

FÁTIMA PATRÍCIA MOTA PRATA

TRATAMENTO DA ANSIEDADE

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA - FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2012

FÁTIMA PATRÍCIA MOTA PRATA

TRATAMENTO DA ANSIEDADE

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA - FACULDADE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Porto, 2012

FÁTIMA PATRÍCIA MOTA PRATA

TRATAMENTO DA ANSIEDADE

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências-Farmacêuticas.

Orientador:

Professor Doutor Sérgio Gonçalves

Sumário

A ansiedade é uma doença mental heterogénea que pode ser incapacitante para o indivíduo e conseqüentemente afecta a sociedade, através dos elevados custos associados e da interacção do doente com a sociedade. A origem da ansiedade está na base de diversos mecanismos neurobiológicos, ao nível do sistema nervoso central, como: o sistema serotoninérgico, o glutamato, o sistema ácido aminobutírico e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. O tratamento desta doença baseia-se na terapia farmacológica associada à psicoterapia. A combinação destas terapias contribui para o sucesso do tratamento e para a prevenção do retrocesso da doença. Os inibidores selectivos da recaptação da serotonina são considerados como tratamento de primeira linha, dado que, apresentam uma tolerabilidade razoável e eficácia significativa, mas por outro lado, as benzodiazepinas são recomendadas para tratamento de curta duração devido aos seus efeitos de dependência psíquica e física, mesmo sendo frequentemente prescritas. No caso da gravidez e dos idosos devido às alterações metabólicas os ISRS são os mais indicados. O avanço da farmacoterapia na ansiedade tem sofrido uma evolução significativa, no sentido de analisar novos fármacos com mecanismos de acção mais selectivos e com um perfil de tolerabilidade razoável.

Summary

Anxiety is a mental disease which might incapacitate the person, affecting all the society, due to all inherent costs and the society-patient interaction. Various neurobiological mechanisms are in the origin of anxiety, such as: serotonergic system, glutamate, aminobutyric acid system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The treatment consists on the association of psychotherapy and pharmacological therapy. These two therapies combined explain the success of the treatment and prevent the recurrence of the disease. The selective serotonin reuptake inhibitors are the first line treatment due to their efficacy and good tolerance. Although, sometimes benzodiazepines are recommended; only for short period treatments, because of their side effects, psychological and physic dependency. In pregnant women and elderly people, because of all metabolism changes, the ISRS are the first line treatment. All the research is in a continuous evolution. There is a need for new, efficient, safe and tolerable medicines, to be used in the treatment of anxiety.

Agradecimentos

Ao Professor Sérgio Gonçalves pela orientação dada e por toda a disponibilidade demonstrada...o meu obrigado.

À minha família por todo o apoio e dedicação.

À minha amiga Sofia Costa, pela compreensão e ajuda em todo este processo de aprendizagem.

À Universidade Fernando Pessoa por toda a formação que me transmitiu.

ÍNDICES

Índice geral

Introdução	1
Lista de abreviaturas	3
Neurobiologia da ansiedade	5
1.1 Perturbações da ansiedade	6
1.2 Patofisiologia da ansiedade	10
i.ii.i Sistema serotoninérgico.....	11
i.ii.ii Glutamato.....	13
i.ii.iii Sistema ácido aminobutírico.....	15
i.ii.iv Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.....	17
i.ii.v Circuito cerebral.....	19
II. Tratamento da ansiedade	22
2.1 Tratamento farmacológico da ansiedade	22
ii.i.i Perturbação da ansiedade generalizada	22
ii.i.ii Ataques de pânico	25
ii.i.iii Perturbação <i>stress</i> pós-traumático	27
ii.i.iv Fobia social	28
2.2 Psicoterapia.....	29
2.3 A ansiedade na gravidez	31
2.4 A ansiedade nos idosos.....	33
2.5 Perspectivas futuras	37
III. Conclusão	41
Bibliografia	42

Índice de figuras

Figura 1 - Localização dos receptores 5-HT.....	12
Figura 2 - Transmissão sináptica do glutamato e a sua acção sobre os receptores ionotrópicos e metabotrópicos.....	14
Figura 3 - Representação esquemática do receptor GABA-A.....	16
Figura 4 -Funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.....	18

Índice de tabelas

Tabela 1- Alterações nas estruturas cerebrais relativas às perturbações da ansiedade...21

Introdução

O tema elaborado, foi proposto pela coordenação de ciências-farmacêuticas, tendo suscitado o meu interesse para a sua elaboração, uma vez que a ansiedade constitui uma doença mental heterogénea com uma prevalência elevada e perante a qual há uma multiplicidade de fármacos que podem ser instituídos. A presente dissertação de Mestrado baseia-se numa revisão da literatura no que concerne à descrição do tratamento da ansiedade. Foi efectuada pesquisa *medline* com as palavras chave (neurobiologia da ansiedade, farmacoterapia, ansiedade e gravidez, ansiedade e idosos, ansiedade generalizada, fobia social, ataques de pânico, perturbação *stress* pós-traumático), tendo sido seleccionados 153 artigos de entre 170 que satisfizeram os critérios de busca.

No primeiro capítulo será descrita toda a envolvente das perturbações da ansiedade. Primeiramente será feita uma diferenciação entre estas, de acordo com a classificação do DSM-IV, seguindo-se uma breve explicação dos mecanismos neurobiológicos que podem estar na origem da ansiedade e que servem de base para o conhecimento dos fármacos utilizados na terapêutica actual ansiedade.

No segundo capítulo será apresentado o tratamento, de forma exaustiva, nas diferentes perturbações da ansiedade, realçando os aspectos mais importantes, como a eficácia e a tolerabilidade de cada uma das classes de fármacos mais usadas a nível clínico. Ainda neste capítulo será efectuada uma breve descrição da psicoterapia, que constitui em conjunto com o tratamento farmacológico a chave fundamental para o sucesso do tratamento da ansiedade.

Nesta dissertação será também mencionado o tratamento em grupos específicos da população, como as grávidas e os idosos, que apresentam características especiais,

nomeadamente ao nível do metabolismo, que difere em relação à restante população, o que leva à necessidade de uma maior selectividade dos fármacos.

Igualmente, será feita uma breve descrição dos tratamentos inovadores que podem ser cruciais para a ansiedade, dado que, estes são formulados com base no conhecimento dos mecanismos da ansiedade, com o objectivo de proporcionar fármacos ainda mais eficazes, selectivos e com uma tolerabilidade superior aos fármacos tradicionalmente usados.

No último capítulo será apresentada uma breve conclusão onde são realçados os fármacos de maior importância no tratamento da ansiedade, tanto na população em geral como na gravidez e nos idosos, destacando as principais características dos fármacos ao nível dos efeitos colaterais e da eficácia terapêutica.

Lista de abreviaturas

- **AMAP** – *α*-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propiônico
- **AP**- Ataques de pânico
- **AT**- Antidepressivos tricíclicos
- **BZD** - Benzodiazepinas
- **CACD**- Córtex anterior cíngulo dorsal
- **CACR**- Córtex anterior cíngulo rostral
- **CFM**- Córtex pré-frontal mediano
- **FDA**- *Food Drug Administration*
- **FS**- Fobia social
- **GABA**- Ácido Aminobutírico
- **HACT**- Hormona adrenocorticotropina
- **HCT**- Hormona corticotropina
- **HD**- Hipocampo dorsal
- **HPS**- Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal
- **5-HT**- Serotonina
- **ISRS**- Inibidores selectivos da recaptção da serotonina
- **ISRSN**- Inibidores selectivos da recaptção da serotonina e noradrenalina
- **LCE**- Labirinto cruz elevado
- **NCA**- Núcleo central da amígdala
- **NRM**- Núcleo rafe mediano
- **NRD**- Núcleo rafe dorsal
- **NMDA**- Receptores N-metil-D-aspartato
- **NHP**- Núcleo hipotalâmico paraventricular
- **PA**- Perturbações da ansiedade
- **PCC**- Psicoterapia cognitivo-comportamental
- **PSPT**- Perturbação *stress* pós-traumático
- **PP** - Perturbação do pânico
- **PAG**- Perturbação da ansiedade generalizada
- **RMR**- Ressonância magnética de elevada resolução
- **RMF**- Ressonância magnética funcional
- **SNC** – Sistema nervoso central

- **TEP** – Tomografia de emissão de positrões
- **TEFS**- Tomografia de emissão de fóton simples

I. NEUROBIOLOGIA DA ANSIEDADE

A perturbação da ansiedade constitui uma das doenças mentais mais prevalentes e a qual impõe uma elevada carga social tanto para o indivíduo como para a sociedade (Sobocki e Wittchen, 2005). A ansiedade revela-se como um mecanismo fisiológico do nosso organismo face a situações do dia-a-dia que estão na origem do *stress*. Quando este mecanismo passa a ser persistente e inadequado, a ansiedade torna-se patológica (Belzung e Griebel, 2001). Esta doença é caracterizada por um excesso de preocupação, medo e tensão que levam a uma incapacidade do indivíduo na realização das suas tarefas diárias (Hettema et al., 2001). Segundo o DSM-IV, a perturbação da ansiedade identifica-se como o excesso de ansiedade e preocupação por um período superior a 6 meses (American Psychiatric Association, 1994).

A prevalência a um ano e a prevalência de vida das perturbações da ansiedade (PA) apresentam um rácio cerca de 18% e 29%, respectivamente (Kessler, 2010).

1.1 Perturbações da ansiedade

A classificação das PA pode ser efectuada através de dois sistemas de classificação: o DSM-IV e o IC-10 (American Psychiatric Association, 1994; Maier et al.; 2000). Apesar das diferenças entre estes dois sistemas, a classificação das PA neste trabalho segue os critérios definidos pelo DSM-IV, dado que, este é o mais citado pelos artigos pesquisados e o mais relevante para os profissionais de saúde. Segundo o DSM-IV, as PA classificam-se em perturbação *stress* pós-traumático (PSPT), perturbação de pânico com ou sem agorafobia (PP), fobia social (FS), perturbação da ansiedade generalizada (PAG) e perturbação obsessivo-compulsiva (POC). Apenas a POC não será mencionada neste trabalho devido à sua complexidade em termos de diagnóstico e dado que existe diversas controvérsias quanto à sua classificação como uma perturbação da ansiedade (American Psychiatric Association, 1994).

Perturbação *stress* pós-traumático - A prevalência de vida da PSPT é cerca de 8% (Kessler et al.; 1995). Geralmente, desenvolve-se em indivíduos que estiveram expostos a acontecimentos traumáticos, como uma ameaça de morte ou a ocorrência de lesões graves; em consequência é desenvolvido um medo excessivo, que vai impedir o indivíduo de manter a sua vida normal, na tentativa de evitar uma situação idêntica. Os eventos traumáticos mais comuns estão relacionados com desastres naturais, incêndios e acidentes rodoviários que põem em causa a integridade física e psíquica do indivíduo [American Psychiatric Association, 1994, Yehuda, 2002).

A reacção a este tipo de acontecimento depende não só dos factores situacionais, como também das características individuais de cada pessoa. As reacções podem ser agrupadas em três domínios (Yehuda e LeDoux, 2007; Sherin e Nemeroff, 2011):

1)Relembrar a experiência do trauma através de pesadelos, pensamentos perturbadores e *flashbacks*. Daqui, o mais importante é o *flashback*, dado que, o paciente sente e actua como se estivesse a viver o trauma. Para o diagnóstico, pelo menos um destes aspectos deve estar presente.

2) Evitar, onde o paciente tenta-se afastar, de uma forma persistente, de todas as situações e pensamentos relacionados com o acontecimento traumático. Existe uma capacidade diminuta do paciente em obter satisfação nas actividades que realiza; em relembrar os momentos do trauma, o sentimento de indiferença em relação aos outros, e a percepção de um futuro breve. Neste parâmetro pelo menos três ou mais destes sintomas devem estar presentes.

3) Hipervigilância- esta alteração leva ao aparecimento de sintomas como perturbações do sono, irritabilidade, raiva e dificuldade na concentração. Dois ou mais destes parâmetros têm de estar presentes.

