

Bases fisiológicas e medicamentosas do transtorno da ansiedade

Physiological and drug bases of anxiety disorder

Bases fisiológicas y farmacológicas del trastorno de ansiedad

Recebido:20/08/2020 | Revisado: 02/09/2020 | Aceito: 07/09/2020 | Publicado: 08/09/2020

Carla Láine Silva Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-6281>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: carla_lainne@hotmail.com

Sandra Machado Lira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-2919>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: sandra_liram@yahoo.com.br

Marcelo Oliveira Holanda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3125-6610>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: marceloh.nutri@gmail.com

José Ytalo Gomes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8697-1718>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: ytalogomes93@gmail.com

Vinícius Bandeira Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2763-9029>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: viniciusbandeira98@gmail.com

Jennifer de Sousa Melo Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-2556>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: jennifer.melo@aluno.uece.br

Beatriz Farias Serra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-5404>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: beatriz.serra@aluno.uece.br

Amanda Gomes Queiroz Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-7907>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: amandaqueiroz@msn.com

Nicolas Maurício Girão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8921-3456>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: nicolas.mauricio@aluno.uece.br

Maria Izabel Florindo Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-8663>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: florinf@uol.com.br

Resumo

O transtorno da ansiedade é uma das condições neuropsiquiátricas mais prevalentes com cerca de 264 milhões de pessoas no mundo vivem com estes distúrbios. Ela é desencadeada quando um indivíduo confrontado com uma dada situação ou evento não é capaz de responder as demandas e sente uma ameaça à sua existência ou valores essenciais. Esse transtorno possui uma multifatorialidade em sua etiologia, dando ênfase sobretudo nos fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos. Os principais agentes medicamentosos mais utilizados são os benzodiazepínicos e os não benzodiazepínicos, no entanto o uso e a recomendação destes agentes é limitada. Este estudo se classifica em uma revisão narrativa de cunho qualitativo. Além disso, o tratamento medicamentoso dos sintomas por completo ainda permanece desconhecida. Assim, esta revisão possui o intuito de discutir as principais bases fisiológicas desse transtorno, bem como o tratamento e seus efeitos.

Palavras-chave: Ansiedade; Neurofisiologia; Ansiolíticos.

Abstract

Anxiety disorder is one of the most prevalent neuropsychiatric conditions with about 264 million people worldwide living with this disorder. It is triggered when an individual faced with a given situation or event is unable to respond to the demands and feels a threat to their existence or essential values. This disorder has a multifactorial nature in its etiology, emphasizing mainly genetic, environmental and neurobiological factors. The main medication agents most used are benzodiazepines and non-benzodiazepines, however the use and

recommendation of these agents is limited. This study is classified in a qualitative narrative review. In addition, the drug treatment of symptoms completely remains unknown. Thus, this review aims to discuss the main physiological bases of this disorder, as well as the treatment and its effects.

Keywords: Anxiety; Neurophysiology; Anxiolytics.

Resumen

El trastorno de ansiedad es una de las afecciones neuropsiquiátricas más prevalentes con aproximadamente 264 millones de personas en todo el mundo que viven con este trastorno. Se desencadena cuando un individuo ante una determinada situación o evento es incapaz de responder a las demandas y siente una amenaza a su existencia o valores esenciales. Este trastorno tiene un carácter multifactorial en su etiología, destacando principalmente factores genéticos, ambientales y neurobiológicos. Los principales fármacos más utilizados son las benzodiazepinas y los no benzodiazepinas, sin embargo el uso y recomendación de estos fármacos es limitado. Este estudio se clasifica en una revisión narrativa cualitativa. Además, el tratamiento farmacológico de los síntomas sigue siendo completamente desconocido. Así, esta revisión tiene como objetivo discutir las principales bases fisiológicas de este trastorno, así como el tratamiento y sus efectos.

Palabras clave: Ansiedad; Neurofisiología; Ansiolíticos.

1. Introdução

O transtorno da ansiedade é uma relação de impotência, de conflito, caracterizado por processos neurofisiológicos entre a pessoa e o ambiente ameaçador. Ela é desencadeada quando um indivíduo confrontado com uma dada situação ou evento não é capaz de responder as demandas do meio ambiente e sente uma ameaça à sua existência ou valores essenciais (Amorim et al., 2018). Os sintomas mais frequentes são preocupação, apreensão e nervosismo continuadas sobre uma situação na qual o resultado pode ser incerto (Hyde, Ryan & Waters, 2019).

Amplamente considerada como transtorno psiquiátrico de escala global, a ansiedade é capaz de comprometer o bem-estar humano (Fajemiroye et al., 2014), com prevalência em 3,6% da população mundial e 9,3% no Brasil, um dos países com maior taxa (Who, 2017).

A ansiedade é subdividida em diferentes subtipos de transtornos e, de acordo com a literatura, em jovens ela pode comprometer a percepção motora e intelectual, além de

produzir morbidade desordenada e comprometimento do desempenho incomum (Chaves et al., 2015).

O tratamento do transtorno da ansiedade envolve a abordagem psicoterápica e farmacológica. Essa deve ser considerada em determinadas situações, mas não a única opção terapêutica (Zuardi, 2017). O tratamento tem como objetivo diminuir a gravidade, a frequência e duração dos sintomas e reestabelecer a função global e, a longo prazo, reduzir os sintomas ao menor possível ou a zero, favorecendo a qualidade de vida e prevenindo a recidiva da doença (Wells et al., 2016).

Sendo assim, a presente revisão tem por objetivo discutir as bases neurofisiológicas envolvidas no transtorno da ansiedade, assim como os mecanismos de ação dos tratamentos utilizados.

2. Metodologia

O presente estudo se configura em uma revisão narrativa de natureza qualitativa. Uma revisão narrativa tem por finalidade a descrição do estado da arte de um assunto determinado e como também possibilitar uma maior discussão (Iser et al., 2020). Haja vista, que a revisão narrativa pode ser desenvolvida a partir da seleção de inúmeros materiais científicos, como artigos, livros, revistas eletrônicas e impressas, que serão analisados e interpretados pelo olhar do autor, em uma visão qualitativa dos resultados (Rother, 2007).

