilizado na profilaxia da enxaqueca, no tratamento do tremor essencial, no controle da ansiedade e taquicardia ansiosa, e como adjuvante no tratamento da tirotoxicose e crises tirotóxicas. É indicado no tratamento da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e no tratamento do feocromocitoma, em associação com um bloqueador alfa-adrenérgico. Estas indicações refletem a ampla utilidade terapêutica do medicamento, especialmente em condições cardiovasculares e neurológicas ⁽¹¹⁹⁾.

O propranolol exerce a sua ação terapêutica ao bloquear a atividade das catecolaminas, como a adrenalina e noradrenalina, sobre os recetores adrenérgicos β -1 e β -2. Esses recetores estão presentes em várias partes do corpo, incluindo o coração, pulmões e vasos sanguíneos, onde decorrem as respostas do sistema nervoso simpático.

Ao bloquear esses recetores, o propranolol inibe os efeitos simpáticos, como o aumento da frequência cardíaca, a força de contração do coração e a dilatação das vias aéreas, promovendo um efeito de redução da pressão arterial, da demanda de oxigênio pelo miocárdio e do controle de arritmias. Este fármaco é caracterizado pela sua alta lipofilicidade, o que significa que ele se dissolve facilmente em lipídios, facilitando a sua absorção completa após a administração oral. No entanto, devido a uma significativa extração hepática, apenas cerca de 25% da dose administrada atinge a circulação sistêmica. O medicamento é extensivamente metabolizado no fígado, e a maior parte dos seus metabolitos é excretada pela urina. Este perfil farmacocinético contribui para a eficácia e o manejo da dosagem do propranolol no tratamento de várias condições clínicas ^(119, 199).

A utilização deste fármaco pode estar associada a uma série de efeitos indesejáveis, afetando diferentes sistemas do organismo. Entre os efeitos sobre o sistema nervoso, destacam-se as perturbações do sono e a ocorrência de pesadelos, que podem interferir na qualidade de vida do paciente. No sistema cardiovascular, o propranolol pode causar bradicardia, redução da frequência cardíaca, e extremidades frias, um sintoma que pode estar associado à diminuição da circulação periférica. Além disso, o fenómeno de Raynaud, caracterizado pela constrição dos vasos sanguíneos nas extremidades, também pode ser desencadeado ou exacerbado pelo uso do medicamento. Em termos de perturbações gerais, os pacientes podem vivenciar fadiga e/ou lassitude, que geralmente são transitórias, mas podem impactar temporariamente a sensação de bem-estar e energia. Esses efeitos indesejáveis são importantes de ser monitorizados durante o tratamento com este fármaco ⁽¹¹⁹⁾.

3.10. Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são bloqueadores dos recetores de histamina-1 (H1) amplamente utilizados como alternativas às benzodiazepinas no tratamento da ansiedade, ataques de pânico e insónia, tanto em ambiente hospitalar como em consultas de rotina. Estas substâncias, que agem bloqueando os recetores de histamina (particularmente os recetores H1), podem influenciar o sistema nervoso central contribuindo para efeitos ansiolíticos ⁽²⁰⁰⁾.

A histamina é um neurotransmissor que, além de seu papel bem estabelecido nas respostas alérgicas, desempenha funções cruciais no cérebro, como a regulação do ciclo sono-vigília, o controle do apetite e a modulação do estado de alerta. Os receptores H1, ao serem bloqueados pelos anti-histamínicos, reduzem a atividade neuronal associada ao despertar e à excitação, o que pode levar a uma redução nos sintomas de ansiedade ^(200, 201). Entre os anti-histamínicos, a hidroxizina é o exemplo mais amplamente estudado e utilizado para a ansiedade. A hidroxizina foi aprovada para o tratamento de transtornos de ansiedade generalizada em alguns países, sendo recomendada como uma alternativa quando as benzodiazepinas, que apresentam maior potencial de dependência, são contraindicadas ⁽²⁰¹⁾. Embora estes medicamentos sejam geralmente bem tolerados, podem causar efeitos secundários como boca seca, obstipação, sedação e aumento do risco durante a condução. Uma das principais limitações desta classe de fármacos é o desenvolvimento de tolerância por parte dos doentes ao longo do tempo ⁽⁵⁾.

3.10.1. Hidroxizina

A hidroxizina (Atarax[®], Vistaril[®]) é um fármaco utilizado principalmente em duas indicações terapêuticas. Em adultos a partir dos 18 anos, é indicada para o tratamento sintomático da ansiedade, ajudando a aliviar os sintomas associados ao estado de ansiedade, como tensão, agitação e nervosismo. Além disso, a hidroxizina é eficaz no tratamento sintomático do prurido, ou comichão, em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade, proporcionando alívio dos sintomas desconfortáveis associados a esta condição. A versatilidade da hidroxizina faz dela uma opção terapêutica útil em diferentes faixas etárias para a ansiedade e do prurido ⁽¹²⁰⁾.

O mecanismo de ação principal baseia-se na inibição dos receptores H1 da histamina no sistema nervoso central. Ao bloquear esses receptores, a hidroxizina reduz a ação da histamina, uma substância química natural do corpo que está envolvida em respostas alérgicas e na regulação do sono e da ansiedade. Além disso, a hidroxizina também possui efeitos sedativos, ansiolíticos e antieméticos (contra o vômito), o que a torna eficaz no tratamento de diversos sintomas. A sedação ocorre porque a hidroxizina atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, atingindo o cérebro e diminuindo a atividade neuronal, o que resulta numa sensação de relaxamento e sonolência.

A hidroxizina tem também um efeito anticolinérgico, bloqueando os recetores muscarínicos da acetilcolina, o que pode contribuir para a sua ação sedativa e também para alguns efeitos secundários, como boca seca e visão turva ^(202, 203). Frequentemente este fármaco pode causar sedação ⁽¹²⁰⁾.

3.11. Outros fármacos

3.11.1. Agomelatina

A agomelatina é utilizada para o tratamento de episódios de depressão major em adultos. Este fármaco combina propriedades agonistas nos recetores de melatonina e antagonistas nos recetores de serotonina. Estes dois mecanismos são cruciais para os seus efeitos terapêuticos no tratamento da depressão major e na regulação dos ritmos circadianos. Como agonista nos recetores de melatonina MT1 e MT2, localizados no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, a agomelatina ajuda a regular o ciclo circadiano, o que é fundamental para a qualidade do sono. A melatonina, uma hormona responsável por sinalizar o início do sono, desempenha um papel essencial na regulação do ciclo sono-vigília. Ao ligar-se a estes recetores, a agomelatina facilita a sincronização dos ritmos biológicos do corpo, promovendo um sono mais reparador e, conseqüentemente, melhorando os sintomas depressivos que frequentemente incluem distúrbios do sono. Além disso, a agomelatina atua como antagonista dos recetores 5-HT_{2C} da serotonina. Estes recetores estão envolvidos na modulação da libertação de dopamina e noradrenalina no córtex frontal, regiões do cérebro associadas à regulação do humor, motivação e energia. Ao bloquear estes recetores, a agomelatina aumenta a libertação de dopamina e noradrenalina, neurotransmissores que costumam estar em níveis reduzidos em indivíduos com depressão, contribuindo para a melhora dos sintomas da depressão, como a anedonia e a falta de energia ^(204, 205).

O tratamento com este fármaco deve ser prescrito com cuidado, especialmente em doentes que apresentam fatores de risco para lesão hepática. Além disso, deve-se ter atenção redobrada em pacientes que utilizam concomitantemente medicamentos que possam aumentar o risco de danos hepáticos. É essencial realizar testes de função hepática em todos os doentes antes de iniciar o tratamento, para estabelecer os valores de referência. O tratamento com agomelatina não deve ser iniciado em pacientes cujos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) excedam três vezes o limite superior dos valores normais.

A frequência dos testes de função hepática deve ser realizados cerca de 3 semanas após o início do tratamento, novamente às 6 semanas e depois às 12 e 24 semanas ⁽¹²¹⁾.

Um efeito adverso muito frequente em tratamentos com este fármaco são as cefaleias ⁽¹²¹⁾.

3.11.2. Mirtazapina

A mirtazapina (Remeron[®]) está indicada para o tratamento de episódios de depressão major em adultos ⁽¹⁰⁷⁾. Este fármaco atua antagonizando os recetores adrenérgicos alfa-2 pré-sinápticos, bloqueando os recetores 5-HT₂ e 5-HT₃ pós-sinápticos e antagonizando os recetores H₁.

Entre os benefícios deste fármaco, destacam-se os efeitos positivos no sono e no apetite, além de uma boa margem de segurança para pacientes idosos, com menos interações medicamentosas e uma menor probabilidade de efeitos indesejáveis sexuais em comparação com outros fármacos ^(5, 206). Apesar dos efeitos positivos que este fármaco proporciona, em alguns casos podem surgir efeitos indesejáveis sendo que, os efeitos muito frequentes são aumento de peso e de apetite, sonolência, sedação, cefaleia e xerostomia ⁽¹⁰⁷⁾.

Este fármaco está contraindicado em pessoas que tenham hipersensibilidade à substância ativa ou aos excipientes e está contraindicado o tratamento concomitante de mirtazapina e inibidores da monoaminoxidase uma vez que estes fármacos bloqueiam a enzima monoaminoxidase, que decompõe neurotransmissores como a serotonina, a dopamina e a noradrenalina. Assim, aumentam os níveis desses neurotransmissores no cérebro ^(107, 129).

3.11.3. Bupirona

A bupirona (Buspar[®]) é utilizada no tratamento de perturbações de ansiedade e sintomatologia correspondente, com ou sem depressão associada ⁽¹²²⁾.

O mecanismo de ação deste fármaco destaca-se pela modulação do sistema serotoninérgico, particularmente através do seu efeito como agonista parcial dos recetores 5-HT_{1A}. Estes recetores, localizados em regiões do cérebro associadas ao controlo do humor e da ansiedade, como o córtex pré-frontal e a amígdala, são ativados pela bupirona, resultando numa redução da atividade neuronal que alivia a ansiedade sem causar sedação.

