

Atualização

Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras

Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: future perspectives

Roberto Andreatini^{a,c}, Roseli Boerngen-Lacerda^a e Dirceu Zorzetto Filho^{b,c}

^aDepartamento de Farmacologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). ^bDepartamento de Medicina Forense e Psiquiatria da UFPR. ^cPrograma de Transtornos de Humor e Ansiedade do Hospital de Clínicas da UFPR. Curitiba, PR, Brasil

Resumo O presente artigo apresenta uma visão atualizada e ampla do tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada (TAG). São revistos os medicamentos com eficácia comprovada em estudos controlados e atualmente disponíveis na clínica (benzodiazepínicos, buspirona, antidepressivos, betabloqueadores, antipsicóticos e extrato de kava-kava). A seguir, baseados nesses dados, propõe-se um algoritmo de tratamento do TAG. São apresentadas as principais linhas de pesquisa de novos fármacos ansiolíticos, descrevendo os principais achados clínicos e pré-clínicos.

Descritores Transtornos da ansiedade. Farmacoterapia. Modelos animais.

Abstract This article presents an updated and broad perspective of the pharmacological treatment of generalized anxiety disorder (GAD). Medications proven to be efficacious in controlled studies and available in the clinic setting were reviewed (benzodiazepines, buspirone, antidepressives, beta-blocking agents, antipsychotics and kava-kava extract). From this data, an algorithm for GAD treatment is proposed. In addition, the main research lines on new anxiolytic drugs and their stage of clinical or pre-clinical development are presented.

Keywords Anxiety disorders. Pharmacotherapy. Animal models.

Introdução

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) está entre os transtornos da ansiedade e, conseqüentemente, transtornos mentais, mais freqüentemente encontrados na clínica. Embora visto inicialmente como um transtorno leve, atualmente se avalia que o TAG é uma doença crônica, associado a uma morbidade relativamente alta e a altos custos individuais e sociais.¹ Por exemplo, cerca de 24% dos pacientes classificados como grandes usuários de serviços médicos ambulatoriais apresentam diagnóstico de TAG.¹

Nos últimos anos, tem-se assistido a um grande avanço no tratamento farmacológico dos transtornos da ansiedade. Particularmente em relação ao transtorno de ansiedade generalizada (TAG), até há poucos anos, a única alternativa eram os benzodiazepínicos (BZD). Entretanto, desde a introdução da buspirona, única azapirona (azaspirona, azaperona ou azaspirodecanodiona) disponível no Brasil, o leque de medicamentos eficazes no TAG tem-se ampliado.

O presente artigo faz uma revisão (não-sistemática) sobre o tratamento farmacológico atual do TAG e apresenta as principais

abordagens que estão em fase de pesquisas pré-clínicas ou clínicas pré-comercialização. Quanto às pesquisas pré-clínicas, serão apresentados resultados, obtidos em modelos animais de ansiedade, das drogas atualmente em estudo, como possíveis alternativas futuras para o tratamento do TAG.

Visão geral dos modelos animais de ansiedade

Um fator limitante na pesquisa da ansiedade é a ausência de análogos no animal. Em decorrência da ansiedade ser um conceito que descreve um estado subjetivo, ela é considerada uma característica humana. Por isso, na melhor das hipóteses, ela pode ser apenas modelada e não reproduzida em animais.²

Modelos animais de ansiedade úteis devem: (1) reproduzir características comportamentais e patológicas da síndrome de ansiedade; (2) permitir investigação de mecanismos neurobiológicos que não são facilmente estudados no homem; e (3) permitir avaliação confiável de agentes ansiolíticos, assim como identificar efeitos ansiogênicos de drogas e toxinas. Uma grande variedade de modelos animais de ansiedade tem sido validada farmacologicamente usando os ansiolíticos clássicos

benzodiazepínicos, que apresentam início de efeito rápido. Além disso, esses agentes tem sido usados como padrão de comparação com agentes novos propostos como efetivos para controle da ansiedade. Entretanto, vários transtornos de ansiedade são resistentes ao tratamento com benzodiazepínicos, e esse fato, além de mostrar a relevância da pesquisa de novos agentes, demonstra que a utilização apenas dos benzodiazepínicos como validação farmacológica dos modelos animais não é adequada. Ou melhor, pode-se questionar que a maioria dos modelos animais avalia fenômenos que são modificados pelos benzodiazepínicos, e não a “ansiedade” propriamente dita. Uma estratégia recente consiste no desenvolvimento de novos modelos específicos para cada transtorno de ansiedade ou na reavaliação dos modelos já existentes, correlacionando-os a determinado transtorno.

O advento da buspirona, um agonista parcial do receptor 5-HT_{1A} da serotonina, complicou as interpretações de ansiedade nos modelos de ansiedade. Essa substância parece ser efetiva no TAG, com potência equivalente a dos BZD, porém desprovida dos efeitos colaterais indesejáveis destes, ou seja: sedação e dependência. No entanto, seu perfil farmacológico, avaliado nos modelos animais validados para os benzodiazepínicos, não tem apresentado resultados consistentes, sendo observados até mesmo resultados negativos em alguns modelos (Tabela).²⁻⁴

A Tabela mostra a comparação dos efeitos de ansiolíticos clássicos e de novas drogas potencialmente ansiolíticas em diferentes modelos animais de ansiedade.²⁻⁶

Tratamentos atuais

Benzodiazepínicos

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

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

das evidências da validade do modelo é sua capacidade de detectar o efeito dos BDZ, o que torna o esse argumento circular.^{7,8}

Existem inúmeros estudos corroborando a eficácia dos BZD no TAG,⁹ com aproximadamente 35% dos pacientes tratados retornando a níveis normais de ansiedade e outros 40% apresentando melhora moderada.¹⁰ O efeito ansiolítico dos BZD pode ser visto nas primeiras seis semanas, sendo esse período de tratamento suficiente para até 50% dos pacientes. Entretanto, uma importante parcela dos pacientes recaem quando a medicação é suspensa após seis semanas, necessitando, assim, de um tratamento em longo prazo. Portanto, uma abordagem lógica seria, após a estabilização da resposta inicial, manter o mais baixo possível a dose do BZD, fazendo uma reavaliação constante da necessidade de manutenção do BZD, e mesmo realizar uma tentativa de retirada após seis semanas de tratamento.¹⁰ A retirada do BZD deve ser gradual (aproximadamente 1/4 da dose em uso no momento a cada 1-2 semanas), sendo a probabilidade de sintomas de abstinência mais intensos com BZD de ação curta e alta potência.^{11,12} Embora existam poucos estudos sobre a eficácia dos BZD no TAG em longo prazo, os dados indicam que parece não ocorrer tolerância ao efeito ansiolítico dos BZD.¹¹⁻¹³

Os BZD, em comparação com outros ansiolíticos, parecem atuar mais nos sintomas somáticos da ansiedade.¹³⁻¹⁵ Parece haver pouca diferença entre os BZD em relação à eficácia como ansiolíticos, sendo que a escolha geralmente recai sobre o preço e a preferência do paciente.¹⁰ Entretanto, fatores farmacocinéticos podem ser importantes para a escolha do BZD. Por exemplo, BZD de meia-vida longa (p.ex.: diazepam ou clonazepam) são associados a menores sintomas interdoses e menor intensidade de síndrome de abstinência, enquanto os que não sofrem metabolização hepática e não apresentam metabólitos ativos (p.ex.: lorazepam) seriam mais indicados para pacientes com diminuição da função hepática.¹²

Muitas vezes uma resposta insatisfatória ao tratamento farmacológico é conseqüência de uma terapêutica inadequada (dose e/ou tempo de tratamento insuficiente). Uma terapêutica adequada com BZD corresponde ao emprego de até 40 mg de diazepam (ou dose equivalente de outro BZD) por pelo menos quatro semanas.¹³

Tabela - Efeitos de ansiolíticos clássicos e de novos compostos com potencial efeito ansiolítico em modelos animais de ansiedade (modificado de Martin, 1998).

