



ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA



<https://doi.org/10.56238/levv15n41-004>

Data de submissão: 01/09/2024

Data de publicação: 01/10/2024

Isabela Baeta Pestrini

Graduando (a) de medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca – SP

Alessandra Faria Gonçalves

Graduando (a) de medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca – SP

Daniel Rodrigues Chaves

Graduando (a) de medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca – SP

Rachel Alexia Silva Faria

Graduando (a) de medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca – SP

Pedro Vitor de Paiva Anunciação

Graduando (a) de medicina na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba-MG

André Breda Bauab Filho

Graduando (a) de medicina na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba-MG

Ariane Silveira Fusco Fabri

Graduando (a) de medicina na Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba-MG

Silvia Gomes Paranhos

Graduando (a) em medicina na Universidade Anhembi Morumbi (UAM)- São José dos Campos – SP

Marcelo Salomão Aros

Médico Psiquiatra, docente do curso de medicina da Universidade de Franca (UNIFRAN)

RESUMO

Objetivo: O objetivo geral deste estudo é analisar a produção científica sobre o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), buscando identificar os principais aspectos clínicos, mecanismos etiológicos e métodos de tratamento dessa condição. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática que visa entender os principais fatores associados ao TAG. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Quais são os principais aspectos clínicos e quais recursos diagnósticos e terapêuticos são utilizados no manejo do transtorno de ansiedade generalizada?” Para isso, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando os descritores: Transtorno de Ansiedade Generalizada, Comorbidade, Sintomas de Ansiedade e Tratamento Farmacológico, combinados com o termo booleano “AND”. Inicialmente, 312 artigos foram identificados, dos quais 23 atenderam aos critérios de inclusão, resultando na análise de 17 estudos relevantes. Resultados: O TAG é uma condição comum e multifacetada, frequentemente associada a comorbidades como depressão e transtornos de uso de substâncias. As opções de tratamento incluem inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC). A revisão destaca a importância de uma abordagem integrada que contemple



intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas para um manejo mais eficaz. Conclusão: A compreensão aprofundada do TAG é fundamental para aprimorar as práticas clínicas e os resultados dos pacientes, necessitando de uma abordagem holística e contínua.

Palavras-chave: Transtorno de Ansiedade Generalizada, Tratamento, Comorbidades.

1 INTRODUÇÃO

A ansiedade é uma resposta emocional a uma potencial ameaça ou perigo futuro, provocando sintomas afetivos, somáticos, comportamentais. Enquanto a ansiedade considerada normal é adaptativa para alertar e preparar o organismo para a ameaça potencial, a ansiedade é considerada patológica quando torna-se mal-adaptativo, permanente e incontrolável, afetando negativamente a vida diária, pode se manifestar como transtornos de ansiedade, incluindo Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno de Pânico e Fobias (GARAKANI et al., 2020) (TAFET; NEMEROFF, 2020). A ansiedade é uma das condições psiquiátricas mais comuns, afetando milhões de pessoas em todo o mundo e contribuindo significativamente para a incapacidade global. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, há cerca de 264 milhões de pessoas no mundo que sofrem de transtornos de ansiedade, representando um aumento de 15% desde 2005. A ansiedade pode levar a faltas ao trabalho e à escola e ter um custo maior do que outros transtornos psiquiátricos. A prevalência desses transtornos tem aumentado, destacando a necessidade de estratégias de tratamento eficazes (GARAKANI et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde considera o TAG um problema de saúde pública no Brasil. O TAG afeta 18 milhões de brasileiros, ou 9,3% da população. Entre 55 e 60% dos pacientes com TAG são mulheres (BALDAÇARA et al., 2024). No mundo ocidental, a prevalência ao longo da vida desse distúrbio representa aproximadamente 20–30% na população em geral, tornando os transtornos neuropsiquiátricos mais frequentes. A prevalência geral do TAG foi relatada em 4,5%, sendo menor em países de baixa e média renda (2,8%) do que em países de alta renda (5,3%) (SARTORI; SINGEWALD, 2019) (BALDAÇARA et al., 2024). Com base em critérios de observação clínica, a versão atual da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Saúde Relacionada Problemas (CID-10) categoriza os transtornos de ansiedade em generalizados transtorno de ansiedade (TAG), fobias, transtorno de ansiedade social (TAS), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de pânico (TP) com/sem agorafobia e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (SARTORI; SINGEWALD, 2019).