Na PSPT, este tipo de reacções podem afectar o indivíduo por um período superior a 1 mês [Yehuda e LeDoux, 2007; Sherin e Nemeroff, 2011].

Perturbação de Pânico - Os ataques de pânico (AP) afectam cerca de 1% a 2% da população adulta. Estes constituem um período distinto de medo ou desconforto intenso, durante o qual quatro ou mais dos seguintes sintomas, como: palpitações, dificuldades respiratórias, desconforto ou dor no peito, náuseas, tonturas, suores, tremores, medo de perder o controlo e de morrer; se desenvolvem repentinamente atingindo o pico no período de dez minutos (American Psychiatric Association, 1994; Fleet e Beitman, 1997; Pollac et al.;1996; Clark,1994). Este tipo de perturbação pode surgir associado à agorafobia, que se define como a ansiedade ou o evitamento de locais ou situações dos quais a fuga pode ser difícil ou embaraçosa, e deste modo pode não obter ajuda no caso de ter um ataque de pânico (Clark,1994).

As PP surgem com frequência nos cuidados de saúde primários com uma prevalência que varia entre os 2% e os 13%. Apesar desta significativa prevalência, o diagnóstico e o tratamento adequado é quase inexistente, continuando o indivíduo a não ser tratado, ou, por outro lado, a ser tratado com medicação inapropriada para a sua doença, o que pressupõe mais custos para o sistema de saúde (Leon et al.; 1997).

Fobia Social - constitui uma perturbação caracterizada pelo medo excessivo e persistente face a situações sociais ou situações que imponham a exposição do indivíduo aos outros. Desta forma, o medo do indivíduo deve-se a uma possível avaliação negativa ou crítica dos outros em relação a si (Hazen e Stein, 1995). Este tipo de perturbação apresenta uma prevalência de vida, que de acordo com estudos internacionais, varia entre os 7,1% e os 16% (Stein et al.; 1994, Wacker et al.; 1992).

Perturbação da ansiedade generalizada - Segundo o DSM-IV, a PAG é caracterizada por um excesso de ansiedade e preocupação por um período não inferior a 6 meses, sobre diversas situações quotidianas. A presença de um medo incontrolável permite diferenciá-la do medo fisiológico. Para o seu diagnóstico, o utente pode apresentar três ou mais sintomas como a fadiga fácil, dificuldades na concentração, irritabilidade, tensão muscular e distúrbios do sono (American Psychiatric Association, 1994).

Estima-se que a prevalência de vida da PAG na população em geral varia entre os 3% a 6%, afectando duas vezes mais as mulheres que os homens (Wittchen et al.; 2002). Para além deste factor, a PAG está associada a uma elevada co-morbidade, em que 90% dos indivíduos são diagnosticados com outra perturbação de ansiedade e/ou depressão adicional (Beesdo, 2010). De acordo com este facto, os pacientes com PAG são muitas vezes diagnosticados erradamente com depressão, pois estas doenças partilham 4 de 6 *items* quanto ao seu diagnóstico descrito no DSM-IV (Roy-Byrne, 2010).

Relativamente ao diagnóstico de indivíduos com PAG, na maioria das vezes, estes não são tratados ou não são devidamente diagnosticados, apresentando uma percentagem de 28% a 35% que são correctamente diagnosticados; destes 45% recebem tratamento e menos de 10% recebem o tratamento adequado (Beesdo, 2010).

Segundo o estudo efectuado por Heiden et al. (2010) foram estabelecidas *guidelines* que permitem distinguir a PAG das outras PA (Heiden et al.; 2010). Contudo, Simon (2009), sugere o seguimento destas *guidelines* em conjunto com questionários apropriados para um melhor entendimento do diagnóstico (Simon, 2009). Estas permitem distinguir a PAG de cada uma das PA, de outras doenças psiquiátricas e identificar se o medo existente é patológico ou um mecanismo fisiológico (Weisberg, 2009). A maior dificuldade de diagnóstico será diferenciar a PAG da POC, isto porque, os doentes com PAG também podem apresentar comportamentos obsessivos; no

entanto, diferem desta porque se focam em relações situacionais (trabalho, doenças, relações pessoais), em vez de objectos (Culpepper, 2002).

Os indivíduos com PAG são os que mais utilizam os cuidados de saúde primários (centros de saúde). Num estudo conduzido pela *World Health Organization*, utilizando os critérios de diagnóstico do ICD-10, verificou-se que numa amostra de 25916 pessoas recrutadas dos centros de saúde em 14 países a prevalência de PAG foi de 7,9% (Goldberg e Lecrubier 1995). Em consonância com estes dados, Sicras. et al. (2009) demonstraram que o uso constante dos cuidados de saúde primários por doentes diagnosticados com PAG origina um custo anual de 970,59€ em comparação com 547,69€ de um grupo de referência (Sicras et al.; 2009). Revicki, et al. (2008) também estimaram que o custo anual por paciente com PAG foi de 1804€, muito superior comparativamente a outro tipo de perturbação da ansiedade (Revicki, 2008).

1.2 Patofisiologia da ansiedade

A ansiedade caracteriza-se por um grupo heterogéneo de perturbações em que estão envolvidos vários mecanismos, neuroquímicos e neuroanatômicos, que permitem um esclarecimento mais objectivo sobre o desenvolvimento das PA. O entendimento destes mecanismos permite a investigação de novos agentes farmacológicos para um tratamento mais selectivo e conseqüentemente mais eficaz (Clément et al.; 2002).

Seguidamente será feita uma explicação de alguns sistemas neuroquímicos considerados os mais relevantes, como: o sistema serotoninérgico, o glutamato, o sistema ácido aminobutírico (GABA) e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPS). O circuito a nível cerebral também merece referência, dado que, as estruturas do cérebro que são afectadas diferem nas PA.

i.ii.i Sistema Serotoninérgico

A serotonina (5-HT) participa em inúmeros processos fisiológicos e patológicos. A sua neurotransmissão está envolvida na regulação do sono, do humor, na vigilância e funções cognitivas como a aprendizagem e memória. Para além da regulação destes processos, esta tem demonstrado um papel importante na modulação da ansiedade (Arango et al.; 2001).

Os receptores da 5-HT encontram-se disseminados no núcleo rafe. Dependendo da sua localização no núcleo rafe as ramificações dos receptores atingem estruturas cerebrais diferentes. A partir do NRD são inervadas estruturas como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo dorsal, enquanto que no NRM é o hipotálamo e o hipocampo dorsal e ventral. Esta inervação leva a um paradoxo no efeito dos receptores da 5-HT (Kirby et al.; 2003).

Actualmente, pensa-se que existe cerca de 17 receptores diferentes da 5-HT. Os receptores estão localizados a nível pré-sináptico e pós-sináptico. Destes receptores os mais significativos para a ansiedade são os que estão localizados no cérebro. Os receptores 5-HT_{1a} localizam-se nas dendrites dos neurónios serotoninérgicos actuando como autoreceptores inibitórios, e também podem localizar-se a nível pós-sináptico nos neurónios serotoninérgicos no hipocampo, córtex-pré frontal e amígdala. Os receptores 5-HT_{1a} possuem um efeito inibitório, que é potenciado pelos receptores agonistas do receptor 5-HT_{1a} (Figura 1) (Niksic, et al.; 2010)

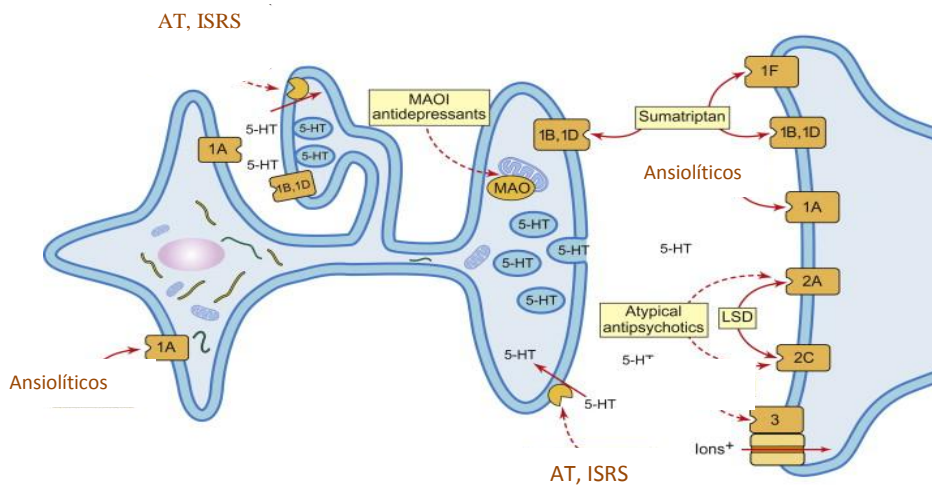


Figura 1- Localização dos receptores 5-HT.

Adaptado de: Niksic, T. et alii. (2010).

Um determinado estudo efectuado por Lucinéia et al. (2008), de forma a investigar qual a participação dos receptores 5-HT_{1a} localizados no HD que sofrem inervação a partir do NRM, usou o teste do LCE, na qual administrou-se um agonista e antagonista dos receptores 5-HT_{1a} através da injeção no HD, concluindo que os receptores 5-HT_{1a} no HD tinham um efeito ansiogénico induzido pelo aumento da actividade dos neurónios 5-HT no NRM (Lucinéia et al.; 2008).

Os receptores 5HT_{1b} estão localizados a nível dos terminais dos neurónios serotoninérgicos actuando como autorreceptores inibitórios. Estes receptores em conjunto com os receptores 5-HT_{1a} são importantes na diminuição da ansiedade (Santos et al.; 2008).

No que respeita aos receptores 5-HT_{2a} actuam pela estimulação da fosfolipase C, exercendo um efeito pós-sináptico excitatório. Este encontra-se sobretudo no córtex e hipocampo (Cussac et al.; 2002).

i.ii.ii Glutamato

Diversos estudos sugerem que a neurotransmissão glutaminérgica exerce um papel essencial na patogénese da ansiedade (Bergink et al.; 2004; Millan, 2002). Os receptores do glutamato estão envolvidos nos mecanismos relacionados com o circuito do medo e a resposta ao *stress*. (Millan, 2002).

O glutamato constitui o principal neurotransmissor excitatório no SNC. As acções exercidas pelo glutamato devem-se aos seus receptores ionotrópicos ligados por canais de iões, como os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), o α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propriónico (AMAP) e o cainato. Os receptores metabotrópicos acoplados à proteína G designam-se por: receptores grupo I (mGLUR₁ e mGLUR₅) que são pós-sinápticos e participam na activação da fosfolipase-C; receptores do grupo II (mGLUR₂ e mGLUR₃) ambos pré e pós-sinápticos; e receptores do grupo III (mGLU₄,mGLU₆,mGLU₇,mGLU₈). Os receptores dos grupos II e III participam na inibição da adenilciclase (Millan, 2002).

Os receptores metabotrópicos estão envolvidos na neurotransmissão glutaminérgica. Estes receptores estão distribuídos em várias regiões do cérebro como hipocampo, amígdala, córtex frontal, córtex pré-frontal mediano e ínsula, todas elas innervadas pelas células piramidais glutaminérgicas (Millan, 2002; Kataoka, 1997).

O glutamato pode ser encontrado nas vesículas sinápticas e é libertado de uma forma dependente do cálcio ou como precursor do GABA em sinapses inibitórias. Esta libertação do glutamato endógeno dependente do cálcio pode activar os seus receptores ionotrópicos. Ou seja, activa receptores como NMDA e cainato promovendo uma rápida despolarização da célula através da entrada de iões como Na⁺ e Ca²⁺. A despolarização da membrana plasmática remove o bloqueio exercido pelos iões Mg⁺ do interior do

canal do receptor NMDA, deste modo, o glutamato liga-se na subunidade NR₂ em associação com a glicina promovendo a entrada de Ca²⁺, contribuindo para a excitabilidade da célula (Figura 2) (Carobrez, 2003).

