

Tratamento Farmacológico do Transtorno de Ansiedade Generalizada em Crianças e Adolescentes

Revisão De Literatura

Maria Alice Costa Marcondes, Centro Universitário Integrado, Brasil,
marialicemarcondes28@gmail.com

Stephanye Gomes Barros, Centro Universitário Integrado, Brasil,
stephanye_bg@outlook.com

Tânia Pereira Salci Aran, Centro Universitário Integrado, Brasil,
tania.salci@grupointegrado.br

RESUMO

Transtornos de ansiedade pediátrica, como o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), são comuns, e prejudiciais entre crianças e adolescentes, podendo comprometer a convivência social e acadêmica. O presente estudo teve por objetivo revisar os tratamentos para TAG em crianças e adolescentes. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Scientific Electronic Library (SciELO) e PUBMED pela Biblioteca Virtual em saúde (BVS). Além dos medicamentos com potencial para o tratamento de TAG pediátrico, sendo eles os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRIs) e inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina (SNRIs), a terapia cognitivo-comportamental (TCC) se mostra uma forma de tratamento bem estabelecidas através de pesquisas.

Palavras- chave: Transtorno de ansiedade. Transtorno de ansiedade generalizada. Ansiedade infantil.

ABSTRACT

Pediatric anxiety disorders, such as generalized anxiety disorder (GAD), are common and harmful among children and adolescents, and may compromise social and academic life. The present study aimed to review treatments for GAD in children and adolescents. The research was carried out in the Scientific Electronic Library (SciELO) and PUBMED databases by the Virtual Health Library (BVS). In addition to drugs with potential for the treatment of pediatric GAD, namely selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), cognitive-behavioral therapy (CBT) is a way to well-established treatment through research.

keywords: Anxiety disorder. Generalized anxiety disorder. Childhood anxiety

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) afeta de 2% a 6% das crianças e adolescentes estando entre os transtornos mais comuns nessa faixa etária, deixando assim, mais propensos a ideação depressiva e suicida⁽¹⁾. Este transtorno é caracterizado por preocupações excessivas, tensão, angústia, dificuldades em realizar tarefas cotidianas, e também sintomas somáticos como tremores, taquicardia, dificuldade em respirar, problemas gastrointestinais entre outros ⁽²⁾.

Esses sintomas iniciam na infância e quando chega a adolescência acabam piorando prejudicando a vida social e acadêmica (1).

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é o melhor e mais evidenciado tratamento para transtornos de ansiedade (3). Mas com a medicação a melhora pode ser significativa. No entanto, existem evidências de medicamentos que foram sugeridos para uso em transtorno de ansiedade generalizada (TAG), seja em crianças ou adolescentes. Entre as classes medicamentosas com evidências clínicas, os mais eficazes são os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina (SNRIs) (4). Sendo somente a duloxetine aprovada pela FDA dos EUA para uso no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada na faixa etária de 7 a 17 anos (5).

De acordo com o Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, um paciente que toma ISRSs deve ser acompanhado clinicamente todas as semanas durante o primeiro mês de tratamento a cada duas semanas durante o segundo mês de tratamento, e no final do terceiro mês de tratamento (5). Esses transtornos são patológicos e necessitam de um tratamento no momento em que se percebe que o indivíduo afetado não consegue levar uma vida normal, ou seja, sente-se frequentemente apreensivo e as atividades do dia a dia o ameaça, além do tratamento farmacológico, podem ser efetivamente tratados com psicoterapia (3).

Assim, no presente estudo teve por objetivo revisar os tratamentos para ansiedade generalizada (TAG) em crianças e adolescentes.

MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia adotada para a confecção dessa pesquisa foi a revisão bibliográfica. A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library (SciELO) e (PUBMED) a partir da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Para a seleção dos artigos, foram usados os seguintes descritores: transtorno de ansiedade generalizada, ansiedade infantil. Foram utilizados os filtros "revisão sistemática" e "publicado nos últimos 10 anos".