Os transtornos de ansiedade causam grande sofrimento aos pacientes, além de representarem um enorme fardo para suas famílias e para os recursos sociais, e eles contribuem para o desenvolvimento da depressão, abuso de substâncias, doenças físicas e outros resultados adversos. Em 2010, a utilização de cuidados de saúde, as licenças médicas, as aposentadorias e a redução da produtividade no trabalho custam aproximadamente 75 euros bilhões na Europa, sublinhando o enorme fardo financeiro causado pelos transtornos de ansiedade (SARTORI; SINGEWALD, 2019).

Há também evidências que sugerem que pacientes com transtornos de ansiedade, em particular transtorno de ansiedade generalizada (TAG), têm altas taxas de recorrência e/ou apresentam sintomas de ansiedade persistentes, especialmente se tiverem Transtorno Depressivo Maior (TDM) comórbido.

Pode haver várias explicações para a natureza potencialmente refratária desses transtornos, incluindo diagnóstico incorreto, baixa adesão ao tratamento, uso de substâncias ou outras comorbidades, embora isso sugira que os tratamentos convencionais podem não ser eficazes para todos os pacientes e que farmacoterapias alternativas devem ser desenvolvidas (GARAKANI et al., 2020).

Variações no gene transportador de serotonina (5-HTT) podem predispor crianças e adolescentes a desenvolver TAG (Tsuang et al., 2004). No entanto, a base neuroquímica do TAG em crianças e adolescentes é provavelmente mais abrangente e complexa com contribuições dos sistemas de serotonina, norepinefrina, glutamato e GABA. Essa complexidade cria desafios clínicos em abordagens de medicina de precisão para personalizar o tratamento em jovens com TAG, mas também apresenta imensas oportunidades de pesquisa para desenvolver novos tratamentos farmacológicos. Considerações sobre o neurodesenvolvimento são importantes ao considerar a fisiopatologia da ansiedade, pois os sistemas neurotransmissores glutamatérgicos e GABAérgicos também sofrem mudanças substanciais, potencialmente facilitando mais heterogeneidade no quadro clínico, fisiopatologia e resposta farmacológica no TAG (SÁIZ et al., 2022).

Este artigo de revisão sistemática visa compilar e analisar as evidências científicas sobre o manejo do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). O objetivo é fornecer uma visão abrangente e atualizada, que sintetize o conhecimento existente e identifique lacunas na pesquisa, orientando futuras investigações e práticas clínicas. A análise aprofundada das evidências pretende ser um recurso útil para profissionais de saúde, pesquisadores e acadêmicos, contribuindo para a melhoria das abordagens terapêuticas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos acerca das manifestações clínicas decorrentes do transtorno de ansiedade generalizada, bem como demonstrar os principais métodos utilizados no diagnóstico e tratamento do quadro, objetivando garantir uma maior elucidação clínica desta patologia. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais aspectos que permeiam o transtorno de ansiedade generalizada, bem como quais são os recursos diagnósticos e terapêuticos utilizados na prática clínica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados quatro descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Generalized Anxiety Disorder, Comorbidity, Anxiety Symptoms e Pharmacological Treatment. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Generalized Anxiety Disorder AND Comorbidity AND Anxiety Symptoms e Generalized Anxiety Disorder AND Pharmacological Treatment. Desta busca foram encontrados 312 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de

inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 312 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 23 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 17 estudos para compor a coletânea.