Além disso, a buspirona exerce um antagonismo parcial nos recetores de dopamina D2, o que pode contribuir para a sua eficácia no tratamento dos sintomas ansiosos. Ao contrário das benzodiazepinas, a buspirona não atua nos recetores GABA-A, o que explica a ausência de efeitos sedativos e de potencial para dependência. Este fármaco apresenta alguns efeitos indesejáveis sendo que muito frequentemente as pessoas tratadas com este medicamento podem ter tonturas, cefaleias e sonolência ⁽¹²²⁾.

3.11.4. Reboxetina

A reboxetina está indicada no tratamento agudo da depressão major e no tratamento de manutenção de doentes que inicialmente respondem ao tratamento ⁽¹²³⁾.

O principal mecanismo de ação envolve o bloqueio da recaptção da noradrenalina nas sinapses cerebrais, aumentando assim a quantidade desse neurotransmissor disponível no espaço sináptico. Normalmente, após a liberação da noradrenalina pelas terminações nervosas, ela é rapidamente reabsorvida pela célula pré-sináptica através de transportadores específicos. Ao inibir esse processo de recaptção, a reboxetina eleva os níveis de noradrenalina na fenda sináptica, o que potencializa a neurotransmissão noradrenérgica. A reboxetina tem uma afinidade mínima pelos transportadores de serotonina e dopamina, o que a diferencia de outros antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, que atuam predominantemente na serotonina. A reboxetina pode desencadear vários efeitos secundários sendo que, os mais comuns são insónias, tonturas, náuseas, obstipação, xerostomia e hiperidrose ^(123, 207, 208).

3.11.5. Valeriana

A valeriana (raiz) está indicada para o alívio da tensão nervosa ligeira e da dificuldade em adormecer ⁽¹²⁴⁾.

O seu mecanismo de ação envolve várias interações no sistema nervoso central, embora não seja totalmente compreendido. Um dos principais mecanismos é a modulação do sistema GABAérgico, onde o ácido valerénico, um dos compostos ativos da valeriana, inibe a enzima responsável pela degradação do ácido gama-aminobutírico, um neurotransmissor que promove o relaxamento. Com a inibição dessa enzima, os níveis de GABA aumentam, resultando em efeitos calmantes.

Além disso, a valeriana pode interagir com os recetores de adenosina no cérebro, promovendo o sono, e também com os recetores de serotonina, contribuindo para os seus efeitos ansiolíticos ⁽²⁰⁹⁾.

Relativamente aos sintomas deste fármaco, ainda não é conhecida a sua duração no entanto, pode desencadear sintomas gastrointestinais como náuseas ou cólicas abdominais ⁽¹²⁴⁾.

3.12. Influência na função cognitiva

No tratamento da ansiedade e dos seus transtornos, é essencial considerar os efeitos dos fármacos na função cognitiva, uma vez que, estes podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Cada um dos grupos farmacológicos utilizados apresenta um perfil distinto de efeitos indesejáveis, como sedação, efeitos anticolinérgicos, hipotensão, efeitos cardíacos e convulsões ^(106, 210), como apresentado no **Quadro 3.16**.

A sedação induzida pelos diferentes fármacos utilizados para o tratamento dos diferentes transtornos de ansiedade, pode ter implicações significativas na função cognitiva do paciente. Estudos indicam que a sonolência diurna pode comprometer a atenção, a memória e a capacidade de concentração, interferindo diretamente com as atividades diárias e a qualidade de vida. Em contextos ocupacionais ou académicos, estas alterações cognitivas podem reduzir o desempenho, aumentando o risco de erros e acidentes. Além disso, a sedação pode intensificar a sensação de fadiga, exacerbando sintomas depressivos e potencialmente prolongando o curso da doença ⁽²¹¹⁾. Contudo, em alguns casos, a sedação pode ser vantajosa, sobretudo em pacientes com comorbidades de ansiedade ou insónia, onde a indução de um efeito tranquilizante pode melhorar a qualidade do sono e reduzir a agitação ⁽²¹²⁾. A sedação ocorre quando estes fármacos interagem com recetores que regulam os ciclos de sono e vigília, como os recetores H1 de histamina e GABA-A. O bloqueio dos recetores H1 diminui a excitação do sistema nervoso central, promovendo a sonolência. Da mesma forma, a modulação do GABA-A aumenta a inibição neuronal, levando à sedação ⁽²¹³⁾.

Os efeitos anticolinérgicos representam um conjunto de reações adversas resultantes da inibição da ação da acetilcolina, um neurotransmissor essencial para várias funções do sistema nervoso, incluindo a cognição, a memória, e o controle motor. Estes efeitos incluem sintomas como boca seca, visão turva, obstipação e retenção urinária.

No sistema cardiovascular, podem causar taquicardia, enquanto no sistema nervoso central, manifestam-se por sonolência, confusão mental, e prejuízos na memória e concentração. Outros sintomas incluem pele seca, midríase (dilatação das pupilas) e, em casos graves, hipertermia devido à redução da sudorese ⁽²¹⁴⁾.

A hipotensão observada como efeito secundário destes fármacos resulta da sua ação sobre o sistema nervoso e vascular. Geralmente, estes fármacos provocam relaxamento dos vasos sanguíneos, vasodilatação, que reduz a resistência vascular periférica e, conseqüentemente, diminui a pressão arterial⁽²¹⁵⁾. Além disso, alguns fármacos podem interferir na regulação da pressão arterial, afetando a capacidade do corpo de ajustar a pressão em resposta a mudanças de posição, como ao levantar-se, resultando em hipotensão ortostática ⁽²¹⁶⁾. Este efeito ocorre porque os fármacos podem alterar o equilíbrio entre os sistemas que promovem a constrição e o relaxamento dos vasos sanguíneos, favorecendo a diminuição da pressão arterial. O relaxamento excessivo dos vasos e a incapacidade de manter a pressão afetando a função cognitiva. A insuficiente irrigação sanguínea no cérebro pode provocar dificuldades de concentração, alterações na memória e episódios de confusão mental, agravando o impacto dos transtornos de ansiedade na qualidade de vida dos pacientes ⁽²¹⁵⁾.

Os efeitos cardíacos são decorrentes das propriedades farmacodinâmicas destes fármacos, que afetam neurotransmissores como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, bem como canais iônicos, como os de sódio e potássio, e recetores cardíacos. Um dos principais mecanismos pelos quais os fármacos utilizados para o tratamento dos transtornos de ansiedade influenciam a função cardíaca é através da interferência na repolarização ventricular, medida pelo prolongamento do intervalo QT ⁽²¹⁷⁾. Este prolongamento aumenta o risco de arritmias ventriculares potencialmente fatais, como a *torsades de pointes* ⁽²¹⁸⁾. Além disso, muitos antidepressivos podem causar efeitos cronotrópicos negativos, redução da frequência cardíaca, ou positivos, aumento da frequência cardíaca, bem como efeitos inotrópicos, alterações na força de contração cardíaca, que podem comprometer o débito cardíaco e a perfusão cerebral. A perfusão cerebral é crítica para a manutenção da função cognitiva adequada. A diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, secundária a uma disfunção cardíaca induzida por antidepressivos, pode levar à hipoperfusão cerebral, resultando em défices cognitivos, como dificuldades de atenção e memória. Por outro lado, a presença de arritmias pode causar episódios de síncope ou insuficiência cardíaca aguda, os quais também podem impactar negativamente a função cognitiva ^(219, 220).

As convulsões induzidas pelos fármacos utilizados nos vários transtornos de ansiedade podem ser resultado de várias interações complexas no sistema nervoso central. Muitos destes fármacos atuam modulando neurotransmissores como o GABA, a serotonina e a noradrenalina, que desempenham papéis cruciais na inibição e excitação neuronal. Alterações na concentração ou na atividade destes neurotransmissores podem destabilizar o equilíbrio excitatório-inibitório do cérebro, predispondo o indivíduo a crises convulsivas. Por exemplo, uma redução abrupta na modulação inibitória mediada pelo GABA pode aumentar a excitabilidade neuronal, facilitando o surgimento de convulsões⁽²²¹⁾. Além disso, alguns ansiolíticos podem interferir com canais iônicos, que são essenciais para a condução dos impulsos elétricos no cérebro. A disfunção destes canais pode levar a descargas neuronais excessivas e descoordenadas, resultando em convulsões⁽²²²⁾. As convulsões, por sua vez, podem ter um impacto significativo na função cognitiva uma vez que, durante uma crise convulsiva, há uma perturbação temporária, mas intensa da atividade cerebral, o que pode resultar em danos neuronais, especialmente se as convulsões forem repetidas ou prolongadas. Esta atividade neuronal anômala pode comprometer funções cognitivas críticas, como a memória, a atenção e a capacidade de processamento de informações⁽²¹⁹⁾.

A escolha do antidepressivo deve, portanto, ser cuidadosamente ponderada, considerando o perfil de efeitos secundários, as necessidades específicas do paciente e o potencial impacto na função cognitiva e na qualidade de vida⁽²²³⁾.

Quadro 3.16. Perfil comparativo de efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados no tratamento dos vários transtornos de ansiedade. Adaptado de (106, 179).

Fármaco	Sedação	Efeitos anticolinérgicos	Hipotensão	Efeitos cardíacos	Convulsões	Referências bibliográficas
ISRS						
<i>Fluoxetina</i>	0/+	0	0	0	0/+	(106)
<i>Fluvoxamina</i>	+ / ++	0	0	0	0	
<i>Sertralina</i>	0/+	0	0	0	0	
<i>Citalopram</i>	0/+	0	0	0	0/+	
<i>Escitalopram</i>	0/+	0	0	0	0/+	
<i>Paroxetina</i>	0/+	0/+	+	0	0	
IRSN						
<i>Duloxetina</i>	0/+	0	0	0	0/+	(106)
<i>Venlafaxina</i>	0	0	0	0/+	?	
<i>Desvenlafaxina</i>	+	0	0/+	0/+	0	(102, 224)

Legenda: 0 Sem efeito 0/+ Pouco frequentes + Frequentes ++ Muito frequentes ? Incerteza

Quadro 3.16. Perfil comparativo de efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados no tratamento dos vários transtornos de ansiedade. Adaptado de (106, 179). (cont.)

