

ATUALIZAÇÕES DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

AN UPDATE ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER

Resumo

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um transtorno crônico e prevalente, mas também um dos menos estudados entre os transtornos de ansiedade. Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN) são considerados medicamentos de primeira linha no tratamento de TAG, porém não são incomuns casos de refratariedade, intolerância ou a presença de contraindicações ao uso dessas substâncias. Diversas substâncias, como a pregabalina e a quetiapina, surgem, então, como alternativas para o tratamento do TAG nesses casos, assim como para a substituição dos benzodiazepínicos como medicações adjuvantes aos antidepressivos.

Palavras-chave: Transtorno de ansiedade generalizada, tratamento, ensaios clínicos.

Abstract

Generalized anxiety disorder (GAD) is a chronic and prevalent disorder, but also one of the least studied among anxiety disorders. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) are considered first-line drugs in the treatment of GAD, but refractory cases and the occurrence of intolerance and contraindications to these drugs are not uncommon. In this scenario, various substances, e.g., pregabalin and quetiapine, have emerged as alternatives for the treatment of TAG in these patients, as well as for replacing the use of benzodiazepines as adjunctive therapy to antidepressants.

Keywords: Generalized anxiety disorder, treatment, clinical trials.

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma condição clínica de curso crônico e flutuante, caracterizada por preocupação excessiva persistente associada a sintomas físicos e psíquicos de ansiedade, como cefaleia, dores musculares, palpitações, fadiga, irritabilidade, insônia e dificuldade de concentração¹. Sua etiopatogenia é complexa e pouco estudada, sendo atribuída a fatores genéticos, ambientais e epigenéticos que promovem disfunções no circuito amígdala-córtex cingulado-córtex pré-frontal^{2,3}.

Os principais sistemas de neurotransmissores que desempenham papel etiopatogênico ou de modulação nas manifestações do TAG são os sistemas monoaminérgicos, através dos quais atuam os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), os inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina (IRSN), os antidepressivos tricíclicos e a buspirona, e o sistema gabaérgico, através do qual atuam os benzodiazepínicos¹. Recentemente, a importância do sistema glutamatérgico no TAG também tem sido estudada⁴.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TAG: O QUE HÁ DE NOVO?

Medicações para monoterapia

Até o momento, o tratamento farmacológico considerado de primeira linha para o TAG são os antidepressivos ISRS e IRSN^{1,5,6}. Tal escolha se deve ao fato de que essas classes de antidepressivos têm demonstrado eficácia em diversos ensaios clínicos de curto e longo prazo e apresentam perfil favorável de efeitos colaterais⁶. A paroxetina, a sertralina e o escitalopram são os ISRS com maior número de estudos favoráveis para o tratamento do TAG^{1,6}. Dos IRSN, a venla-



Mestre em Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação, Instituto de Psiquiatria (IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ. Doutoranda, Programa de Pós-Graduação, IPUB, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ. Pesquisadora, Laboratório de Pânico e Respiração (LabPR), IPUB, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

faxina foi mais amplamente estudada, mas a duloxetine também já apresenta eficácia comprovada^{1,6}.

No entanto, os ensaios clínicos com ISRS e ISRN mostram médias em torno de 60 a 70% de resposta terapêutica, havendo, portanto, uma parcela significativa de pacientes não responsivos a essas medicações de primeira linha. Além disso, em pacientes que fazem uso prolongado de ISRS ou IRSN, a disfunção sexual e o embotamento afetivo se apresentam como limitações importantes⁶. Por fim, casos de comorbidade com transtorno bipolar do humor são comuns (a prevalência da comorbidade é de 29,6% segundo o National Comorbidity Replication Study)⁷. Nesses casos, o uso de antidepressivos pode ser temerário. Portanto, apesar de os ISRS e IRSN se manterem como primeira linha para o tratamento do TAG, faz-se necessária a utilização de medicações alternativas, seja para os casos não responsivos ou intolerantes aos antidepressivos, seja para aqueles em que essa classe está contraindicada.

A pregabalina é uma medicação anticonvulsivante que pode ser indicada para cumprir esse papel. Muito utilizada para o tratamento de quadros de dor crônica e fibromialgia, a pregabalina já está aprovada para o tratamento do TAG em países europeus⁷. Atua como ligante da unidade 2 dos canais de cálcio em neurônios pré-sinápticos hiperexcitados, reduzindo, assim, a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato.

Oito ensaios clínicos placebo-controlados de fase aguda demonstraram a eficácia da pregabalina em pacientes com TAG. Destes, dois estudos compararam essa medicação com lorazepam e placebo, e dois com venlafaxina e placebo, sendo os demais apenas *versus* placebo, sem outra droga ativa. Em conjunto, esses estudos demonstram eficácia semelhante entre a pregabalina e a droga ativa, e superioridade em relação ao placebo⁷. De acordo com estudos de segurança e tolerabilidade, a pregabalina é uma droga bem tolerada na faixa de dose considerada terapêutica, de 150 a 600 mg/dia. Tontura e sonolência foram os efeitos colaterais mais comumente citados, mas a proporção de abandono de tratamento por intolerância em pacientes em uso de pregabalina foi equivalente à do grupo placebo⁸. Ganho de peso foi reportado em 4% dos casos⁷, e houve uso abusivo em um paciente com transtorno por uso de substâncias – mas este efeito pode ser considerado bastante inferior ao observado com benzodiazepínicos^{9,10}.