3. Transtorno da Ansiedade

A ansiedade faz parte na nossa resposta contextualmente apropriada e adaptativa, pois alerta o organismo para eventos de risco no ambiente. No entanto, se a ansiedade for desencadeada a um grau inadequado ou em momentos inapropriados, e quando prolongada, é considerada um transtorno de ansiedade (Etkin, 2010).

A ansiedade é uma das condições neuropsiquiátricas mais prevalentes, cerca de 264 milhões de pessoas no mundo vivem com distúrbios de ansiedade, refletindo um aumento de 14,9% de 2005 a 2015, e assim como na depressão, os distúrbios de ansiedade são mais comuns entre as mulheres (4,6%) do que em homens (2,6%) a nível mundial (Who, 2017). A maioria dos casos se inicia na 2ª e 3ª década de vida, com taxas de remissão inferior a 50% em cinco anos. A prevalência aumenta com a idade, sendo mais comum também em pessoas casadas e desempregadas. A ansiedade é um dos transtornos psíquicos mais comuns em

atenção básica de saúde (Maier & Falkai, 1999; Stein, 2001; Kessler et al., 2003). No Brasil, aproximadamente 9,3% da população sofrem com alguma desordem de ansiedade, sendo um dos países com maior prevalência (Who, 2017). Um estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica, realizado no Brasil, encontrou prevalência de 19% em São Paulo, 33,7% em Porto Alegre, 34,1% em Brasília, considerando todos os transtornos de ansiedade (Almeida-Filho et al., 1997).

Além disso, os transtornos de ansiedade representam importante custo social (Stein & Seedat, 2004), pois causam grande impacto no sistema de saúde, não só pelo gasto com o tratamento, mas também pela busca mais frequente por atendimento médico (Bystrisky, 2006). Parte desses custos sociais diretos e indiretos pode ser agravada por tratar-se de um grupo de transtornos tipicamente subdiagnosticado, subavaliado e inadequadamente tratado (Stein & Seedat, 2004).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a ansiedade é subdividida em: transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade induzida por substância/ medicamento, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada (TAG) entre outros (Apa, 2013). Quando não tratados, os sintomas de ansiedade persistem e estão associados a deficiências significativas no funcionamento, afastamento do trabalho e má qualidade de vida (Duval, Javanbakht & Liberzon, 2015; Ribeiro et al., 2019).

O transtorno de ansiedade social é caracterizado quando o indivíduo é temeroso, ansioso ou se esquia de interações e situações sociais que envolvem a possibilidade de ser julgado. No transtorno do pânico, o indivíduo vivencia ataques de pânico inesperados e recorrentes, o indivíduo encontra-se persistentemente apreensivo ou preocupado com a possibilidade de sofrer novos ataques de pânico. Esses ataques são repentinos de medo intenso ou desconforto intenso que atingem um pico em poucos minutos, acompanhados de sintomas físicos e/ou cognitivos. Em relação ao transtorno de ansiedade induzido por substância/ medicamento, envolve ansiedade devido a intoxicação ou privação de substância ou a um tratamento medicamentoso. Indivíduos com agorafobia são apreensivos e ansiosos em relação a duas ou mais situações, tais como utilizar transporte público, estar em espaços abertos, estar em lugares fechados, estar no meio da multidão entre outros. A pessoa teme essas situações por pensar que será difícil escapar ou de que pode não haver auxílio disponível. Por fim, o transtorno de ansiedade generalizada caracteriza-se por presença de sintomas ansiosos excessivos, na maior parte dos dias, por vários meses. A pessoa vive angustiada, tensa, preocupada, permanentemente nervosa ou irritada (Apa, 2013).

3.1 Etiologia

Os transtornos de ansiedade apresentam etiologia multifatorial, destacando-se os fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais (Silva Filho & Silva, 2013).

Com relação aos fatores genéticos, não há evidências de um único gene específico associado ao desenvolvimento da ansiedade, mas à diversos genes que cujos produtos regulam o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) e a sinalização monoaminérgica (Martin et al., 2009; Sadock & Sadock, 2010).

Dentre os fatores neurobiológicos, há três principais aspectos: 1) Alterações neuroanatomias funcionais nas regiões cerebrais conhecidas por modularem emoções e medo, parecem estar implicadas no desenvolvimento do transtorno da ansiedade, principalmente a amígdala (condicionamento e resposta ao medo), o hipocampo (processamento do contexto) e córtex pré-frontal (modulação do medo e suas respostas de extinção); 2) Neurotransmissores como o ácido γ -aminobutírico (GABA), noradrenalina e serotonina tem envolvimento neuroquímico na regulação da ansiedade, através do sistema límbico; 3) O eixo HPA, componente importante na resposta neuroendócrina ao estresse, apresenta anormalidades em seu funcionamento e ativação (Sadock & Sadock, 2010; Assumpção Junior & Kuczynski, 2003; Miguel, Gentil & Gattaz, 2011).

Como fatores ambientais, destacam-se as situações psicossociais e estressantes pelas quais passa o indivíduo no decorrer de sua vida, como relacionamentos interpessoais, doenças progressas e internações, violências e abusos, uso/abstinência de drogas, entre outros (Coates, Beznos & Françoso, 2003).

3.2 Bases neurofisiológicas da ansiedade

O sistema límbico é constituído por um grupo de estruturas envolvidas no processamento e na regulação das emoções, na memória e no interesse sexual. Esse sistema é composto por várias estruturas como o hipocampo, amígdala, giro do cíngulo e hipotálamo. A amígdala está envolvida no processamento do medo e das emoções, no aprendizado, na recompensa e na resposta de fuga ou luta. O hipocampo apresenta como funções principais o armazenamento da memória recente, a formação da memória de longo prazo e a orientação espacial. O giro do cíngulo está relacionado ao processamento da dor, das emoções, da memória e da autorregulação. O hipotálamo regula o comportamento e as atividades

fisiológicas do organismo. Controla muitas funções autonômicas, como fome, sede, temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e atividade sexual (Kapczinski et al., 2011).