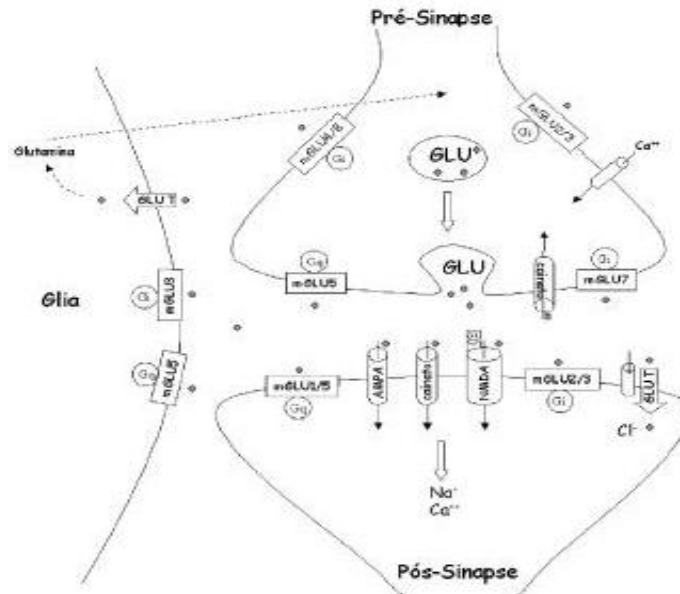


Figura 2 – Transmissão sináptica do glutamato e a sua acção sobre os receptores ionotrópicos e metabotrópicos.

Adaptado de: (Carobrez, 2003).

A activação dos receptores metabotrópicos como envolve a activação de mensageiros químicos ocorre de uma forma mais lenta, contudo os seus efeitos podem dar-se a dois níveis, inibindo a excitação através dos receptores II e III ou aumentando a excitabilidade através dos receptores I. Activando os receptores do grupo II e III com localização extra-sináptica induz-se a redução da libertação do glutamato (Levy, 1999; Barkus et al.; 2010)

Teixeira et al. (1999), utilizaram um modelo animal para demonstrar o efeito da ansiedade designado por LCE, com o objectivo de investigarem a actividade dos receptores do glutamato. O LCE demonstrou que antagonistas do receptor NMDA produziam um efeito ansiolítico. Por outro lado, agonistas das subunidades NR₁ e NR₂

do receptor NMDA produziam efeitos ansiogénicos quando injectados na substância cinzenta periqueductal (Teixeira et al.; 1999). Perante esta evidência, estudou-se o efeito de um antagonista competitivo do NMDA, o AP₅, que evidenciou efeitos ansiolíticos na amígdala e no hipocampo ventral (Lehmann, 2000). Contudo num outro estudo efectuado por Nascimento et al. (2007), o AP₅ não demonstrou ter efeitos significativos (Nascimento et al.; 2007). Além deste, Padovan et al. (2000), demonstraram que injeções do AP₅ no HD não possuem qualquer efeito, ao contrário das injeções administradas no hipocampo ventral, originando um efeito ansiolítico (Padovan et al.;2000).

Ballard, et al. (2005), revelam que agentes farmacológicos que bloqueiam a saída do glutamato para a amígdala basolateral exercem um efeito terapêutico sobre as PA (Ballard et al.; 2005).

i.ii.iii Sistema Ácido Aminobutírico

O GABA constitui um neurotransmissor inibitório do cérebro que resulta do metabolismo do glutamato, participando em processos fisiológicos e psicológicos. Existem 2 subtipos de receptores GABA: GABA-A e GABA-B. Os receptores do GABA-A apresentam 5 subunidades que determinam as propriedades deste receptor. As subunidades α_2 e γ_2 medeiam os efeitos ansiolíticos das benzodiazepinas. O GABA-B possui um papel importante na ansiedade, dado que, em determinados estudos efectuados em ratos verificou-se que uma delecção do GABA-B provoca ansiedade nos mesmos. O baclofeno constitui um agonista do receptor GABA-B com propriedades ansiolíticas (Froestl et al.; 2003).

Os agonistas do GABA-A são as BZD, o álcool e barbitúricos. As BZD formam um complexo com os receptores GABA-A. O papel destes receptores e das BZD tem sido bem documentada em estudos com animais, nos quais as BZD reduzem a ansiedade, através da potenciação do receptor GABA-A (Figura 3) (Mohler, 2012).

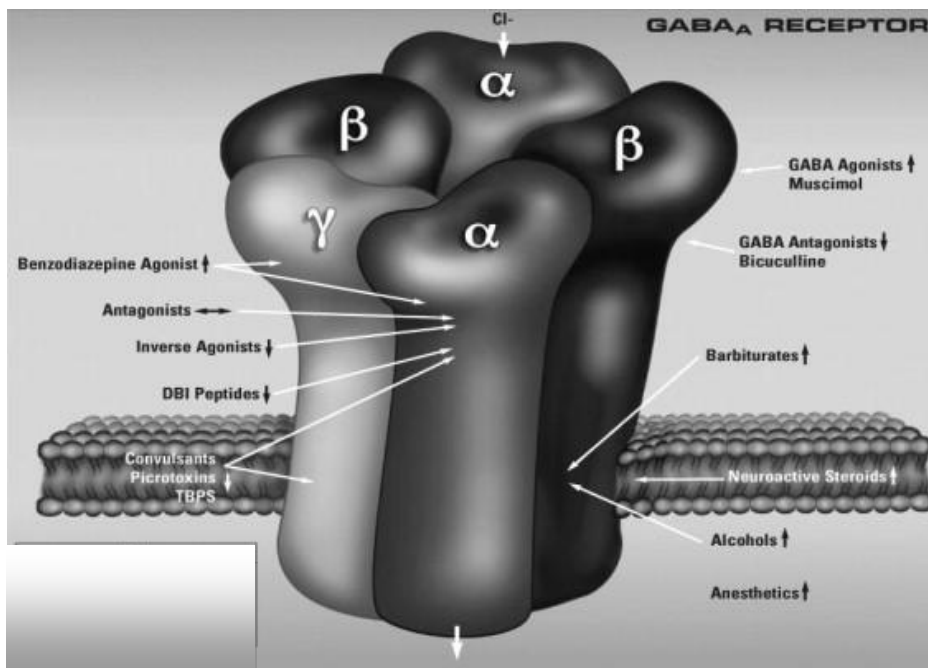


Figura 3 – Representação esquemática do receptor GABA-A.

Adaptado de: Mohler, H. (2012).

Mombereau, et al. (2004) detectaram a presença de concentrações reduzidas de GABA-A no plasma de pacientes com PSPT em comparação com pacientes que não possuíam PSPT; verificando-se igualmente uma concentração baixa de GABA-A no córtex, hipocampo e ínsula, dos pacientes com PP comparativamente ao grupo controle (Mombereau et al.; 2004).

Tansan, et al. (2011), usaram a técnica de hibridização e imunohistoquímica de forma investigar mudanças na expressão do GABA-A e suas subunidade (α_1 - α_5 , β_1 - β_3 , γ_1 - γ_2), do GABA-B e suas subunidades ($GABA_{R1}$ e $GABA_{R2}$), e enzimas, como GAD_{65} e GAD_{67} ; comparando estas estruturas em ratos com elevada ansiedade e em ratos com comportamento normal. Tanto as enzimas como o GABA encontravam-se em grandes quantidades na amígdala dos ratos com elevada ansiedade. Nos ratos com comportamento normal a expressão mRNA das subunidades β_1 , β_2 e γ_2 (GABA-A) estava aumentada na amígdala basolateral, enquanto, a transcrição das subunidades α_5 e

γ_1 (GABA-A) encontrava-se reduzida na amígdala central e mediana (Tansan et al.; 2011).

i.ii.iv Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (HPS) constitui o sistema neuroendócrino activado em resposta ao *stress*, tendo um papel importante tanto na expressão como na modulação da ansiedade (Grillon, 2002).

O HPS é constituído por componentes hipotalâmicos, pela hipófise anterior e por um órgão efector (glândulas adrenais). Este eixo consegue ajustar a resposta do organismo através de uma regulação neuroquímica em virtude do *stress*, resultando em mudanças de curto ou longo período que se reflectem ao nível da pressão arterial, batimentos cardíacos, regulação do sistema imunitário, entre outros. A flexibilidade deste sistema no que respeita à readaptação ao *stress*, faz com que novas terapias farmacológicas estejam em vista num futuro próximo (Strohle e Holsboer, 2003).

Após a exposição ao *stress* os neurónios situados no núcleo hipotalâmico paraventricular (NHP) secretam a hormona corticotropina (HCT) a partir dos nervos terminais situados na glândula hipófise, que por sua vez, estimula a produção e libertação da hormona adrenocorticotropina (HACT). Consequentemente, a HACT vai promover a libertação de glucocorticóides (cortisol) a partir do córtex suprarrenal, responsáveis pela modulação do metabolismo, a nível cerebral e imunitário. Este mecanismo leva a alterações psicológicas e comportamentais face ao *stress* (Yehuda, 1993).

Ao mesmo tempo, o hipocampo e o córtex pré-frontal inibem a libertação da corticotropina no NHP, enquanto a amígdala estimula a sua libertação. Os

glucocorticóides vão exercer um *feedback* negativo sobre o eixo HPS, segundo a regulação do hipocampo e dos neurónios no NHP (Figura 4) (Sherin e Nemeroff, 2011).

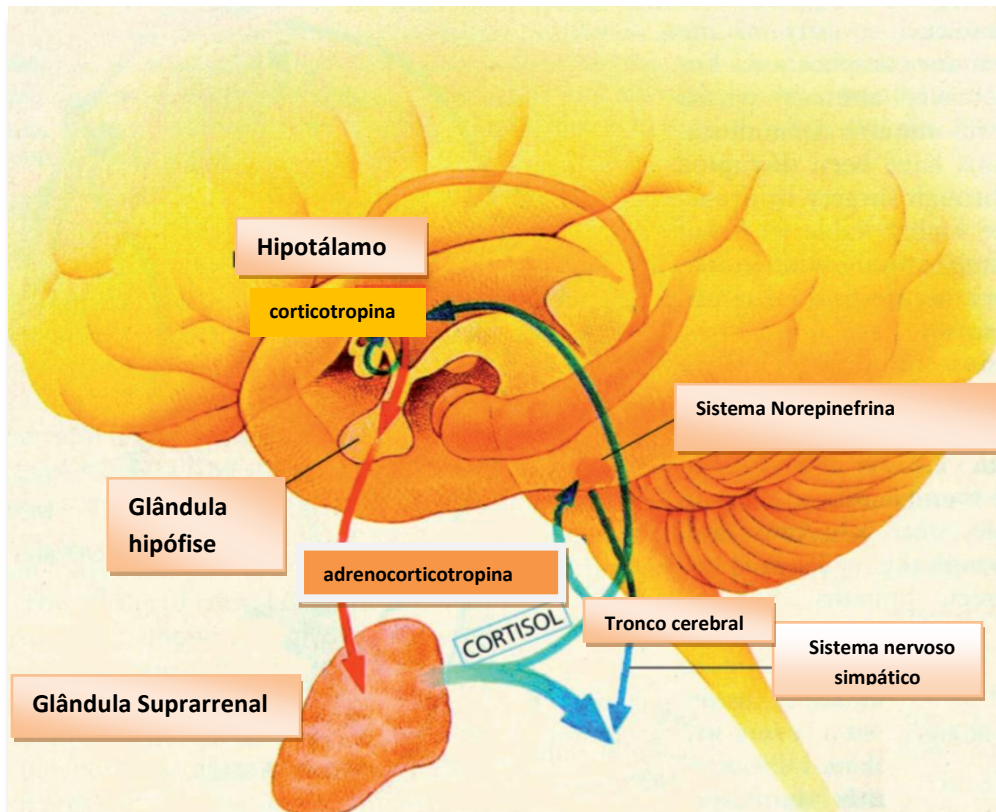


Figura 4 – Funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal
Adaptado de : Sherin e Nemeroff (2011)

A activação ou desactivação do eixo HPS tem-se demonstrado irregular em pacientes com PA. Pacientes com POC apresentam uma concentração elevada dos níveis de cortisol no sangue, ao contrário dos pacientes com PP que não apresentaram nenhum aumento significativo do cortisol. Perante isto, a maioria dos estudos refere que o eixo HPS é pouco afectado pela PP. No caso de pacientes com PSPT, estes também demonstraram não terem níveis elevados de cortisol, tanto na urina como no sangue, resultados que podem ser indicativos de um *feedback* positivo da HACT e diminuição da expressão dos receptores da HCT no hipotálamo (Elzinga, 2008).