Modelo animal	Agonista do receptor BZD	Agonista 5HT _{1A}	Antidepressivo	Antagonista 5HT _{2A/2C}	Antagonista CCK-B	Antagonistas 5-HT ₃
Modelos que envolvem condicionamento						
Geller-Seifter	++	0	+	+	+	+
Vogel	++	+	0	+		+
Supressão condicionada de beber	++	++	+	0		0
Resposta de sobressalto potencializada	++	++	0	0		+
Enterrar condicionado	++	++		0		0
Modelos que não envolvem condicionamento						
Enterrar não condicionado	++	0	++	0		0
Labirinto em T elevado	++	++	++	++		
Labirinto em cruz elevado	++	+	+	+	+	+
Exploração claro/escuro	++	+	-	+	+	++
Interação social	++	+	0	0	++	+
Vocalização ultra-sônica	++	++		+		0

++ efeito ansiolítico; + efeito ansiolítico ou sem efeito; - efeito ansiogênico; 0 sem efeito.

Uma grande preocupação quando do uso de BZD é o seu potencial de levar ao abuso ou à dependência. Apesar de os estudos não terem confirmado a extensão geralmente associada a esse tema,¹¹ há uma grande resistência de pacientes, clínicos e mesmo pesquisadores quanto ao uso dos BZD devido a essa possibilidade.^{16,17} É interessante notar que, quando se dificultou a prescrição de BZD no estado de Nova York, houve um aumento do emprego de substâncias menos seguras (barbitúricos e meprobamato) e da automedicação em comparação ao restante dos EUA.¹⁸ Entretanto, o risco de abuso e dependência, assim como de sintomas de abstinência, são problemas associados a seu uso clínico, e não devem ser ignorados. De qualquer modo, os BZD permanecem como o grupo de drogas mais utilizado no TAG,¹⁹ provavelmente devido à aceitabilidade e à familiaridade de médicos e pacientes, à boa tolerabilidade e ao rápido início de ação.

Bupiriona

A bupiriona é a primeira de uma classe de drogas ansiolíticas, as azapironas, sendo o único fármaco dessa classe comercializado no Brasil. Duas hipóteses têm sido propostas como mecanismo de ação, ambas decorrentes de sua ação como agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}: (1) atuação nos receptores pré-sinápticos somatodendríticos (auto-receptores), diminuindo a frequência de disparos do neurônio serotonérgico pré-sináptico; e (2) atuação como agonista parcial nos receptores pós-sinápticos, competindo com a serotonina por esses receptores e, conseqüentemente, reduzindo sua ação.⁷ A eficácia da bupiriona em modelos animais tem sido variável (Tabela), apresentando resultados contraditórios em um mesmo tipo de modelo (p.ex.: testes de conflito ou no labirinto em cruz elevado), sendo os resultados mais consistentes observados com a potencialização da resposta de sobressalto e com a resposta emocional condicionada.^{3-5,20} A bupiriona também apresentou efeito tipo ansiolítico no labirinto em T elevado.²¹

Estudos de comparação de eficácia têm mostrado que a resposta terapêutica à bupiriona é comparável a do alprazolam, lorazepam, oxazepam e clorazepato.²²⁻²⁴ Aparentemente, a bupiriona não acarreta riscos de abuso, dependência ou abstinência, não interage com o álcool ou outras drogas hipnóticas e não apresenta sedação ou prejuízo psicomotor.^{12,23} Mais ainda, estudo de metanálise sugere que a bupiriona seria eficaz em pacientes com TAG com sintomas depressivos.²⁵ No entanto, tem como desvantagem um início de ação mais demorado, precisando de cerca de duas semanas de administração para que surjam os primeiros efeitos benéficos. Como sua meia-vida de excreção varia de duas a oito horas, deve ser administrada três vezes ao dia.¹² Baseado nos primeiros ensaios clínicos com a bupiriona, foram recomendadas doses muito baixas que levaram a resultados insatisfatórios. Atualmente, alguns autores avaliam que a dose terapêutica eficaz deve variar entre 30 mg/dia a 60 mg/dia.^{10,23,26} Uma tentativa terapêutica adequada consiste na administração de até 60 mg por pelo menos quatro semanas.¹³ Aparentemente, a bupiriona é menos eficaz que os BZD no tratamento dos sintomas somáticos e autonômicos do TAG, sendo mais indicada quando predomi-

nam os sintomas psíquicos, como preocupações, tensão e irritabilidade.¹³ Os efeitos adversos mais comumente associados ao uso da bupiriona são náusea, vertigem, cefaléia e, ocasionalmente, nervosismo e excitação.

Apesar desse perfil favorável, o uso clínico da bupiriona não conseguiu superar os BZD,¹⁹ havendo uma série de questionamentos sobre sua eficácia ou potência ansiolítica.¹⁰ Mais ainda, parece haver uma menor resposta à bupiriona em pacientes com uso prévio de BZD.¹²

Antidepressivos

Tricíclicos (ADT)

Em modelos animais, os ADT, quando administrados cronicamente, têm apresentado efeito ansiolítico em alguns modelos como o labirinto em T elevado,²⁷ a bateria de testes de defesa de camundongos²⁸ e em algumas versões de testes de conflito operante (Tabela).⁵ A ação ansiolítica dos ADT seria decorrente de uma subsensibilização dos receptores 5-HT₂ no córtex frontal após a administração repetida.⁷

Vários estudos têm evidenciado um efeito ansiolítico dos ADT,^{15,26,29-33} geralmente com eficácia comparável aos BZD, embora seja questionado se realmente ocorre uma redução da ansiedade ou se ocorre apenas uma redução dos sintomas depressivos freqüentemente associados ao TAG. Entretanto, estudos que procuraram controlar (ou avaliar a influência) dos sintomas depressivos ou sedativos no efeito dos ADT no TAG^{31,32} sugerem que haveria mesmo um efeito ansiolítico. Por exemplo, Rickels et al³¹ compararam a eficácia da imipramina, trazodona e diazepam em 230 pacientes com TAG e concluíram que imipramina e trazodona eram tão eficientes quanto o diazepam. Os sintomas mais sensíveis ao tratamento com ADT seriam os sintomas psíquicos (tensão, apreensão e preocupação).¹⁵

Ao se iniciar o tratamento com ADT, é importante levar em consideração que o início da ação ansiolítica é gradual, apresentando boa eficácia após duas a quatro semanas de tratamento, e que pacientes com TAG são particularmente sensíveis aos efeitos colaterais dos ADT.^{15,23,26}

Cabe ressaltar que a maioria dos estudos adequadamente controlados foi realizada com a imipramina, com doses médias de 75-150 mg (variação: 25-200).^{14,31-33} Ainda em relação à imipramina, estudo recente encontrou que seu emprego aumenta significativamente a taxa de sucesso da tentativa de retirada gradual de BZD.³⁴

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)