Na ansiedade, especificamente, a amígdala, recebe insumos, por exemplo, do tálamo, do córtex pré-frontal medial e do hipocampo, modula as respostas comportamentais e fisiológicas correspondentes através de projeções que se estendem do núcleo central a várias regiões, incluindo o hipotálamo, o núcleo do leito da estria terminal, o tronco cerebral e o cinza periaquedutal, que finalmente provocam respostas defensivas de ansiedade e/ou medo (Calhoun & Tye, 2015 ; Farb & Ratner, 2014 ; Goodkind & Etkin, 2018; Knight & Depue, 2019 ; Li & Lee, 2018)

De acordo com a definição fisiológica, a ansiedade é um estágio de funcionamento cerebral no qual ocorre a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando efeitos indesejáveis como taquicardia, palidez, insônia, tremor, aumento da frequência respiratória, tensão muscular, tontura, distúrbios gastrointestinais entre outros (Andrade & Gorenstein, 1998; Mackenzie, 1989).

O sistema nervoso é comandado pelo equilíbrio de sinalização excitatória e inibitória. Diferentes vias de neurotransmissão participam dos mecanismos de ansiedade (Graeff & Guimarães, 2005). São eles: a serotonina, GABA e norepinefrina, que desempenham papéis diferentes, porém igualmente importantes na regulação da ansiedade. A serotonina regula o humor, agressividade, impulsos, sono, apetite, temperatura corporal e dor. Alguns medicamentos ajudam no controle da ansiedade por aumentarem os níveis de serotonina disponíveis. A norepinefrina está envolvida na resposta de luta ou fuga, regulação do sono, humor e pressão arterial. O estresse agudo aumenta a liberação desse neurotransmissor e alguns medicamentos ajudam a estabilizar a quantidade de norepinefrina. O GABA desempenha papel na indução do relaxamento, sono e na prevenção de hiper excitação. Medicamentos como os benzodiazepínicos aumentam a quantidade de GABA produzindo um efeito calmante (Bremner et al., 1996). No sistema nervoso central, os neurotransmissores clássicos geralmente são empacotados e co-liberados com neuropeptídeos. Muitos dos quais são expressos em regiões límbicas, onde podem influenciar os circuitos de estresse e emoção. Um dos neuropeptídeos com vínculos particularmente fortes com a psicopatologia inclui o neuropeptídeo Y (NPY). Conhecido por seus efeitos orexígenos, o NPY é expresso em abundância no sistema nervoso central, onde é co-localizado no hipotálamo, hipocampo e amígdala (Schatzberg & Nemeroff, 2004; Li et al., 2019).

A ansiedade é causada, em última instância, pela atividade alterada de neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC), especificamente diminuindo a

atividade da serotonina e do ácido γ -aminobutírico (GABA), com consequente diminuição da atividade da ligação com o sítio benzodiazepínico do receptor GABA e aumento da atividade de norepinefrina (Fadem, 2004). Esta modula mecanismos de ativação autonômica como o aumento da frequência cardíaca e respiratória. Isso leva a uma cascata fisiológica que resulta em sintomas de pânico como a parestesia, dormência e aperto no peito (Bremner et al., 1996).

3.2.1 Neurotransmissão via GABAérgica

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no SNC de vertebrados. Organismos sintetizam GABA a partir de glutamato usando a enzima ácido L-glutâmicodecarboxilase e fosfato de piridoxal como cofator (Petroff, 2002). Vale ressaltar que isso envolve a conversão do principal neurotransmissor excitatório (glutamato) no principal inibidor (GABA), que desencadeia suas ações através da ligação a três diferentes classes de receptores que estão distribuídos no cérebro e na medula espinhal (Ressler & Nemeroff, 2000): os receptores ionotrópicos GABAA e GABAC e os receptores metabotrópicos GABAB (Watanabe et al., 2002). O GABAA é formado por cinco subunidades (α , β e γ) dispostas em um anel, formando um poro central de cloreto. Essas subunidades podem ser combinadas de várias maneiras para formar um receptor funcional GABAA (Sigel & Steinmann, 2012; Ochoa-de-La-Paz et al., 2018).

Em um neurônio adulto, a ativação dos receptores GABAA pelo GABA gera um fluxo de íons Cl^- com carga negativa na célula ou íons potássio com carga positiva para fora da célula. Isso normalmente resultará em uma alteração negativa no potencial transmembranar, causando hiperpolarização. Além disso, os receptores GABAA são um alvo para o álcool, os benzodiazepínicos, barbitúricos, neuroesteroides e anestésicos voláteis e intravenosos. Essas drogas aumentam a função do receptor GABAA em causar anestesia, sedação, hipnose e ansiólise (Lobo & Harris, 2008, Fassoulaki, Theodoraki & Melemini, 2010; Masiulis et al., 2018).

A disfunção desses canais resulta em transtornos de ansiedade, epilepsia e transtornos do neurodesenvolvimento como o autismo (Braat & Kooy, 2015; Zhu et al, 2018; Chuang & Reddy, 2018).

Os medicamentos que agem como agonistas dos receptores GABA (conhecidos como medicamentos GABAérgicos) ou aumentam a quantidade disponível de GABA geralmente têm efeitos relaxantes, ansiolíticos e anticonvulsivos (Petroff, 2002).

3.2.2 Neurotransmissão via serotoninérgica

A serotonina, ou 5-HT (5-hidroxitriptamina), é um neurotransmissor de monoamina (Fasipe, 2019), que atua em receptores de membrana no SNC e no sistema nervoso periférico (SNP), bem como em tecidos não neuronais (sangue, gastrointestinal, endócrino, sistemas sensoriais e cardiovasculares) (Mccorvy & Roth, 2015). Por ter características hidrofílicas, a serotonina não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e, portanto, sua síntese se dá a partir do aminoácido triptofano nos neurônios do núcleo da rafe mediana mesencefálica (Blundel, 1992).