Fármaco	Sedação	Efeitos anticolinérgicos	Hipotensão	Efeitos cardíacos	Convulsões	Referências bibliográficas
Benzodiazepinas						
<i>Clonazepam</i>	+	0	0/+	0	0/+	(111, 225)
<i>Alprazolam</i>	++	0	0/+	0	0/+	(112, 225)
<i>Lorazepam</i>	++	0	0/+	0	0/+	(113, 225)
<i>Oxazepam</i>	++	0	0/+	0	0/+	(114, 225)
Antidepressivos Tricíclicos						
<i>Clomipramina</i>	+	++	+	++	++	(106)
<i>Imipramina</i>	+	+	++	+	+	
<i>Nortriptilina</i>	0/+	++	0/+	0/+	0/+	
Inibidores Monominoxidase						
<i>Fenelzina</i>	0/+	0	++	0	0	(106)
Antipsicóticos						
<i>Olanzapina</i>	+ / ++	+	+	++	0/+	(117, 226)
<i>Quetiapina</i>	++	+ / ++	+	+	0/+	(118, 226)
Anticonvulsivantes						
<i>Pregabalina</i>	++	0/+	0/+	0	0	(108, 227)
<i>Gabapentina</i>	++	0	0/+	0	0/+	(109, 228)
Bloqueadores-β						
<i>Propranolol</i>	0/+	0	++	++	0	(119, 198)
Anti-histamínicos						
<i>Hidroxizina</i>	+	+	0/+	0	0	(120, 201)
Outros						
<i>Agomelatina</i>	+	0/+	0	0	0/+	(121, 229)
<i>Mirtazapina</i>	++	0/+	0/+	0	0/+	(107, 230)
<i>Bupiriona</i>	++	0/+	0	+	0	(122, 231)
<i>Reboxetina</i>	0	0/+	0/+	0/+	0/+	(123)
<i>Valeriana</i>	+	0	0	0	0	(124, 209)

Legenda: 0 Sem efeito 0/+ Pouco frequentes + Frequentes ++ Muito frequentes ? Incerteza

4. Fármacos em Desenvolvimento

O tratamento dos transtornos de ansiedade tem sido amplamente dominado por fármacos como os ISRS, IRSN e benzodiazepinas que, apesar da sua eficácia comprovada, apresentam limitações significativas, incluindo efeitos indesejáveis e uma resposta terapêutica variada. Em resposta a essas limitações, a pesquisa recente tem-se concentrado no desenvolvimento de fármacos capazes de proporcionar tratamentos mais eficazes, com menos efeitos indesejáveis e que atendam às necessidades de pacientes que não respondem adequadamente às terapias convencionais ⁽²³²⁾.

Entre as novas abordagens farmacológicas, nesta dissertação será abordado algumas das principais alternativas emergentes como, moduladores do sistema serotoninérgico, moduladores dos recetores de glutamato e canabinóides ⁽⁵⁾.

4.1. Moduladores do sistema serotoninérgico

O sistema serotoninérgico, ou 5-HT, tem sido amplamente investigado na ansiedade e nos seus transtornos. A pesquisa tem-se focado no desenvolvimento de fármacos que atuem em vários recetores 5-HT, proporcionando efeitos comparáveis aos dos ISRS, mas com perfis de efeitos indesejáveis mais favoráveis ⁽²³³⁾. Estes agentes farmacológicos atuam predominantemente sobre a neurotransmissão serotoninérgica, que é amplamente reconhecida como um dos principais sistemas neuroquímicos envolvidos na regulação do humor e na etiologia dos transtornos de ansiedade ⁽⁵⁾.

A serotonina é um neurotransmissor chave que modula diversas funções cerebrais, incluindo o humor, a ansiedade, o sono e o apetite. A maioria dos fármacos ansiolíticos tradicionais, como os ISRS, exercem a sua ação através da inibição da recaptação deste neurotransmissor, aumentando assim a sua disponibilidade nas sinapses. No entanto, estudos recentes na compreensão da neurobiologia dos transtornos de ansiedade têm levado ao desenvolvimento de moduladores serotoninérgicos com mecanismos de ação mais sofisticados e seletivos. Entre os fármacos em desenvolvimento, destacam-se aqueles que atuam como agonistas parciais ou completos em recetores específicos da serotonina, como os 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C, e 5-HT7, além de antagonistas seletivos para os recetores 5-HT3 e 5-HT6. Estes recetores desempenham papéis cruciais no sistema nervoso central e periférico, mediando os efeitos da serotonina em diversas funções fisiológicas e comportamentais. Cada subtipo de recetor 5-HT tem características únicas que influenciam diferentes aspetos da função cerebral ⁽²³⁴⁾.

Um exemplo de fármacos deste grupo, é a vortioxetina, um fármaco que combina a inibição da recaptação de serotonina com a modulação direta de múltiplos recetores, incluindo agonismo parcial em 5-HT_{1A} e antagonismo em 5-HT₃ e 5-HT₇. Esta ação multimodal é projetada para proporcionar uma melhoria mais abrangente nos sintomas da ansiedade, bem como nos défices cognitivos frequentemente observados em pacientes com estes transtornos ⁽²³⁵⁾. Outro fármaco de interesse é a vilazodona, que também atua como ISRS e é um agonista parcial do recetor 5-HT_{1A}. Esta dualidade de ação aumenta a disponibilidade de serotonina nas sinapses, enquanto modula diretamente a atividade serotoninérgica através da estimulação parcial dos recetores 5-HT_{1A}. Esta combinação contribui para uma resposta ansiolítica e antidepressiva mais rápida e eficaz, comparativamente aos ISRS tradicionais. Os efeitos adversos da vilazodona incluem náuseas e diarreia, que podem comprometer a sua tolerabilidade em alguns pacientes ⁽²³⁶⁾.

Além das referidas, substâncias como a psilocibina e a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), agonistas dos recetores 5-HT_{2A}, exercem efeitos primários por meio da ativação destes recetores, encontrados predominantemente em regiões corticais. Estas substâncias, que tradicionalmente são classificadas como alucinógenos, têm demonstrado efeitos promissores na redução da ansiedade. No entanto, o seu uso é limitado devido à complexidade regulatória e ao risco de efeitos adversos ⁽²³⁷⁾.

Fármacos que antagonizam os recetores 5-HT₃, como o ondansetrom, estão a ser estudados pelo seu potencial ansiolítico, particularmente em modelos pré-clínicos. O ondansetrom, aprovado para o tratamento de náuseas e vômitos, mostrou reduzir sintomas de ansiedade em alguns estudos, mas a evidência ainda é insuficiente para recomendar o seu uso generalizado em transtornos de ansiedade ⁽⁵⁾.

Os moduladores do sistema serotoninérgico representam uma fronteira promissora no tratamento da ansiedade e dos seus transtornos, com potencial de oferecer opções terapêuticas mais eficazes e mais bem toleradas. No entanto, a eficácia clínica e os perfis de segurança destes novos fármacos continuam a ser avaliados, e mais estudos são necessárias para determinar o seu papel definitivo na prática clínica ⁽⁵⁾.

4.2. Moduladores dos recetores de glutamato

O glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, desempenha um papel essencial na plasticidade sináptica, aprendizagem e memória, processos que frequentemente se encontram alterados na ansiedade ⁽²³⁸⁾.

Entre os vários tipos de recetores de glutamato, os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) têm atraído particular atenção na investigação científica devido ao seu papel crucial na neuroplasticidade e na comunicação entre neurónios em regiões cerebrais como a amígdala e o córtex pré-frontal, áreas diretamente implicadas na regulação da ansiedade. As disfunções dos recetores NMDA têm sido associadas à regulação anormal do medo e da resposta ao *stress*, fatores chave nos transtornos de ansiedade. Neste contexto, os moduladores dos recetores NMDA, como a cetamina, têm-se mostrado eficazes como agentes ansiolíticos ⁽²³²⁾.

A cetamina, um antagonista dos recetores NMDA, é atualmente um dos fármacos muito estudados. Inicialmente desenvolvida e utilizada como anestésico, a cetamina demonstrou, em doses subanestésicas, a capacidade de reduzir rapidamente os sintomas de ansiedade e depressão, especialmente em pacientes com transtornos resistentes ao tratamento. Ao inibir esses recetores, a cetamina interfere com a transmissão excitatória, levando a uma redução na atividade neuronal excessiva, que está associada a estados de dor e depressão ⁽²³⁹⁾. Além da cetamina, outros moduladores dos recetores de glutamato, como a escetamina (um enantiómero da cetamina), têm sido investigados pelas suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas. A escetamina, aprovada recentemente para a depressão resistente ao tratamento, está a ser investigada pelo seu potencial na redução dos sintomas de ansiedade, especialmente em pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos. Este fármaco, compartilha o mesmo mecanismo de ação da cetamina, no entanto, a escetamina tem uma afinidade ligeiramente maior para esses recetores, o que pode contribuir para suas propriedades clínicas diferenciadas ⁽²⁴⁰⁾.

Moduladores do recetor ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e o agonista parcial do recetor NMDA, D-cicloserina (DCS), têm sido estudados no tratamento da ansiedade. A DCS demonstrou potencial em melhorar a eficácia da terapia de exposição, embora os resultados sejam inconsistentes. A memantina e o óxido nítrico, ambos antagonistas do recetor NMDA, também foram investigados, mas com eficácia limitada no tratamento da ansiedade ⁽⁵⁾.

4.3. Canabinóides

A canábis tem uma longa tradição como tratamento versátil na medicina tradicional. Nos últimos tempos, tem mostrado eficácia na psiquiatria moderna, especialmente no tratamento de distúrbios do sono e transtornos afetivos, ambos com grande impacto na saúde, economia e sociedade. Entre os mais de 500 compostos da planta, o Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são os mais estudados. O CBD, em particular, é bem tolerado e seguro, atuando como ansiolítico e auxiliar do sono ⁽²⁴¹⁾.

O desenvolvimento de fármacos à base de canabinóide foi impulsionado pela descoberta das funções do sistema endocanabinóide no cérebro humano. Este sistema, que inclui recetores como o recetor canabinóide do tipo 1 (CB1) e o recetor canabinóide do tipo 2 (CB2), bem como os endocanabinóides anandamida e 2-araquidonoil glicerol (2-AG), desempenha um papel crucial na regulação de funções neurofisiológicas, incluindo o humor, o *stress* e as respostas emocionais. A modulação deste sistema tem-se demonstrado uma abordagem promissora para o alívio da ansiedade ⁽²⁴²⁾.