Como critérios para a seleção, optou-se por artigos de revisão sistemática, escritos em português e inglês que abordassem o tratamento farmacológico para transtorno de ansiedade generalizada em crianças. Foram recuperados 79 artigos pelo (PUBMED) e 490 no SciELO. A partir da leitura dos títulos, foram selecionados 11 artigos. Os critérios para exclusão foram: artigos que não continham informações sobre transtorno de ansiedade generalizada e tratamento farmacológico para crianças e adolescentes.

Os artigos selecionados foram analisados a respeito do tratamento empregado e suas variáveis.

RESULTADOS

Opções de tratamento estão disponíveis para transtornos de ansiedade infantil, incluindo psicoterapia, farmacoterapia e abordagens combinadas de tratamento (4). O não recebimento de tratamento oportuno e eficaz resultará em frustração acadêmica infantil, abuso de substâncias e má função social, o que afetará seriamente o desenvolvimento pessoal (6).

Crianças e adolescentes podem se beneficiar do uso de medicamentos para tratamento do transtorno. As com evidências clínicas sugerem classes medicamentosas mais eficazes são os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), e inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina (ISRNs) (6). Mas, algumas crianças e adolescentes podem precisar de farmacoterapia ao mesmo tempo em que o tratamento comportamental é iniciado para permitir uma participação mais efetiva na terapia (5). Nesse caso, pode ser utilizado o tratamento combinado, de pelo menos duas modalidades, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e o uso de medicamentos. Pois, os ISRSs são os medicamentos mais seguros e eficazes para esse tratamento na população pediátrica (7). Porém, alguns medicamentos, aumentam a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente à depressão e a outros transtornos psiquiátricos e pode persistir até que uma remissão significativa ocorra (3).

Os ISRSs atuam bloqueando a recaptção da serotonina nos neurônios pré-sinápticos e aumentando a neurotransmissão serotoninérgica. Podem ocasionar efeitos colaterais como: náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, diminuição do apetite, boca seca e azia (5). Entre eles estão os fármacos fluvoxamina, fluoxetina e sertralina. Ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram intervenções que abordassem problemas de ansiedade em jovens, analisaram ISRSs (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina). Eventos adversos foram comuns para a maioria dos medicamentos. Estes incluíram mais de 25% das crianças que experimentaram: dor abdominal/náuseas e sonolência com fluoxetina; dores de cabeça com fluvoxamina; e sonolência, boca seca, inquietação e espasmos nas pernas com sertralina. A fluoxetina destacou-se por reduzir os diagnósticos pós-teste, com crianças de sete a 17 anos de idade, mas causou eventos adversos (8). Os ISRSs, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina mostraram alguma promessa, mas os antidepressivos como na outra análise estão associados a dor abdominal e náuseas, e ao aumento da ideação suicida inicial e outros efeitos adversos. Casos isolados de ideação e comportamentos suicidas foram relatados durante o tratamento com cloridrato de fluoxetina ou logo após a sua interrupção. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre cloridrato de fluoxetina e a indução de tais eventos, algumas análises realizadas a partir de um grupo de estudos de antidepressivos em transtornos psiquiátricos encontraram um aumento do risco para ideação e/ou comportamento suicida nos pacientes pediátricos e jovens adultos (< 25 anos de idade), comparados ao placebo (3).