Nos doentes com PSPT há uma atenuação da resposta da HACT, que implica uma diminuição da expressão dos receptores da HCT na hipófise. Além disto, uma redução do volume do hipocampo que inibe o eixo HPS é a principal característica da PSPT. Em consequência, baixos níveis de cortisol na PSPT constituem um factor de risco na resposta ao *stress* e no possível desenvolvimento desta perturbação no futuro. Esta evidência é suportada pelo facto de uma administração exógena de hidrocortisona, após a exposição ao trauma prevenir a PSPT, com restabelecimento do ciclo rítmico do cortisol, sendo eficaz no tratamento da PSPT (Resnick, 1995).

i.ii.v Circuito cerebral

Nos últimos anos o desenvolvimento de técnicas de neuroimagem como: ressonância magnética de elevada resolução (RMR), ressonância magnética funcional (RMF), tomografia de emissão de positrões (TEP) e tomografia de emissão fotão simples (TEFS), têm promovido a identificação estrutural e funcional nas diversas doenças psiquiátricas e nas PA. No que respeita às PA, estas técnicas contribuem para um melhor conhecimento da neurobiologia da ansiedade, do seu diagnóstico e tratamento (Liberzon e Sripada, 2008).

A pesquisa ao nível do circuito cerebral inclui estruturas que estão relacionadas com o medo, componente base das PA. Como tal, a amígdala, o hipocampo, o hipotálamo, substância cinzenta periqueductal, tálamo, córtex insular e regiões pré-frontais fazem parte do processamento do medo sendo responsáveis pela sua modulação, potenciação ou extinção (Gurvits et al.;1996).

Relativamente às PSPT o circuito cerebral envolve a amígdala, o córtex pré-frontal mediano (CFM) e o hipocampo. Neste tipo de perturbação, os resultados das pesquisas efectuadas demonstraram uma hiperactivação da amígdala em contraste com uma hipoactivação do CFM, do córtex anterior cingulo e do hipocampo. A hiperactividade da amígdala leva a uma resposta exagerada ao medo, que se torna

persistente; enquanto que, a hipoactividade do CFM leva a uma reduzida capacidade para regular o medo e a sua extinção (Seedat et al.; 2004).

Na análise de RMR, o hipocampo encontra-se com um volume reduzido na PSPT, em indivíduos vítimas do Vietname e de abusos sexuais. Esta redução de volume está relacionada com a severidade do trauma e com a deficiência na memória (Seedat et al.; 2004). Uma exposição prolongada ao *stress* promove uma produção excessiva de glucocorticóides, podendo danificar o hipocampo e, conseqüentemente, levar a uma redução das ramificações dendríticas e deficiência na neurogênese. Sendo o hipocampo, responsável por fornecer informação do contexto situacional esta alteração pode levar a uma incapacidade do indivíduo de se contextualizar no meio ambiente (Schneider et al.; 1999).

No que respeita à PP, observou-se um volume reduzido e uma hiperactividade da amígdala, em comparação com indivíduos saudáveis; e um aumento da activação do córtex anterior cíngulo rostral em indivíduos que foram submetidos a situações elevadas de ansiedade (Heuvel, 2005). A hiperactivação do córtex anterior cíngulo dorsal também foi referida por (Pillay, 2007). Relativamente ao hipocampo, este apresenta um volume reduzido na PP, enquanto que, o córtex insular apresenta uma actividade diminuída durante a ansiedade antecipatória (Rauch et al.; 2006; Semple et al.; 2000).

Quanto à PAG existem ainda poucos estudos, e controversos, no que respeita à utilização das técnicas de neuroimagem para verificar quais as estruturas cerebrais que se encontram alteradas; pois a amígdala tanto se encontra exacerbada na resposta ao *stress* (Monk, 2008), como não sofre alterações (Etkin e Wager, 2007).

Na FS, verificam-se mudanças no fluxo sanguíneo cerebral em regiões paralímbicas e sensoriais, registando-se um aumento do fluxo no córtex visual, na amígdala, no estriado; e um fluxo reduzido no hipocampo e no córtex orbitofrontal (Fredrikson et al.; 1993). Igualmente, observou-se uma diminuição da actividade no

córtex pré-frontal, orbitrofrontal, ventromedial; e um aumento da actividade da amígdala direita e do cerebelo (Fredrikson et al.; 1995).

Martin, et al. (2007), comparam as perturbações, PSPT e FS, verificando que a hiperactividade da amígdala e do córtex insular é mais frequente na FS que na PSPT, não havendo diferenças na hipoactividade destas estruturas; verificou-se uma hipoactividade nas estruturas como córtex anterior cíngulo rostral e dorsal, sendo mais frequente no PSPT (Martin, et al.; 2007).

Tabela 1 – Alterações nas estruturas cerebrais relativas às perturbações da ansiedade. Adaptado de: Etkin e Wager, (2007).

Estruturas cerebrais					
PA	Amígdala	Hipocampo	Córtex insular	CACD	CACR
PP	↓ ↑ ⚙	↓ ↑	—	—	↑ ⚙
PAG	↑ ↓	—	—	↑	↑
PSPT	↑	↑ ↓	↑ ↓	↑ ⚙	↓
FS	↑ ⚙	—	—	↑ ↓ ⚙	↑ ↓ ⚙

Legenda : CACD – córtex anterior cíngulo dorsal; CACR- córtex anterior cíngulo rostral;

- ↑ - Aumento da actividade relativamente a grupos de controlo
- ↓ - Diminuição da actividade relativamente a grupos de controlo
- ↑ ↓ - Resultados opostos (aumento e diminuição da actividade)
- - Pouca informação científica existente
- ⚙ - Baseado numa quantidade insuficiente de estudos

II. Tratamento da ansiedade

2.1 Tratamento farmacológico da ansiedade

A melhor estratégia para o tratamento da ansiedade consiste em otimizar a prevenção, diagnóstico e tratamento das PA. Para tal, é imperativo uma sinergia entre farmacoterapia e psicoterapia. A farmacoterapia tem evoluído ao longo dos anos, devido a um desenvolvimento de métodos rigorosos, ensaios clínicos e farmacológicos, que garantem a segurança e eficácia dos fármacos em estudo. O aparecimento de moléculas com mecanismos de acção mais selectivos, têm contribuído para um tratamento mais eficaz das PA (Martin et al.; 2007).

Em seguida, irei expor, de forma pormenorizada e sucinta, o actual tratamento para as PA.

ii.i.i Perturbação da ansiedade generalizada

As benzodiazepinas (BZD) constituem um grupo de fármacos usualmente prescritos para a PAG e outras PA, dado que exercem um efeito ansiolítico pela ligação específica aos receptores GABA-A, potenciando a inibição sináptica produzida pelo GABA ao nível do SNC. A eficácia das BZD está demonstrada em tratamentos de curta duração, apresentando um início de acção rápida, sendo o alprazolam aprovado pela *Food Drug Administration* (FDA) na terapêutica da PAG (LaLonde et al.; 2011).

As BZD possuem características particulares como a tolerância, havendo necessidade de usar doses crescentes para obter o efeito terapêutico. A sua interrupção abrupta pode levar a uma síndrome de privação, marcada por perda de apetite, irritabilidade, confusão e cefaleias, pelo que a suspensão do tratamento deve ser gradual após utilização prolongada. No que respeita aos efeitos adversos que podem surgir durante o seu uso terapêutico tais como: sonolência, amnésia, descoordenação motora;

entre outros. As BZD demonstram ineficácia em tratamentos prolongados e na comorbilidade associada à depressão (Nicolini et al.; 2009).

Na generalidade, o tratamento com BZD durante um período máximo de sete dias é recomendado para situações agudas da PAG em conjunto com a psicoterapia, embora haja situações específicas (ansiedade crónica), onde há necessidade de prolongar o tratamento. Dada esta diversidade de opiniões, períodos de tratamento e contra-indicações das BZD, existem diversas *guidelines* que não as recomendam como primeira linha de tratamento (Rynn e Brawman-Mintzer, 2004).

Os antidepressivos, em principal a buspirona, constituem um tratamento alternativo para a ansiedade.

A buspirona é um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}, diminuindo a ansiedade. A inexistência dos efeitos adversos típicos das BZD e a ausência do síndrome de privação aquando da toma de buspirona, são vantagens em relação às BZD. Uma outra vantagem, é a falta do efeito sedativo da buspirona, pois não interfere com o quotidiano do paciente. Contudo, ao contrário das BZD, não tem uma acção rápida, sendo necessário 2 a 4 semanas de toma para produzir um efeito terapêutico semelhante. Relativamente ao uso em simultâneo de álcool, a buspirona é mais segura, não sendo potenciada pelo mesmo (Tyrrer e Baldwin, 2006).

O uso de antidepressivos tricíclicos (AT) como a imipramina demonstrou ser eficaz. Estes inibem a recaptção não só da serotonina e da noradrenalina, como também de outros neurotransmissores. Como a inibição não é selectiva, existe um maior risco de efeitos adversos e uma baixa tolerabilidade, quando em comparação com outros antidepressivos (inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores selectivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN)) (Tyrrer e Baldwin, 2006; Stewart, 2010).

São inúmeras as *guidelines* que aconselham ISRS E ISRSN como tratamento de primeira linha. Os ISRS como o nome indica inibem a recaptção de serotonina ao nível da membrana pré-sináptica através da bomba 5-HT aumentando a concentração deste neurotransmissor a nível sináptico. Os ISRS avaliados para a terapêutica são: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. No entanto, apenas o escitalopram, paroxetina, sertralina e fluoxetina demonstram a tolerabilidade e eficácia necessárias para tratamento de curto a longo prazo, dos quais o escitalopram e paroxetina foram aprovados pela FDA para o tratamento da PAG (Baldwin et al.; 2011; Ravindran e Stein, 2010]. As doses estudadas do escitalopram variam de 10mg a 20mg por dia e da paroxetina de 20mg até 50 mg por dia, mas o tratamento deve ser iniciado com doses baixas (Stewart, 2010).

A venlafaxina e duloxetina são ISRSN, sendo a venlafaxina o primeiro a receber aprovação pela FDA, as doses podem começar desde 37,5mg até um máximo de 225mg, enquanto que a duloxetina inicialmente é de 60mg até 120mg (Stewart, 2010). A descontinuação precoce, está associada a um elevado risco de recaída bem como a paragem abrupta da toma habitual por parte do utente. Como tal, existem *guidelines* que determinam como duração mínima do tratamento o período de um ano, com descontinuação gradual do respectivo fármaco (Ravindran e Stein, 2010).

Outros fármacos como a gabapentina e pregabalina têm demonstrado eficácia na terapêutica da PAG, dado que, são estruturalmente análogos ao GABA e exercem o seu efeito terapêutico através do aumento da actividade do ácido glutâmico descarboxilase aumentando a concentração do GABA a nível neural, e inibindo a libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e a noradrenalina. A pregabalina tem eficácia, não só no tratamento a curto prazo, como na prevenção dos sintomas de privação; é útil na terapêutica com idosos, pois os seus efeitos adversos são bem tolerados; as doses podem variar de 150mg até 600mg por dia (Baldwin e Ajel, 2007).

É aconselhada a terapêutica com antipsicóticos atípicos como a olanzapina e risperidona nos casos em que não houve resposta terapêutica aos fármacos anteriormente referidos (Falcon, 2000).

ii.i.ii Ataques de pânico

Vários são os fármacos que demonstram eficácia nos AP. O primeiro fármaco a ser utilizado neste tipo de perturbação foi a imipramina, seguindo-se a cloropramina ambos AT (Allgulander, 2003). Estes fármacos diminuem a frequência dos AP e a severidade da ansiedade. Apesar da sua eficácia ser maior comparativamente a alguns dos antidepressivos mais recentes, os efeitos adversos inerentes limitam a sua prescrição. A possibilidade de ocorrência de efeitos anticolinérgicos e antiadrenérgicos num tratamento inicial leva a que estes fármacos não sejam considerados para o tratamento de primeira linha (Stein et al.; 2010).