Em estudo controlado com pacientes com TAG, foram avaliados os efeitos da paroxetina, imipramina e da clorodesmetildiazepam.³³ Apesar de uma menor eficácia inicial nas primeiras duas semanas, a paroxetina e a imipramina mostraram-se mais eficazes que a clorodesmetildiazepam após quatro semanas de tratamento, não diferindo entre si, com ambas atuando principalmente nos sintomas psíquicos da ansiedade.³³ Embora não tenha havido um grupo-placebo no estudo, a superioridade da paroxetina e da imipramina sobre a clorodesmetildiazepam após quatro ou oito semanas é uma boa

indicação do efeito ansiolítico desses AD. Não houve diferença significativa na taxa de abandono entre os grupos (imipramina 31%, paroxetina 17% e clorodesmetildiazepam 20%). Os efeitos colaterais mais frequentes com a paroxetina foram náusea e nervosismo.³³

Segundo Layton & Dager,³⁵ os ISRS também podem apresentar benefícios no tratamento do TAG, em função da significativa comorbidade com depressão e fobia social. A nefazodona pode tornar-se uma alternativa terapêutica útil no tratamento do TAG, especialmente no caso da coexistência de sintomas depressivos e devido a seu baixo risco de causar disfunção sexual.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSNA)

Recentes estudos controlados que procuraram excluir a influência dos sintomas depressivos na melhora do quadro de TAG evidenciaram o efeito ansiolítico da venlafaxina em comparação ao placebo.^{36,37} A eficácia da venlafaxina seria similar à da buspirona.³⁸ De um modo geral, a dose diária de 150 mg foi associada a uma melhora em vários critérios, embora uma dose menor (75 mg/dia) tenha apresentado algum efeito, e a dose de 225 mg/dia tenha mostrado resultados mais consistentes. O efeito ansiolítico pode ser observado a partir da primeira ou segunda semanas, dependendo do critério empregado. A taxa de resposta é de 42% após duas semanas de tratamento, aumentando para índices acima de 69% entre seis e 28 semanas (placebo: 21% e 42-46%, respectivamente).³⁷ Uma fonte de preocupação que necessita de maiores estudos é a alta taxa de abandono: 33% após oito semanas de tratamento³⁶ e 52% após seis meses,³⁷ que poderia ser causada pela rápida escalada da dose empregada nesses estudos.³⁷ Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados foram náuseas, insônia, boca seca, sonolência, vertigem e astenia. Os autores referem que os sintomas seriam de intensidade leve a moderada, diminuindo com a continuidade do tratamento.^{36,37} Alterações sexuais (anormalidades da ejaculação e anorgasmia) mais frequentes em homens são outros efeitos colaterais que merecem atenção.³⁶ Pode-se concluir que a venlafaxina apresenta-se como uma alternativa importante no TAG, embora alguns pontos necessitem de maiores estudos, particularmente a comparação com outros ansiolíticos.

β-bloqueadores

Embora geralmente de menor eficácia frente aos fármacos descritos anteriormente, os β-bloqueadores podem ser úteis em pacientes com intensos sintomas somáticos,^{12,39,40} embora os vários estudos apresentem restrições metodológicas.¹⁷ O efeito ansiolítico parece ser mediado pela ação β-bloqueadora, uma vez que dextroisômeros, que não possuem atividade β-bloqueadora, não apresentam efeito ansiolítico.⁴⁰ Mais ainda, os dados sugerem que seu efeito ansiolítico seria por uma ação periférica, já que β-bloqueadores que não apresentam boa penetração no SNC também são eficazes.⁴⁰ A ação terapêutica dos β-bloqueadores seria por um mecanismo de retroalimentação, inicialmente quebrando (reduzindo) a influência

da percepção dos sintomas somáticos periféricos (p.ex.: tremor e taquicardia) nos sintomas cognitivos da ansiedade e, posteriormente, a própria retroalimentação dos sintomas psíquicos pelos sintomas psíquicos.⁴⁰ Os pacientes que mais se beneficiariam do emprego dos β-bloqueadores seriam aqueles que apresentassem preocupação excessiva com os sintomas autonômicos, embora estes não precisem ser necessariamente intensos.⁴⁰

As doses dos β-bloqueadores no TAG são relativamente baixas: propranolol 40 mg, oxprenolol 80 mg e nadolol 40 mg.³⁹ Uma vantagem dos β-bloqueadores em relação aos BZD seria a menor incidência de prejuízos cognitivos.⁴⁰

Além do emprego no TAG, os β-bloqueadores também têm sido empregados na ansiedade situacional, particularmente na ansiedade de desempenho em público.⁴⁰

Anti-histamínicos

Existem vários relatos sobre o emprego de drogas anti-histamínicas no tratamento de sintomas ansiosos. Entre estas, a hidroxizina, um antagonista H₁, parece ser a droga melhor avaliada. Estudos mais antigos, com vários problemas metodológicos (particularmente quanto ao emprego de um critério diagnóstico padronizado), já sugeriam um efeito ansiolítico da hidroxizina.⁴¹ Mais recentemente, estudo controlado com pacientes com TAG (DSM-III-R) indicou um efeito ansiolítico da hidroxizina, em comparação com o placebo, já na primeira semana de tratamento, mantendo-se durante as quatro semanas de tratamento, não sendo observados sintomas de retirada até uma semana após descontinuidade abrupta.⁴¹ Os sintomas mais sensíveis à hidroxizina são do grupo da ansiedade psíquica (irritabilidade, apreensão, dificuldades de concentração e de contatos sociais). Houve uma boa tolerabilidade, sendo o efeito colateral mais comum a sonolência (28% dos pacientes), que diminui com a manutenção do tratamento.⁴¹

Antipsicóticos

O uso de baixas doses de antipsicóticos tem sido avaliado em poucos estudos controlados,^{17,42} sendo, entretanto, uma prática encontrada no ambulatório. Os resultados apontam para um efeito ansiolítico, embora os potenciais efeitos adversos, particularmente no tratamento em longo prazo (p.ex.: discinesia tardia), restrinjam seu emprego a determinadas situações (p.ex.: como alternativa para o uso de BZD em pacientes dependentes de outras drogas). Entretanto, esses estudos apresentam limitações metodológicas importantes, sendo que não há avaliação cuidadosa da relação risco/benefício.⁴² Em recentes revisões sobre o tratamento do TAG, encontraram-se poucas referências desse uso dos antipsicóticos. No entanto, com a disponibilidade dos novos fármacos com menor risco de sintomas extrapiramidais ou discinesia tardia (p.ex.: olanzapina), talvez essa abordagem receba um novo impulso.