A serotonina é estocada em grânulos secretórios e, através de um transportador vesicular conhecido como SERT (serotonin transporter) é regulada a quantidade de serotonina liberada na fenda sináptica, conseqüentemente influenciando a transmissão sináptica. A serotonina liberada na fenda é recaptada pelos neurônios serotoninérgicos e degradada pela enzima monoamino-oxidase, preferencialmente do subtipo A (MAO-A), que é encontrada em células neurais e não neurais (astrócitos e células endoteliais) (Dwarkasing et al., 2016). A serotonina exerce um duplo papel na regulação da ansiedade: ansiogênico na amígdala e ansiolítico na substância cinzenta periaquedutal dorsal (MCPD) (Graeff, Guimarães & Zuardi, 1999). Tanto o bloqueio de receptores de serotonina quanto o bloqueio da sua síntese produzem efeito ansiolítico (Bourin et al., 2007).

A neurotransmissão serotoninérgica é muito complexa e está envolvida na regulação do humor, controle de impulsos, sono, vigilância, alimentação, libido, memória e aprendizagem. As deficiências do sistema serotoninérgico causam distúrbios como depressão, fobias, estresse pós-traumático e transtorno da ansiedade generalizada (Arango et al., 2001; Lemonde et al., 2003; De-Miguel & Trueta, 2005).

As vias serotoninérgicas que surgem no tronco cerebral inervam várias estruturas que se acredita estarem envolvidas na ansiedade, incluindo o córtex frontal, amígdala, hipotálamo e o hipocampo (Feldman & Weidenfeld, 2004; Mathew, Rebecca & Dennis, 2008; Dunn, Swiergiel & Palamourchouk, 2004). Sete classes de receptores para a 5-HT já foram descritas, incluindo os receptores 5-HT1 à 5-HT7 (Žmudzka et al., 2018). O receptor 5-HT1 é ainda subdividido nos subtipos 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E e 5-HT1F. O subtipo C faz parte da família 5-HT2 de receptores, subdividida em 5-HT2A, 5-HT2B e 5-HT2C (Hoyer et al., 1994; Zifa & Fillion, 1992). Dentre esses tipos, os receptores 5-HT1A, são os que estão mais diretamente envolvidos na ansiedade (Celada et al., 2013). Esta pode ser desencadeada

através da regulação anormal da liberação de 5-HT e/ou a recaptação ou resposta anormal à sinalização de 5-HT (Dubovsky & Thomas, 1995).

3.2.3 Neurotransmissão via noradrenérgica

A classe de catecolaminas compreende o neurotransmissor Noradrenalina (NE) que está envolvido na excitação, atenção, memória, estresse, ansiedade e transtornos do humor (Koob, Arendes & Le Moral, 2014).

No SNC, neurônios que sintetizam NE estão situados nas regiões bulbar, pontina e no lócus ceruleus (LC) (grupo mais importante). OLC é um núcleo pontino encontrado na ponte dorsal da maioria dos vertebrados (Tubbs, 2011) que produz grande parte da noradrenalina do cérebro. Apesar de seu pequeno tamanho, é crítico para uma infinidade de funções e está envolvido em muitos distúrbios neurodegenerativos e neuropsiquiátricos (Bari, Chokshi & Schmidt, 2020). Como outras estruturas neuromodulatórias, o LC contém um número extremamente pequeno de células, mas se projeta para grande parte do cérebro. Estima-se que o LC humano contenha aproximadamente 30.000 neurônios que fornecem noradrenalina a uma fração substancial dos 100 bilhões de neurônios do cérebro (Mouton et al., 1994). O LC está, portanto, anatomicamente preparado para modular uma ampla gama de funções, incluindo homeostase, processamento sensorial, comportamento motor e cognição (Bari, Chokshi & Schmidt, 2020).

As células do lócus ceruleus, quando ativadas por estímulos estressantes, ameaçadores, produzem uma reação comportamental cardiovascular característica de medo, exercendo função de atenção, monitorando continuamente o ambiente e preparando o organismo para situações de emergência (Graeff, 1997; Ribeiro & Kapczinsk, 2000).

De todos os transtornos de ansiedade, o transtorno do pânico e o estresse pós-traumático são os que apresentam evidências mais contundentes de uma anormalidade do sistema noradrenérgico (Margis et al., 2003).

A NE age em receptores do tipo α e β -adrenérgicos. A família de receptores α 1-adrenérgicos é principalmente excitatória e pós-sináptica. No SNC, os receptores α 1-adrenérgicos são encontrados em neurônios e em células gliais, estando envolvidos no controle motor, no aprendizado e na memória e medo. Além disso, também se sabe que os neurônios noradrenérgicos do lócus ceruleus exercem funções no controle das flutuações de atenção e atividade dependentes do ritmo circadiano. A família de receptores α 2-adrenérgicos inclui os subtipos α 2A, α 2B e α 2C, os quais são localizados tanto nas terminações pré como

pós-sinápticas. Os receptores α 2A-adrenergicos estão relacionados a diversos efeitos, incluindo analgesia, hipotermia, sedação e controlada atividade noradrenérgica. Os receptores α 2B-adrenergicos medeiam a contração vascular. E os receptores α 2C-adrenergicos parecem participar do comportamento motor, do humor e de processos mnemônicos (Kapczinski et al., 2011).

Os receptores β -adrenergicos incluem os subtipos β 1, β 2, e β 3 e estão acoplados à adenilato ciclase via proteína G. A estimulação dos receptores β 1-adrenérgicos aumenta a frequência e a contratilidade cardíaca. A estimulação dos receptores β 2-adrenérgicos (localizados em músculos lisos) causa vasodilatação e relaxamento brônquico. Esses subtipos de receptores também são encontrados no cérebro, mas suas funções são bem menos definidas. Medicamentos que bloqueiam os receptores adrenérgicos costumam ser usadas no tratamento de diversas doenças, incluindo a ansiedade (Kapczinski et al., 2011).

3.3 Tratamento medicamentoso

Mesmo com a variabilidade de classes de medicamentos para o tratamento do transtorno da ansiedade, a remissão completa dos sintomas da doença permanece indefinida (Fajemiroye et al., 2016). Agentes com a atual aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de transtornos de ansiedade estão descritos na tabela 1. Os agentes farmacológicos mais comumente utilizados são os benzodiazepínicos (BDZ) e não benzodiazepínicos (barbitúricos, propranolol e buspirona) (Gebauer, 2011; Fedotova et al., 2017). O uso clínico desses medicamentos é limitado devido aos efeitos colaterais conhecidos e baixa tolerabilidade (Fajemiroye et al., 2016).