3 DISCUSSÃO

Os transtornos de ansiedade são a classe mais prevalente de transtorno mental na maioria das sociedades ocidentais e são uma das principais causas de incapacidade. O início dos transtornos de ansiedade geralmente ocorre no início da idade adulta. Então, eles parecem seguir um curso crônico, caracterizado por períodos de remissão e recaída; a estabilidade da doença ao longo do tempo varia entre estudos e diagnósticos específicos. De acordo com o DSM-5, os transtornos de ansiedade incluem fobias específicas, transtorno de ansiedade social, transtorno de pânico, agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada (transtorno de estresse pós-traumático e transtornos obsessivo-compulsivos não se enquadram mais neste grupo e não foram considerados. Os critérios diagnósticos do DSM-5 para ansiedade são semelhantes aos do outro sistema de classificação padrão, a Classificação Internacional de Doenças, décima edição (CID-10).

Em ambos os sistemas, os transtornos de ansiedade são um espectro de fenótipos multidimensionais que compartilham características clínicas, como ansiedade excessiva e estável; sintomas fisiológicos, como taquicardia e aperto no peito; e respostas comportamentais típicas, como evitar ameaças, lugares ou situações percebidas, que prejudicam o bem-estar psicológico e a qualidade de vida das pessoas (OMAER et al., 2024).

Durante as últimas duas décadas, houve um forte impulso para uma melhor compreensão dos mecanismos complexos que envolvem processos neuroanatômicos, neuroquímicos, genéticos e epigenéticos que regulam ansiedade e medo tanto em estados saudáveis como doentes, na crença de que esse conhecimento facilitaria a identificação de novos tratamentos. Uma ideia fundamental sobre os mecanismos de desenvolvimento dos transtornos de ansiedade é que há conexões cerebrais embaralhadas, desequilíbrios químicos e processos desequilibrados em áreas relevantes neurocircuitos, por exemplo entre aqueles que promovem aversivos respondendo, favorecendo a aprendizagem e a manutenção do medo versus aqueles que inibem o processamento aversivo e favorecem a aprendizagem inibitória (extinção). Essas alterações são produzidas por fatores endógenos (por

exemplo, genéticos) e exógenos (por exemplo, ambientais, epigenéticos) (SARTORI; SINGEWALD, 2019).

Alterações na estrutura, função e conectividade da amígdala, do mPFC, do córtex cingulado anterior e da ínsula, bem como, mais recentemente, do núcleo do leito da estria terminalis, devido aos avanços nas técnicas de imagem são sugeridos como contribuintes para o desenvolvimento e manutenção de transtornos de ansiedade em humanos. Outras desadaptações em outras áreas, incluindo o tálamo e o estriado, foram observadas em uma maneira específica do transtorno de ansiedade. Em particular, o medo/ansiedade patologicamente aumentados parecem estar comumente associados ao aumento da ativação da amígdala em resposta a eventos negativos (SARTORI; SINGEWALD, 2019).

A hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) está associada a níveis aumentados de cortisol, o que pode interferir nas funções cognitivas e emocionais. Essa hiperatividade pode ser desencadeada por fatores genéticos, exposição prolongada ao estresse, ou outros fatores ambientais. O impacto dessa desregulação é observado em vários transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), o transtorno de pânico, e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). O texto também aborda o papel dos receptores de corticotropina (CRH) no cérebro e sua interação com os neurotransmissores serotonina e noradrenalina, que são fundamentais na regulação do humor e da resposta ao estresse (TAFET; NEMEROFF, 2020).

O sistema endocanabinoide é composto por receptores canabinoides (CB1 e CB2), ligantes endógenos (como a anandamida e o 2-AG) e enzimas responsáveis por sua síntese e degradação. Este sistema é responsável por regular diversas funções fisiológicas, como o humor, o apetite e a memória, além de desempenhar um papel central na modulação do estresse e da ansiedade. A ativação dos receptores CB1 no sistema nervoso central é especialmente relevante para a regulação da ansiedade, pois pode inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato, promovendo um efeito calmante. O estresse crônico é um fator crucial na desregulação do sistema endocanabinoide. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que é o principal mediador da resposta ao estresse, interage com o sistema endocanabinoide. Sob condições normais, os endocanabinoides ajudam a modular a resposta ao estresse, prevenindo uma resposta exagerada. No entanto, em situações de estresse crônico, a sinalização endocanabinoide é comprometida, o que pode resultar em um aumento nos níveis de ansiedade (HALLER ; 2023).