Outro anticonvulsivante que já foi testado para tratamento

do TAG foi o valproato de sódio. Apenas um ensaio clínico controlado foi realizado, mostrando eficácia superior ao placebo em 6 semanas de tratamento¹¹. Ainda não há aprovação para o uso dessa medicação em pacientes com TAG sem comorbidades, mas o valproato de sódio já é uma opção medicamentosa para os pacientes que apresentam comorbidade com transtorno bipolar do humor, com mais sintomas como irritabilidade, impulsividade e inquietação psicomotora e, portanto, menor tolerância aos antidepressivos¹².

A quetiapina de liberação prolongada, um antipsicótico atípico, também ainda não foi aprovada para uso no TAG, porém oito ensaios clínicos de fase aguda já demonstraram sua eficácia em comparação ao placebo em monoterapia¹³⁻¹⁶. Essa substância pode, assim, ser considerada em casos refratários ou intolerantes às medicações de primeira linha. As dosagens utilizadas para o TAG são inferiores àquelas utilizadas para efeito antipsicótico (100-200 mg/dia)¹³⁻¹⁶. A principal limitação ao uso da quetiapina é o risco elevado de ganho de peso e desenvolvimento de síndrome metabólica^{1,13}. Tontura e sedação são outros efeitos colaterais, por vezes limitantes⁶.

Novos antidepressivos também vêm sendo testados para utilização no TAG, como a agomelatina e a vortioxetina. A agomelatina é um antidepressivo agonista melatoninérgico e antagonista do receptor serotoninérgico 5HT_{2c} ainda pouco estudado para o tratamento do TAG. Inicialmente, o efeito ansiolítico da agomelatina foi observado como desfecho secundário nos estudos para o tratamento da depressão maior¹⁷. Esses achados motivaram a realização de estudos com agomelatina em pacientes com transtornos de ansiedade. No caso do TAG, um ensaio clínico controlado mostrou eficácia dessa medicação no curto prazo (8 semanas)¹⁸, e um estudo de longo prazo mostrou redução de 42% no risco de recaída dos sintomas¹⁹. O efeito ansiolítico da agomelatina pode se dever tanto ao antagonismo 5HT_{2c} quanto à melhora do padrão de sono e regularização do ciclo sono-vigília²⁰.

A vortioxetina, por sua vez, é um antidepressivo multimodal, com ação inibidora da recaptção da serotonina, agonista do receptor 5HT_{1a}, antagonistas 5HT₃ e 5HT₇ e agonista parcial 5HT_{1b}, aprovado em países europeus e nos Estados Unidos para uso na depressão maior. Apresentou eficácia ansiolítica em estudos pré-clínicos e tem sido avaliada para o tratamento de pacientes com TAG. Até o momento, dois ensaios clínicos foram realizados. No estudo de Bidzan et al., a vortioxetina apresentou eficácia superior ao placebo na dose de 5 mg/dia²¹. Já no estudo de Mahableshwarkar et al.,

ela não se diferenciou do placebo nas doses de 2,5 mg/dia e 10 mg/dia²². Essa medicação ainda não está disponível para uso no Brasil.

O sistema glutamatérgico ainda não representa um alvo terapêutico importante no arsenal atual das medicações ansiolíticas. No entanto, o glutamato é um mediador da aquisição e extinção de medo, e os antagonistas dos receptores glutamatérgicos NMDA e AMPA e moduladores alostéricos dos receptores mGlu se mostraram eficazes para o tratamento da ansiedade em estudos com animais⁴. Estudos com humanos ainda estão em desenvolvimento e precisam ser concluídos para que essas substâncias possam ser empregadas no tratamento de transtornos de ansiedade como o TAG.

Medicações adjuvantes

Em muitos casos, uma única medicação não é suficiente para a remissão dos sintomas do TAG ou para abarcar todas as diferentes manifestações sintomáticas de um determinado paciente. Nesses casos, faz-se necessária a associação de uma segunda droga ao esquema terapêutico¹.

As medicações mais utilizadas em associação aos antidepressivos são os benzodiazepínicos, como o clonazepam, o diazepam, o alprazolam e o lorazepam. Esses medicamentos são interessantes porque são eficazes no tratamento dos sintomas físicos de ansiedade e também da insônia, muito comum nesses pacientes. Além disso, apresentam ação imediata¹.

Há, no entanto, limitações importantes ao uso dos benzodiazepínicos, como a possibilidade de desenvolvimento de tolerância e o risco de abuso e dependência, este último principalmente em pacientes com história de dependência química ou transtorno de personalidade¹. Além disso, pacientes idosos ou com doenças pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica, apresentam contraindicação relativa ao uso de benzodiazepínicos.