Fitoterápicos

O kava-kava (*Piper methysticum*) é o único fitoterápico com estudos clínicos controlados que corroboram sua eficácia no

tratamento de sintomas ansiosos. Entretanto, como ocorre com a avaliação clínica de vários fitoterápicos, a maioria desses estudos apresenta importantes restrições metodológicas, particularmente em relação a um diagnóstico padronizado.⁴³ Seu efeito ansiolítico poderia ser decorrente de uma ação facilitadora da inibição GABAérgica, inibidora da atividade excitatória glutamatérgica, inibidora da atividade dopaminérgica, redutora da concentração de serotonina ou bloqueadora nos canais de sódio-voltagem dependentes.⁴³ A dose empregada nos estudos é em torno de 300 mg três vezes ao dia, apresentando, como principais efeitos colaterais, queixas estomacais, inquietação, tontura, tremor, cefaléia e cansaço. Alguns relatos de caso têm associado o kava ao aparecimento ou agravamento de sintomas extrapiramidais (parkinsonianos).⁴³

Em relação a outros fitoterápicos disponíveis no comércio, como a *Valeriana officinallis* e a *Passiflora edulis*, não existem relatos clínicos na literatura que justifiquem seu emprego na prática clínica.⁴⁴

Algoritmo para tratamento do TAG

Atualmente o TAG é caracterizado como um transtorno crônico, freqüentemente associado ao comprometimento do funcionamento social, profissional e familiar; pode-se afirmar que um dos principais objetivos do tratamento ansiolítico é influenciar favoravelmente o curso do transtorno em longo prazo. Deve-se associar essa visão à da medicina baseada em evidências e, portanto, optar por tratamentos comprovadamente eficazes em estudos clínicos controlados.

Em um estudo de metanálise dos artigos da literatura até 1996, Gould et al⁴⁵ encontraram 39 trabalhos com drogas até então aprovadas pelo *Food and Drug Administration* para o tratamento farmacológico do TAG (DSM-III, DSM-III-R ou DSM-IV). O *effect size* de ansiedade foi calculado considerando-se os itens ansiedade e preocupação das escalas de ansiedade utilizadas. Não se observaram diferenças significativas entre os tratamentos (BZD=0,70; Buspirona = 0,39; AD=0,57; outros=0,50), mas os autores sugerem que isto decorra provavelmente de um reduzido poder estatístico da análise. No entanto, as taxas de abandono ao tratamento foram mais altas com o emprego de antidepressivos (33,5%) quando comparadas com os BZD (13,1%) e buspirona (16,8%).⁴⁵

O emprego dos BZD tem sido muito criticado face a seus riscos associados, como utilização abusiva, dependência e tolerância, recomendando-se seu emprego no menor período possível com a dose mínima necessária. Entretanto, muitos pacientes necessitarão de um tratamento em longo prazo, sendo que os benefícios dos BZD, quando bem empregados, superam seus potenciais prejuízos. Essa é uma visão do psiquiatra que lida com pacientes com transtornos psiquiátricos que se beneficiariam do uso desse tipo de medicação, visão que provavelmente difere da do médico de atenção primária que se depara muitas vezes, em sua prática clínica, com o uso inadequado dos BZD. Entretanto, pacientes com história pregressa de abuso/dependência de drogas seriam mais propensos a desenvolver abuso/dependência de BZD, e, portanto, o uso desse grupo de ansiolíticos nessa população deve ser, se possível, evitado.

Um fator importante na escolha do ansiolítico é a presença de comorbidade. Estima-se que proporção considerável dos pacientes com TAG apresenta quadros (ou sintomas) depressivos, ataques de pânico etc.¹ Nesses casos, estaria indicada a escolha de um medicamento antidepressivo, pois haveria maior probabilidade de uma resposta terapêutica favorável. A buspirona também atuaria nos sintomas depressivos associados ao TAG.²⁵

Outra diferença entre os tratamentos disponíveis estaria associada ao tipo de sintomatologia ansiosa, pois alguns estudos sugerem que os benzodiazepínicos, que seriam mais eficazes nos sintomas somáticos e autonômicos, seriam relativamente menos eficazes no tratamento de sintomas psíquicos do TAG (tensão, apreensão e preocupação) quando comparados aos AD.^{14,15,31} Existe também a indicação de que, em longo prazo, haveria uma superioridade dos ADT em relação aos BZD.³¹

No algoritmo apresentado (Figura), a buspirona é proposta como uma alternativa no início do tratamento de quadros mais leves, principalmente frente a seu perfil de efeitos adversos em relação aos BZD. Entretanto, na experiência clínica de dois dos autores do presente artigo, essa medicação não tem atingido os resultados descritos na literatura, razão pela qual ela não foi

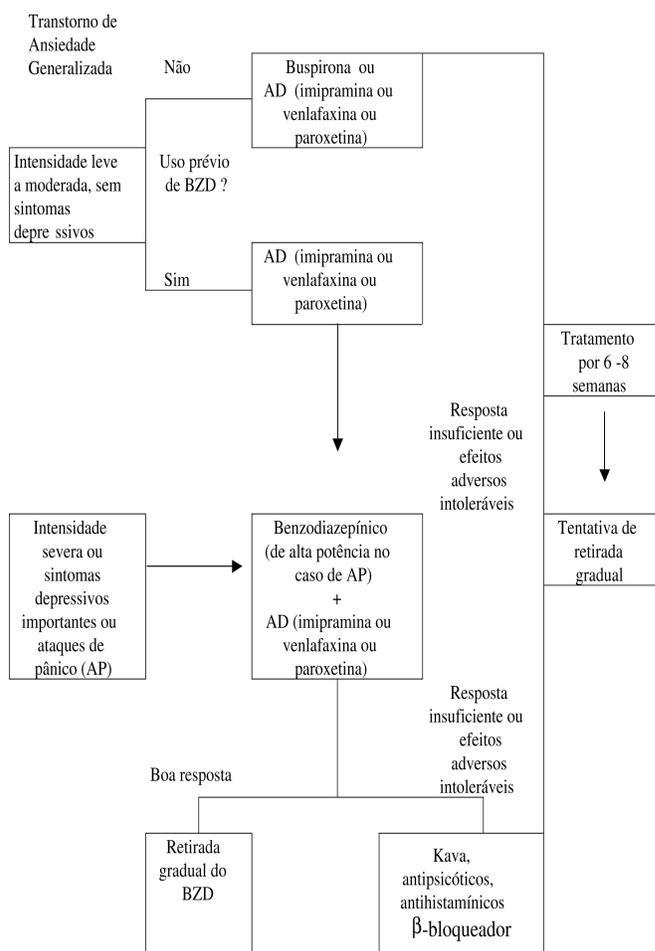


Figura – Algoritmo para tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada.

utilizada como primeira alternativa nos quadros mais graves.

O tratamento inicial deve ser de curta duração, realizando-se uma tentativa de retirada gradual da medicação após 6-8 semanas de tratamento (Figura). Entretanto, como descrito anteriormente, uma parcela considerável dos pacientes necessitará de um tratamento em longo prazo. Existem alguns estudos sugerindo que pacientes tratados com buspirona e antidepressivos apresentariam uma menor probabilidade de recaídas após a suspensão do tratamento agudo em comparação com os BZD.¹ Por exemplo, Rickels et al⁴⁶ trataram com buspirona ou clorazepato, durante seis meses, pacientes com TAG e os reavaliaram após seis e 40 meses. Observaram que a melhora obtida em ambos os grupos manteve-se pelos seis meses da fase de manutenção. Nenhuma evidência de tolerância ou abuso de BZD foi observada. No seguimento, aproximadamente 60% dos pacientes tratados inicialmente com clorazepato e 30% daqueles tratados com buspirona voltaram a apresentar sintomas ansiosos moderados. Em ambos estudos, cerca de 25% dos pacientes experimentaram um retorno de seus sintomas ansiosos iniciais dentro de quatro semanas após a descontinuidade da droga. Esse fato poderia sugerir que a manutenção do tratamento auxiliava a manter a remissão dos sintomas, e que a interrupção da medicação levou a uma recaída.^{1,47} As fases do tratamento da TAG persistente podem ser divididas em: aguda (1-2 meses); continuação (3-6 meses); e manutenção (7-12 meses).⁴⁹

Frente ao crescente número de opção de psicofármacos na clínica, é sempre útil lembrar o ditado citado por Hollister de que é melhor “aprender a usar bem poucos medicamentos do que saber pouco sobre todas as drogas”.⁴⁹

Perspectivas futuras

Algumas das principais linhas de pesquisa de novas drogas ansiolíticas são derivadas do mecanismo de ação de drogas já disponíveis (drogas serotoninérgicas e agonistas parciais ou seletivos de receptores BZD), enquanto outras linhas originam-se da observação, por meio de estudos clínicos e pré-clínicos, do envolvimento de outros neurotransmissores na ansiedade (neuropeptídeos, glutamato etc.).