Os tratamentos farmacológicos para ansiedade incluem uma variedade de medicamentos que atuam em diferentes sistemas neuroquímicos. Os benzodiazepínicos, como diazepam e lorazepam, são frequentemente prescritos para alívio rápido dos sintomas de ansiedade, mas seu uso a longo prazo é limitado devido ao risco de dependência e tolerância. Esses medicamentos atuam como agonistas do receptor GABA, promovendo um efeito sedativo e ansiolítico. No entanto, o uso prolongado pode

levar à dependência física e psicológica, além de efeitos colaterais como sedação excessiva e comprometimento cognitivo (SÁIZ et al., 2022).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como sertralina e fluoxetina, são considerados o tratamento de primeira linha para transtornos de ansiedade, aumentando a disponibilidade de serotonina no cérebro (SÁIZ et al., 2022). Esses medicamentos são geralmente bem tolerados e têm um perfil de segurança favorável em comparação aos benzodiazepínicos (SÁIZ et al., 2022). Os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), como venlafaxina e duloxetina, também têm se mostrado eficazes, atuando tanto na serotonina quanto na norepinefrina para melhorar os sintomas ansiosos e depressivos (SÁIZ et al., 2022).

A vilazodona, aprovada pelo FDA em 2011, é um inibidor da recaptação de serotonina que também atua como agonista parcial do receptor 5-HT_{1A}, mostrando eficácia no tratamento da depressão maior e do TAG. Estudos demonstram que a vilazodona pode elevar os níveis de serotonina de forma mais potente do que os ISRS tradicionais, com propriedades ansiolíticas que melhoram as pontuações de ansiedade logo nas primeiras semanas de tratamento. No entanto, efeitos adversos como náuseas e diarreia podem levar a uma maior taxa de interrupção do tratamento, ressaltando a necessidade de mais ensaios para confirmar seu papel no TAG (SARTORI; SINGEWALD, 2019).

A duração recomendada do tratamento pode variar, mas pode ser tão curta quanto 3–6 meses, ou até 1–2 anos ou até mais. Embora possa haver preocupação sobre taquifilaxia, há evidências limitadas de resultados adversos com o uso crônico de ISRSs ou IRSNs. Esses medicamentos também tendem a ser bem tolerados, com efeitos adversos geralmente controláveis ou de curta duração, como náusea, dor de cabeça, boca seca, diarreia ou constipação. A disfunção sexual tende a ser um efeito adverso mais durável e problemático dos ISRSs e IRSNs, mas pode ser controlada com tratamentos adjuvantes. Existe a possibilidade de os pacientes desenvolverem nervosismo ou ansiedade induzidos por antidepressivos, potencialmente devido ao aumento inicial de serotonina, embora essa ansiedade possa ser atenuada por titulação mais lenta ou uso adjuvante de benzodiazepínicos (GARAKANI et al., 2020).

Os antidepressivos tricíclicos (TCAs), que atuam como inibidores de recaptação de transportadores de serotonina e norepinefrina, foram uma das primeiras classes de medicamentos usados para transtornos de ansiedade. Apesar da eficácia comparável aos ISRSs, eles são agora menos frequentemente prescritos devido a preocupações com efeitos colaterais, incluindo ganho de peso, boca seca, sedação, hesitação ou retenção urinária, arritmias e risco de mortalidade com overdose (GARAKANI et al., 2020).

Outros agentes terapêuticos, como o brexpiprazol e a ciclobenzaprina, também têm sido explorados para o tratamento da ansiedade (SARTORI; SINGEWALD, 2019). O brexpiprazol, um antipsicótico atípico, atua em múltiplos receptores, incluindo os de dopamina e serotonina, e tem sido

investigado para transtornos como o TEPT, embora os dados sobre sua segurança e eficácia em diferentes contextos permaneçam limitados (SARTORI; SINGEWALD, 2019). A ciclobenzaprina, tradicionalmente usada como relaxante muscular, foi reformulada para uma versão sublingual visando melhorar a qualidade do sono e reduzir pesadelos em pessoas com traumas, sugerindo um potencial terapêutico significativo na regulação do sono e na mitigação de distúrbios associados à ansiedade (SARTORI; SINGEWALD, 2019). Além disso, novos agentes terapêuticos, como neuroesteroides, neuropeptídeos e fitoquímicos, mostraram algum potencial, embora enfrentam desafios devido a projetos de estudo falhos (GARAKANI et al., 2020).

