

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O Papel dos Ansiolíticos no Doente Oncológico

Ana Teresa Fernandes Nunes

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Pinto, Professor Associado.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O Papel dos Ansiolíticos no Doente Oncológico

Ana Teresa Fernandes Nunes

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Pinto, Professor Associado.

2024

Agradecimentos

Viver esta aventura repleta de altos e baixos não teria sido o mesmo sozinha. Por isso, não posso deixar de agradecer a quem esteve a meu lado durante estes cinco anos desafiantes.

Ao meu orientador, Professor Doutor Rui Pinto, por toda a orientação, pela constante disponibilidade e pela confiança depositada na execução desta monografia.

À Denise e à Maria João, por terem sido as melhores colegas que a FFUL me poderia ter proporcionado, pela amizade e apoio incondicional ao longo destes anos.

Às minhas afilhadas, por serem a minha família a 450 km de casa.

A toda a minha família, em particular aos meus pais, um “obrigado” não é suficiente para transmitir toda a gratidão pelo apoio e motivação que me deram ao longo do meu percurso académico.

Um agradecimento especial ao Miguel que sempre acreditou nas minhas capacidades, muitas vezes mais do que eu própria e me deu força quando só queria desistir.

Resumo

Os distúrbios de ansiedade afetam mais de 300 milhões de indivíduos em todo o mundo e sua incidência tem crescido entre os doentes oncológicos. Nessa população, a ansiedade pode ser categorizada em quatro tipos: situacional, psiquiátrica, orgânica e existencial. Níveis mais elevados de ansiedade são frequentemente encontrados em casos de tumores dos órgãos genitais femininos, da mama, do pulmão e do cérebro. São particularmente comuns entre mulheres jovens, com filhos e sintomas físicos.

O desenvolvimento da ansiedade está relacionado com os níveis do GABA e da 5-HT. Os ISRS e os IRSN são os medicamentos de primeira linha para o tratamento de perturbações de ansiedade. No entanto, os IRSN são menos usados devido aos seus efeitos adversos. As BZD, enquanto fármacos ansiolíticos, revolucionaram o tratamento da ansiedade e estão entre os medicamentos mais prescritos a nível mundial. Contudo, apresentam risco de dependência e podem resultar em sintomas de abstinência se a terapêutica for interrompida abruptamente. No tratamento dos distúrbios de ansiedade em oncologia, as BZD e os ISRS são os medicamentos mais prescritos, sendo o Alprazolam, Lorazepam e Oxazepam os mais usados.

A procura por novas abordagens terapêuticas tem aumentado nos últimos anos. Muitos doentes oncológicos e com ansiedade procuram fitoterápicos para lidar com os sintomas. Substâncias psicadélicas, suplementação alimentar e a modulação de neurotransmissores são algumas das novas estratégias para o tratamento de distúrbios de ansiedade, embora ainda estejam em fase de investigação.

Devido à proximidade com a população, o farmacêutico tem um papel crucial no tratamento de perturbações de ansiedade. Deve incentivar a adesão e o uso adequado dos medicamentos, monitorizar a sua eficácia e os efeitos adversos. Além disso, considerando que os doentes oncológicos estão frequentemente polimedicados, os farmacêuticos podem contribuir para a prevenção e deteção de eventuais interações medicamentosas, garantindo a segurança do doente.

Palavras-chave: Ansiedade; Tratamento farmacológico; Ansiolíticos; Doente oncológico; Fitoterapia.

Abstract

Anxiety disorders affect more than 300 million individuals worldwide, and their incidence has been increasing among cancer patients. In this population, anxiety can be categorized into four types: situational, psychiatric, organic, and existential. Higher levels of anxiety are often found in cases of tumors in female genital organs, breast, lung, and brain. These are particularly common among young women with children and physical symptoms.