Além dos ISRSs, serem uma opção farmacológica de primeira linha para esses tratamentos, os ISRNs também estão entre as opções, atuam bloqueando a

recaptação de serotonina e norepinefrina e inibe fracamente a recaptação de dopamina, levando ao aumento da neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Os efeitos adversos dos IRSNs são semelhantes aos dos ISRSs, mas também incluem um aumento na pressão arterial sistêmica, especialmente o aumento dose-dependente da pressão arterial sistólica e diastólica supina, com isso a pressão arterial deve ser rotineiramente monitorada em crianças e adolescentes que fazem o uso desses medicamentos. Dentre os IRSNs, estão inclusos a duloxetina e a venlafaxina, para o tratamento em crianças e adolescentes. A Duloxetina é aprovada pela FDA dos EUA para uso no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada na faixa etária de 7 a 17 anos, com a dose inicial de 30 mg por dia e a dose máxima é de 120 mg por dia em crianças e adolescentes. A Venlafaxina não é aprovada pelo FDA nem pela ANVISA para uso em crianças e adolescentes; no entanto, ela tem sido usada quando um ISRS é encontrado para ser ineficaz. Mas, foi relatado que a venlafaxina de liberação prolongada é eficaz para transtorno de ansiedade generalizada e fobia social. A dose inicial de venlafaxina ER é de 37,5 mg por dia e a dose máxima varia consoante o peso (5).

Em um estudo que incluiu 6.778 participantes com idade média de 12-9 anos, a duloxetina apresentou a melhor resposta. A pesquisa envolve 36 ensaios clínicos randomizados do uso de ISRSs ou IRSNs em jovens. Mostrou que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e os inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina foram significativamente mais benéficos em comparação com o placebo no tratamento de transtornos psiquiátricos pediátricos comuns, mas também levaram a significativamente mais eventos adversos graves e emergentes do tratamento, como ideação suicida e tentativas de suicídio. Assim, o estudo foi descontinuado, dada a gravidade dos eventos adversos. Os resultados indicam que os ISRSs e IRSNs são melhores do que placebo no tratamento dessas condições, a duloxetina apresentou a melhor resposta e a fluvoxamina pior (9).

Os benzodiazepínicos, são mais utilizados para tratamento de ansiedade em adultos, pois podem aumentar o risco de abuso e dependência com doses mais elevadas e uso a longo prazo de benzodiazepínicos. Por isso, não devem ser usados em adolescentes com potencial para abuso ou dependência de drogas (5). Análises relatam que o tratamento com benzodiazepínicos para crianças e adolescentes, não resultou em melhoras significativas (3,4).

Embora o tratamento farmacológico seja eficaz, com a presença dos eventos adversos é importante reforçar a segurança do tratamento. Pesquisas indicam que a terapia cognitivo-comportamental (TCC) associada à medicação antidepressiva é mais eficaz no tratamento da ansiedade para crianças e adolescentes, em comparação com a TCC ou a medicação isolada, e podem reduzir os efeitos adversos. Por exemplo, em um estudo que incluiu 7.719 pacientes, com idade variando de dois a nove anos, foram avaliadas a eficácia comparativa e os eventos adversos da terapia TCC e da farmacoterapia para transtornos de ansiedade na infância (4). O estudo relatou que em comparação com o placebo, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) reduziram significativamente os sintomas primários de ansiedade e aumentaram a remissão dos sintomas, já os

inibidores da recaptção da serotonina-noradrenalina (IRSNs) também reduziram os sintomas de ansiedade primária relatados pelo clínico. A TCC melhorou significativamente os sintomas primários de ansiedade, remissão e resposta, reduziu os sintomas primários de ansiedade mais do que a fluoxetina. A combinação de sertralina e TCC reduziu significativamente os sintomas e a resposta de ansiedade primária relatados pelo clínico mais do que qualquer tratamento isolado. Os eventos adversos foram comuns com medicamentos, mas não com a TCC e não foram graves (4).