A ansiedade e a angústia são condições frequentemente enfrentadas por adultos, com muitos buscando tratamento farmacológico para alívio rápido dos sintomas. Neste contexto, os tranquilizantes menores, como benzodiazepínicos, pregabalina e quetiapina, têm sido amplamente utilizados. Uma recente revisão sistemática e meta-análise de rede avaliou a eficácia desses medicamentos no tratamento de curto prazo para sintomas de ansiedade e angústia de início recente, destacando tanto os benefícios quanto as limitações associadas a essas intervenções (MUNKHOLM et al., 2024).

Os resultados da meta-análise indicam que, com um nível de certeza considerado baixo, os tranquilizantes menores demonstram ser superiores ao placebo na redução dos sintomas ansiosos. O uso da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) como medida de desfecho revelou que tanto os benzodiazepínicos quanto a pregabalina e a quetiapina proporcionam alívio significativo aos pacientes. No entanto, a análise não encontrou diferenças estatisticamente significativas na eficácia entre os três medicamentos quando comparados diretamente, o que sugere que a escolha do tratamento deve considerar fatores clínicos individuais e preferências dos pacientes (MUNKHOLM et al., 2024).

Um aspecto crítico da revisão foi a escassez de dados sobre eventos adversos graves e a inconsistência na coleta de informações sobre efeitos colaterais. Embora não tenham sido identificadas diferenças relevantes na tolerabilidade entre os medicamentos, a falta de uma sistematização adequada pode ocultar riscos significativos. Os benzodiazepínicos, embora eficazes, são conhecidos por seu potencial de dependência, especialmente em tratamentos prolongados. Por outro lado, a quetiapina, mesmo em doses baixas, pode estar associada a efeitos metabólicos adversos, embora os dados disponíveis sejam limitados devido à curta duração dos ensaios (MUNKHOLM et al., 2024).

A revisão enfatiza a necessidade de uma abordagem holística no tratamento da ansiedade, considerando não apenas a eficácia, mas também as preferências dos pacientes e a possibilidade de intervenções não farmacológicas, que muitas vezes são negligenciadas em ensaios clínicos. A escassez de dados sobre pacientes com transtornos de adaptação representa uma lacuna importante na literatura, sugerindo que futuras pesquisas devem direcionar-se a essa população específica (MUNKHOLM et al., 2024).

A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) é reconhecida como a abordagem psicoterapêutica mais eficaz para o TAG, superando outras modalidades em termos de resultados positivos no curto prazo. A TCC ajuda os pacientes a identificar e modificar padrões de pensamento e comportamento que contribuem para a ansiedade. Estudos indicam que a TCC é benéfica não apenas em adultos, mas também em crianças e adolescentes. A terapia psicodinâmica também se mostrou eficaz, embora com evidências um pouco menos robustas. A duração da psicoterapia varia, geralmente, entre 8 e 12 semanas, mas a literatura não fornece diretrizes claras sobre o tempo necessário para manter os efeitos terapêuticos a longo prazo (BALDAÇARA et al., 2024). A individualização do tratamento é crucial, considerando que cada paciente pode responder de maneira diferente às intervenções (BALDAÇARA et al., 2024). Além disso, abordagens baseadas em *mindfulness* e treinamento de relaxamento muscular têm demonstrado benefícios consideráveis (ZHU et al., 2023).