The development of anxiety is related to levels of GABA and 5-HT. SSRIs and SNRIs are the first-line medications for the treatment of anxiety disorders. However, SNRIs are less commonly used due to their adverse effects. BZDs, as anxiolytic drugs, have revolutionized the treatment of anxiety and are among the most prescribed medications worldwide. Nevertheless, they present a risk of dependence and can result in withdrawal symptoms if the therapy is abruptly discontinued. In the treatment of anxiety disorders in oncology, BZDs and SSRIs are the most prescribed medications, with Alprazolam, Lorazepam, and Oxazepam being the most commonly used.

The search for new therapeutic approaches has increased in recent years. Many cancer patients with anxiety turn to herbal remedies to cope with their symptoms. Psychedelic substances, nutritional supplements, and neurotransmitter modulation are some of the new strategies for the treatment of anxiety disorders, although they are still under investigation.

Due to their close proximity to the population, pharmacists play a crucial role in the treatment of anxiety disorders. They should encourage adherence and the proper use of medications, monitor their effectiveness and adverse effects. Additionally, considering that cancer patients are often on multiple medications, pharmacists can help prevent and detect potential drug interactions, ensuring patient safety.

Keywords: Anxiety; Pharmacological treatment; Anxiolytics; Oncology patient; Phytotherapy.

Abreviaturas

5-HT: Serotonina

BZD: Benzodiazepinas

CBD: Canabidiol

CYP450: Citocromo P450

DDD: Dosagem diária definida

DHA: Ácido Docosaexaenoico

EPA: Ácido Eicosapentaenoico

FCR: Medo de Recorrência do Cancro

GABA: Ácido Gama-Aminobutírico

HPA: Hipotálamo Hipófise-Adrenal

IRSN: Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina

ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

PAG: Perturbação de Ansiedade Generalizada

PP: Perturbação de Pânico

SERT: Transportador de Serotonina

SNC: Sistema Nervoso Central

THC: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

Índice:

1. Introdução.....	9
2. Métodos	9
3. Ansiedade no Doente Oncológico	10
3.1. Prevalência e Fatores de Risco	11
3.3.1. Classes farmacológicas/fármacos	16
3.3.1.1. Benzodiazepinas	16
3.3.1.2. Buspirona.....	20
3.3.1.3. Hidroxizina	20
3.4. Fitoterapia.....	21
4. Novas Abordagens Terapêuticas	22
5. O Papel do Farmacêutico	24
6. Conclusões	27
7. Referências Bibliográficas	28

Índice de Figuras:

Figura 1: Estrutura das BZD, onde R1, R3, X e Y são grupos substituintes (38).....	16
Figura 2: Locais de ligação no recetor GABAA (35)	18

Índice de Gráficos:

Gráfico 1: Consumo de ansiolíticos (N05B) em alguns países da OCDE de 2011 a 2022 (DDD/1000 habitantes/dia) (32).....	15
---	----

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Fármacos utilizados no tratamento da ansiedade (28)	14
Tabela 2: Fármacos ansiolíticos. (34,35)	16
Tabela 3: Classificação das BZD segundo o seu tempo de semivida (42).....	19

1. Introdução

A ansiedade é descrita como uma sensação vaga e desagradável de medo e apreensão, acompanhada de tensão ou desconforto devido à antecipação de perigo, algo desconhecido ou estranho (1).

O cancro, por ser uma doença grave e potencialmente fatal, afeta o estado físico e emocional dos doentes e dos seus familiares. Essa reação psicológica pode ser causada pelo diagnóstico de cancro, pela gestão e duração dos tratamentos, pelos seus efeitos colaterais e pela diminuição na qualidade de vida (2,3). Durante o percurso da doença oncológica, a pessoa sente ansiedade em todas as fases. Durante a avaliação e diagnóstico do tumor, essa manifestação clínica pode surgir durante os exames e é agravada pelo impacto emocional da confirmação da doença e pelo medo da morte. Na fase aguda, o doente enfrenta o desconforto dos tratamentos, enquanto o seu estado físico e autoimagem são severamente afetados pelos efeitos adversos. O receio do fracasso e da dor também estão presentes, resultando em sentimentos de ansiedade difíceis de lidar (4,5). Depois dos tratamentos, os sobreviventes podem continuar a enfrentar ansiedade devido ao medo persistente de recidiva, à incerteza sobre a possibilidade de um novo tumor surgir, e podem também sentir-se mais vulneráveis devido à diminuição na monitorização e ao contacto menos frequente com a equipa de profissionais de saúde (5,6).