Os inibidores da monoamina oxidase apesar de serem eficazes nos AP não são regularmente prescritos. Estes exercem o seu efeito antidepressivo pela diminuição da libertação de serotonina e noradrenalina, aumentando a concentração destes no SNC. Contudo, devido aos seus efeitos adversos, a sua prescrição é limitada. Outro factor limitante é o risco de haver uma crise hipertensiva quando a alimentação é rica em tiramina, para além de apresentar inúmeras interações com outros fármacos (Burrows e Norman, 1999).

A moclobemida que constitui um inibidor reversível da monoamina oxidase possui eficácia nos AP, mas esta eficácia não é consistente, deste modo é considerado um fármaco de terceira linha. Apenas a sua prescrição é feita quando não há resposta terapêutica com os outros fármacos indicados para os AP (Bandelow et al.; 2008).

No que respeita às BZD, o alprazolam constitui um fármaco de acção curta, sendo o mais estudado para os AP. A sua eficácia tem sido demonstrada em tratamentos

de curta e longa duração, quando comparado com os AT. O alprazolam demonstrou reduzir a frequência dos AP em uma semana após a sua toma. O alprazolam, o clonazepam, o diazepam e lorazepam foram aprovados para o tratamento do AP pela FDA (Stein, 2010).

Os ISRS como escitalopram, citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina são considerados para tratamento de primeira linha para os AP, não havendo grandes diferenças na sua eficácia (Wade et al.; 1997; Sheehan et al.; 2005; Pollack et al.; 1998) Na generalidade, os ISRS diminuem a frequência dos AP e a sua severidade. Apesar disso, estes diferenciam-se quanto aos efeitos adversos, tempo de semi-vida e interacção com outros fármacos (Dannon et al.; 2007). As *guidelines* existentes recomendam esta medicação por um período não inferior a 1 ano de forma a evitar uma recaída e otimizar o tratamento (Hoffman e Mathew, 2008).

No caso do paciente não obter resposta farmacológica com os ISRS, a opção terapêutica são os IRSN como a venlafaxina; os AT e as BZD estão igualmente recomendados (Mitte, 2005).

A eficácia dos AT, dos ISRS e das BZD foram comparados em 53 estudos num total de 7725 pacientes. Estes três grupos apresentaram uma melhoria da ansiedade no que respeita aos sintomas e à frequência dos AP (Balkom et al.;1997).

Para além destes fármacos, existem outras classes de fármacos que estão a ser alvo de investigação para o tratamento dos AP. Os anticonvulsivantes como o valproato podem vir a ser eficazes em alguns pacientes, essencialmente nos casos de tratamento refractário dos AP. Apesar desta evidência, a sua prescrição não é efectuada com esta finalidade devido à pouca informação científica e validada ainda existente (Pande et al.; 2000).

Outros sistemas moleculares têm sido estudados com base na importância da patologia dos AP e como possível alvo terapêutico, dos quais é de realçar os receptores da adenosina (Lopes, 2011).

ii.i.iii Perturbação *Stress* Pós-Traumático

A elevada co-morbilidade da PSPT leva a que haja uma maior pesquisa relativamente à eficácia dos psicofármacos para tratamento da PSPT. Os AT, os inibidores da monoamina oxidase e os ISRS constituem a classe de fármacos mais pesquisada para este tipo de perturbação (Ronald et al.; 2002).

Recentemente tem havido uma maior pesquisa no que respeita a antipsicóticos atípicos, já que estes demonstraram ser eficazes em casos de tratamento refractário. Doses baixas de risperidona associada a um antidepressivo têm sido eficazes nos pesadelos e *flashbacks* característicos da PSPT (Foa et al.; 1999).

No que respeita aos AT e aos inibidores da monoamina oxidase embora a sua eficácia esteja comprovada, são pouco prescritos devido aos seus efeitos secundários e à sua baixa tolerabilidade, já referida anteriormente (Stein et al, 2009).

Os antidepressivos como ISRS nomeadamente a paroxetina e a sertralina são aprovados pela FDA para PSPT. Várias *guidelines* sugerem o uso de um ISRS e/ ou ISRSN como tratamento de primeira linha. Para este tipo de fármacos o seu efeito terapêutico começa a surgir após 8 a 12 semanas de toma consecutiva, mantendo-se a terapêutica por um período não inferior a 1 ano (Stein et al.; 2003).

Outro tipo de fármacos como a lamotrigina e topiramato demonstraram ser eficazes tanto em monoterapia como em associação com outros fármacos (Lindley et

al.; 2007). A olanzapina e risperidona também revelam eficácia na PSPT (Brunet, 2008).

A prevenção da PSPT através da administração precoce de determinados fármacos como um *b*-bloqueador (propranolol) está em estudo. De acordo com o eixo HPS, a administração de hidrocortisona IV no hospital pode ser útil na profilaxia do PSPT. Contudo, a informação científica acerca deste tipo de terapêutica ainda é insuficiente (Muravieva e Alberini, 2010).

ii.i.iv Fobia Social

Quanto à FS os inibidores da monoamina oxidase demonstraram uma eficácia elevada na terapêutica. A fenilzina sendo um inibidor irreversível da monoamina oxidase demonstrou ser mais eficaz que o placebo. Contudo, devido ao risco da crise hipertensiva, já referida anteriormente, a sua prescrição é limitada. Como opção terapêutica mais razoável tem-se a moclobemida, sem restrição alimentar, com melhor tolerabilidade e menos efeitos adversos (Versiani, 1996).

O clonazepam (BZD) constitui um fármaco promissor no tratamento a curto e a longo prazo em pacientes com FS, mas não é considerado um tratamento de primeira linha (Davidson et al.; 1993).

Antidepressivos como ISRS também têm eficácia na FS, apresentando efeitos adversos toleráveis. Tanto a paroxetina como a sertralina foram aprovados pela FDA para a FS (Noyes et al.; 1997).

A venlafaxina é o ISRSN mais bem estudado para a FS com elevada eficácia. Esta opção terapêutica é considerada uma alternativa razoável aos ISRS, aprovada pela

FDA. O tratamento tal como nas PA, deve ser instituído durante pelo menos 1 ano (Stein et al.; 2010).

Outros fármacos têm-se revelado eficazes em comparação com o placebo como a gabapentina e pregabalina. Os antipsicóticos atípicos também têm sido investigados para esta perturbação da ansiedade. Contudo e tendo em conta a relação risco-benefício, não são considerados como opção terapêutica de primeira linha, mas estão indicados para tratamentos refractários (Ganasen e Stein, 2010).

Mais de 50% de pacientes com FS não respondem ao tratamento inicial. Neste aspecto o diagnóstico, a dose e a duração devem ser novamente analisados (Amering e tal.; 1996).

2.2 Psicoterapia

A recomendação da psicoterapia cognitivo-comportamental (PCC) é considerada como fundamental tanto em monoterapia, como em associação com o tratamento farmacológico. A sua eficácia e eficiência têm vindo a ser demonstrada nos últimos anos (Norton e Price, 2007).

O tratamento psicoterapêutico cognitivo-comportamental envolve um conjunto de técnicas comportamentais e cognitivas baseadas em princípios científicos. As intervenções comportamentais têm como objectivo diminuir os comportamentos consequentes das PA, ajustando-os em relação à realidade, através de uma nova aprendizagem (Stewart e Chambless, 2009).

As intervenções a nível cognitivo têm como principal objectivo modificar as crenças e os pensamentos desproporcionais em relação à realidade. A psicoterapia

envolve vários componentes essenciais que contribuem para o sucesso deste tipo de tratamento, tais como: a psico-educação, que envolve a natureza do medo e da ansiedade; a monitorização dos sintomas; a reestruturação cognitiva e a exposição ao estímulo responsável pelo medo e ansiedade; de forma a prevenir a recaída do paciente (Arch e Craske, 2009).

Dependendo do tipo de ansiedade as técnicas adoptadas diferem entre as PA. A eficácia da PCC em adultos nas diversas PA tem sido objecto de estudo (Butler, 2006).

De forma a estudar a eficácia deste tipo de terapia nas PA, esta é quantificada através do “tamanho do efeito”. Este termo utilizado indica-nos a magnitude do efeito observado como medida *standard* de quantificação. Este efeito está categorizado em “controlado” e “descontrolado”. O efeito “controlado” expressa a magnitude de um tratamento específico em comparação com tratamentos alternativos ou em condições de controlo. Um efeito “descontrolado”, por sua vez, expressa a magnitude do progresso dentro de um grupo, antes e depois do tratamento (Deacon e Abramowitz, 2004).

De acordo com Hofmann (2010), após efectuarem um estudo recorrendo à meta-análise, concluem que a PCC é altamente efectiva. No entanto, este estudo apresentou várias limitações, nomeadamente na quantificação da eficácia da psicoterapia. Os resultados indicam que dentro das PA, as situações de *stress* agudo e a POC são as que mais beneficiam com esta terapia, dada a eficácia ser maior em relação às outras PA. No caso da PAG e da FS a eficácia é considerada mediana (Hofmann, 2010).

Davis (2006), demonstrou que alguns fármacos, como a D-cicloserina, conseguiam melhorar a eficácia da PCC em doentes com PA, pela modificação do circuito da extinção do medo, isto porque a PCC tem como principal meta diminuir o medo e o excesso de preocupação destes pacientes (Davis, 2006).

2.3 Ansiedade na gravidez

A gravidez constitui um período de mudança a todos os níveis, particularmente a nível emocional onde há um aumento do *stress* e da ansiedade, que é exacerbada pelo aumento dos níveis hormonais. Apesar do estado de ansiedade estar agravado na gravidez, podem existir prévias PA, em especial a PP, que pioram com a gravidez, podendo originar novas PA (McGrath, et al.; 1999).

Apesar de o nascimento de uma criança despoletar algumas situações de pânico, Villeponteaux et al. (1992), efectuaram um estudo retrospectivo relativo à PP antes da gravidez, que revelou resultados diferentes. Neste estudo, participaram 49 mulheres das quais 20% das mulheres demonstraram uma melhoria significativa nos sintomas durante a gravidez, 54% sente-se igual, 20% sentiu-se pior, e 2% revelou uma variedade de cada uma destas situações em relação à melhoria dos sintomas (Villeponteaux, et al.; 1992). Cohen et al. (1996), mediante um estudo específico sugeriram que o período pós-parto pode levar a uma situação de vulnerabilidade e exacerbar os sintomas da ansiedade (Cohen et al.; 1996).

Perante a existência de PA durante a gravidez torna-se essencial analisar a dualidade dos efeitos que podem pôr em causa o desenvolvimento cognitivo e físico do feto. A decisão de iniciar uma terapêutica durante a gravidez deve ter em conta todos os riscos inerentes à mesma. Contudo existem PA que afectam mais o feto que o próprio tratamento, sendo responsáveis pela alteração hemodinâmica do feto, nascimento prematuro e com baixo peso (Cohen e Rosenbaum 1998).

Os sintomas da ansiedade estão associados a um aumento de 3 vezes mais casos de pré-eclampsia, e a PP pode causar a ruptura da placenta e diminuição da nutrição (Cohen e Rosenbaum 1998).

No caso de ser instituída uma terapêutica farmacológica esta deve ter em conta a farmacocinética do fármaco administrado, dado que se encontra alterada. Existem alguns factores que podem aumentar a absorção oral de medicamentos durante a gravidez, tal como a motilidade gástrica e intestinal na qual a absorção está aumentada a nível da mucosa intestinal. Tanto o volume do plasma como o fluido extracelular aumentam drasticamente. O aumento da gordura corporal aumenta o volume de distribuição de medicamentos psicotrópicos que são compostos altamente lipofílicos. Para além disso, as enzimas hepáticas e extra hepáticas, como o citocromo P₄₅₀ aumentam durante a gestação. A eliminação dos fármacos está limitada devido ao aumento do fluxo renal e filtração glomerular (Rementeria e Bhatt, 1987).

A medicação usada nas PA atravessa a placenta e pode pôr em causa o desenvolvimento do feto, sendo fundamental encontrar o equilíbrio entre efeitos tóxicos da medicação sobre o feto em comparação com os possíveis efeitos no caso de não ser instituído um tratamento farmacológico (Cohen e Rosenbaum 1998).