Drogas que atuam no complexo rBZD/rGABA_A/Canal de Cl⁻

O complexo supramolecular rBZD/rGABA_A/Canal de Cl⁻ apresenta uma série de sítios de ligação (GABA_A, barbitúricos, picrotoxina, BZD etc.) que são inter-relacionados de tal maneira que a ligação em um sítio altera alostericamente a cinética de ligação dos outros sítios.⁵⁰

Agonistas parciais do receptor BDZ

Podem-se citar, como exemplos dessa classe, o bretazenil, cujo desenvolvimento foi interrompido, o abecarnil, a droga mais estudada do grupo, e o iomazedil. O racional do emprego desses fármacos baseia-se na hipótese de que, como agonistas parciais, mesmo ao se ligarem ao receptores BZD, sua ação máxima sempre será inferior a dos agonistas totais (p.ex.: lorazepam) e, desse modo, não apresentarão sedação ou amnésia, com menor probabilidade para o desenvolvimento de abuso/dependência.¹⁶

O abecarnil é uma betacarbolina de alta afinidade pelos

receptores BZD, mas com atividade agonista parcial.⁵¹ Como esperado, os estudos com modelos animais indicaram um perfil ansiolítico semelhante aos BZD (p.ex.: efeito anticonflito), mas, diferentemente dos BZD, sem sedação ou ataxia significativos.^{52,53} Alguns estudos pré-comercialização com o abecarnil sugerem um efeito ansiolítico superior ao placebo^{51,54-56} e similar ao alprazolam,⁵⁴ diazepam⁵⁶ e à buspirona.⁵⁷ Entretanto, apesar de uma superioridade inicial do abecarnil em relação ao placebo, esse efeito não se manteve ao final das seis semanas em alguns estudos.⁵⁵⁻⁵⁷ Mais ainda, o efeito ansiolítico do abecarnil foi inferior ao dos BZD, não sendo detectado em todos os parâmetros avaliados.^{54,55} Outro achado interessante é que os dados sugerem haver uma janela terapêutica para o abecarnil, ou seja, uma curva-dose resposta em forma de sino.⁵¹ Pacientes tratados com doses elevadas de abecarnil apresentaram uma taxa maior de abandono do tratamento do que pacientes do grupo-placebo (22-37% vs. 7-26%), o que não foi observado com doses mais baixas.^{51,55-57} Apesar das premissas iniciais, o grupo tratado em longo prazo com abecarnil apresentou sintomas ao suspender abruptamente a medicação, particularmente em doses mais elevadas, embora esses sintomas tenham sido menos intensos em comparação com os BZD.^{51,54,55,57} Entretanto, estudo recente não observou sintomas na suspensão do abecarnil.⁵⁶ Com o tratamento de curta duração com abecarnil, não se observaram sintomas na retirada.⁵⁴

Agonistas seletivos dos receptores ω_1 (ou BZD)

Existem evidências associando o efeito ansiolítico dos BZD ao receptor BZD do subtipo 1 (ω_1).⁵⁰ O alpidem, uma imidazopiridina com atividade seletiva nos receptores ω_1 , apresentou efeito ansiolítico em alguns modelos animais (esconder objetos e neofobia alimentar), mas não em outros modelos, exibindo, portanto, um perfil diferente dos BZD.⁵⁸ Em estudos clínicos, o alpidem apresentou efeito superior ao placebo em estudos clínicos, com início de ação já na primeira semana, e eficácia similar a dos BZD.⁵⁹ Em estudo aberto de longa duração (6-12 meses), não se observaram tolerância ao efeito ansiolítico do alpidem nem sintomas de abstinência na suspensão abrupta.⁵⁹ Infelizmente, apesar dos estudos pré-comercialização indicarem uma boa margem de segurança, o alpidem foi retirado logo após sua introdução na França devido à associação com disfunção hepática.¹⁶

Gabapentina

A gabapentina foi desenvolvida originalmente como análogo do GABA, mas os estudos posteriores não confirmaram as premissas iniciais de uma ação agonista no receptor GABA_A. Entretanto, a gabapentina aumenta a atividade da descarboxilase do ácido glutâmico, enzima passo-limitante da síntese de GABA, e a taxa de renovação do GABA, interferindo também na síntese de monoaminas.⁶⁰ Em modelos animais, a gabapentina apresentou efeito ansiolítico (p.ex.: no labirinto em cruz elevado), mas sem exibir efeito amnésico.⁶¹ Na clínica, relatos de caso e estudos abertos com população heterogênea (pacientes portadores de epilepsia, esquizofrenia, transtorno bipolar etc.) também têm observado um possível efeito ansiolítico da

gabapentina (com doses variando de 100 mg/dia a 4.400 mg/dia).^{60,62} Relatos de caso em pacientes com TAG têm indicado uma ação eficaz em pacientes refratários ou intolerantes aos tratamentos ansiolíticos estabelecidos.⁶² Portanto, os dados indicam a importância de estudos que procurem confirmar esses resultados.

Drogas serotoninérgicas

Agonistas 5-HT_{1A}

Por meio de estudos indicando o efeito ansiolítico da buspirona e de sua liberação para uso clínico, impulsionaram-se a busca e a avaliação de outros agonistas 5-HT_{1A}, como a ipsapirona, a gepirona, a tandospirona e o flesinoxan. Enquanto os três primeiros são azapironas (ou seja, similares à buspirona), o flesinoxan pertence a um novo grupo de agonistas 5-HT₁.

Azapironas

A ipsapirona, um análogo da buspirona pertencente à classe das azapironas, apresentou efeito ansiolítico no teste de interação social, no modelo de exploração em degraus, no labirinto em T elevado, na potencialização da resposta de sobressalto e na resposta emocional condicionada, mas resultados negativos em uma série de outros modelos (p.ex.: o labirinto em cruz elevado).^{3,20,21,53,63}

A ipsapirona apresentou um efeito ansiolítico em estudos controlados com placebo, com uma eficácia comparável ao lorazepam, sendo ativa nos sintomas somáticos e nos sintomas psíquicos do TAG.^{64,65} Parece haver uma curva dose-resposta em forma de sino.⁶² Um aspecto importante é que a ipsapirona, de modo diverso do lorazepam, não apresentou sintomas importantes na fase de retirada da medicação.⁶⁶

A administração crônica de gepirona acarreta, de modo similar aos AD, uma diminuição dos receptores 5-HT₂, indicando possíveis ações ansiolítica e antidepressiva. Mais ainda, diverso da buspirona, a gepirona não apresenta ação sobre os receptores dopaminérgicos. Rickels et al⁶⁷ avaliaram o efeito da gepirona em comparação com o diazepam e o placebo. Embora a gepirona tenha apresentado um efeito ansiolítico em relação ao placebo, esse efeito foi menos robusto e consistente que o diazepam, aparecendo após seis semanas de tratamento, enquanto o efeito do diazepam pôde ser observado após uma semana. Além disso, o grupo tratado com gepirona apresentou uma taxa de abandono mais alta que os demais grupos após oito semanas de tratamento (gepirona 58%, diazepam 34% e placebo 42%). Entretanto, a retirada abrupta da medicação acarretou aumento da ansiedade apenas no grupo diazepam. Aparentemente, esses resultados foram considerados desapontadores pelos autores, que concluíram que “a procura por novas drogas ansiolíticas serotoninérgicas, e não benzodiazepínicas, tem, até agora, fracassado, não havendo ainda no mercado substitutos para os benzodiazepínicos e para a buspirona, com a possível exceção da imipramina”.