Entre os canabinóides, o CBD tem-se destacado como um candidato terapêutico de grande potencial devido ao seu perfil de segurança favorável e à ausência de efeitos psicoativos, características que o diferenciam do THC ⁽²⁴¹⁾.

O CBD apresenta um mecanismo de ação complexo, que envolve vários sistemas no organismo, com ênfase no sistema endocanabinóide. Ao contrário do THC, o CBD tem uma afinidade direta relativamente baixa pelos recetores canabinóides CB1 e CB2, atuando indiretamente sobre estes recetores. Este fármaco, age como antagonista funcional do recetor CB1, reduzindo os efeitos psicoativos do THC. Em relação ao recetor CB2, a ação do CBD é mais complexa e depende do contexto celular e do tipo de tecido. Além dos recetores canabinóides, o CBD interage com outros tipos de recetores, como os recetores de serotonina, que estão associados à regulação do humor e da ansiedade. Essa interação contribui para os efeitos ansiolíticos e antidepressivos do CBD. O CBD também atua como agonista do recetor potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1), que participa na modulação da dor e da inflamação. Este fármaco inibe a reabsorção da anandamida, um endocanabinóide que se liga aos recetores CB1 e CB2, elevando os seus níveis no cérebro e prolongando os seus efeitos. O CBD interage com o Recetor Alfa do Peroxissoma Proliferador Ativado Gamma (PPAR γ), desempenhando um papel crucial no seu mecanismo de ação.

O CBD atua como um agonista desse recetor, que regula a expressão de genes relacionados ao metabolismo de lípidos, sensibilidade à insulina, inflamação e diferenciação celular. A ativação do PPAR γ pelo CBD influencia processos como a redução da inflamação e o controle do *stress* oxidativo, contribuindo para os seus efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores. Isso contribui para os potenciais benefícios terapêuticos do CBD em condições inflamatórias e autoimunes ^(243, 244).

O estudo dos canabinóides, em particular o CBD, como potenciais tratamentos para a ansiedade, é promissor e sugere que estes compostos podem oferecer alternativas aos tratamentos convencionais, especialmente para pacientes que não respondem adequadamente às terapias. No entanto, a investigação contínua é fundamental para esclarecer a eficácia, a segurança a longo prazo e as melhores práticas de utilização destes fármacos ⁽²⁴⁵⁾.

5. Medidas não farmacológicas

A ansiedade é caracterizada por sentimentos de apreensão, preocupação e medo ⁽²⁴⁶⁾. Embora o tratamento através de medicação possa ser uma opção eficaz para o tratamento desta patologia, muitas pessoas procuram alternativas não farmacológicas. Estas abrangem uma variedade de técnicas e práticas que podem ser implementadas para reduzir a ansiedade sem o uso de medicamentos ⁽²⁴⁷⁾. É possível tratar a ansiedade de maneira eficaz, promovendo o bem-estar geral e a qualidade de vida.

As opções não farmacológicas para o tratamento da ansiedade apresentam uma variedade de abordagens eficazes, que podem ser utilizadas isoladamente ou em conjunto com outros tratamentos. Entre as intervenções mais reconhecidas estão as abordagens psicológicas e comportamentais, tratamentos somáticos, terapias complementares e alternativas (CAM), e intervenções farmacológicas. Dentro das abordagens psicológicas e comportamentais, destacam-se as TCC, as terapias psicodinâmicas, humanísticas, integrativas e sistêmicas, além de outras intervenções de orientação psicológica. Entre as intervenções específicas estão as técnicas de relaxamento, exercício físico, psicoeducação, terapias baseadas em *mindfulness*, intervenções para grupos específicos e terapias complementares e alternativas.

A TCC é amplamente considerada uma das abordagens mais eficazes para o tratamento da ansiedade. Esta ajuda os indivíduos a identificar e modificar padrões de pensamento negativos e comportamentos disfuncionais que contribuem para a ansiedade, permitindo que os pacientes aprendam estratégias práticas para lidar com situações stressantes e reduzir os sintomas ansiosos. Técnicas de relaxamento, como respiração diafragmática, visualização guiada e varredura corporal, são eficazes na redução dos níveis de ansiedade, trabalhando para acalmar o sistema nervoso e promover um estado de relaxamento ⁽²⁴⁸⁾.

Os benefícios do exercício físico para distúrbios psiquiátricos são amplos devido à liberação de neurotransmissores. A atividade física aumenta a noradrenalina, sendo essencial para a memória e controle da ansiedade. Além disso, o exercício influencia a serotonina, que regula o humor. Exercícios moderados reduzem os níveis de serotonina, enquanto exercícios intensos aumentam-nos, mostrando que a intensidade do exercício determina a liberação de neurotransmissores e o seu impacto na ansiedade ⁽²⁴⁹⁾. Além disso, a prática regular de exercício físico, especialmente exercícios aeróbicos, também tem mostrado benefícios significativos na redução da ansiedade. O exercício físico ajuda a liberar endorfinas, que melhoram o humor e reduzem os sintomas ansiosos, contribuindo para a melhoria geral do bem-estar ⁽²⁵⁰⁾. Além disso, terapias baseadas em *mindfulness*, como meditação e yoga, são eficazes no manejo da ansiedade ao ajudar os indivíduos a focar no momento presente podendo reduzir a reatividade emocional ⁽²⁵⁰⁾.

Para populações vulneráveis, como idosos com comorbidades físicas, intervenções adaptadas como a terapia de resolução de problemas podem ser particularmente benéficas. Essas abordagens são personalizadas para atender às necessidades específicas desses grupos, proporcionando um suporte mais direcionado e eficaz. Métodos como acupuntura, terapia de massagens e técnicas de *biofeedback* também são explorados como formas de reduzir a ansiedade. Embora a evidência varie, muitos indivíduos relatam benefícios significativos com essas práticas, destacando a importância de uma abordagem holística e integrada para o manejo da ansiedade ⁽²⁴⁸⁾.

6. Intervenção do farmacêutico

Os farmacêuticos são reconhecidos pela OMS como os profissionais de saúde mais acessíveis em todas as patologias incluindo os transtornos de ansiedade. Eles desempenham um papel essencial na continuidade dos cuidados de saúde, interagindo com quase todos os pacientes e lidando com diversas condições médicas ⁽²⁵¹⁾.

A profissão farmacêutica abrange uma vasta gama de especialidades e áreas de atuação, oferecendo oportunidades variadas e desafiadoras para os profissionais da área. O farmacêutico clínico concentra-se no cuidado direto ao paciente em ambientes de saúde, como hospitais, clínicas ou consultórios médicos ⁽²⁵²⁾. O farmacêutico comunitário é aquele que atua em farmácias, fornece serviços de saúde primária, dispensa medicamentos, oferece aconselhamento sobre o uso correto dos mesmos, monitoriza a adesão ao tratamento assim como os sintomas, reações a medicamentos, ajustes de prescrições e dosagens, facilitando o acesso a tratamentos e oferecendo suporte educacional ⁽⁷⁾. Já o farmacêutico de manipulação trabalha na preparação personalizada de medicamentos, muitas vezes sob prescrição médica, adequando as doses e formas farmacêuticas às necessidades individuais dos pacientes. O farmacêutico consultor oferece serviços em diversas áreas, como gestão de medicamentos, farmacovigilância e farmacoeconomia, auxiliando organizações de saúde e empresas do setor farmacêutico a tomar decisões estratégicas. O farmacêutico de assuntos regulamentares assegura que medicamentos e produtos de saúde são seguros, eficazes e de alta qualidade, garantindo a conformidade com as regulamentações ao longo de todo o ciclo de vida dos produtos. Este profissional verifica que os medicamentos são desenvolvidos e distribuídos de acordo com normas rigorosas, minimizando riscos para os pacientes. Além disso, colabora com outras áreas da indústria para garantir acesso rápido e seguro a novos tratamentos, beneficiando diretamente a saúde e segurança dos pacientes ⁽²⁵³⁾. Outras áreas de atuação incluem o farmacêutico de saúde domiciliar, que presta cuidados farmacêuticos no ambiente residencial do paciente, o farmacêutico hospitalar, responsável pela gestão dos medicamentos em instituições de saúde e o farmacêutico industrial, envolvido na produção e controle de qualidade de medicamentos em indústrias farmacêuticas ⁽²⁵²⁾.

O setor farmacêutico está em constante crescimento e aprimoramento, com foco na inovação tecnológica e na garantia da qualidade do produto, além de fornecer educação adequada para as gerações futuras de farmacêuticos ⁽²⁵⁴⁾.

O farmacêutico desempenha um papel importante na otimização do regime posológico ⁽²⁵¹⁾, como por exemplo o uso adequado de benzodiazepinas uma vez que, como referido anteriormente estes são fármacos utilizados nos transtornos de ansiedade, a curto prazo são bastante eficazes, têm rápida ação e elevada segurança. No entanto, o uso prolongado é motivo de controvérsia, uma vez que, além da sua capacidade de causar tolerância e dependência ⁽¹²⁸⁾. Além da otimização do regime posológico, também é uma responsabilidade dos farmacêuticos, fornecer orientação sobre a utilização dos medicamentos e monitorar os pacientes quanto a possíveis efeitos indesejáveis. Além disso, os farmacêuticos desempenham um papel crucial na prevenção e deteção precoce de interações medicamentosas ⁽²⁵¹⁾. A automedicação e o aumento do uso irracional de medicamentos são um problema para a sociedade e cabe ao farmacêutico fazer o controle de forma a que a medicação seja utilizada corretamente ⁽²⁵⁵⁾.

Os pacientes valorizam o apoio dos farmacêuticos no início do tratamento sentindo-se acolhidos, tranquilizados e bem informados. Além disso, veem estes profissionais de saúde como uma fonte confiável de informações complementares às dos prescritores sendo seu o papel muito importante na saúde de todas as pessoas ^(250, 256).