Métodos complementares, como a prática de exercícios físicos, têm demonstrado redução dos sintomas de TAG. Uma meta-análise recente com 13.574 participantes descobriu que o exercício sozinho pode reduzir os sintomas do TAG. Outra meta-análise em estudantes universitários com TAG (49 estudantes: 75% mulheres; idade: 20 anos) concluiu que o exercício reduziu significativamente os sintomas do TAG. Deve-se ressaltar que os programas de exercícios, que estão amplamente disponíveis e não têm efeitos colaterais, podem ser uma alternativa ao tratamento farmacológico ou à terapia cognitivo-comportamental (BALDAÇARA et al., 2024). A aromaterapia, utilizando óleos essenciais como lavanda, bergamota, ylang ylang, patchouli, rosa e nardo, também pode ser eficaz no alívio dos sintomas de ansiedade (2). Esses óleos podem ser usados de várias formas, como inalação direta, difusão no ambiente ou aplicação tópica diluída em um óleo carreador, proporcionando alívio adicional dos sintomas de ansiedade quando integrados ao tratamento médico convencional (2).

O Silexan tem ganhado atenção como uma alternativa natural e eficaz no manejo dos transtornos de ansiedade. Este composto é derivado da *Lavandula angustifolia* (lavanda), e estudos indicam que ele pode ter propriedades ansiolíticas e melhorar os sintomas físicos associados à ansiedade sem os efeitos colaterais comuns de medicamentos tradicionais, como os benzodiazepínicos. Transtornos de ansiedade, como transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico e transtorno de ansiedade social, muitas vezes apresentam uma combinação de sintomas psicológicos e somáticos. A saúde física dos pacientes com ansiedade crônica também pode ser prejudicada devido ao impacto contínuo do estresse no corpo, resultando em fadiga, insônia, dores musculares, e outros sintomas (VON KÄNEL et al., 2021).

A insônia e os distúrbios do sono são sintomas comuns em pacientes com ansiedade. O Silexan mostrou-se eficaz na melhora da qualidade do sono, com os pacientes relatando uma redução na latência do sono (tempo para adormecer) e uma melhora na duração e profundidade do sono. A insônia, frequentemente associada a condições psiquiátricas como ansiedade e depressão, também deve ser

tratada de forma integrada, considerando a insônia como um transtorno comórbido. A terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I) tem mostrado benefícios significativos quando aplicada a insônia e transtornos de ansiedade, com estudos demonstrando que o tratamento simultâneo pode resultar em melhores desfechos clínicos (MORIN et al., 2023) (VON KÄNEL et al., 2021). Além disso, o Silexan demonstrou efeitos benéficos na restauração dos níveis de energia e na redução da sensação de fadiga, com os pacientes relatando uma maior disposição ao longo do dia (VON KÄNEL et al., 2021).

Estudos sobre transtornos de ansiedade têm mostrado resultados variados. Em geral, muitos não encontraram uma associação significativa entre o uso de cannabis e o desenvolvimento de novos diagnósticos de ansiedade. No entanto, alguns estudos identificaram que o uso de cannabis pode estar ligado a um aumento dos sintomas de ansiedade, especialmente quando fatores como o uso de outras substâncias são ajustados. A pesquisa é ainda mais escassa no que diz respeito à eficácia terapêutica dos canabinoides em transtornos de ansiedade, com poucos estudos demonstrando benefícios claros (ZIKA; BECKER, 2021).

O sistema endocanabinoide, uma rede de receptores e ligantes naturais no corpo, desempenha um papel essencial na regulação das emoções e da resposta ao estresse, e a interação com compostos da cannabis, como o THC e o CBD, tem mostrado efeitos diversos sobre o humor e a ansiedade. A cannabis pode ter efeitos tanto positivos quanto negativos nos transtornos de humor e ansiedade. O THC (Δ^9 -tetraidrocanabinol), o principal componente psicoativo da cannabis, pode ter efeitos ansiolíticos em doses baixas, mas também pode induzir efeitos ansiogênicos em doses mais elevadas, exacerbando sintomas de ansiedade e pânico em alguns indivíduos. Em contraste, o CBD (canabidiol), outro componente não psicoativo da cannabis, tem mostrado consistentemente efeitos ansiolíticos em estudos clínicos, sem os efeitos colaterais associados ao THC (BOTSFORD; YANG; GEORGE, 2020).