Tabela 1 – Principais medicamentos ansiolíticos.

Classe	Drogas	Dosagem (mg/dia)	Efeitos colaterais	Mecanismo
Barbitúricos	Nembutal	100 - 500	Confusão, alucinações, respiração superficial, pulso fraco, etc.	A interação dos barbitúricos com receptores GABA _A diminui a taxa de dissociação do GABA destes receptores, aumentando assim a duração da abertura dos canais de cloro ativada pelo GABA _A .
	Amytal	65 – 500	Sonolência, dor de cabeça, confusão, hipercinesia, ataxia, etc.	
	Fenobarbital	2 - 3	Alteração da coordenação motora, tontura, sonolência diurna excessiva, etc.	
	Seconal	100 – 300	Tontura, dor de cabeça, confusão, bradicardia, ataxia, etc.	
	Tuinal	50 - 200	Sonolência e tontura, dor de estômago, dor de cabeça, fraqueza etc.	
Benzodiazepínicos	Diazepan	2 - 10	Sedação, dependência, ataxia, amnésia, fala arrastada, etc.	Estes agentes ligam-se ao local BZD do GABA _A aumentando a frequência de abertura do canal de cloro, potenciando assim o efeito inibitório do GABA.
	Clonazepam	1 - 4	Confusão, alucinações, micção dolorosa ou difícil, etc.	
	Clordiazepóxido	15 - 40	Sonolência, problemas cognitivos, alteração do apetite, fadiga.	

	Alprazolam	1 - 4	Confusão, hiperatividade, agitação, hostilidade, dor no peito, etc.	
	Lorazepam	1 - 6	Sonolência, fadiga, confusão, amnésia, etc.	
	Oxazepam	30 - 120	Sonolência, problemas cognitivos, alterações do apetite, fadiga.	
Azapirona	Buspirona	20 - 60	Tontura, náusea, insônia, nervosismo, dor torácica, etc.	Agonista parcial do receptor 5-HT _{1A} .
Anti-histamínicos	Hidroxizina	200 - 400	Tontura, hipotensão, constipação, boca seca, confusão, etc.	A histamina H ₁ antagonistas do receptor.
SSRI _s (Inibidor Seletivo da Recuperação de Serotonina)	Fluvoxamina	100 - 300	Obstipação, dor de cabeça, cansaço, disfunção sexual, etc.	Inibição seletiva da recaptção de 5-HT
	Escitalopram	10 - 20	Náusea, diarreia, dor de cabeça, insônia, sonolência e disfunção sexual.	
	Sertralina	50 - 200	Diminuição do apetite ou perda de peso, diarreia ou fezes moles, etc.	
	Paroxetina	20 - 50	Disfunção sexual, azia, nariz escorrendo ou entupido, etc.	
	Fluoxetina	20 - 60	Náuseas, vômitos, diarreia, sudorese, confusão, agitação, etc.	

SNRI, Inibidor da Recaptação de Norepinefrina Serotonina.	Duoxetina	60 - 120	Tremores, convulsões, atividade reduzida, resposta pupilar leta, etc.	Melhora a função monoaminérgica pela inibição da recepção neuronal de 5-HT e NE.
	Venlafaxina	75 - 225	Náuseas, boca seca, tontura, diminuição da libido, delírio, etc.	
TCA (Antidepressivo Tricíclico)	Clomipramina	25 - 250	Sonolência, boca seca, dor de cabeça, irritabilidade, cansaço.	Inibição da recepção de 5-HT e NE por bloqueio do SERT e Net.
	Doxepina	75 - 300	Boca seca, constipação, retenção urinária, sonolência, tontura, ganho de peso e disfunção sexual.	
	Imipramina	100 - 200	Boca seca, constipação, retenção urinária, sonolência, tontura, ganho de peso e disfunção sexual.	
MAOI (Inibidor da monoamina oxidase)	Fenelzina	45 - 90	Tontura, dor de cabeça, constipação, boca seca, hiperatividade.	Inibição da MAO – A e MAO - B

Legenda: Principais agentes medicamentosos utilizados para o tratamento da ansiedade aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA).
 Fonte: (Murrough et al., 2005; Fajemiroye et al., 2016; Lacy et al., 2009; Abadinsk, 2008).

Na tabela acima são descritos os principais medicamento utilizados no tratamento da ansiedade e que possuem a aprovação da Food and Drug Administration (FDA), além dos medicamentos, pode-se observar, as classes, as doses recomendadas e os possíveis efeitos colaterais.

No início do século, os barbitúricos, sobretudo o fenobarbital (usado para tratar epilepsia), eram os compostos mais utilizados para o tratamento da ansiedade, devido ao seu efeito ansiolítico. Porém, produz diversos efeitos colaterais quando administrados em altas doses como: sedação, dependência psicológica e fisiológica, intoxicação grave podendo levar a morte. Logo depois, nos anos 1950, o meprobamato (lepenil) se tornou muito popular, no entanto, ele era mais caro, menos eficaz e quase tão perigoso quanto os barbitúricos. Na década de 1960, foram introduzidos os benzodiazepínicos (diazepan) mais eficazes e menos nocivos que os barbitúricos, utilizados no tratamento da ansiedade e da insônia (Afonso, 1997). O sistema do ácido γ -aminobutírico (GABA) tem sido historicamente o foco principal da descoberta de medicamentos ansiolíticos (Murrough et al., 2015). Dentre os que atuam nessa região, estão os benzodiazepínicos (BZN), que integram a classe de medicamentos mais importantes nessa doença (Rang et al., 2011; Altamura et al., 2013). Os BZN promovem a ligação do GABA ao receptor GABAA (Charlson et al., 2009), produzindo uma deformação que afeta o receptor GABAA, tornando-o mais apto a receber esse neurotransmissor. Isso gera uma ação mais ampliada do receptor que ativará com maior facilidade os canais de cloro (Afonso et al., 1997; Brunton, Chabner & Knollmann, 2012; Ochoa-de-La-Paz et al., 2018). A ativação dos canais de Cl⁻ usualmente leva a influxo desse íon na célula. Com isso ocorre uma hiperpolarização da membrana pós-sináptica que inibe os disparos do neurônio pós-sináptico por dificultar a despolarização de sua membrana, necessária à geração de impulso nervoso (Fassoulaki, Theodoraki & Melemeni, 2010; Afonso et al., 1997). Contudo, eles têm vários efeitos colaterais como sonolência, sedação e diminuição da coordenação motora. Além disso, podem provocar tolerância e dependência podendo ser fatal em altas dosagens (Brunton et al, 2012).