7. Conclusão

A ansiedade é um problema de saúde mental que tem um impacto significativo na sociedade, manifestando-se de várias formas e com diferentes graus de gravidade. Estima-se que uma percentagem considerável da população global venha a sofrer de algum tipo de transtorno de ansiedade ao longo da vida, o que sublinha a importância de uma compreensão aprofundada e de uma abordagem eficaz para o seu tratamento. Os transtornos de ansiedade são vários englobando o TAG, transtorno de pânico, fobia específica, TAS, agorafobia, TOC e TSPT. Estes transtornos não afetam apenas a qualidade de vida dos indivíduos, mas também geram um impacto económico e social substancial, dada a perda de produtividade, o aumento dos custos com cuidados de saúde e a deterioração das relações interpessoais.

No campo da farmacoterapia, os principais fármacos utilizados no tratamento dos transtornos de ansiedade incluem os ISRS, os IRSN e as benzodiazepinas. Os ISRS, como por exemplo a sertralina e o escitalopram, são geralmente considerados como primeira linha de tratamento, dada a sua eficácia e perfil de segurança. Os IRSN, como a venlafaxina e a duloxetina, são também amplamente utilizados, especialmente em casos em que os ISRS são ineficazes ou não tolerados. As benzodiazepinas, continuam a ser utilizadas para o alívio rápido dos sintomas, sendo apenas recomendadas apenas para uso a curto prazo devido ao risco de dependência e outros efeitos indesejáveis ⁽⁵⁾. Além disso, as benzodiazepinas são frequentemente utilizadas em conjunto com antidepressivos para proporcionar um alívio rápido dos sintomas de ansiedade, enquanto os efeitos terapêuticos dos antidepressivos ainda estão a desenvolver-se, já que estes podem demorar algumas semanas a manifestar-se.

Além dos fármacos de primeira linha, outros medicamentos podem ser utilizados em casos específicos. Entre estes, encontram-se os antidepressivos atípicos, inibidores da monoaminoxidase, antipsicóticos, anticonvulsivantes, bloqueadores adrenérgicos- β , anti-histamínicos, entre outros. Todavia, a utilização destes fármacos deve ser cuidadosamente monitorizada devido ao potencial de efeitos indesejáveis e interações medicamentosas.

A influência cognitiva dos tratamentos farmacológicos não pode ser negligenciada. Embora muitos dos fármacos utilizados no tratamento da ansiedade sejam eficazes na redução dos sintomas, podem também afetar as funções cognitivas, como a memória, o raciocínio, a atenção e a capacidade de tomada de decisão. Este impacto é particularmente relevante em pacientes que necessitam de manter altos níveis de desempenho cognitivo no seu dia a dia. A monitorização cuidadosa e a individualização da terapêutica são essenciais para minimizar estes efeitos e garantir uma qualidade de vida adequada para os utentes. A necessidade de novos fármacos em desenvolvimento para a ansiedade é crucial de forma a existirem alternativas mais eficazes e personalizadas no tratamento dos vários transtornos, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.

As medidas não farmacológicas desempenham um papel crucial na gestão da ansiedade e, em muitos casos, são complementares à farmacoterapia. Entre as intervenções mais eficazes encontram-se a TCC, que visa modificar padrões de pensamento e comportamento disfuncionais, e as técnicas de relaxamento, como a meditação e a respiração controlada. A atividade física regular e a adoção de hábitos de vida saudáveis também têm demonstrado benefícios significativos na redução dos sintomas de ansiedade. Em alguns casos, estas abordagens podem ser suficientes para o controlo dos sintomas, especialmente em transtornos de ansiedade ligeiros a moderados.

O papel do farmacêutico na gestão da ansiedade é igualmente importante, dado o seu papel na orientação dos pacientes sobre o uso correto dos medicamentos, na identificação de potenciais interações e na monitorização dos efeitos indesejáveis. Adicionalmente, os farmacêuticos podem desempenhar um papel na educação dos pacientes sobre a importância da adesão ao tratamento e na promoção de medidas não farmacológicas.

Em suma, a ansiedade e os seus transtornos associados representam um desafio significativo tanto para os indivíduos afetados como para a sociedade em geral, representando um problema de saúde pública. A farmacoterapia continua a ser uma das principais abordagens no tratamento da ansiedade, com uma variedade de fármacos disponíveis que podem ser utilizados de acordo com as necessidades específicas de cada paciente. No entanto, é essencial que a terapêutica seja acompanhada por intervenções não farmacológicas e por uma gestão cuidadosa dos potenciais impactos cognitivos. O envolvimento ativo dos profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos (especialistas do medicamento), é fundamental para garantir que os pacientes recebam o tratamento mais adequado e possam alcançar uma melhor qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

1. Crocq M-A. A history of anxiety: From Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(3):319–25.
2. Beckers T, Hermans D, Lange I, Luyten L, Scheveneels S, Vervliet B. Understanding clinical fear and anxiety through the lens of human fear conditioning. *Nat Rev Psychol.* 2023;2(4):233–45.
3. Prieto Peres MF, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain.* 2017;18(1):37.
4. Riordan DM, Singhal D. Anxiety-related disorders: An overview. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:1104-9.
5. Garakani A, Murrrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, *et al.* Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry.* 2020;11:595584.
6. Servant D. Non-pharmacological treatment for anxiety disorders. *Rev Prat.* 2019;69(9):985-7.
7. Readdean KC, Heuer AJ, Parrott JS. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(4):321-31.
8. Terlizzi EP, Villarreal MA. Symptoms of Generalized Anxiety Disorder Among Adults: United States, 2019. *NCHS Data Brief.* 2020;378:1-8.
9. Justa Frota I, Andrade Campos de Moura Fé A, Martins de Paula FT, Elmo Gomes V, de Moura S, de Moura Campos E. Anxiety disorders: History, clinical features, and current classifications. *J Health Biol Sci.* 2022;10(1):1-8.
10. *Pharmacological Treatment of Mental Disorders in Primary Health Care.* Geneva: World Health Organization; 2009.
11. Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet.* 2016;388(10063):3048-59.
12. Jutras M. Historical perspectives on the theories, diagnosis, and treatment of mental illness. *BCM J.* 2018;59(2):86-8.
13. Konstan D. *Fear and Anxiety: The View from Ancient Greece.* Berlin, Boston: De Gruyter; 2020.

14. Crocq MA. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):107-15.
15. Berrios G. Anxiety disorders: A conceptual history. *J Affect Disord.* 1999;56(2-3):83-94.
16. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahababi AA. Epidemiology of anxiety disorders: Global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatr.* 2023;30(40).
17. DeVane CL, Chiao E, Franklin M, Kruep EJ. Anxiety Disorders in the 21st Century: Status, Challenges, Opportunities, and Comorbidity With Depression. *Am J Manag Care.* 2005;11(12):344-53.
18. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(37):611-20.
19. DeGeorge KC, Grover M, Streeter GS. Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician.* 2022;106(2):157-64.
20. Koch EI, Fernando MA. Specific Phobias. Maragakis A, O'Donohue WT, editors: Springer International Publishing; 2018.
21. Leichsenring F, Leweke F. Social Anxiety Disorder. *N Engl J Med.* 2017;376:2255-64.
22. Knapstad M, Smith ORF. Social anxiety and agoraphobia symptoms effectively treated by Prompt Mental Health Care versus TAU at 6- and 12 month follow-up: Secondary analysis from a randomized controlled trial. *Depress Anxiety.* 2021;38(3):351-60.
23. Singh A, Anjankar VP, Sapkale B. Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Comprehensive Review of Diagnosis, Comorbidities, and Treatment Approaches. *Cureus.* 2023;15(11):e48960.
24. Merians AN, Spiller T, Harpaz-Rotem I, Krystal JH, Pietrzak RH. Post-traumatic Stress Disorder. *Med Clin North Am.* 2023;107:83-9.
25. Mishra AK, Varma AR. A Comprehensive Review of the Generalized Anxiety Disorder. *Cureus.* 2023;15(9):e46115.
26. Bamalan OA, Alosaimi NM, Alfryyan AA, Aljubran HJ, Alanazi FH, Siddiqui ZI. Generalized Anxiety Disorder: A Review of Current Literature in Saudi Arabia. *Psychology.* 2023;14:35-51.
27. Generalized Anxiety Disorder: When Worry Gets Out of Control. National Institute of Mental Health; 2022.

28. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-27.
29. Guaiana G, Meader N, Barbui C, Davies SJ, Furukawa TA, Imai H, *et al*. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):CD012729.
30. Manjunatha N, Ram D. Panic disorder in general medical practice - A narrative review. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(3):861–9.
31. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet*. 2006;368(9540):1023-32.
32. Garcia R. Neurobiology of fear and specific phobias. *Learn Mem*. 2017;24(9):462-71.
33. Zsido AN, Lang A, Labadi B, Deak A. Phobia-specific patterns of cognitive emotion regulation strategies. *Sci Rep*. 2023;13(1).
34. Thng CE, Lim-Ashworth NS, Poh BZ, Guan Lim C. Recent developments in the intervention of specific phobia among adults: A rapid review. *F1000Res*. 2020;9(1).
35. Singh J, Singh J. Treatment options for the specific phobias. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(3):593-8.
36. Chen Y. An Overview of Specific Phobia: Etiology and Treatment. *Lect Notes Educ Psychol Public Media*. 2023;13(1):235-40.
37. Cremers HR, Roelofs K. Social anxiety disorder: A critical overview of neurocognitive research. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2016;7(4):218-32.
38. Alomari NA, Bedaiwi SK, Ghasib AM, Kabbarah AJ, Alnefaie SA, Hariri N, *et al*. Social Anxiety Disorder: Associated Conditions and Therapeutic Approaches. *Cureus*. 2022;14(12):e32687.
39. Roest AM, Vries YAd, Lim CCW, Wittchen HU, Stein DJ, Adamowski T, *et al*. A comparison of DSM-5 and DSM-IV agoraphobia in the World Mental Health Surveys. *Depress Anxiety*. 2019;36 (6):499-510.
40. Fineberga NA, Hollanderd E, Pallanti S, Walitza S, Grünblatt E, Maria Dell’Osso B, *et al*. Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: a position statement by the International College of ObsessiveCompulsive Spectrum Disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(4):173-93.