A enxaqueca é um distúrbio neurológico muito comum e contribui para a incapacidade produtiva em todo o mundo, sendo mais frequente em mulheres em idade fértil do que em homens. Estudos anteriores demonstraram frequentemente a comorbidade da enxaqueca e outros distúrbios psiquiátricos. Descobriu-se que a prevalência de enxaqueca com ansiedade variou entre 16 e 83%, com uma mediana de 43%. De acordo com estudos populacionais, a incidência de enxaqueca com ansiedade é prevalente entre um terço dos portadores de enxaqueca, o que é consistente com muitos dos estudos anteriores. Os resultados mostraram que a prevalência de mulheres com enxaqueca foi significativamente maior do que a de homens, o que está bem estabelecido em estudos anteriores. No entanto, a prevalência de enxaqueca com ansiedade foi muito maior entre homens em comparação com mulheres. Apesar dos diferentes cenários de estudo, regiões, idade e outras características individuais, a evidência de maior prevalência em homens foi consistente (KARIMI et al., 2020).

A pandemia de COVID-19 trouxe à tona muitos desafios relacionados à saúde mental, incluindo ansiedade e depressão. Estudos revelam que um desequilíbrio na microbiota intestinal pode levar a anormalidades no eixo intestino-cérebro, resultando em um aumento da ativação do eixo HPA e alterações nos níveis de neurotransmissores (ZHU et al., 2023). Durante o confinamento relacionado à COVID-19, houve um aumento significativo na prevalência de sintomas gastrointestinais, associados à disfunção do eixo intestino-cérebro e às alterações nos sistemas neuroimune e endócrino. Intervenções farmacológicas e psicológicas, como a TCC, têm mostrado benefícios significativos na redução de sintomas de ansiedade durante a pandemia (ZHU et al., 2023).

Os transtornos de ansiedade frequentemente ocorrem com transtornos por uso de substâncias (TUS), representando um desafio considerável para a prática clínica. A evidência para o manejo do TUS em pacientes com ansiedade é limitada, com tratamentos como sertralina, desipramina, paroxetina, buspirona, naltrexona e dissulfiram sendo explorados. A desipramina, por exemplo, pode ser preferível à paroxetina na redução dos sintomas de ansiedade em pacientes com TEPT e consumo de álcool, embora a recomendação seja débil. A falta de ensaios clínicos que incluam outros tipos de substâncias além do álcool é uma limitação significativa na literatura atual (BALDAÇARA et al., 2024).

É amplamente reconhecido que transtornos de humor e ansiedade frequentemente ocorrem juntos — a presença de um desses dois transtornos aumenta o risco de desenvolver posteriormente outro transtorno (comórbido). Comorbidade se refere à presença de um ou mais transtornos em relação a um índice transtorno, seja no mesmo período de tempo (comorbidade concomitante) ou em diferentes fases do ciclo de vida (comorbidade cumulativa). A presença de comorbidade entre esses dois transtornos é importante porque a ansiedade e os transtornos depressivos contribuem de forma dependente para uma parcela significativa da carga global de doenças, sendo a depressão o segundo maior contribuinte para anos vividos com incapacidade em pessoas de 15 a 44 anos de idade. Além disso, a comorbidade entre transtornos de humor e ansiedade está associada a maior gravidade dos sintomas, aumento do uso de substâncias e risco suicida. Por exemplo, um estudo de coorte descobriu que entre aqueles com idades entre 11 e 32 anos, a ansiedade ocorre simultaneamente em 37% dos casos de depressão, enquanto a depressão ocorre em 32% dos casos de ansiedade. Cumulativamente, 72% dos casos de ansiedade ao longo da vida tinham histórico de depressão, e 48% dos casos de depressão ao longo da vida tinham transtornos de ansiedade (SAHA et al., 2021).

O tratamento da ansiedade é uma empreitada complexa que requer uma abordagem multidisciplinar. A combinação de tratamentos farmacológicos e psicoterapêuticos, juntamente com abordagens complementares, pode proporcionar melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa contínua e ensaios clínicos são fundamentais para integrar essas abordagens e desenvolver diretrizes práticas eficazes (MORIN et al., 2023). A individualização do tratamento,



considerando as características específicas de cada paciente, é essencial para alcançar os melhores resultados (BALDAÇARA et al., 2024).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que os transtornos de ansiedade, por sua alta prevalência e complexidade, apresentam desafios consideráveis tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento. Embora existam opções terapêuticas eficazes, como os ISRS, IRSN e benzodiazepínicos, cada tratamento deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos efeitos colaterais e ao risco de dependência.