Muitas crianças e adolescentes com TAG não respondem completamente a intervenções padrão, como TCC, ISRSs e IRSNs. Com isso, estudos buscam novas opções de tratamentos. Por exemplo, um novo tratamento com medicamentos como: agomelatina utilizada para tratar depressão em adultos, eszopiclone insônia e riluzole para tratamento de pacientes com esclerose, são agentes promissores a considerar em desenvolvimento clínico, apesar dos inúmeros desafios, pode ser uma boa opção para candidatos pediátricos. Há uma necessidade de expandir as opções de tratamento farmacológico para o TAG pediátrico. Além disso, a disfunção gabaérgica e glutamatérgica está implicada na fisiopatologia do TAG em crianças, adolescentes e adultos, Esses sistemas de neurotransmissores sofrem mudanças substanciais na infância e adolescências, mas relativamente poucos estudos de tratamento têm como alvo esses sistemas. Outros estudos pré-clínicos com agomelatina, eszopiclona, pimavanserina e riluzol são críticos para se avançar na compreensão da ansiedade em crianças e adolescentes no contexto do neurodesenvolvimento, dificultando assim a descoberta de novos fármacos para essa finalidade (10).

Em resumo, os neuropeptídeos que são pequenas proteínas com função de sinalização neuronal, estão envolvidas em uma série de funções cerebrais, como, comportamentos sociais, aprendizado e memória. Parecem ser um campo emergente promissor para o tratamento de transtornos de ansiedade, mas ainda não foram identificados candidatos terapêuticos claros para o transtorno de ansiedade (11).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a conclusão deste trabalho, podemos analisar que encontramos evidências limitadas sobre a eficácia dos antidepressivos para a TAG infantil. Os ISRSs fluvoxamina, fluoxetina e sertralina e IRSNs venlafaxina e duloxetina mostraram alguma promessa, mas os antidepressivos estão associados a efeitos adversos e aumento da ideação suicida. Sendo a duloxetina a mais segura, e única aprovada pela FDA para o uso em crianças de sete a 17 anos com transtorno de ansiedade generalizada (TAG), com a menor taxa de comportamentos suicidas e efeitos adversos. Em relação ao tratamento com benzodiazepínicos não foram encontradas melhoras significativas, e os riscos de ideação suicida são altos. Embora o tratamento farmacológico seja eficaz, com a presença dos eventos adversos é importante reforçar a segurança do tratamento. Pesquisas indicam que a terapia

cognitivo-comportamental (TCC) associada à medicação antidepressiva é mais eficaz no tratamento da ansiedade para crianças e adolescentes. Portanto, essa é uma área em que espera-se mais estudos, pesquisas e investigações para que sejam descobertos novos tratamentos ainda mais eficazes do que os disponíveis, então, estudos estão em busca de novos tratamentos farmacológicos.

REFERÊNCIAS

1. Dobson, E.T.; Strawn, J.R. Farmacoterapia para Transtorno de Ansiedade Generalizada Pediátrica: Uma Avaliação Sistemática da Eficácia, Segurança e Tolerabilidade. *Drogas Paediatr, Estados Unidos da América*, v.1, n.1, p.45-53, Fev. 2016. disponível em :[Farmacoterapia para Transtorno de Ansiedade Generalizada Pediátrica: Uma Avaliação Sistemática da Eficácia, Segurança e Tolerabilidade - PMC \(nih.gov\)](#)
2. Gale, C.K.; Millichamp, J. Transtorno de ansiedade generalizada. *BMJ Clin Evid, Inglaterra*, v. 2011, p.1-73, n.9, out. 2011. disponível em: [Transtorno de ansiedade generalizado - PMC \(nih.gov\)](#)
3. Gale, C.K.; Millichamp, J. Transtorno de ansiedade generalizada em crianças e adolescentes. *BMJ Clin Evid, Inglaterra*, v. 2016, n.14, p.1-73, jan. 2016. Disponível em:[Transtorno de ansiedade generalizado em crianças e adolescentes - PMC \(nih.gov\)](#)
4. Wang, Z. **et al.** Eficácia comparativa e segurança da terapia cognitiva comportamental e farmacoterapia para transtornos de ansiedade infantil: Revisão sistemática e Meta-análise. *JAMA Pediatria, Estados Unidos*, v. 167, n. 1 p. 1049-1056, nov. 2017. disponível em: [Eficácia Comparativa e Segurança da Terapia Cognitivo-Comportamental e Farmacoterapia para Transtornos de Ansiedade na Infância: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise - PubMed \(nih.gov\)](#)
5. Patel, D.R.; Feucht, C.; Brown, K.; Ramsay, J. Tratamento farmacológico de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes: uma revisão para os praticantes. *Transl Pediatr. China*, v. 7 n. 1 p. 23-35, Jan. 2018. disponível em: [Tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes: uma revisão para profissionais - PMC \(nih.gov\)](#).
6. Jiang, Z. **et al.** Eficácia comparativa e segurança da medicina tradicional chinesa de patentes para transtornos de ansiedade em crianças ou adolescência: Um protocolo para revisão sistemática e meta-análise de rede. *Medicina (Baltimore)*. Estados Unidos, v.99 n. p. Set. 2020 (39):e22274. disponível em: [Eficácia comparativa e segurança da medicina tradicional chinesa de patentes para transtornos de ansiedade em crianças ou adolescência - PMC \(nih.gov\)](#)
7. Freidl, E.K. **et al.** Assessment and Treatment of Anxiety Among Children and Adolescents. *Foco. Am Psychiatr Publ, Estados Unidos*, v. 15 n.2 p. 144-156,