Nulman et al. (2000), efectuaram um estudo durante a gestação, em que 1241 grávidas foram medicadas com fluoxetina, 364 com citalopram, 309 com paroxetina, 225 com sertralina, e 80 com fluvoxamina, contudo. Este revelou não haver evidências do desenvolvimento da malformação congénita com a administração dos ISRS mencionados (Nulman et al.; 2000). Wittchen et al. (2001), efectuaram um estudo em 2000 mulheres administradas com fluoxetina e demonstraram que não há risco significativo de desenvolvimento de malformações, o mesmo ocorreu com a administração do citalopram, da venlafaxina e da mirtazapina (Wittchen et al.; 2001).

No que respeita às BZD o risco associado à sua administração ainda não está completamente esclarecido. Altshuler et al. (1996), observaram um aumento de deformações no palato e no lábio superior mas numa reduzida percentagem (menos de 1% em comparação com 0,06% da população em geral) (Altshuler et al.; 1996).

Cohen et al. (2000) expuseram 64 fetos à fluoxetina não havendo diferenças significativas durante o 1º e 3º trimestre. Quanto à exposição dos AT durante o 3º trimestre da gravidez pode ser mais complexo, dado que, são descritos sintomas como irritabilidade, nervosismo, dificuldades na alimentação e em dormir, alterações cognitivas, efeitos anticolinérgicos, como obstrução e retenção urinária. A síndrome “floppy baby” é caracterizada pela hipotonia muscular e está associado ao uso deste tipo de fármacos (Cohen et al.; 2000).

Os sintomas associados ao uso das BZD como irritabilidade, hipertonia, dificuldades em dormir, bradicardia e fadigabilidade podem manifestar-se durante vários meses após o nascimento da criança. Assim considera-se que a exposição às BZD é mais significativa em comparação com os ISRS (Cohen et al.; 2000).

Perante a complexidade envolvente numa gravidez recomenda-se que a prescrição deva ser feita segundo a opinião médica da ginecologista e do médico de família, tendo em conta as *guidelines* em vigor para a prescrição de medicamentos durante a gravidez nas PA. De acordo com estas *guidelines*, os ISRS são considerados como tratamento de primeira linha, pois apresentam uma eficácia e tolerabilidade razoável devendo ser administrados em doses baixas. A venlafaxina e mirtazapina constituem opções terapêuticas para grávidas que são intolerantes aos ISRS. O uso das BZD pela dependência psíquica adquirida e pelos sintomas associados não devem ser prescritos. A psicoterapia deverá ser instituída sempre que possível (Altshuler et al.; 1996; Cohen et al.; 2000).

2.4 A Ansiedade nos idosos

O quadro demográfico em 2050 será perturbador, dado que, 2 biliões de pessoas terão mais de 60 anos. Nesta faixa etária há uma deterioração na saúde em geral e uma diminuição da função cognitiva, para além do elevado risco de mortalidade. Perante este cenário, doenças do foro psicológico como a ansiedade e a depressão

tornam-se comuns. A ansiedade revela uma diferente prevalência de acordo com o sexo, sendo mais incidente nas mulheres, 11% das mulheres idosas em comparação com 2% dos homens (Samuelsson et al.;2005).

A PAG é a perturbação mais comum nesta fase da vida, dado que o medo e a preocupação são excessivos, sendo o “medo de cair” relatado por uma elevada percentagem de idosos, interferindo com a vida quotidiana destes (Zijlstra et al.; 2007).

O desenvolvimento da ansiedade está relacionada com alguns factores intrínsecos a esta faixa etária, como factores neurobiológicos em que estruturas cerebrais como a amígdala e áreas frontais têm a sua conectividade comprometida, podendo o medo se converter numa condição patológica (Aupperle e Paulus, 2010).

Factores sociais e psicológicos também contribuem para o desenvolvimento da ansiedade. Situações como a morte do cônjuge, doenças crónicas, limitações motoras, diminuição da função cognitiva e abandono por familiares, constituem factores de risco para a ansiedade. Contudo, existem determinadas situações que podem ser preventivas, como: o suporte social, a realização de actividades físicas e a estimulação cognitiva (Dobkin e Zhao, 2010).

A ansiedade crónica nos idosos torna-se nociva para a saúde mental destes, aumentando o processo de declínio da função cognitiva, que está relacionado com as mudanças no eixo HPS. Nesta faixa etária, o cérebro está vulnerável e com uma capacidade diminuta para a regulação do eixo HPS. Como tal, a ansiedade crónica vai desencadear uma hiperactividade do eixo HPS, tendo como consequências a perda de memória e a diminuição da função motora. Por sua vez, esta hiperactividade vai aumentar a produção de cortisol que vai afectar algumas estruturas cerebrais como o hipocampo e o córtex pré-frontal que estão envolvidos na cognição. Esta produção excessiva provoca uma dessensibilização dos receptores glucocorticóides do SNC, alterando a actividade glutaminérgica do receptor N-metil-D- apartato, e naturalmente,

leva a mudanças morfológicas e sinápticas destas estruturas. Contudo é possível reverter esta situação através da terapêutica farmacológica, dado que diminui a hiperactividade do eixo HPS, melhorando assim a cognição (Jain, et al.; 2007).

Relativamente ao tratamento e à psicoterapia ambos têm de ser adaptados para este tipo de população (Benitez et al.; 2008).

No que respeita à psicoterapia, em especial a PCC, esta constitui a chave fundamental para o sucesso do tratamento instituído. Quando a função cognitiva ainda permanece intacta, o objectivo da PCC é incentivar os idosos a adquirir novas capacidades e aplicá-las na sua vida diária. Este tipo de psicoterapia envolve fases de relaxamento, psico-educação, aquisição de competências para resolver problemas e exposição a situações ansiogénicas. Daqui, destaca-se o relaxamento que é o mais efectivo e o qual deverá ser mantido durante pelo menos um ano, para uma melhoria significativa. Existem algumas limitações da PCC nos idosos, portanto numa fase aguda da doença, a terapêutica farmacológica é a mais indicada. Para além disso, a falta de experiencia pelos profissionais competentes para com este tipo de população constitui uma barreira para a sua implementação. Perante estas dificuldades, esta terapia tem de incluir algumas adaptações, tais como: a repetição constante das tarefas a realizar, a reestruturação de técnicas focando mais nas mudanças de comportamento do que na função cognitiva, sessões com dispositivos audiovisuais também são apelativos, e a integração da religião, dado que os idosos têm uma visão mais espiritual da vida (Benitez et al.; 2008; Landi et al.; 2005).

As BZD ainda são usualmente prescritas para os idosos, contudo a relação risco-benefício é mais baixa nos idosos do que na população mais jovem. Esta medicação nos idosos está associada a perda cognitiva e a quedas. Este risco pode surgir em doses inferiores às terapêuticas. Desta forma, o tratamento a considerar deverá ser a curto prazo (Landi et al.; 2005).

Nelson et al. (2008), efectuaram um estudo em que se administrou escitalopram a 177 idosos, doses entre 10 a 20mg/dia *versus* placebo, durante 12 semanas. O escitalopram demonstrou ser eficaz (69% versus 51% (placebo)), havendo melhoria no excesso de preocupação (Nelson et al.; 2008).

Não há evidências de melhoria em relação ao tratamento com ISRSN nesta faixa etária. Contudo, Laghrissi-Thode et al. (1995), demonstraram que a venlafaxina é eficaz para idosos com mais de 60 anos e o perfil de efeitos adversos são semelhantes à da população jovem. Apesar de os efeitos adversos serem similares à da população jovem existe um risco específico e grave para a população idosa, como o desequilíbrio a nível postural, que pode levar a quedas e à perda de osso (Laghrissi-Thode et al.; 1995).

A pregabalina tem demonstrado eficácia nesta população, embora não seja aprovada pela FDA e o seu mecanismo para tratar a ansiedade ainda não esteja bem esclarecido, apenas pensa-se que esta liga-se a uma subunidade dos canais de cálcio, inibindo a libertação sináptica de alguns neurotransmissores: glutamato e noradrenalina. (Davidson, et al.; 2008).

Apesar da pesquisa estar direccionada maioritariamente para os idosos que têm PAG, existem alguns estudos relativos a outras PA nos idosos. Um estudo promissor efectuado por Diem et al. (2007), demonstraram que o citalopram é eficaz em idosos com PSPT; e há evidências de que um antagonista alpha-adrenérgico como a prazosina é eficaz nos sintomas dos distúrbios do sono, nomeadamente, nos pesadelos característicos da PSPT, mas não tem qualquer efeito sobre os outros sintomas (Diem et al.; 2007).

Um outro estudo efectuado por Rampello et al. (2006) em relação à PP encontrou uma eficácia superior do escitalopram em comparação com o citalopram relativamente ao tempo da resposta terapêutica (Rampello et al.; 2006).

O tratamento a longo prazo ainda não está efectivamente estudado, e como tal, não existem estratégias terapêuticas alternativas, recomendadas, que se possam aplicar com fiabilidade (Kimura et al.; 2003).

A farmacoterapia e a psicoterapia constituem o tratamento mais apropriado para as PA, na medida em que por vários mecanismos consegue-se tratar vários aspectos da ansiedade, evitando o retrocesso da doença. No caso dos idosos, esta combinação deverá ser feita de maneira sequencial, permitindo ao doente focar-se num aspecto de cada vez da sua doença (Montgomery et al.; 2008).

2.5 Perspectivas futuras

O interesse por novos fármacos ansiolíticos tem sido significativo, existindo ao nível da investigação a descoberta de novos agentes farmacológicos capazes de actuar por diversos mecanismos no tratamento da ansiedade. Este interesse tem por base: alargar as possibilidades terapêuticas, dado que, alguns fármacos possuem efeitos adversos que interferem com a integridade física e psíquica do paciente como as BZD; e constituir uma alternativa aos pacientes que não toleram a medicação existente para o tratamento da ansiedade (Hokfelt et al.; 2000).

Os neuropéptidos constituem um alvo terapêutico interessante que funcionam como neurotransmissores sendo constituídos por uma cadeia de aminoácidos, localizados em algumas regiões do cérebro, que participam na resposta ao stress e em situações emotivas. Dos neuropéptidos é de destacar o neuropéptido Y que se encontra em diversas regiões do cérebro como o hipotálamo, a amígdala, o hipocampo e o córtex. A sua acção é mediada através dos receptores de proteína G acoplada, dos quais os receptores Y_1 , Y_2 e Y_5 são os que medeiam os efeitos do SNC. Em humanos os baixos níveis do neuropéptido Y estão associados ao aumento do risco das PA. A activação dos

receptores Y_1 e Y_5 na amígdala produzem efeitos ansiolíticos, em ratos, enquanto que, a activação dos receptores Y_2 produzem efeitos ansiogénicos (Sajdyk et al.; 2002).

A substância P, constitui outro neuropéptido que actua nos receptores da taquicinina, no cérebro, que estão implicados na resposta ao stress e à ansiedade. Os antagonistas dos receptores da taquicinina reduzem a ansiedade possuindo menos efeitos colaterais (diminuição da libido e náuseas), em comparação com os antidepressivos tradicionais (Holmes et al.; 2003). Contudo, outra pesquisa efectuada por Madaan e Wilson (2009) revelaram resultados não consistentes com estes (Madaan e Wilson 2009).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório que possui um papel importante a nível neuronal. Como tal, uma inibição da actividade do glutamato e estimulação dos receptores NMDA pode diminuir a ansiedade e reestabelecer a neurogénese. O riluzole, sendo um receptor antagonista do NMDA diminui o estado de ansiedade e apresenta um perfil de efeitos adversos relativamente seguro (Coric et al.; 2005).. A quetamina, outro receptor antagonista do NMDA, tem sido associada a uma redução dos sintomas em pacientes resistentes ao tratamento da ansiedade (Pittenger et al.; 2008).