Já os barbitúricos, intensificam a ação do GABA ao facilitar a abertura do canal de Cl⁻. O álcool etílico parece fazer o mesmo, mas através de uma fluidificação da membrana celular (Afonso et al., 1997) O flumazenil é o principal antídoto para super dosagens de benzodiazepínicos, uma vez que ele é um antagonista competitivo do mesmo sítio de ligação, sendo utilizado clinicamente para reverter a anestesia causada pelos benzodiazepínicos (Sivilotti, 2016).

Para melhorar o tratamento de transtornos neurológicos, é necessário desenvolver pesquisas que avaliem novas moléculas com maior eficácia terapêutica e menor efeito colateral quando comparado aos fármacos existentes. Por esse motivo, tem-se aumentado o interesse na busca por fontes naturais que possam tratar o transtorno da ansiedade. Assim, os compostos obtidos das plantas representam uma ótima oportunidade (Sampaio et al., 2018; Aguirre-Hernández et al., 2016, Nojoumi et al., 2016).

4. Considerações Finais

Dessa forma, esse trabalho dá suporte a um importante assunto que necessita de mais estudos, posto que o transtorno da ansiedade já está presente em 9,3% da população brasileira, sendo considerado um dos mais comuns na atenção básica de saúde. Nesse contexto, o tratamento medicamentoso dos sintomas por completo ainda permanece desconhecida, além disso, alguns medicamentos utilizados podem acarretar efeitos colaterais graves. Assim sendo, é necessário o desenvolvimento de futuros estudos e aplicações de fontes naturais para o tratamento desse transtorno.

Referências

Abadinsky, H. (2008). *Drug use and abuse: a comprehensive introduction*. 6^a ed. Belmont: Thomson Wadsworth.

Afonso, A., Reinas, C., Roberto, E., Campos, E., Henrique, E., Andrade, H., Viegas, R., Santos, S., Resende, V. C., Pimentel-Souza, F. (1997). Ansiedade (Serotonina e GABA). A loucura e o controle das emoções. *Rev. Psicofisiologia*. 1(1 e 2) cap. 5.

Aguirre-Hernández, E., González-Trujano, M. E., Terrazas, T., Santoyo, J. H., Guevara-Fefer, P. (2016). Anxiolytic and sedative-like effects of flavonoids from *Tiliaamericana* var. mexicana: GABAergic and serotonergic participation. *Salud mental*. 39(1), 37 – 46.

Almeida-Filho, N., de Jesus Mari, J., Coutinho, E., & Franca, J. F. (1997). Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity: methodological features and prevalence estimates. *The British Journal of Psychiatry*, 171, 524.

Altamura, A. C., Moliterno, D., Paletta, S., Maffini, M., Mauri, M. C., Bareggi, S. (2013). Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 9, 423–440.

Andrade, L. H. S. G. D., & Gorenstein, C. (1998). Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Rev. psiquiatr. clín. (São Paulo)*, 285-90.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.

Amorim, D., Amado, J., Brito, I., Costeira, C., Amorim, N., & Machado, J. (2018). Integrative medicine in anxiety disorders. *Complementary therapies in clinical practice*, 31, 215-219.

Arango, V., Underwood, M. D., Boldrini, M., Tamir, H., Kassir, S. A., Hsiung, S., Chen, J. J., Mann, J. J. (2001). Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin

transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacol.* 25(6) 892-903.

Assumpção Jr, F. B., & Kuczynski, E. (2003). Transtorno do Humor. *Assumpção Jr FB, Kuczynski E. Tratado de Psiquiatria da Infância e Adolescência. São Paulo: Atheneu*, 307-20.

Bari, B. A., Chokshi, V., Schmidt, K. (2020). Locus coeruleus-norepinephrine: basic functions and insights into Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research.* 15(6), 1006-1013.

Blundel, J. E. (1992). Serotonin and the biology of feeding. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 55(1), 155-159.

Bourin, M., Petit-Demoulière, B., Dhonnchadha, B. N., Hascöet, M. (2007). Animal models of anxiety in mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 21(6), .567-574.

Braat, S., & Kooy, R. F. (2015). Insights into GABAergic system deficits in fragile X syndrome lead to clinical trials. *Neuropharmacology*, 88, 48-54.

Bremner, J. D., Krystal, J. H., Southwick, S. M., & Charney, D. S. (1996). Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse*, 23(1), 28-38.

Bruton, L. L., Chabner, B. A., Knollmann, B. C. (2012). *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.

Bystritsky, A. (2006). Treatment-resistant anxiety disorders. *Molecular psychiatry*, 11(9), 805-814.

Calhoon, G. G., & Tye, K. M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature neuroscience*, 18(10), 1394-1404.

Celada, P., Bortolozzi, A. (2013). Receptores Artigas F. Serotonina 5-HT1A como alvos para agentes de tratamento de distúrbios psiquiátricos: justificativa e status atual da pesquisa. *Drogas do SNC.* 27, 703–716.

Charlson, F. C., Degenhardt, L., McLaren, J., Hall, W. K., Lynskey, M. T. (2009). A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 18(2), 93-103.

Chaves, E. D. C. L., Iunes, D. H., Moura, C. D. C., Carvalho, L. C., Silva, A. M., & Carvalho, E. C. D. (2015). Anxiety and spirituality in university students: a cross-sectional study. *Revista brasileira de enfermagem*, 68(3), 504-509.