41. Swierkosz-Lenart K, Alves Dos Santos JF, Elowe J, Clair A-H, Bally JF, Riquier F, *et al.* Therapies for obsessive-compulsive disorder: Current state of the art and perspectives for approaching treatment-resistant patients. *Front Psychiatry.* 2023;14.
42. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, *et al.* Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):52.
43. Morganstein JC, Wynn GH, West JC. Post-traumatic stress disorder: Update on diagnosis and treatment. *BJPsych Advances* 2021;27(3):184–6.
44. Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, Rosso IM, Meloni EG, Rauch SL, *et al.* Post-traumatic stress disorder: Clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(5):273-88.
45. Al Jowf GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, Nijs Ld, Eijssen LMT. To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5238.
46. Quek TT-C, Tam WW-S, Tran BX, Zhang M, Zhang Z, Su-Hui Ho C, *et al.* The Global Prevalence of Anxiety Among Medical Students: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2735.
47. Johns G, Samuel V, Freemantle L, Lewis J, Waddington L. The global prevalence of depression and anxiety among doctors during the covid-19 pandemic: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021;298:431-41.
48. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, *et al.* Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(8):65.
49. Mental health and related issues statistics. Brussels, Belgium: Eurostat, European Commission; 2024. [20-02-2024]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mental health and related issues statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mental_health_and_related_issues_statistics).
50. Pharma A. The incidence of mental disorders in European countries; 2024. [22-02-2024]. Disponível em: <https://www.angelinipharma.com/our-responsibility/headway-a-new-roadmap-in-mental-health/the-incidence-of-mental-disorders-in-european-countries/>.

51. Estrela M, Herdeiro MT, Ferreira PL, Roque F. The Use of Antidepressants, Anxiolytics, Sedatives and Hypnotics in Europe: Focusing on Mental Health Care in Portugal and Prescribing in Older Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22).
52. Kong QH, Buxin. Pharmacotherapy and cognitive bias modification for the treatment of anxiety disorders. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(5):517-25.
53. DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med*. 2019;170(7):ITC49-ITC64.
54. Kehoe WA, D P. *Neurologic/Psychiatric Care*. New York: Medical Publishers; 2017.
55. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
56. *Panic Disorder: When Fear Overwhelms*. Bethesda (MD): National Institute of Mental Health; 2022.
57. Schneier F, Goldmark J. *Social Anxiety Disorder*. Stein DJ, Vythilingum B, editors. Cham Springer International Publishing; 2015: 49-67.
58. *Social anxiety disorder: More Than Just Shyness*. Bethesda (MD): National Institute of Mental Health; 2016.
59. Eaton WW, Bienvenu J, Miloyan B. Specific phobias. *Lancet Psychiatry*. 2018 5(8):678-86.
60. Kim SE, Bang M, Won E, Lee SH. Association between Uncinate Fasciculus Integrity and Agoraphobia Symptoms in Female Patients with Panic Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(1):63-72.
61. *Obsessive-Compulsive Disorder: When Unwanted Thoughts or Repetitive Behaviors Take Over*. Bethesda: National Institute of Mental Health; 2023.
62. Righy C, Goulart Rosa R, Amancio da Silva RT, Kochhann R, Borges Migliavaca C, Cabral Robinson C, *et al*. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in adult care survivors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):213.
63. *Post-Traumatic Stress Disorder*. National Institute of Mental Health; 2020.
64. Salehi M, Amanat M, Mohammadi M, Salmanian M, Rezaei N, Saghadzadeh A, *et al*. The prevalence of post-traumatic stress disorder related symptoms in Coronavirus outbreaks: A systematic-review and meta-analysis *J Affect Disord*. 2021;282:527-238.

65. Milne R, Munro M. Symptoms and causes of anxiety, and its diagnosis and management. *Nursing Times*. 2020;116(10):18-22.
66. Arya A. Understanding the Pathophysiology and Management of the Anxiety Disorders. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*. 2015;4(3):251-78.
67. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):159-68.
68. Lindholm H, Morrison I, Krettek A, Malm D, Novembre G, Handlin L. Genetic risk-factors for anxiety in healthy individuals: Polymorphisms in genes important for the HPA axis. *BMC Med Genet*. 2020;21:184.
69. Łoś K, Waszkiewicz N. Biological Markers in Anxiety Disorders. *J Clin Med*. 2021;10(8):1744.
70. Vismara M, Girone N, Ciriigliaro G, Fasciana F, Vanzetto S, Ferrara L, *et al*. Peripheral Biomarkers in DSM-5 Anxiety Disorders: An Updated Overview. *Brain Sci*. 2020;10(8):564.
71. Maron E, Nutt D. Biological Markers of Generalized Anxiety Disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;19(2):147-58.
72. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(3):549-75.
73. Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ. Can anxiety damage the brain? *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(1):56-63.
74. Palmer AK, Jensen MD. Metabolic changes in aging humans: Current evidence and therapeutic strategies. *J Clin Invest*. 2022;132(16):e158451.
75. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89-94.
76. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ*. 2006;174(6):801-9.
77. Rattan SIS, Kaur G. Nutrition, Food and Diet in Health and Longevity: We Eat What We Are. *Nutrients*. 2022;14(24):5376.
78. Penninx BWJH, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021;397(10277):914-27.
79. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;91(9):617-24.

80. Preti A, Piras M, Cossu G, Pintus E, Pintus M, Kalcev G, *et al.* The Burden of Agoraphobia in Worsening Quality of Life in a Community Survey in Italy. *Psychiatry Investig.* 2021;18(4):277-83.
81. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2017;317(13):1358-67.
82. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2459-69.
83. Garakani A, Freire RC, Murrrough JW. Editorial: Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Promises and Pitfalls. *Front Psychiatry.* 2021;12:662863.
84. Bandelow B, Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: First revision. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;272(4):571-82.
85. Melaragno AJ. Pharmacotherapy for Anxiety Disorders: From First-Line Options to Treatment Resistance. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2021;19(2):145-60.
86. Cullen C, Kappelmann N, Umer M, Abdolizadeh A, Husain MO, Bonato S, *et al.* Efficacy and acceptability of pharmacotherapy for comorbid anxiety symptoms in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2021;23(8):754-66.
87. Zwanzger P. Pharmakotherapie bei Angsterkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2016;84(5):306-14.
88. Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry.* 2006;11(9):805-14.
89. Zwanzger P, Singewald N, Bandelow B. Pharmakotherapie von Angsterkrankungen – leitliniengerechte Therapie und Neuentwicklungen. *Springer Nature.* 2021;92:433-40.
90. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Gautam A. Clinical Practice Guidelines for the Management of Generalised Anxiety Disorder (GAD) and Panic Disorder (PD). *Indian J Psychiatry.* 2017;59:S67-S73.
91. Mavissakalian M, Michelson L, Dealy RS. Pharmacological Treatment of Agoraphobia. *Br J Psychiatry.* 2018;143(4):348-55.
92. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, *et al.* Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):77-84.

93. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurol Int.* 2021;13(3):387–401.
94. Resumo das Características do Medicamento Digassim[®] / Fluoxetina, 20 mg, cápsulas. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
95. Resumo das Características do Medicamento Dumyrox[®] / Fluvoxamina, 100 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2021.
96. Resumo das Características do Medicamento Ainim[®] / Sertralina, 100 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2020.
97. Resumo das Características do Medicamento, Citalopram Aurovitas[®] / Citalopram, 20 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.
98. Resumo das Características do Medicamento Cipralex[®] / Escitalopram, 10 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.
99. Resumo das Características do Medicamento Paroxetina Aurovitas[®] / Paroxetina, 20 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.
100. Resumo das características do medicamento Duloxetina Alter[®] / Duloxetina, 30mg, cápsulas gastrorresistentes. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2019.
101. Resumo das Características do Medicamento Ixel[®] / Milnaciprano, 50 mg, cápsulas. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
102. Resumo das Características do Medicamento Fasilex[®] / Desvenlafaxina, 100 mg, comprimidos de libertação prolongada Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
103. Resumo das Características do Medicamento Efexor XR[®] / Venlafaxina, 75 mg, cápsulas de libertação prolongada. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.

104. Resumo das Características do Medicamento Anafranil[®] / Clomipramina, 10 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
105. Resumo das Características do Medicamento Nortterol[®] / Nortriptilina, 50 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.
106. Villa LF. Medimecum 2021: Guía de terapia farmacológica. 26 ed. Madrid: Healthcare S; 2021.
107. Resumo das Características do Medicamento Mirtazapina Almus[®] / Mirtazapina, 15 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2020.
108. Resumo das Características do Medicamento Lusama[®] / Pregabalina, 165 mg, comprimidos de libertação prolongada. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.
109. Resumo das Características do Medicamento Gabapentina Almus[®] / Gabapentina, 300 mg, cápsulas. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2020.
110. Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
111. Resumo das Características do Medicamento Zepacla[®] / Clonazepam, 1 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2021.
112. Resumo das Características do Medicamento Alprazolam Aurobindo[®] / Alprazolam, 0,5 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2018.
113. Resumo das Características do Medicamento Ansilor[®] / Lorazepam, 1 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2018.
114. Resumo das Características do Medicamento Sernal[®] / Oxazepam, 15 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.

115. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu J-H, Ewing B, *et al.* Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2011;306(12):1359-69.
116. Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8(12):CD008120.
117. Resumo das Características do Medicamento Olanzapina Alter[®] / Olanzapina, 15 mg, comprimidos orodispersíveis. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2020.
118. Resumo das Características do Medicamento Alzen SR[®] / Quetiapina, 200 mg, comprimidos de libertação prolongada. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.
119. Resumo das Características do Medicamento Inderal[®] / Propranolol, 40 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
120. Resumo das Características do Medicamento Atarax[®] / Hidroxizina, 25 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
121. Resumo das Características do Medicamento Agomelatina Aristo[®] / Agomelatina, 25 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
122. Resumo das Características do Medicamento Ansiten[®] / Buspirona, 5 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.
123. Resumo das Características do Medicamento Edronax[®] / Reboxetina, 4 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
124. Resumo das Características do Medicamento Valdispert[®] / Valeriana, 125 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2013.
125. Fagan HA, Baldwin DS. Pharmacological Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Current Practice and Future Directions. *Expert Rev Neurother.* 2023;23(6):535-48.