Os antiepilépticos são fármacos com propriedades ansiolíticas. A lamotrigina e o ácido valpróico são eficazes no tratamento da PSPT e na PP, respectivamente. Apesar desta eficácia, é necessário estabelecer um protocolo de administração, através da realização de estudos clínicos com estes fármacos, quer em monoterapia, quer em associação (Kinrys et al.; 2003). Num estudo duplamente cego, administrou-se o ácido valpróico vs placebo, em 40 pacientes, respectivamente, com PAG três vezes por dia, tendo sido relatados como principais efeitos adversos as tonturas e as náuseas (Aliyev e Aliyev, 2008).

O valproato possui um efeito tranquilizante comparável com a acção do diazepam, em ratos, não apresentando os efeitos de sonolência característicos das BZD.

O valproato pode aumentar a síntese do GABA e/ou diminuir o seu catabolismo. Este constitui um fármaco bem tolerado dado a sua baixa interacção como outros medicamentos usados para as PA, sendo eficaz na PAG (Balfour e Bryson, 1994).

Nos últimos anos vários fármacos da classe de azapironas como a zalospirona têm sido estudados, porque possuem propriedades ansiolíticas. Contudo necessitam de 2 a 4 semanas para obter o efeito terapêutico pretendido, são bem tolerados e não têm o efeito da dependência, como as BZD. Este tipo de fármacos apenas demonstrou ter eficácia na PAG (Davidson et al.; 2003).

III. CONCLUSÃO

A perturbação da ansiedade caracteriza-se por uma doença mental heterogénea que se deve a um excesso de preocupação por um período não inferior a 6 meses. A sua origem tem por base mecanismos neurobiológicos, sendo o mecanismo serotoninérgico o que revela maior importância na terapêutica da ansiedade. Das estruturas cerebrais, a amígdala, o hipocampo e o córtex são as que mais alterações sofrem nas PA.

Em relação ao tratamento farmacológico, na maioria das PA os ISRS estão indicados como tratamento de primeira linha, inclusive nos idosos e na gravidez. No que respeita às BZD, a sua indicação encontra-se recomendada para tratamentos de curta duração, nomeadamente na PAG e nos AP severos devido à acção rápida destes fármacos. Contudo, também podem ser instituídas para tratamentos prolongados (situações crónicas) mas sempre em associação com psicoterapia e/ou antidepressivos. No caso de pacientes que apresentam problemas com o álcool pode ser instituída a buspirona. Em alternativa terapêutica aos ISRS, tem-se os ISRSN que podem ser indicados dado a sua eficácia e tolerabilidade ser semelhante. No que respeita aos AT e inibidores da monoamina oxidase estes são prescritos no caso de não haver uma resposta terapêutica com os fármacos mencionados.

A psicoterapia deve ser instituída assim que a PA seja diagnosticada, pois tem como objectivo a alteração comportamental e cognitiva, para a sua resolução e prevenção de futuras recaídas. Quando a psicoterapia não se mostra suficiente como monoterapia deve ser associada à terapêutica farmacológica.

O desenvolvimento farmacológico continua em constante evolução, com vista a uma maior segurança e eficácia. O tratamento das PA não é excepção, havendo necessidade de encontrar agentes novos farmacológicos mais selectivos e com maior tolerabilidade.

Bibliografia

- Allgulander, C. (2003). World Council of Anxiety (WCA) recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectr* ;8, pp. 53-61.
- Altshuler, L.L. et alii. (1996). Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*,153, pp. 592–606.
- Aliyev, N.; Aliyev, Z. (). Valproate (depakine-chrono) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: Randomized, double-blind placebo-controlled study. *European Psychiatry*,23, pp. 109-114.
- American Psychiatric Association.(1994) *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*. 4th edition.Washington, DC: American Psychiatric Association;Ameringen, M.; Mancini, C.; Wilson, C. (1996). Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. *J Affect Disord*,8, pp.115-121.
- Arango, V. et alii. (2001). Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacolog*, 25, pp. 892-903.
- Arch, J.J.; Craske, M.G. (2009). First-line treatment: a critical appraisal of cognitive behavioral therapy developments and alternatives. *Psychiatr Clin North Am.*,32, pp. 525-547.
- Arntz, A. (2003). Cognitive therapy versus applied relaxation as treatment of generalized anxiety disorder. *Behaviour Research & Therapy*, 41, pp. 633-646.
- Aupperle, R.L; Paulus, M.P. (2010), Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*,12, pp. 517-531.
- Baldwin, D.; Woods, R.; Taylor, D. (2011). Efficacy of drug treatments for generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*,324,pp. 1-11
- Baldwin, D.S.; Ajel, K.(2007). Role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*,3, pp. 185-191.
- Balkom, A.J. et alii. (1997). A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatment. *J Nerv Ment Dis*,185, pp. 510-516.
- Ballard, T.M. et alii. (2005). The effect of the mGlu5 receptor antagonist MPEP in rodent tests of anxiety and cognition: a comparison. *Psychopharmacology* ,179, pp. 218-229.

- Balfour, J.A.; Bryson, H.M. (1994). Valproic Acid. A review of its pharmacology and therapeutic potential in indication other than epilepsy. *CNS Drug*, 2, pp. 144-173.
- Bandelow, B. (2008). et alii. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*, 9, pp. 248-312.
- Barkus, C. et alii. (2010). Hippocampal NMDA receptors and anxiety: at the interface between cognition and emotion. *Eur J Pharmacol*, 626, pp. 49-56.
- Beesdo, K. (2010). Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 67, pp. 47-57.
- Belzung, C.; Griebel, G. (2001). Measuring normal and pathological anxiety-like behavior in mice: a review. *Behav Brain*, 125, pp. 141-149.
- Benitez, C.I. et alii. (2008). Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16, pp. 5-13.
- Bergink, V.; Megen, H.J.; Westenberg, H.G. (2004). Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14, pp. 175-183.
- Brunet, A. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*, 42, pp. 503-506.
- Burrows, G.D.; Norman, T.R. (1999). The treatment of panic disorder with benzodiazepines. Panic disorder: clinical diagnosis, management and mechanisms. *Melburne*, pp. 145-158.
- Butler, A.C. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*, 26, pp. 7-31
- Carobrez, A. (2003). Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade, *Rev Bras Psiquiatrica*, 2003, 25, pp. 52-58.
- Clark, D.B. (1994). Panic in otolaryngology patients presenting with dizziness or hearing loss. *Am J Psychiatry*, 151, pp. 1223-5.
- Clément, Y.; Calatayud, F.; Belzung, C. (2002). Genetic basis of anxiety like behavior a critical review. *Brain Res. Bull*, 57, 57-71.
- Cohen, L.S.; et alii. (1996). Course of panic disorder during pregnancy and the puerperium: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 39, pp. 950-954.

- Cohen, L.S.; Rosenbaum, J.F. (1998). Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry*,59, pp.18-28.
- Cohen, L. et alii. (2000).Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine. *Biol Psychiatry*,48, pp. 996-1000.
- Coric, V. et alii. (2005). Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Biological Psychiatry*, 58, pp. 424-428.
- Culpepper, L. (2002). Generalized anxiety disorder in primary care: Emerging issues in management and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, pp. 35-42.
- Cussac, D. et alii. (2002). Differential activation of Gq/11 and Gi3 proteins at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors revealed by antibody capture assays: influence of receptor reserve and relationship to agonist-directed trafficking. *Mol. Pharmacol*,62, pp. 578-589.
- Dannon, P.N. et alii. (2007). A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. *Clin Neuropharmacol*,30, pp. 326-34.
- Davidson, J.R. et alii (2008). Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*,18, pp. 673-681.
- Davidson, J.R.; Waker, J.; Kilts, C. (1987) A pilot study of phenelzine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*, 150, pp. 252-255.
- Davidson, J.R. et alii. (1993). Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol*,13, pp. 423-428.
- Davidson, J.R.(2003). Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatrica Scandinavia*,108, pp. 65-71.
- Davidson, J. et alii. (2008). Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol*,23, pp.519-526.
- Davidson, J. R. et alii. (2003). Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: A pilot trial. *Biological Psychiatry*, 53, pp. 188-191.
- Davis, M. (2006). Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biological Psychiatry*,60, pp. 369-375.
- Deacon, B.J.; Abramowitz, J.S. (2004). Cognitive and behavioral treatments for anxiety disorders: a review of meta-analytic findings. *J Clin Psychol*,60, pp.429-441.

- Diem, S.J. et alii. (2007). Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*, 167, pp. 1240-1245.
- Dobkin, P.L.; Zhao, Q.(2010).Increased mindfulness - The active component of the mindfulness-based stress reduction program? *Complement Ther Clin Pract*,17, pp.22-27.
- Elzinga, B.; Schmahl, C.; Vermetten, E. (2008). Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res*, 167, pp. 171-186.
- Etkin, A.; Wager, T.D.(2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*,164, pp.1476-1488.
- Falcon, S. (1985). Tricyclics: possible treatment of PTSD. *J Clin Psychiatry*, 46, pp. 385-388.
- Fleet, R.P.; Beitman, B. D. (1997) Unexplained chest pain: when is it panic disorder?. *Clin Cardiol*, 20, pp.187-94
- Foa, E.B.; Davidson, J.T.; Frances, A.(1999). The Expert Consensus Guidelines series: treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*,60, pp.1-76.
- Fredrikson, M. et alii. (1993). Regional cerebral blood flow during experimental phobic fear. *Psychophysiology*,30, pp.126-130.
- Fredrikson, M. et alii. (1995) Functional neuroanatomy of visually elicited simple phobic fear: additional data and theoretical analysis. *Psychophysiology*,32, pp.43-48.
- Froestl, W. et alii. (2003). Ligands for expression cloning and isolation of GABA(B) receptors. *Farmacology*,58, pp. 173-183.
- Ganzen, K.A; Stein, D.J. (2010). Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Curr Top Behav Neurosci*,2,pp. 487-503.
- Gurvits, T.V. et alii. (1996).Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*,40,pp.1091-1099
- Goldberg, D.; Lecrubier, Y. (1995). Form and frequency of mental disorders across centres. In: Sartorius, N. (Ed), *Mental illness in general health care: An international study*. New York: Wiley, pp. 323-334.
- Grillon, C. (2002). Startle reactivity and anxiety disorders: aversive conditioning, context, and neurobiology. *Biol Psychiatry*, 52, pp. 958-75.
- Hettema J.; Neale, M.; Kendler, S. (2001): A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*,158, pp.1568-78.

- Hoffman, E.J; Mathew, S.J. (2008). Anxiety disorders: A comprehensive review of pharmacotherapies. *Mount Sinai Journal of Medicine*,75, pp.248-62.
- Hofmann, S.G. (2010). The effect of mindfulnessbased therapy on anxiety and depression: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*,78, pp.169-183.
- Hokfelt, T. et alii. (2000). Neuropeptides – an overview. *Neuropharmacology*,39, pp.1337-1356.
- Holmes, A. et alii. (2003). Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24, pp. 580-588
- Heuvel, O.A. (2005). Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry*, 62, pp. 922-933.
- Hazen, A.L.; Stein, M. B.(1995). Clinical Phenomenology and Comorbidity. In: Stein, M.B. (ed). *Social Phobia: Clinical and Research Perspectives*. Washington, DC, American Psychiatric Press, pp. 3-41.
- Hasin, D.S. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatr*, 62, pp.1097-1106.
- Heiden, C. et alii. (2010). Generalized anxiety disorder: Clinical presentation, diagnostic features, and guidelines for clinical practice, *J Clin Phycol*, 67, pp.58-73.
- Jain, S.; et alii. (2007). A randomized controlled trial of mindfulness meditation versus relaxation training: effects on distress, positive states of mind, rumination, and distraction. *Ann Behav Med*, 33, pp. 11-21.
- Kataoka, Y.et alii. (1997). A postsynaptic excitatory amino acid transporter with functionally regulated by neuronal activity in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci*,17,pp.7017-27024
- Kessler R. C. (2010). Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci*,2, pp. 21-35.
- Kessler, R.C. et alii. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Genpsychiatry*,52. pp. 1048-1060.
- Kimura, M.; Tateno, A.; Robinson, R.G. (2003).Treatment of poststroke generalized anxiety disorder comorbid with poststroke depression: merged analysis of nortriptyline trials. *Am J Geriatr Psychiatry*,11, pp 320-327.