Abr. 2017 disponível em: [Avaliação e Tratamento da Ansiedade Entre Crianças e Adolescentes - PMC \(nih.gov\)](#)

8. Schwartz, C.; Barican, J.L.; Yung, D.; Zheng, Y.; Waddell, C. Seis décadas de prevenção e tratamento de transtornos de ansiedade infantil: uma revisão sistemática e meta-análise para informar política e prática. Evid Based Ment Health, Inglaterra, v. 22 n. 3 p. 103-110, Ago. 2019. Disponível em: [Seis décadas de prevenção e tratamento de transtornos de ansiedade infantil: uma revisão sistemática e meta-análise para informar política e prática - PubMed \(nih.gov\)](#)
9. Locher, C.; Koechlin, H.; Zion, S.R.; Werner, C.; Pine, D.S.; Kirsch, I.; Kessler, R.C.; Kossowsky, J. Eficácia e Segurança dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina, Inibidores de Recaptação de Serotonina-Norepinefrina, e Placebo para Transtornos Psiquiátricos Comuns Entre Crianças e Adolescentes: Revisão Sistemática e Meta-análise. Psiquiatria JAMA, Estados Unidos, v. 74 n. 10 p. 1011-1020, out. 2017. disponível em: [Eficácia e Segurança de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina, Inibidores de Recaptação de Serotonina-Norepinefrina e Placebo para Transtornos Psiquiátricos Comuns Entre Crianças e Adolescentes: Revisão Sistemática e Meta-análise - PubMed \(nih.gov\)](#)
10. Sonmez, A.I.; Almorsy, A.; Ramsey, L.B.; Strawn, J.R.; Croarkin, P.E. Novos tratamentos farmacológicos para transtorno de ansiedade generalizada: Considerações pediátricas. Deprimir a ansiedade, Estados Unidos, v. 37 n. 8 p. 747-759, ago. 2020. disponível em: [Novos Tratamentos Farmacológicos para Transtorno de Ansiedade Generalizada: Considerações Pediátricas - PMC \(nih.gov\)](#)
11. Garakani, A.; Murrough, J.W.; Freire, R.C.; Thom, R.P.; Larkin, K.; Buono, F.D.; Iosifescu, D.V. Farmacoterapia de Transtornos de Ansiedade: Opções de tratamento atuais e emergentes. Psiquiatria Frontal, Estados Unidos, 11, 595584, dez. 2020. disponível em: [Farmacoterapia de Transtornos de Ansiedade: Opções atuais e emergentes de tratamento - PubMed \(nih.gov\)](#)