126. Owens MJ, Rosenbaum JF. Escitalopram: A Second-Generation SSRI. *CNS Spectr*. 2002;7(1):34-9.
127. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for Generalized Anxiety Disorder in Adults and Pediatric Patients: An Evidence-Based Treatment Review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1057-70.
128. Bleakley S, Davies SJ. The pharmacological management of anxiety disorders. *Prog Neurol Psychiatry*. 2014;18(6):27-32.
129. Edinoff AN, Swinford CR, Odish AS, Burroughs CR, Stark CW, Raslan WA, *et al*. Clinically Relevant Drug Interactions with Monoamine Oxidase Inhibitors. *Health Psychol Res*. 2022;10(4):39576.
130. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, A den Boer J, *et al*. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014;28(5):403-39.
131. Fluoxetine. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [10-04-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/articles/A181793>.
132. Parish AL, Gillis B, Anthamatten A. Pharmacotherapy for Depression and Anxiety in the Primary Care Setting. *J Nurse Pract*. 2023;19(4):104556.
133. Lam YWF. Metoprolol and paroxetine or fluoxetine. *Brown Univ Psychopharm Update*. 2019;30(10):2-3.
134. Fluvoxamine. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [20-04-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00176>.
135. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. Fluvoxamine: A Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:652688.
136. Iaccarino MA, Bhatnagar S, Zafonte R. Rehabilitation after traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015;127:411-22.
137. Sertraline. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [20-04-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01104>.
138. Szoke-Kovacs Z, More C, Szoke-Kovacs R, Mathe E, Freska E. Selective Inhibition of the Serotonin Transporter in the Treatment of Depression: Sertraline, Fluoxetine and Citalopram. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2020;22(1):4-15.

139. Budău M, Hancu G, Rusu A, Muntean DL. Analytical methodologies for the enantiodetermination of citalopram and its metabolites. *Chirality*. 2020;32(1):32-41.
140. Citalopram. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [20-04-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00215>.
141. Yin J, Song X, Wang C, Lin X, Miao M. Escitalopram versus other antidepressive agents for major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1).
142. Escitalopram. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [20-04-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01175>.
143. Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: Rationale and current status of research. *CNS Drugs*. 2013;27(9):703-16.
144. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
145. Chen Z, Xu Z, Gao C, Chen L, Tan T, Jiang W, *et al.* Escitalopram-induced QTc prolongation and its relationship with KCNQ1, KCNE1, and KCNH2 gene polymorphisms. *J Affect Disord*. 2024;347:399-405.
146. Paroxetine. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [24-04-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00715>.
147. Shelton RC. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: Similarities and Differences. *Prim Psychiatry*. 2009;16(5):25-35.
148. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(3-4):37-42.
149. Suwala J, Machowska M, Wiela-Hojenska A. Venlafaxine pharmacogenetics: A comprehensive review. *Pharmacogenomics*. 2019;20(11):829-45.
150. Fanelli D, Weller G, Liu H. New Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Their Anesthetic and Analgesic Considerations. *Neurol Int*. 2021;13(4):497-509.
151. Reddy AP, Yin X, Sawant N, Reddy PH. Protective effects of antidepressant citalopram against abnormal APP processing and amyloid beta-induced mitochondrial dynamics, biogenesis, mitophagy and synaptic toxicities in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2021;30(10):847-64.

152. Laux G, Klimke A. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs): Venlafaxine, Desvenlafaxine, Duloxetine, Milnacipran, Levomilnacipran. *NeuroPsychopharmacotherap.* 2022;1319–45.
153. Munoli RN, Praharaj SK, Bhandary RP, Selvaraj AG. Desvenlafaxine-Induced Worsening of Hypertension. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(2):29-30.
154. Duloxetine. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [02-05-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00476>.
155. Baldaçara L. Duloxetine: An update. *Res Soc Dev.* 2024;13(3).
156. Venlafaxine. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [02-05-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00285>.
157. Abdelmawla AH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Comparison of the effects of venlafaxine, desipramine, and paroxetine on noradrenaline- and methoxamine-evoked constriction of the dorsal hand vein. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;48(3):345-54.
158. Laoutidis ZG, Kioulos KT. Desvenlafaxine for the Acute Treatment of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(6):187–99.
159. Desvenlafaxine. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [05-05-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06700>.
160. Perry R, Cassagnol M. Desvenlafaxine: A New Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor for the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder. *Clin Ther.* 2009;1:1374-404.
161. Chang Y, Xie X, Liu Y, Liu M, Zhang H. Exploring clinical applications and long-term effectiveness of benzodiazepines: An integrated perspective on mechanisms, imaging, and personalized medicine. *Biomed Pharmacother.* 2024;173:116329
162. Dubovsky SL, Marshalla D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. *Psychother Psychosom.* 2022;91(5):307–34.
163. Goldschen-Ohm MP. Benzodiazepine Modulation of GABA_A Receptors: A Mechanistic Perspective. *Biomolecules.* 2022;12(12):1784.
164. Cañas M, Urtasun M. Benzodiazepinas: Uso crónico y deprescripción. *Folia Doc.* 2021;23(2).
165. Bushnell GA, Stürmer T, Gaynes BN, Pate V, Miller M. Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):747-55.

166. Park MY, Kim WJ, Lee E, Kim C, Son SJ, Yoon JS, *et al.* Association between use of benzodiazepines and occurrence of acute angle-closure glaucoma in the elderly: A population-based study. *J Psychosom Res.* 2019;122:1-5.
167. Weaver MF. Prescription Sedative Misuse and Abuse. *Yale J Biol Med.* 2015;83(3):247-56.
168. Sivilotti MLA. Flumazenil, naloxone and the ‘coma cocktail’. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):428–36.
169. Penninga EI, Graudal N, Bækbo Ladekarl M, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication—A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;118(1):37-44.
170. Dokkedal-Silva V, Berro LF, Fernandes Galduróz JC, Tufik S, Levy Andersen M. Clonazepam: Indications, Side Effects, and Potential for Nonmedical Use. *Harv Rev Psychiatry.* 2019;27(5):279-89.
171. Clonazepam. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [10-05-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01068>.
172. Raggi A, Mogavero MP, DelRosso LM, Ferri R. Clonazepam for the management of sleep disorders. *Neurol Sci.* 2023;44(1):115–28.
173. Corkery JM, Guirguis A, Chiappini S, Martinotti G, Schifano F. Alprazolam-related deaths in Scotland, 2004-2020. *J Psychopharmacol.* 2022;36(9):1020-35.
174. Alprazolam. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [10-05-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00404>.
175. Amore M, D’Andrea M, Fagiolini A. Treatment of Agitation With Lorazepam in Clinical Practice: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2021;12:628965.
176. Lorazepam. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [12-05-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00186>.
177. Bardhi K, Coates S, Chen G, Lazarus P. Cannabinoid-Induced Stereoselective Inhibition of R-S-Oxazepam Glucuronidation: Cannabinoid–Oxazepam Drug Interactions. *Pharmaceutics.* 2024;16(2):243.
178. Oxazepam. Edmonton: DrugBank Online; 2024. [16-05-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00842>.
179. Schneider J, Patterson M, Jimenez XF. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(12):807-14.

180. Borue X, Sharma M, Hudak R. Biological treatments for obsessive-compulsive and related disorders. *Obsessive-Compuls Relat Disord*. 2015;6:7-26.
181. Resumo das Características do Medicamento Tofranil®/ Imipramina, 25 mg, comprimidos revestidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
182. Fasipe OJ. Neuropharmacological Classification of Antidepressant Agents Based on their Mechanisms of Action. *Arch Med Health Sci*. 2018;6(1):81-94.
183. Bodkin JA, Dunlop BW. Moving on With Monoamine Oxidase Inhibitors. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2021;19(1):50-2.
184. Herraiz T, Guillén H. Monoamine Oxidase-A Inhibition and Associated Antioxidant Activity in Plant Extracts with Potential Antidepressant Actions. *Biomed Res Int*. 2018;4810394.
185. Carpené C, Gómez-Zorita S, Chaplin A, Mercader J. Metabolic Effects of Oral Phenelzine Treatment on High-Sucrose-Drinking Mice. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2904.
186. Garakani AF, Rafael C, Buono FD, Thom RP, Larkin K, Funaro MC, Salehi M, *et al*. An umbrella review on the use of antipsychotics in anxiety disorders: A registered report protocol. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269772.
187. Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21:9532.
188. Huang C-W, Chiu Y-W, Chen P-J, Yu N-W, Tsai H-J, Chang C-M. Trends and factors in antipsychotic use of outpatients with anxiety disorders in Taiwan, 2005–2013: A population-based study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(8):501–7.
189. Alarfaj MA, Almater AI. Olanzapine-Induced Acute Angle Closure. *Am J Case Rep*. 2021;22:e934432.
190. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(1):58–69.
191. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, *et al*. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018;91(2):74-81.

192. Masdrakis VG, Baldwin DS. Anticonvulsant and antipsychotic medications in the pharmacotherapy of panic disorder: a structured review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:20451253211002320.
193. Magheru C, Magheru S, Coltau M, Hoza A, Moldovan C, Sachelarie L, *et al.* Antiepileptic Drugs and Their Dual Mechanism of Action on Carbonic Anhydrase. *J Clin Med.* 2022;11(9):2614.
194. Brunton LL, Knollmann BC. Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th ed. Mc Graw Hill; 2023.
195. Toth C. Pregabalin: Latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(1):38–56.
196. Quintero GC. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects. *J Exp Pharmacol.* 2017;9:13–21.
197. Serreau R, Amirouche A, Benyamina A, Berteina-Raboin S. Propranolol Hydrochloride Psychiatric Effectiveness and Oxidative Stress: An Update. *Oxygen.* 2024;4(2):139-49.
198. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJ, van Westrhenen R, de Lange J, de Jongh A. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2016;30(2):128–39.
199. Srinivasan AV. Propranolol: A 50-Year Historical Perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(1):21-6.
200. Serafim KR, Kishi MS, Canto-de-Souza A, Mattioli R. H1 but not H2 histamine antagonist receptors mediate anxiety-related behaviors and emotional memory deficit in mice subjected to elevated plus-maze testing. *Braz J Med Biol Res.* 2013;46(5):440–6.
201. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD006815.
202. Lee BH, Lee SH, Chu D, Hyun JW, Choe H, Choi BH, *et al.* Effects of the histamine H1 receptor antagonist hydroxyzine on hERG K⁺ channels and cardiac action potential duration. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(9):1128–37.
203. Burgazli CR, Rana KB, Brown JN, Tillman 3rd F. Efficacy and safety of hydroxyzine for sleep in adults: Systematic review. *Hum Psychopharmacol.* 2023;38(2):e2864.