Como alternativa aos benzodiazepínicos no tratamento adjuvante do TAG, as medicações mais estudadas são a buspirona e a quetiapina de liberação prolongada^{1,13}. A buspirona, apesar de ter sido avaliada para o TAG em diversos estudos e ter perfil favorável de efeitos colaterais, apresenta, de forma geral, baixo tamanho de efeito^{1,6}. A quetiapina de liberação prolongada, por sua vez, mostrou eficácia em dois ensaios clínicos controlados em associação a ISRS ou IRSN, porém também com baixo tamanho de efeito e efeitos cola-

terais mais significativos, como o desenvolvimento de síndrome metabólica^{1,13}.

A risperidona e a olanzapina também já demonstraram eficácia no tratamento adjuvante do TAG, porém o perfil de efeitos colaterais tende a ser ainda mais desfavorável do que o da quetiapina de liberação prolongada^{1,13}.

Um ensaio clínico avaliou a eficácia da pregabalina associada a ISRS ou IRSN em pacientes com TAG, com resultado positivo²³.

Estudos de longo prazo e prevenção de recaídas

O TAG é um transtorno de curso crônico e flutuante, de modo que o momento ideal para a interrupção da farmacoterapia se torna uma questão de extrema importância.

Seis estudos de longo prazo já foram realizados com venlafaxina, duloxetine, escitalopram, paroxetina, agomelatina e pregabalina para avaliar se a manutenção da medicação é superior ao placebo na prevenção de recaídas. Os resultados mostram que há benefício na manutenção do tratamento por, no mínimo, 6 meses, sendo, entretanto, recomendada por muitos autores a manutenção por 12 meses^{1,5,6}.

CONCLUSÕES

Concluimos, então, que a pregabalina é a principal opção ao tratamento com antidepressivos para o TAG nos casos não responsivos, intolerantes ou que apresentam alguma contraindicação ao uso dessas medicações. A quetiapina de liberação prolongada também surge como alternativa para esses casos, em uso *off label*. Quando a indicação for de associação aos antidepressivos, os benzodiazepínicos ainda são os mais utilizados, podendo-se optar pela buspirona, pregabalina ou quetiapina quando se deseja evitar o uso de benzodiazepínicos por contraindicação clínica ou risco aumentado de abuso e dependência. A duração recomendada do tratamento é de, ao menos, 6 meses.

Mais estudos com novas medicações, como a agomelatina e a vortioxetina, são necessários, assim como com substâncias glutamatérgicas, estas ainda não utilizadas para o tratamento do TAG, porém com significativo potencial ansiolítico.

Por fim, é importante acrescentar que o tratamento do TAG não deve se restringir ao tratamento farmacológico, sendo a abordagem psicoterápica também fundamental para o manejo desse transtorno crônico¹.



Mestre em Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação, Instituto de Psiquiatria (IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ. Doutoranda, Programa de Pós-Graduação, IPUB, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ. Pesquisadora, Laboratório de Pânico e Respiração (LabPR), IPUB, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

A autora informa não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Marina Dyskant Mochcovitch, Av. Ataulfo de Paiva, 1079/608, Leblon, CEP 22440-034, Rio de Janeiro, RJ. Tel: (21) 2540.8820. E-mail: marimochco@yahoo.com.br

Referências

1. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:473-80.
2. Leonardo ED, Hen R. Anxiety as a developmental disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:134-40.
3. Mochcovitch MD, da Rocha Freire RC, Garcia RF, Nardi AE. A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: evaluating its neural and cognitive basis. *J Affect Disord.* 2014;167:336-42.
4. Riaza Bermudo-Soriano C, Perez-Rodriguez MM, Vaquero-Lorenzo C, Baca-Garcia E. New perspectives in glutamate and anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;100:752-74.
5. Allgulander C. Novel approaches to treatment of generalized anxiety disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23:37-42.
6. Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14:697-710.
7. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:883-92.
8. European Medicines Agency. Lyrica (pregabalin) [Internet]. 2013 [cited 2014 Jan 9]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000546/human_med_000894.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
9. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:S128-33.
10. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry.* 2010;167:869.
11. Aliyev NA, Aliyev ZN. Valproate (depakine-chronon) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Psychiatry.* 2008;23:109-14.
12. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord.* 2002;68:1-23.
13. Lalonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:326-33.
14. Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggens I, Baldytcheva I, Eriksson H. A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:418-28.
15. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27:40-54.
16. Mezhebovsky I, Mägi K, She F, Datto C, Eriksson H. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:615-25.
17. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry.*

- 2010;71:109-20.
18. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:561-6.
 19. Stein D, Ahokas A, Allgulander C, Soegaard J, Bitter I, Leht mets A, et al. P01-181 - Long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with generalised anxiety disorder over 6 months. *Eur Psychiatry.* 2011;26:181.
 20. Levitan MN, Papelbaum M, Nardi AE. A review of preliminary observations on agomelatine in the treatment of anxiety disorders. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2012;20:504-9.
 21. Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22:847-57.
 22. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5mg and 5mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:217-26.
 23. Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27:142-50.