- Kirby, L.G. et alii. (2003). Distinguishing characteristics of serotonin and non-serotonin-containing cells in the dorsal raphe nucleus: electrophysiological and immunohistochemical studies. *Neuroscience*, 116, 669-683.
- Kinrys G. et alii. (2003). Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 18, pp. 169-72.
- Kinrys G. et alii. (2003). Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 18, pp. 169-72.
- Landi, F. et alii. (2005). Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60, pp. 622-626.
- Lopes, V.L; Sebastião, A.M; Ribeiro, A.J. (2011). Adenosine and related drugs in brain diseases: present and future in clinical trials. *Curr Topics Medicin Chem*, 11, pp. 1087-1101.
- Leon, A.C; Olfson, M.; Portera, L. (1997). Service utilization and expenditures for the treatment of panic disorder. *Gen Hosp Psychiatry*, 19, pp.82-85.
- Levy, L.M.; Warr, O.; Attwell, D. (1998). Stoichiometry of the glial glutamate transporter GLT-1 expressed inducibly in a Chinese hamster ovary cell line selected for low endogenous Na⁺-dependent glutamate uptake. *J Neurosci*, 18, pp.9620-9628.
- Lehmann, H. (2000). Intra-amygdala infusions of the Nmethyl-D-aspartate receptor antagonist DL-2-amino-5-phosphopentanoic acid impair shock-probe avoidance, but not elevated plus-maze performance. *Neurosci Abstr*, 755, pp. 4.
- Liberzon, I.; Sripada, C.S.(2008). The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review, *Prog Brain Res*, 167, pp. 151-169.
- Laghriissi-Thode, F. et alii. (1995). Double-blind comparison of paroxetine and nortriptyline on the postural stability of late-life depressed patients. *Psychopharmacol Bull*, 31, pp. 659-663.
- LaLonde, C.D; Lieshout, R.J. (2011). Treating generalized anxiety disorder with second-generation anti-psychotics: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 31, pp.326-333.
- Lindley, S.E; Carlson, E.B; Hill, K. (2007). A randomized, double-blind, placebo controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 27, pp. 677-681.
- Muravieva, E.V; Alberini, C.M. (2010). Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learn Mem*, 17, pp. 306-313

- Maier, W. et alii. (2000). Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity? *Acta Psychiatr Scand*, 101, pp. 26-36.
- Martin, J. L. et alii. (2007). Review: benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol*, 21, pp. 774-782.
- Mohler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 62, pp. 425-433.
- Montgomery, S. et alii. (2008). Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*, 193, pp. 389-394.
- Mombereau, C. et alii. (2004) Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety and antidepressant-like behavior. *Neuropsychopharmacology*, 29, pp. 1050-1062.
- Madaan, V.; Wilson, D. R. (2009). Neuropeptides: Relevance in treatment of depression and anxiety disorders. *Drug News and Perspectives*, 22, pp. 319-325.
- Mathew, S. J.; Keegan, K.; Smith, L. (2005). Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 27, pp. 243-248.
- Millan, M.J. (2002). N-methyl-D-aspartate receptor-coupled glycineB receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 1, pp. 191-213.
- Monk, C.S. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65, pp. 568-576.
- McGrath, C.; Buist, A.; Norman, T.R. (1999). Treatment of anxiety during pregnancy: effects of psychotropic drug treatment on the developing fetus. *Drug Safety*, 20, pp. 171-186.
- Mitte, K. (2005). A meta-analysis of the efficacy of psycho-and pharmacotherapy in panic disorder with or without agoraphobia, *J Affect Disord*, 88, pp. 27-45.
- Nascimento, L.P; Carobrez, A.P. (2007) Distinct ventral and dorsal hippocampus AP5 anxiolytic effects revealed in the elevated plus-maze task in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 88, pp. 177-178.
- Nelson, J.C.; Delucchi, K.; Schneider, L.S. (2008). Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16, pp. 558-567.

- Nulman, I. et alii. (2000). Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*, 159, 1889-1895.
- Niksic, T. et alii. (2010). 5HT-1A receptors and anxiety-like behaviours: Studies in rats with constitutionally upregulated/downregulated serotonin transporter. *Behavioural Brain Research*, 213, pp. 238-245.
- Nicolini, H. et alii. (2009) Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebocontrolled trial. *Psychol Med*, 39, pp. 267-276.
- Norton, P.J.; Price, E.C. (2007). A meta-analytic review of adult cognitive-behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis*, 195, pp. 521-531.
- Noyes, R. et alii. (1997). Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol*, 17, pp. 247-254.
- Olatunji, B.O.; Cisler, J.M.; Deacon, B.J. (2010). Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: a review of meta-analytic findings. *Psychiatr Clin N Am*, 33, pp. 557-577.
- Pillay, S.S. (2007). Recognition of happy facial affect in panic disorder: an fMRI study. *J Anxiety Disord*, 21, pp. 381-393.
- Pittenger, C. et alii. (2008). Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs*, 22, pp. 761-786.
- Padovan, C.M; Guimarães, F.S. (2000). Behavioral effects in the elevated plus maze of an NMDA antagonist injected into the dorsal hippocampus: influence of restraint stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 67, pp. 325-330.
- Paterniti, S.; Dufouil, C.; Alperovitch, A. (2002). Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol*, 22, pp. 285-293.
- Paterniti, S.; Dufouil, C.; Alperovitch, A. (2002). Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol*, 22, pp. 285-293.
- Pollack, M. H. et alii. (1996). Prevalence of panic in patients referred for pulmonary function testing at a major medical center. *Am J Psychiatry*, 153, pp. 110-3.
- Pollack, M.H. et alii. (1998). Otto MV Worthington JJ, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 55, pp. 1010-1060.

- Pande, A. C. et alii. (2000). Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*,20, pp. 467-771.
- Ravindran, L.N. Stein, M.B.(2010). The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry*,71, pp. 839-854.
- Revicki, D.A. et alii. (2008) Health-related quality of life and utilities in primary-care patients with generalized anxiety disorder. *Qual Life Res*, 17, pp.1285-1294.
- Rampello, L. et alii. (2006). New possibilities of treatment for panic attacks in elderly patients: escitalopram versus citalopram. *J Clin Psychopharmacol*,26, pp.67-70.
- Roy-Byrne, P. (2010).Delivery of Evidence-Based Treatment for Multiple Anxiety Disorders in Primary Care:A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 303, PP. 1921-1928.
- Sicras, A. et alii. (2009). Use of resources and costs profile in patients with fibromyalgia or generalized anxiety disorder in primary care settings. *Aten Primaria*, 41, pp. 77-84.
- Resnick, H.S. (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry*.152, pp.1675-1677.
- Rauch, S.L.; Shin, L.M.; Phelps, E.A. (2006) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*,60, pp.376-382.
- Rementeria, J.L.; Bhatt, K. (1987). Withdrawal symptoms on neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr*, 90, pp. 123–126
- Rynn, M.A; Brawman-Mintzer, O. (2004). Generalised anxiety disorder: acute and chronic treatment. *CNS Spectrums*,9, pp.716-723.
- Ronald, C. et alii. (2002). Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review. *J Psych Res*,36, pp. 355-67.
- Stein, D.J; Ipser, J.C; Balkom, A.J.(2004) Pharmacotherapy for social phobia. *Cochrane Database Syst Rev*,4,CD001206.
- Sobocki, P.; Wittchen, H.U. (2005). Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 12, pp. 39-44.
- Seedat, S. et alii. (2004). Single photon emission computed tomography in posttraumatic stress disorder before and after treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. *J Affect Disord*,80, pp45-53.
- Stewart, S.E. (2010) A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*,30, pp. 34-39

- Schneider, F. et alii. (1999). Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biol Psychiatry*,45, pp 863-871.
- Sherin, J. Nemeroff, C. (2011) Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci*,13, pp. 263-278.
- Sajdyk, T.J. et alii. (2002). Neuropeptide Y receptor subtypes in the basolateral nucleus of the amygdalamodulate anxiogenic responses in rats. *Neuropharmacology*, 43, pp.1165-1172.
- Sherin, J.; Nemeroff, C. (2011). Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci*,13, pp. 263-278.
- Simon, N.M. (2009). Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *Journal of Clinical Psychiatry*,70, pp. 10-14.
- Stein, M.B.; Goin, M.K.; Pollack, M.H. (2010). *Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Panic Disorder*. 2nd ed. Washington (DC): American Psychiatric Association (APA). Work Group on Panic Disorder;
- Stein, M. (2010). Pharmacologic treatment of panic disorder. *Curr Top Behav Neurosci*,2, pp. 469-485.
- Stein, M.B.; Walker J.R.; Ford, D.R. (1994). Setting diagnostic thresholds for social phobia: Considerations from a community survey of social anxiety. *Am J Psychiatry*,151, pp. 408-412.
- Stein, D.J. et alii. (2010). A evidence-based algorithm for the pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Curr Psychiatry Rep*,12, pp. 471-477.
- Stewart, R.E.; Chambless, D.L.(2009).Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders in clinical practice: a meta-analysis of effectiveness studies. *J Consult Clin Psychol*,77, pp.595-606.
- Samuelsson, G. et alii. (2005). Incidence and risk factors for depression and anxiety disorders: results from a 34-year longitudinal Swedish cohort study. *Aging Mental Health*,9, pp.571-575.
- Stein, D.J; Ipser, J.C; McAnda, N. (2009). Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. *CNS Spectr*,14, pp.25-31.
- Stein, D.J. et alii.(2003). Bandelow B, Hollander E, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*,8, pp. 31-39.

- Santos, L.; Andrade, T.; Zangrossi, H. (2008). 5-HT_{1A} receptors in the dorsal hippocampus mediate the anxiogenic effect induced by the stimulation of 5-HT neurons in the median raphe nucleus. *European Neuropsychopharmacology*,18, pp. 286-294.
- Strohle, A.; Holsboer, F. (2003). Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*,36, pp.207-214.
- Semple, W.E. et alii (2000). Higher brain blood flow at amygdala and lower frontal cortex blood flow in PTSD patients with comorbid cocaine and alcohol abuse compared with normals. *Psychiatry*,63,p.p 65-74.
- Sheehan, D.V. et alii. (2005) Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 66, pp. 34-40.
- Teixeira, K.V.; Carobrez, A.P. (1999). Effects of glycine or (+/-)-3-amino-1-hydroxy-2-pyrrolidone microinjections along the rostrocaudal axis of the dorsal periaqueductal gray matter on rats' performance in the elevated plus-maze task. *Behav Neurosci*,113, pp. 196-203.
- Tansan, R. O. et alii. (2011). Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. *Neuroscience*, 183, pp. 71-80.
- Tyrer, P.; Baldwin, D. (2006).Generalised anxiety disorder. *Lancet*,368, pp. 2156- 2166.
- Versiani, M. (1996). The long-term treatment of social phobia with moclobemide. *Int Clin Psychopharmacol*,11, pp. 83-88.
- Villeponteaux, V. et alii. (1992). The effects of pregnancy on preexisting panic disorder. *J Clin Psychiatry*,53, pp. 201–203.
- Wacker, H.R. et alii. (1992) Identification of cases of anxiety disorders and affective disorders in the community according to ICD-10 and DSM-III-R using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*,2, pp.91-100.
- Wittchen, H.U. et alii. (2002). Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management. *J Clin Psychiatry*, 63, pp. 24-34.
- Weisberg, R.B. (2009). Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, pp. 4-9.
- Wade, A.G. et alii (1997).The effect of citalopramin panic disorders. *Br J Psychiatry*,170, pp. 549-53.
- Wittchen H.; Hoyer, J. (2001). Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry*,62, pp. 15-19.
- Wilson, M.M. et alii. (2005). Fear of falling and related activity restriction among middleaged African Americans. *J Gerontol. Series A, Biol Sci Med Sci*,60, pp.355-360.

- Yehuda, R. (2002). Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*, 346, pp.108-114.
- Yehuda, R.; LeDoux, J. (2007). Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*,56, pp. 19-32.
- Yehuda, R. (1993) Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*,150, pp. 83-86.
- Zijlstra, G.A. et alii. (2007). Interventions to reduce fear of falling in community-living older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*,55, pp.603-615.