Além disso, abordagens psicoterapêuticas, como a Terapia Cognitivo-Comportamental, demonstram resultados promissores na modificação dos padrões de pensamento e comportamento associados à ansiedade. Com o avanço da compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes, incluindo o papel do eixo HPA e do sistema endocanabinoide, espera-se que novos tratamentos possam surgir, oferecendo opções mais seguras e personalizadas. É fundamental, entretanto, adotar uma abordagem holística que inclua também terapias complementares e o tratamento de comorbidades, como depressão e transtornos por uso de substâncias, para proporcionar um alívio mais completo e duradouro aos pacientes.



REFERÊNCIAS

- BALDAÇARA, Leonardo et al. Brazilian Psychiatric Association treatment guidelines for generalized anxiety disorder: perspectives on pharmacological and psychotherapeutic approaches. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 46, p. e20233235, 2024.
- BOTSFORD, Sabrina L.; YANG, Sharon; GEORGE, Tony P. Cannabis and cannabinoids in mood and anxiety disorders: impact on illness onset and course, and assessment of therapeutic potential. *The American journal on addictions*, v. 29, n. 1, p. 9-26, 2020.
- FARRAR, Ashley J.; FARRAR, Francisca C. Clinical aromatherapy. *Nursing Clinics*, v. 55, n. 4, p. 489-504, 2020.
- GARAKANI, Amir et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. *Frontiers in psychiatry*, v. 11, p. 595584, 2020.
- HALLER, József. Anxiety Modulation by Cannabinoids—The Role of Stress Responses and Coping. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 21, p. 15777, 2023.
- KARIMI, Leila et al. The prevalence of migraine with anxiety among genders. *Frontiers in neurology*, v. 11, p. 569405, 2020.
- Minor tranquilizers for short-term treatment of newly onset symptoms of anxiety and distress: a systematic review with network meta-analysis of randomized trials
- MORIN, Charles M. et al. What should be the focus of treatment when insomnia disorder is comorbid with depression or anxiety disorder?. *Journal of clinical medicine*, v. 12, n. 5, p. 1975, 2023.
- SAHA, Sukanta et al. Co-morbidity between mood and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Depression and anxiety*, v. 38, n. 3, p. 286-306, 2021.
- SÁIZ, Pilar A. et al. Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with an anxiety disorder and comorbid substance use. *Adicciones*, v. 34, n. 2, p. 157-167, 2022.
- SARTORI, Simone B.; SINGEWALD, Nicolas. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacology & therapeutics*, v. 204, p. 107402, 2019.
- SONMEZ, A. Irem et al. Novel pharmacological treatments for generalized anxiety disorder: Pediatric considerations. *Depression and anxiety*, v. 37, n. 8, p. 747-759, 2020.
- TAFET, Gustavo E.; NEMEROFF, Charles B. Pharmacological treatment of anxiety disorders: the role of the HPA axis. *Frontiers in psychiatry*, v. 11, p. 443, 2020.
- VERGALLITO, Alessandra et al. Effectiveness of noninvasive brain stimulation in the treatment of anxiety disorders: a meta-analysis of sham or behaviour-controlled studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, v. 46, n. 6, p. E592-E614, 2021.
- VON KÄNEL, Roland et al. Therapeutic effects of Silexan on somatic symptoms and physical health in patients with anxiety disorders: A meta-analysis. *Brain and behavior*, v. 11, n. 4, p. e01997, 2021.



ZHU, Chunyan et al. Depression and anxiety during the COVID-19 pandemic: epidemiology, mechanism, and treatment. *Neuroscience Bulletin*, v. 39, n. 4, p. 675-684, 2023.

ZIKA, Maya A.; BECKER, Linda. Physical activity as a treatment for social anxiety in clinical and non-clinical populations: a systematic review and three meta-analyses for different study designs. *Frontiers in human neuroscience*, v. 15, p. 653108, 2021.