Chuang, S. H., & Reddy, D. S. (2018). Genetic and molecular regulation of extrasynaptic GABA-A receptors in the brain: therapeutic insights for epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 364(2), 180-197.

Coates, V., Beznos, G. W., & Franoso, L. A. (2003). *Medicina do adolescente*. 2^a. São Paulo, Sarvier.

De-Miguel, F. F., Trueta, C. (2005) Synaptic and Extrasynaptic Secretion of Serotonin. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 25(2), 297-312.

Dubovsky, S. L., Thomas, M. (1995). Beyond specificity: effects of serotonin and serotonergic treatments on psychobiological dysfunction. *Journal of Psychosomatic Research*. 39(4), 429–444.

Dunn, A. J., Swiergiel, A. H., Palamourchouk, V. (2004). Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor/norepinephrine interactions during stress. *Annals of the New York Academy Sciences*. 1018, 25-34.

Duval, E. R., Javanbakht, A., & Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 115.

Dwarkasing, J. T., Witkamp, R. F., Boekschoten, M. V., Terlaak, M. C., Heins, M. S., Van Norren, K. (2016). Increased hypothalamic serotonin turnover in inflammation-induced anorexia. *BMC Neuroscience*. 17- 26.

ETKIN, A. (2010). Functional neuroanatomy of anxiety: a neural circuit perspective. *Curr Top Behav Neurosci*, 2, 251-77.

Fadem, B. (2004). *Behavioural Science in medicine*. London: Linppicott Williams & Williams.

Fajemiroye, J. O., Da Silva, D. M., De Oliveira, D. R., Costa, E. A. (2016). Treatment of anxiety and depression: medicinal plants in retrospect. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 30(3), 198-215.

Fajemiroye, J. O., Galdino, P. M., Florentino, I. F., Da Rocha, F. F., Ghedini, P. C., Polepally, P. R., ... & Costa, E. A. (2014). Plurality of anxiety and depression alteration mechanism by oleanolic acid. *Journal of Psychopharmacology*, 28(10), 923-934.

Farb, D. H., & Ratner, M. H. (2014). Targeting the modulation of neural circuitry for the treatment of anxiety disorders. *Pharmacological reviews*, 66(4), 1002-1032.

Fasipe, O. J. (2019). The emergence of new antidepressants for clinical use: Agomelatine paradox versus other novel agents. *IBRO Reports*. 6, 95–110.

Fassoulaki, A., Theodoraki, K., & Melemeni, A. (2010). Pharmacology of sedation agents and reversal agents. *Digestion*, 82(2), 80-83.

Fedotva, J., Kubatka, P., Büsselberg, D., Shleikin, A. G., Caprnda, M., Dragasek, J., Rodrigo, L., Pohanka, M., Gasparova, I., Nosal, V., Opatriilova, R., Qaradakhi, T., Zulli, A., Kruzliak, P. (2017). Therapeutical strategies for anxiety and anxiety-like disorders using plantderived natural compounds and plant extracts. *Biomedicine Pharmacotherapy*. 95, 437-446.

Feldman. S., Weidenfeld, J. (2004). Involvement of endogenous glutamate in the stimulatory effect of norepinephrine and serotonin on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Neuroendocrinology*. 79(1), 43-53.

Gebauer, D. L., Pagnussat, N., Piato, A. L., Schaefer, I. C., Bonan, C. D., Lara, D. R. (2011). Effects of anxiolytics in zebrafish: similarities and differences between benzodiazepines, buspirone and ethanol. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 99(3), 480-486.

Goodkind, M. S., Gyurak, A., & Etkin, A. (2018). Functional neurocircuitry and neuroimaging studies of anxiety disorders. In *Neurobiology of Mental Illness* (pp. 435-450). Oxford University Press, New York.

Graeff, F. G. (1997). Ansiedade. *Neurobiologia das Doenças Mentais*. 4^a ed. São Paulo: Lemos.

Graeff, F. G., & Guimarães, F. S. (2005). Fundamentos de psicofarmacologia. In *Fundamentos de psicofarmacologia*. São Paulo: Atheneu.

Graeff, F. G., Guimarães, F. S., Zuardi, A. W. (1999). Medicamentos antipsicóticos. São Paulo: Atheneu.

Hyde, J., Ryan, K. M., & Waters, A. M. (2019). Psychophysiological Markers of fear and anxiety. *Current Psychiatry Reports*, 21(7), 56.

Hoyer D., Clarke, D. E., Fosard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R., Humphrey, P. P. (1994). Classificação da União Internacional de Farmacologia de receptores para 5-hidroxitriptamina (Serotonina). *Pharmacological Reviews*. 46(2), 157-203.

Iser, B. P. M., Silva, I. R., Vitória, T. P., Marcos, B. S-T. F., & Bobinsk, F. (2020). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 29(3), e2020233.

Kapezinski, I. F., Quevedo, J., & Izquierdo, I. (2011). Bases biológicas de transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional. *Porto Alegre: Editora Artmed*.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ... & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, 289(23), 3095-3105.

Knight, L. K., & Depue, B. E. (2019). New frontiers in anxiety research: The translational potential of the bed nucleus of the stria terminalis. *Frontiers in psychiatry*, 10, 510.

Koob, G. F., Arends, M. A., Le Moal, M. (2014). Introduction to the Neuropsychopharmacology of Drug Addiction. In: *Drugs, Addiction, and the Brain*.

Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., Lance, L. L. (2009). *Medicamentos Lexi-Comp: uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde*. 1ª Ed. Barueri, São Paulo: Manole.

Lemonde, S., Turecki, G., Bakish, D., Du, L., Hrdina, P. D., Bown, C. D., Sequerira, A., Kushwaha, N., Morris, S. J., Baseak, A., Ou, X. M., Albert P. R. (2003). Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *Journal of the Neurological Sciences*. 23(25), 8788-8799.

Lobo, I. A., & Harris, R. A. (2008). GABAA receptors and alcohol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(1), 90-94.