Com esta monografia, pretendo avaliar qual a relevância dos ansiolíticos no tratamento da ansiedade nos doentes oncológicos, explorar novas abordagens terapêuticas e analisar o papel do farmacêutico no acompanhamento destes doentes.

2. Materiais e Métodos

Para elaborar esta monografia, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica entre janeiro e junho de 2024, utilizando várias plataformas, incluindo PubMed, ScienceDirect e Elsevier. As palavras-chave mais usadas foram “anxiety”, “anxiolytics”, “oncology” e “benzodiazepines”. Foram selecionados artigos elaborados em várias línguas, dando-se maior relevância aos mais recentes. Também foram consultados diversos livros sobre farmacologia, bem como páginas do Prontuário Terapêutico e da OCDE.org.

3. Ansiedade no Doente Oncológico

Nos doentes oncológicos, a ansiedade tem sido descrita envolvendo quatro tipos distintos: situacional, psiquiátrica, orgânica e existencial (7,8). A ansiedade situacional pode ser agravada por ideias irreais acerca da origem e evolução do cancro ou sobre os efeitos colaterais do tratamento proposto (8).

A ansiedade orgânica surge como uma reação à doença e ao seu tratamento, podendo ser causada ou intensificada por certos fármacos, como corticosteroides e neurolépticos. A suspensão repentina de algumas substâncias, como as benzodiazepinas (BZD), sedativos, opioides ou nicotina, pode causar ansiedade como um efeito colateral. Além disso, distúrbios metabólicos como hipoxia e hipoglicemia, bem como a experiência de dor aguda, estão intimamente relacionados a um aumento nos níveis de ansiedade (5,7,8).

Uma outra forma de ansiedade comum em doentes com cancro é a existencial, que surge da incerteza em relação à trajetória da doença, do sofrimento associado a ela e da possibilidade de morte. Além disso, reflexões sobre experiências passadas e presentes podem gerar ansiedade, onde o sentimento de ter desperdiçado a vida se destaca (8).

Embora menos frequente, a ansiedade também pode manifestar-se como fobias causadas por certos aspetos dos cuidados médicos, como Perturbação de Pânico (PP) e Perturbação de Ansiedade Generalizada (PAG) (8). A PP é caracterizada por ataques de pânico recorrentes e inesperados, que podem incluir quatro ou mais dos seguintes sintomas: palpitações, dificuldade respiratória, desconforto ou dor no peito, náuseas, tonturas, suores, tremores, medo de perder o controlo e de morrer. Por outro lado, a PAG é caracterizada pela presença de ansiedade por pelo menos seis meses, manifestando-se através de uma preocupação persistente e excessiva, difícil de controlar para o indivíduo e que causa sofrimento clinicamente significativo. A essa ansiedade e preocupação estão associadas três ou mais dos seguintes sintomas: inquietação, fadiga fácil, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e perturbações do sono (9).

Os distúrbios de ansiedade mais comumente observados em doentes oncológicos incluem a PAG, a PP e Perturbações de Ajustamento (10). De acordo com Arch *et al.*, a PAG foi identificada como a perturbação de ansiedade de maior incidência, com cerca de 41% da amostra preenchendo os critérios para esse diagnóstico (11).

3.1. Prevalência e Fatores de Risco

Os transtornos de ansiedade são um dos problemas de saúde mental mais comuns globalmente, afetando uma grande parte da população mundial. Estimativas indicam que cerca de 4,05% da população mundial, ou seja, cerca de 301 milhões de indivíduos, sofrem de ansiedade (12). Na oncologia, a investigação tem-se concentrado na prevalência da ansiedade, considerando diferentes contextos clínicos (consultas externas, ambiente hospitalar e cuidados paliativos), estadios da doença (recém-diagnosticado, recorrência, sobrevivência ou estadios avançados), fases do tratamento e distintos tipos de cancro (10).