Não azapironas

O flesinoxan, um composto quimicamente não relacionado

aos azapironas (é uma piperazina heterobocíclica), mas com alta afinidade pelos receptores 5HT_{1A}, apresentou perfil ansiolítico em vários paradigmas animais de ansiedade, sendo aparentemente mais potente do que a buspirona.⁶³

Antagonistas 5-HT₂

Estudos com modelos animais têm indicado um papel importante dos receptores 5-HT₂ na ansiedade, sendo mesmo postulado que o efeito ansiolítico de alguns antidepressivos seria mediado pela subsensibilização desses receptores.⁷ Algumas evidências pré-clínicas têm confirmado o perfil ansiolítico dos antagonistas 5HT₂. Em modelos animais, a ritanserina, a ketanserina e a cinanserina apresentaram efeito ansiolítico em testes de conflito, no labirinto em cruz elevado, no labirinto em T elevado, no teste de claro/escuro, embora existam alguns dados contraditórios.^{3,4,21,53} Mais ainda, antagonistas não seletivos, como metergolina, ritanserina, metisergida, ICI 169369 e LY53857, são efetivos para reverter a ansiedade induzida por mCPP, um metabólito dos antidepressivos trazodona e nefazodona com efeito ansiogênico, em modelos de ansiedade em ratos. O uso de antagonista mais seletivo para 5HT_{2A} não apresentou efeito ansiolítico, sugerindo que essa ação seja devida a outro subtipo de receptor; porém, para confirmar essa hipótese, é necessário o desenvolvimento de antagonistas específicos para cada subtipo de receptor 5-HT₂.⁶³ Portanto, do ponto de vista pré-clínico, os antagonistas 5-HT₂ (p.ex. ritanserina, ketanserina e amesergida) apresentam um bom potencial ansiolítico.

Estudos clínicos controlados com a ritanserina indicaram um efeito superior em relação ao placebo⁶⁸ e similar ao lorazepam^{68,69} em pacientes com TAG.

Antagonistas 5-HT₃

Os receptores 5-HT₃ diferem dos outros receptores serotoninérgicos (e mesmo monoaminérgicos) por serem um receptor acoplado a um canal catiônico, o que lhe confere uma resposta mais rápida em relação a outros receptores serotoninérgicos. Entre os antagonistas dos receptores 5-HT₃, o mais estudado é o ondansetron, comercializado como antiemético. Os estudos (em modelos animais e clínicos) têm apresentado resultados contraditórios.⁶

Considerações sobre drogas serotoninérgicas no TAG

Como observado por Lader,¹⁶ há vários anos tem havido uma intensa pesquisa em relação aos agonistas 5-HT_{1A}, antagonistas 5-HT₂ e antagonistas 5-HT₃, mas, excetuando-se a buspirona, nenhum outro medicamento desses grupos foi lançado no mercado até o momento, o que pode indicar uma certa limitação dessa abordagem.

Neuroesteróides

Neuroesteróides são esteróides naturais ou sintéticos que alteram rapidamente a excitabilidade dos neurônios por mecanismos não genômicos, como pela ação alostérica positiva em receptores GABA_A, mas em um sítio diferente do sítio dos BZD.^{50,70} Entre os neuroesteróides, podem-se citar a pregnenolona e o allotetrahydrodeoxicorticosterona (THDOC). As primeiras

evidências de que os neuroesteróides poderiam representar agentes ansiolíticos endógenos surgiram das mudanças comportamentais que ocorrem durante a gestação e no transtorno disfórico pré-menstrual, sendo associadas à presença de progesterona circulante.⁶³ Em modelos animais, foi demonstrado que a progesterona e seus metabólitos apresentavam, independentemente do sexo dos animais testados, atividade ansiolítica por meio da ação no complexo receptor GABA_A.⁶³ Vários autores têm sugerido que os metabólitos dos neuroesteróides com grupamentos 3 α -hidroxil, como o THDOC (alotetrahydrodeoxicortisona) e o allopregnanolona, encontrados no SNC, possam ser os compostos endógenos ansiolíticos. Nessa linha, o THDOC apresentou efeito anticonflito sugestivo de um efeito ansiolítico.⁶³ A importância clínica desse grupo de fármacos pode ser avaliada pelo desenvolvimento de anestésicos gerais derivados de esteróides como o alfaxalona e a hidroxicidiona.⁷⁰

Drogas que atuam em receptores de neuropeptídeos

Colecistocinina

A colecistocinina (CCK) é um peptídeo inicialmente detectado no trato gastrointestinal, mas posteriormente encontrado também no SNC. No SNC a CCK pode ser encontrada sob a forma de octapeptídeo (CCK-8) ou tetrapeptídeo (CCK-4). Dois tipos de receptores foram identificados: os receptores CCK-A (“alimentary”) e o CCK-B (“brain”). O receptor CCK-B apresenta ampla distribuição no SNC, mais particularmente em estruturas límbicas e corticais.

Várias evidências têm sugerido que manifestações comportamentais de ansiedade em roedores estão associadas a mudanças no sistema endógeno de CCK. Manipulações ambientais que levam a manifestações de ansiedade em ratos, como o isolamento social, sacrifício de ratos no mesmo ambiente em que outros vivem e exposição ao odor de gatos, aumentaram o número de receptores CCK no córtex frontal e em outras regiões relacionadas à ansiedade. Manipulações farmacológicas também têm induzido alterações na densidade de receptores CCK em roedores, como a administração da betacarbolina FG 7142, um composto ansiogênico que atua no complexo receptor GABA_A, e a retirada abrupta de BZD administrados cronicamente, o que induz ansiedade em humanos e em roedores. Em relação aos subtipos de receptores envolvidos, os dados apontam para a participação do receptor CCK-B na ansiedade.⁷¹

Antagonistas CCK-B (RB-211, CI-988, LY 288 531 e L-365,260) apresentaram efeito ansiolítico em modelos animais de ansiedade. Além disso, a administração de CCK-4 e de pentagastrina, um agonista CCK-B, acarretou um maior aumento da ansiedade e da frequência de ataques de pânico em pacientes com TAG em relação a voluntários normais e à administração de placebo.^{71,72} Entretanto, resultados negativos em estudos clínicos com antagonistas CCK-B também podem ser encontrados, como com o CI-988 em pacientes com TAG⁷³ e em pacientes com transtorno de pânico.⁷⁴

Fator de liberação de corticotrofina (CRF)