Li, C., Wu, X., Liu, S., Zhao, Y., Zhu, J., Liu, K. (2019). Roles of Neuropeptide Y in Neurodegenerative and Neuroimmune Diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 13, 869.

Mackenzie, J. W. (1989). Daycase anaesthesia and anxiety A study of anxiety profiles amongst patients attending a Day Bed Unit. *Anaesthesia*, 44(5), 437-440.

Maier, W., & Falkai, P. (1999). The epidemiology of comorbidity between depression, anxiety disorders and somatic diseases. *International clinical psychopharmacology*, 14, S1-6.

Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., & Nemeroff, C. B. (2009). The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics*, 32(3), 549-575.

Margis, R., Picon, P., Cosner, A. F., Silveira, R. de. O. (2003). Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Revista de Psiquiatria*. 25(1), 65-74.

Masiulis, S., Desai, R., Uchański, T., Martin, I. S., Lavery, D., Karia, D., ... & Steyaert, J. (2019). GABA A receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature*, 565(7740), 454-459.

Mathew, J. S., Rebecca, B. P., Dennis, S. C. (2008). Recent Advances in the Neurobiology of Anxiety Disorders: Implications for Novel Therapeutics. *American Journal of Medical Genetics*. 148(2), 89–98.

Mccorvy, J. D., Roth, B.L. (2015) Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacology & Therapeutics*. 150, 129-42.

Miguel, E. C., Gentil, V., & Gattaz, W. F. (2011). Clínica psiquiátrica. *Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo*.

Mouton, P. R., Pakkenberg, B., Gundersen, H. J., Price, D. L. (1994). Absolute number and size of pigmented locus coeruleus neurons in young and aged individuals. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 7, 185-190.

Murrough, J. W., Yaqui, S., Sayed, S., Charney, D. S. (2015). Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 20(3), 393-406.

Nojoumi. M., Ghaeli, P., Salimi, S., Sharifi, A., Raisi, F. (2016). Effects of Passion Flower Extract, as an Add-On Treatment to Sertraline, on Reaction Time in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Iranian Journal of Psychiatry*. 11(3), 191–197.

Ochoa-de la Paz, L. D., González-Andrade, M., Pasantes-Morales, H., Franco, R., Zamora-Alvarado, R., Zenteno, E., ... & Gulias-Cañizo, R. (2018). Differential modulation of human GABA C- ρ 1 receptor by sulfur-containing compounds structurally related to taurine. *BMC neuroscience*, 19(1), 47.

Petroff, O. A. (2002). Book review: GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist*, 8(6), 562-573.

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J., Flower, R. J., Henderson, G. (2011). *Farmacologia*. 7° ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier.

Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 12(S1), 2-19.

Ribeiro, H. K. P., Santos, J. D. M., Silva, M. D. G., Medeiro, F. D. D. A., & Fernandes, M. A. (2019). Anxiety disorders as a cause of work absenteeism. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 44.

Ribeiro, L., Kapczinsk, F. (2000). *Ansiedade: Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed.

Rotheer, E. T. (2007). Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. *Editorial. Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2).

Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2010). *Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. Artmed Editora.

Sampaio, T. I. Dos. S., Melo, N. C., Paiva, B. T. DE. F., Aleluia, G. A. DA. S., Da Silava Neto, F. L. P., Silva, H. R. Da., Keita. H., Cruz, R. A. S., Sánchez-Ortiz, B. L., Pineda-Peña, E. A., Balderas, J. L., Navarrete, A., Carvalho, J. C. T. (2018). Leaves of Spondiasmombin L. a traditional anxiolytic and antidepressant: Pharmacological evaluation on zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Ethnopharmacology*. 5(224), 563-578.

Schatzberg, A. F., Nemeroff, C. B. (2004). *Livro de texto de psicofarmacologia*. 3° ed. Washington: The American Psychiatric Publishing.

Sigel, E., & Steinmann, M. E. (2012). Structure, function, and modulation of GABAA receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 287(48), 40224-40231.

Silva Filho, O. C. D., & Silva, M. P. D. (2013). Transtornos de ansiedade em adolescentes: considerações para a pediatria e hebiatria.

Stein, D. J. (2001). Comorbidity in generalized anxiety disorder: impact and implications. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 29-34.

Stein, D. J., & Seedat, S. (2004). Unresolved questions about treatment-resistant anxiety disorders. *CNS spectrums*, 9(10), 715-715.

Sivilotti, M. L. A. (2016) Flumazenil, naloxona e o 'coquetel de coma. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 81, 428–36.

Tubbs, R.S., Loukas, M., Shoja, M. M., Mortazavi, M. M., Cohen-Gadol, A. A. (2011). Felix Vicq d'Azyr (1746-1794): early founder of neuroanatomy and royal French physician. *Child's Nervous System*. 27, 1031-1034.

Watanabe, M., Maemura, K., Kanbara, K., Tamayama, T., & Hayasaki, H. (2002). GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. In *International review of cytology* (Vol. 213, pp. 1-47). Academic Press.

Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (2016). *Manual de farmacoterapia*. McGraw Hill Brasil.

World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.

Zhu, S., Noviello, C. M., Teng, J., Walsh, R. M., Kim, J. J., & Hibbs, R. E. (2018). Structure of a human synaptic GABA A receptor. *Nature*, 559(7712), 67-72.

Zifa, E., Fillion, G. (1992). 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacology Reviews*. 44(3), 401-458.

Zmudzka, E., Salaciak, K., Sapa, J., Pytka, K. (2018). Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. *Life Sciences*. 2010, 106-124.

Zuardi, A. W. (2017). Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada. *Suplemento Temático: Psiquiatria*. Cap. 5. Medicina (Ribeirão Preto, Online.), 50, 51-55.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Carla Láine Silva Lima – 30%

Sandra Machado Lira – 10%

Marcelo Oliveira Holanda – 10%

José Ytalo Gomes da Silva – 10%

Vinícius Bandeira Moura – 5%

Jennifer de Sousa Melo Oliveira – 5%

Beatriz Farias Serra – 5%

Amanda Gomes Queiroz Freitas – 5%

Nicolas Maurício Girão – 5%

Maria Izabel Florindo Guedes – 15%