Uma metanálise realizada em diferentes países revelou uma prevalência de distúrbios de ansiedade de 10,3% em doentes de oncologia e hematologia e de 9,8% em doentes que se encontram nos cuidados paliativos (13). No estudo conduzido por Goerling *et al.*, verificou-se que 13,8% dos 4020 doentes oncológicos avaliados apresentaram níveis elevados de ansiedade. Este estudo também apontou uma maior prevalência de ansiedade entre mulheres, indivíduos com idade entre os 36 e 55 anos, além de indivíduos solteiros e desempregados. Foi observada uma prevalência mais elevada de ansiedade em doentes com cancro testicular, seguido de cancro da bexiga, tumores genitais femininos, tumores de tecido mole, cancro de pulmão e da tiroide (14). Numa outra pesquisa que envolveu mais de 7500 indivíduos com cancro, cerca de 35% afirmaram ter experienciado sintomas de ansiedade. Observou-se que as taxas de ansiedade eram significativamente maiores nas mulheres (20,6%) do que nos homens (11,7%) e os cancros associados a níveis mais altos de ansiedade incluíam os dos órgãos genitais femininos, mama, pulmão e cérebro. Por outro lado, os tumores do testículo, hematológicos e do cólon/recto apresentavam taxas menores de sintomas ansiosos (15). Naser *et al.* observaram que a ansiedade era mais frequente nos hospitais entre doentes com cancro da cabeça e pescoço, pulmão e bexiga, enquanto no ambulatório, era mais frequente entre os doentes diagnosticados com cancro da próstata e mama (16).

Estima-se que cerca de 40% a 50% dos sobreviventes de cancro tenham experienciado níveis moderados a graves de medo de recorrência do cancro (FCR). Cerca de 80% dos doentes em estadios avançados da doença têm ansiedade em relação à morte (10). O FCR é uma preocupação recorrente entre doentes oncológicos e sobreviventes, podendo permanecer por anos após o término do tratamento. Uma grande parte dos doentes oncológicos, cerca de 33% a 96%, relata FCR, o que pode afetar a qualidade de vida até seis anos após o diagnóstico.

Fatores como ser do sexo feminino, ser jovem e possuir um nível educacional mais elevado estão associados a um maior FCR. Além disso, mulheres caucasianas apresentam níveis de FCR mais elevados em comparação com as afro-americanas. Tratamentos como a mastectomia, quimioterapia ou radioterapia, além de um maior número de sintomas físicos, são preditores relevantes do FCR (17).

A ansiedade em relação à morte entre doentes oncológicos é influenciada por fatores sociodemográficos tais como o tipo de cancro, género, estado civil e rendimentos. Indivíduos diagnosticados com cancro da mama, sobretudo mulheres jovens, costumam sentir-se mais apreensivos em relação à morte. Apesar de os homens refletirem mais veze sobre a morte, têm menos ansiedade. Além disso, verificou-se que as mulheres mais novas enfrentam uma angústia emocional mais intensa em comparação com as mais velhas, devido à sua maior atenção dada ao processo da doença (18). O acesso aos cuidados de saúde também pode influenciar a ansiedade após o diagnóstico de cancro, sendo que a taxa de distúrbios de ansiedade pode ser mais elevada em países de médio e baixo rendimento em comparação com os de alto rendimento (19).

Assim, os fatores de risco para a ansiedade na população oncológica incluem a fase inicial após o diagnóstico, estadios avançados da doença, responsabilidades parentais, idade jovem, presença de sintomas físicos, desemprego e rendimentos mais baixos (7,10,16,20).