A administração de CRF em modelos animais tem indicado

um papel ansiogênico desse neuropeptídeo, além de ativar os neurônios do *locus coeruleus*.¹³ A administração de antagonistas do CRF bloqueia o efeito ansiogênico do CRF.¹³ Mais ainda, observou-se que alguns BZD reduzem os efeitos comportamentais da administração de CRF, assim como diminuem a concentração de CRF no *locus coeruleus*.⁵⁰ Entretanto, apesar de os estudos em modelos animais indicarem a participação do CRF na ansiedade, os estudos clínicos com pacientes com TAG não encontraram dados corroborando essa hipótese.¹³

Neuropeptídeo Y (NPY)

O NPY é um dos neuropeptídeos com maior concentração no SNC, sendo co-armazenado com vários neurotransmissores clássicos como noradrenalina e GABA, modulando também receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA).⁷⁵

Um agonista do receptor Y1 do NPY, p[Leu31, Pro34] NPY, injetado nos ventrículos cerebrais (icv), foi ansiolítico no modelo de Geller-Seifter em ratos, embora também tenha aumentado o consumo para ingerir alimentos nos animais livres. A injeção direta no núcleo central da amígdala produziu efeito ansiolítico sem alterar o consumo de alimento.⁷⁶ A administração icv de NPY em ratos produziu efeito ansiolítico no campo aberto, mas não causou o mesmo perfil no *plus-maze*.⁷⁵ O bloqueio da expressão desses receptores acarreta comportamento tipo ansioso nos modelos animais.⁷⁵ Portanto, o NPY apresenta efeito ansiolítico em alguns modelos animais, sendo proposto que essa ação seja mediada pelos receptores NPY-1.⁷⁵

Antagonistas do receptor glutamatérgico NMDA

O dizocilpina (MK801), um antagonista não competitivo do receptor NMDA, apresentou efeito tipo ansiolítico em alguns modelos de conflito e no teste de resposta emocional condicionada.⁵³ O CPP e AP7, antagonistas competitivos do receptor NMDA, apresentaram efeito ansiolítico em testes de comportamento punido e de exploração.⁵³

A ketamina e a fenciclidina também apresentaram efeitos ansiolíticos em modelos animais. No entanto, devido ao potencial de abuso dessas substâncias, outros antagonistas do glutamato têm sido estudados. Nesse sentido, por exemplo, o CNQX, um antagonista dos receptores AMPA/kainato, administrado diretamente na substância cinzenta periaquedutal em ratos, apresentou efeito ansiolítico no *plus-maze*.⁷⁷

Conclusão

No Brasil, os transtornos de ansiedade (DSM III) apresentam uma alta prevalência (9,5% a 17,5%), estando associados a uma elevada (5,5% a 12%) demanda potencial estimada (prevalência de casos potencialmente necessitados de assistência).⁷⁸ Esses dados, juntamente com a morbidade e os custos associados a essas patologias, indicam que os transtornos de ansiedade constituem um grupo de transtornos de grande importância para a saúde individual e pública. Apesar dos avanços observados no tratamento do TAG nos últimos anos, estima-se que menos de 50% dos pacientes apresentem uma remissão total da sintomatologia, indicando a necessidade de continuidade da pesquisa pré-clínica e clínica nesse campo.

Referências

- Schweizer E, Rickels K, Uhlenhuth EH. Issues in the long term treatment of anxiety disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 1349-59.
- Martin P. Animal models sensitive to anti-anxiety agents. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(suppl 393):74-80.
- Chopin P, Briley M. Animal models of anxiety: the effect of compounds that modify 5-HT neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 1987;8:383-8.
- Broekkamp CLE, Berendsen HHG, Jenck F, van Delft AML. Animal models for anxiety and response to serotonergic drugs. *Psychopathology* 1989;22(Suppl 1):2-12.
- Andrews JS, Broekkamp CLE. Procedures to identify anxiolytic or anxiogenic agents. In: Sahgal A. *Behavioural neuroscience: a practical approach*. Vol. II. Oxford: IRL Press; 1993. p.37-54.
- Tonelli DG, Andreatini R. Antagonistas 5-HT₃: uma nova classe de ansiolíticos? O exemplo do ondansetron. *Rev Psiq Clin* 2000;27(5):272-9.
- Graeff FG. Medicamentos ansiolíticos. In: Graeff FG, Guimarães FS. *Fundamentos de psicofarmacologia*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 123-60.
- Bell C, Potokar J, Nutt DJ. Nonbenzodiazepine anxiolytics acting on the GABA receptor. In: Halbreich U, Montgomery AS. *Pharmacotherapy for mood, anxiety, and cognitive disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000. p. 451-63.
- Hollister LE, Müller-Oerlinghausen, Rickels K, Shader RI. Clinical uses of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6 Suppl 1):1S-169S.
- Ballenger JC. Current treatments of the anxiety disorder in adults. *Biol Psychiatry* 1999;46:1579-94.
- APA. Task Force on Benzodiazepine Dependence, Toxicity and Abuse, American Psychiatric Association. *Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse*. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1991.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd Jr FJ. *Principles and practice of psychopharmacotherapy*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- Connor KM, Davidson JRT. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998;44:1286-94.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293-301.
- Zohar J, Westenberg HGM. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(Suppl 403):39-49.
- Lader M. The nature and duration of treatment for GAD. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(suppl 393):109-17.
- Gale C, Oakley-Browne M. Anxiety disorder. *BMJ* 2000;321:1204-7.
- Weintraub M, Singh S, Byrne L, Maharaj K, Guttmacher L. Consequences of the 1989 New York state triplicate benzodiazepine prescription regulations. *JAMA* 1991;266(17):2392-7.
- Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders by an international expert panel, 1992-1997. *Eur Neuropsychopharm* 1999;9(Suppl 6):393-8.
- Davis M. Pharmacological analysis of fear-potentiated startle. *Brazilian J Med Biol Res* 1993;26:235-60.
- Graeff FG, Ferreira Netto C, Zangrossi H. The elevated T-maze as an experimental model of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;23:237-46.
- Petracca A, Nisita C, McNair D, Melis G, Guerani G, Cassano GB. Treatment of generalized anxiety disorder: preliminary clinical experience with buspirone. *J Clin Psychiatry* 1990;51(suppl):31-9.
- Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Psychopharmacology of anxiety disorders: coexisting anxiety and depression. *Ann Drug Therapy* 1995;2:77-118.
- Strand M, Hetta J, Rosen A, Sorensen S, Malmstrom R, Fabian C, et al. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. *J Clin Psychiatry* 1990;51(suppl):40-5.
- Gammans RE, Stringfellow JC, Hvizdos AJ, Seidehamel RJ, Cohn JB, Wilcox CS, et al. Use of buspirone in patients with generalized anxiety disorder and coexisting depressive symptoms: a meta-analysis of eight randomized, controlled studies. *Pharmacopsychiatry* 1992;25(4):193-201.
- Brawman-Mintzer O, Lydiard RB. Psychopharmacology of anxiety disorders: treatment resistance. *Ann Drug Therapy* 1996;3:31-88.
- Teixeira RC, Zangrossi H, Graeff FG. Behavioral effects of acute and chronic imipramine in the elevated T-maze model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65(4):571-6.
- Blanchard RJ, Griebel G, Henrie JA, Blanchard DC. Differentiation of anxiolytic and panicolytic drugs by effects on rat and mouse defense test batteries. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21(6):783-9.
- Liebowitz MR, Fyer A, Gorman JM, Campeas RB, Sandberg DP, Hollander E, et al. Tricyclic therapy of the DSM-III anxiety disorders: a review with implications for further research. *J Psychiatr Res* 1988;22(Suppl 1):7-31.
- Wingerson D, Nguyen C, Roy-Birne PP. Clomipramine treatment for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:214-5.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressant for treatment of anxiety disorder: a placebo controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95.
- Kahn RJ, McNair DM, Lipman RS, Covi L, Rickels K, Downing R, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders: efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:79-85.
- Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:444-50.
- Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rinn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000;157(12):1973-9.
- Layton ME, Dager SR. Treatment of anxiety disorders. *Ann Drug Therapy* 1998;5:183-209.
- Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:968-74.
- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(23):3082-8.
- Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:528-35.
- Tyrer P. Current status of β -blocking drugs in the treatment of anxiety disorders. *Drugs* 1988;36:773-83.
- Tyrer P. Anxiolytics not acting at the benzodiazepine receptor: beta blockers. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16(1):17-26.
- Ferreri M, Hantouche E-G. Recent clinical trials of hydroxyzine in generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(Suppl 393):102-8.
- El-Khayat R, Baldwin DS. Antipsychotic drugs for non-psychotic patients: assessment of the benefit/risk ratio in generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 1998;12(4):323-9.
- Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava-extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:84-9.
- Andreatini R. Uso de fitoterápicos em psiquiatria. *Rev Bras Psiq* 2000;22(3):104-5.
- Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behav Ther* 1997;28:285-305.
- Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:444-50.