204. Millan MJ. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12:20451253221105128.
205. Wang S-M, Woo YS, Kim N-Y, Na H-R, Lim HK, Bahk W-M. Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020;18(3):423-33.
206. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: A review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs.* 2009;23(5):427-52.
207. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, *et al.* Reboxetine for acute treatment of major depression: Systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ.* 2010;12:c4737.
208. Page ME. The Promises and Pitfalls of Reboxetine. *CNS Drug Rev.* 2003;9(4):327–42.
209. Tammadon MR, Nobahar M, Hydarinia-Naieni Z, Ebrahimian A, Ghorbani R, Ali VA. The Effects of Valerian on Sleep Quality, Depression, and State Anxiety in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-blind, Crossover Clinical Trial. *Oman Med J.* 2021;36(2):e255.
210. Hafez G, Malyszko J, Golenia A, Klimkowicz-Mrowiec A, Ferreira AC, Arıcı M, *et al.* Drugs with a negative impact on cognitive functions (Part 2): Drug classes to consider while prescribing in CKD patients. *Clin Kidney J.* 2023;16(12):2378–92.
211. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5802-17.
212. Cheung JMY, Bartlett DJ, Armour CL, Ellis JG, Saini B. People with insomnia: Experiences with sedative hypnotics and risk perception. *Health Expect.* 2016;19(4):935–47.
213. Scammell TE, Jackson AC, Franks NP, Wisden W, Dauvilliers Y. Histamine: Neural circuits and new medications. *Sleep.* 2019;42(1):zsy183.
214. Lieberman JAr. Managing Anticholinergic Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(2):20–3.
215. Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, Murri MB, Zanetidou S, Volpi R, *et al.* Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:704281.

216. Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, Brignole M, Ungar A. Drug-Related Orthostatic Hypotension: Beyond Anti-Hypertensive Medications. *Drugs Aging*. 2020;37(10):725–38.
217. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular Considerations in Antidepressant Therapy: An Evidence-Based Review. *J Tehran Heart Cent*. 2013;8(4):169–76.
218. Vieweg WVR, Hasnain M, Howland RH, Hetttema JM, Kogut C, Wood MA, *et al*. Citalopram, QTc interval prolongation, and torsade de pointes. How should we apply the recent FDA ruling? *Am J Med*. 2012;125(9):859-68.
219. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(2):pyv082.
220. Gbyl K, Lindberg U, Wiberg Larsson HB, Rostrup E, Videbech P. Cerebral perfusion is related to antidepressant effect and cognitive side effects of Electroconvulsive Therapy Brain Stimul. 2022;15(6):1486-94.
221. Larson EA, Accardi MV, Zhong Y, Paquette D, Authier S. Drug-Induced Seizures: Considerations for Underlying Molecular Mechanisms. *Int J Toxicol*. 2021;40(5):403-12.
222. Waszkielewicz AM, Gunia A, Szkaradek N, Słoczyńska K, Krupińska S, Marona H. Ion channels as drug targets in central nervous system disorders. *Curr Med Chem*. 2013;20(10):1241-85.
223. Bayes A, Parker G. How to choose an antidepressant medication. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(3):280-91.
224. Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:145-80.
225. Peng L, Morford KL, Levander XA. Benzodiazepines and Related Sedatives. *Med Clin North Am*. 2022;106(1):113-29.
226. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341–56.
227. Panebianco M, Bresnahan R, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD005612.
228. Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD001415.

229. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJC, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD008851.
230. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, *et al.* Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;12:CD006528.
231. Du Y, Li Q, Dou Y, Wang M, Wang Y, Yan Y, *et al.* Side effects and cognitive benefits of buspirone: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2024;10(7):e28918.
232. Nasir M, Trujillo D, Levine J, Dwyer JB, Rupp ZW, Bloch MH. Glutamate Systems in DSM-5 Anxiety Disorders: Their Role and a Review of Glutamate and GABA Psychopharmacology. *Front Psychiatry.* 2020;11:548505.
233. Zareifopoulos N, Dylja I. Efficacy and tolerability of vilazodone for the acute treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Asian J Psychiatr.* 2017;26:115-22.
234. Lin J, Liu W, Guan J, Cui J, Shi R, Wang L, *et al.* Latest updates on the serotonergic system in depression and anxiety. *Front Synaptic Neurosci.* 2023;15:1124112.
235. Yee A, Ng CG, Seng LH. Vortioxetine Treatment for Anxiety Disorder: A Meta-Analysis Study. *Curr Drug Targets.* 2018;19(12):1412-23.
236. Gommoll C, Forero G, Mathews M, Nunez R, Tang X, Durgam S, *et al.* Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(6):297-306.
237. Pędzich BD, Medrano M, Buckinx A, Smolders I, De Bundel D. Psychedelic-Induced Serotonin 2A Receptor Downregulation Does Not Predict Swim Stress Coping in Mice. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15284.
238. Pal MM. Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:722323.
239. Zanos P, Brown KA, Georgiou P, Yuan P, Zarate CAJ, Thompson SM, *et al.* NMDA Receptor Activation-Dependent Antidepressant-Relevant Behavioral and Synaptic Actions of Ketamine. *J Neurosci.* 2023;43(6):1038–50.
240. Moore TJ, Alami A, Alexander GC, Mattison DR. Safety and effectiveness of NMDA receptor antagonists for depression: A multidisciplinary review. *Pharmacotherapy.* 2022;42(7):567–79.

241. Narayan AJ, Downey LA, Manning B, Hayley AC. Cannabinoid treatments for anxiety: A systematic review and consideration of the impact of sleep disturbance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;143:104941.
242. Lu H-C, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):516-25.
243. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol. *Molecules.* 2023;28(16):5980.
244. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022;130(4):439-56.
245. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):825–36.
246. Evans K, Spiby H, Morrell JC. Non-pharmacological interventions to reduce the symptoms of mild to moderate anxiety in pregnant women. A systematic review and narrative synthesis of women’s views on the acceptability of and satisfaction with interventions. *Arch Womens Ment Health.* 2020;23(1):11-28.
247. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, *et al.* Pharmacological and nonpharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open.* 2017;7(6):e014912.
248. Davis SP, Bolin LP, Crane PB, Crandell J. Non-pharmacological Interventions for Anxiety and Depression in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol.* 2020:538741.
249. Oliveira Justo AF, Afonso AF, Paulo P, Afonso L. Physical exercise as a non-pharmacological aid in the treatment of anxiety disorder. *Braz J Surg Clin Res.* 2023;43(1):41-5.
250. Guillaumie L, Ndayizigiye A, Beaucage C, Moisan J, Grégoire J-P, Villeneuve D, *et al.* Patient perspectives on the role of community pharmacists for antidepressant treatment: A qualitative study. *Can Pharm J (Ott).* 2018;151(2):142-8.
251. Gregório J, Cavaco A. The pharmacists’ guide to the future: Are we there yet? *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(4):795-8.
252. Pharmacists in 2023: Roles and remuneration Australian. Australia: Pharmaceutical Society of Australia; 2019. [10-06-2024]. Disponível em: <https://www.psa.org.au/advocacy/working-for-our-profession/pharmacists-in-2023-roles-and-remuneration/>.

253. Praneeth P. Regulatory Affairs and its Role in Pharmaceutical Industry. *Int J Pharm Biomed Eng.* 2016;3(1):1-2.
254. Ghosh S, Ganguly D, Banerjee M, Chakraborty P, Karar PK. A Review on the Importance of Pharmacy Practice in Day-To-Day Life. *Asian J Pharm Res Dev.* 2022;10(1):49-54.
255. Mendonça Mota JH, Luz Lima Júnior LP, Oliveira Marquez C. O papel do farmacêutico no uso dos antidepressivos por adolescentes e jovens estudantes: Uma revisão bibliográfica. *Research, Society and Development.* 2023;12(14).
256. Conceição J, Ramalinho I, Barata P. A Profissão Farmacêutica. Faro: Universidade do Algarve - Faculdade de Ciências e Tecnologia; 2024.
257. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092-7.
258. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: The PHQ-4. *Psychosomatics.* 2009;50(6):613-21.

Anexos

Anexo I: Escala de Ansiedade, GAD-7. Adaptado de (257).

	De modo nenhum	Muitos dias	Mais de metade dos dias	Quase todos os dias
Nas últimas duas semanas, com que frequência sentiu:				
1. Sentir-se nervoso, ansioso ou no limite.	0	1	2	3
2. Não ser capaz de parar ou controlar uma preocupação.	0	1	2	3
3. Preocupar-se muito com coisas diferentes.	0	1	2	3
4. Problemas para relaxar.	0	1	2	3
5. Estar tão inquieto que é difícil ficar parado.	0	1	2	3
6. Tornar-se facilmente irritado ou irritável.	0	1	2	3
7. Sentir medo como se algo terrível pudesse acontecer.	0	1	2	3
Pontuação total * =	+	+	+	

* Pontuação: 5 a 9 = ansiedade ligeira; 10 a 14 = ansiedade moderada; 15 a 21 = ansiedade grave.

Anexo II: Patient Health Questionnaire-4, PHQ-4. Adaptado de (258).

PHQ-4				
Nas últimas duas semanas, com que frequência foi incomodado por alguma das seguintes situações?				
Seleciona uma das opções	Não	Vários Dias	Mais de metade dos dias	Quase todos os dias
1. Sentir-se nervoso/a ou ansioso/a ou no limite.	0	1	2	3
2. Ser incapaz de se controlar ou parar de se preocupar.	0	1	2	3
3. Pouco interesse em planear/fazer atividades.	0	1	2	3
4. Sentir-se deprimido ou sem esperanças.	0	1	2	3
Pontuação total: T_____ = _____ + _____ + _____ + _____)				

A escala de pontuação do PHQ-4 vai de 0 a 12 e divide o sofrimento psicológico em diferentes categorias:

- Nenhum sintoma: Pontuação de 0 a 2;
- Sintomas ligeiros: Pontuação de 3 a 5;
- Sintomas moderados: Pontuação de 6 a 8;
- Sintomas graves: Pontuação de 9 a 12.