47. Schweizer E. Generalized anxiety disorder: longitudinal course and pharmacologic treatment. *Psych Clin of North Am* 1995;18(4):843-57.
48. Hales RE, Hilty DA, Wise MG. A treatment algorithm for the management of anxiety in primary care practice. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 3):76-80.
49. Hollister LE. *Clinical pharmacology of psychotherapeutic drugs*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1983. p. 141.
50. Stahl SM, Judd LL, Kunovac JL. Overview of new anxiolytics. In: Halbreich U, Montgomery AS. *Pharmacotherapy for mood, anxiety, and cognitive disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000. p. 333-9.
51. Ballenger JC, McDonald S, Noyes R, Rickels K, Sussman N, Woods S, et al. The first double-blind, placebo-controlled trial of a partial benzodiazepine agonist abecarnil (ZK 112-119) in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 1991;27(2):171-9.
52. Stephens DN, Schneider HH, Kehr W, Andrews JS, Rettig K-J, Turski L, et al. Abecarnil, a metabolically stable, anxiolytic β -carboline acting at benzodiazepine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:334-43.
53. Sanger DJ, Perrault G, Morel E, Joly D, Zivkovic B. Animal models and recent developments in the search for novel anxiolytics. In: *Animal models in psychopharmacology*. Birkhäuser Verlag Basel; 1991. p. 3-13.
54. Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K. A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 11):11-8.
55. Aufdembrinke B. Abecarnil, a new beta-carboline, in the treatment of anxiety disorders. *Brit J Psychiatry* 1998;173(Suppl 34):55-63.
56. Rickels K, DeMartini N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):12-8.
57. Pollock MH, Wothington JJ, Manfro GG, Otto MW, Zucker BG. Abecarnil for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of two dosage ranges of abecarnil and buspirone. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 11):19-23.
58. Zivkovic B, Morel E, Joly D, Perrault G, Sanger DJ, Lloyd KG. Pharmacological and behavioral profile of alpidem as an anxiolytic. *Pharmacopsychiatry* 1990;23(Suppl):108-13.
59. Morselli PL. On the therapeutic action of alpidem in anxiety disorders: an overview of the European data. *Pharmacopsychiatry* 1990;23(suppl):129-34.
60. Marcolin MA, Tatsch MF. Gabapentina: farmacologia, uso clínico e interações farmacológicas. *Rev Psiq Clin* 2000;27(4):237-43.
61. De Paris F, Busnello JV, Vianna MR, Salgueiro JB, Quevedo J, Izquierdo I et al. The anticonvulsant compound gabapentin possesses anxiolytic but not amnesic effects in rats. *Behv Pharmacol* 2000;11(2):169-73.
62. Pollack MH, Mathews J, Scott EL. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:992-3.
63. Kunovac JL, Stahl SM. Serotonin-specific anxiolytics; now and in the future. In: Halbreich U, Montgomery AS. *Pharmacotherapy for mood, anxiety, and cognitive disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000. p. 355-66.
64. Cutler NR, Sramek JJ, Hesselink JMK, Krol A, Roeschen J, Rickels K, et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: a prospective multicenter trial. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:429-37.
65. Cutler NR, Hesselink JMK, Sramek JJ. A phase II multicenter dose-finding, efficacy and safety trial of ipsapirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1994;18:447-63.
66. Mandos LA, Rickels K, Cutler N, Roeschen J, Hesselink JMK, Schweizer. Placebo-controlled comparison of the clinical effects of rapid discontinuation of ipsapirone and lorazepam after 8 weeks of treatment for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:251-6.
67. Rickels K, Schweizer E, DeMartini N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:272-7.
68. Ceulemans DL, Hoppenbrouwers ML, Gelders YG, Reyntjens AJ. The influence of ritanserin, a serotonin antagonist, in anxiety disorders: a double-blind placebo-controlled study versus lorazepam. *Pharmacopsychiatry* 1985;18(5):303-5.
69. Bressa GM, Marini S, Gregori S. Serotonin S2 receptors blockage and generalized anxiety disorder: double-blind study on ritanserin and lorazepam. *Int J Clin Pharmacol Res* 1987;7(2):111-9.
70. Hauser J. Neurosteroids. In: *Pharmacotherapy for mood, anxiety, and cognitive disorders*. In: Halbreich U, Montgomery AS. *Pharmacotherapy for mood, anxiety, and cognitive disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000. p. 439-49.
71. Bradwejn J, Koszycki D, Vasar E, Palmour R, Vaccarino F. Cholecystokinin antagonists in panic and anxiety disorders. In: Halbreich U, Montgomery AS. *Pharmacotherapy for mood, anxiety, and cognitive disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000. p. 411-37.
72. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Bradwejn J, Villareal G, Knapp R, Emmanuel N, et al. Effects of cholecystokinin agonist pentagastrin in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(5):700-2.
73. Bammert-Adams J, Pyke RE, Costa J, Cutler NR, Schweizer E, Wilcox CS, et al. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(6):428-34.
74. Pande AC, Greiner M, Bammert Adams J, Lydiard RB, Pierce MW. Placebo controlled trial of the CCK-B antagonist, CI-988, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:860-2.
75. Tollefson GD. Why a peptide as an anxiolytic? In: Halbreich U, Montgomery AS. *Pharmacotherapy for mood, anxiety, and cognitive disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000. p. 399-409.
76. Heilig M, Mcleod S, Brot M, Heinrichs SC, Menzaghi F, Koob GF, et al. Anxiolytic-like action of neuropeptide Y: mediation by Y1 receptors in amigdala, and dissociation from food intake effects. *Neuropsychopharmacol* 1993;8(4):357-63.
77. Matheus MG, Guimarães FS. Antagonism of non-NMDA receptors in the dorsal periaqueductal gray induces anxiolytic effect in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology* 1997;132(1):14-8.
78. Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB, et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Rev ABP-APAL* 1992;14(3):93-104.

Correspondência

Roberto Andreatini
Departamento de Farmacologia
Universidade Federal do Paraná
Caixa Postal 19031
81540-970 Curitiba, PR, Brasil
E-mail: andreat@bio.ufpr.br