3.2. Tratamento Farmacológico

A ansiedade é um fenómeno complexo influenciado por fatores genéticos, ambientais e diversos mecanismos neuroquímicos. É crucial compreender esses processos para assegurar tratamentos eficazes e seletivos (21). Os estudos indicam que o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a serotonina (5-HT) desempenham um papel relevante no desenvolvimento da ansiedade. A diminuição da neurotransmissão do GABA e a hiperatividade do sistema serotoninérgico estão relacionados com distúrbios de ansiedade (22,23). O GABA atua como um neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC), através de dois subtipos de recetores, o GABA_A e o GABA_B. A subunidade $\alpha 2$ do GABA_A está associada aos efeitos ansiolíticos das BZD (22). Por outro lado, a 5-HT tem um papel duplo na regulação da ansiedade, induzindo-a quando presente na amígdala e tendo um efeito ansiolítico quando presente na substância cinzenta periaquedutal dorsal. Os recetores 5-HT_{1a} estão mais ligados a efeitos ansiolíticos (24,25).

Adicionalmente, disfunções no circuito neural entre a amígdala e o córtex pré-frontal, tais como a hiperresponsividade da amígdala e a hiporreatividade do córtex pré-frontal, também podem contribuir para o desenvolvimento da ansiedade (26).

As abordagens farmacológicas para o tratamento da ansiedade englobam várias classes de medicamentos, como antidepressivos, BZD, medicamentos neurolépticos, sedativos ou hipnóticos. Alguns desses fármacos estão listados na tabela 1 (7,10).

Os antidepressivos são, geralmente, usados para o tratamento a longo prazo da ansiedade. Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSN) são os fármacos de primeira linha para tratar diversos distúrbios, como PAG e PD, demonstrando eficácia no tratamento dos transtornos de ansiedade (7,27). O mecanismo de ação dos ISRS é caracterizado pelo aumento da concentração de 5-HT na fenda sináptica, através da inibição seletiva da sua recaptação pelos neurónios pré-sinápticos. Isso ocorre por meio do bloqueio do transportador de 5-HT (SERT). Este grupo de fármacos é bem tolerado em doses terapêuticas e os seus efeitos secundários incluem distúrbios intestinais, cefaleias, insónia e disfunção sexual. No entanto, existem diferenças significativas entre cada ISRS que podem influenciar a escolha do tratamento. A Fluoxetina possui um tempo de semivida longo e efeitos inibitórios proeminentes no sistema do citocromo P450 (CYP450), como tal, é necessário utilizá-la com precaução em doentes oncológicos em quimioterapia para evitar possíveis interações com agentes anticancerígenos metabolizados por esse sistema. O mesmo se aplica à Paroxetina, que inibe fortemente o CYP450 e tem efeitos anticolinérgicos que devem ser monitorizados. O Citalopram, Escitalopram e a Sertralina são os ISRS com menos interações medicamentosas, sendo, portanto, a opção mais adequada para tratamento de primeira linha (28,29).

Os IRSN são caracterizados por inibir a recaptação pré-sináptica de 5-HT e de norepinefrina, resultando no aumento da neurotransmissão serotoninérgica e/ou noradrenérgica. Apesar de serem eficazes, os IRSN são menos utilizados em comparação aos ISRS, devido aos seus possíveis efeitos colaterais, como aumento de peso, sedação, retenção urinária e arritmias. A Venlafaxina, a Desvenlafaxina e a Duloxetina são fármacos que atuam nos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico. A Duloxetina e a Venlafaxina mostraram ser eficazes tanto a curto quanto a longo prazo no tratamento da PAG, mas estudos sugerem que podem ser menos bem tolerados em comparação com os ISRS. O metabólito ativo da Venlafaxina,

Desvenlafaxina, apresenta um menor potencial de interações medicamentosas por não ser metabolizada pelo sistema CYP450 (27–29).

Outros tipos de medicamentos utilizados no tratamento da ansiedade incluem a Agomelatina, que se mostrou eficaz no tratamento agudo e na prevenção de recidivas da PAG. Este medicamento tem uma menor probabilidade de disfunção sexual e sintomas de descontinuação, que podem ocorrer com alguns ISRS e IRSN (29). Alguns fármacos anticonvulsivos apresentam propriedades GABAérgicas, como a Pregabalina, Gabapentina, Lamotrigina e o Topiramato. A Pregabalina, por exemplo, mostrou eficácia tanto no tratamento agudo quanto na prevenção de recaídas da PAG. Geralmente, esse fármaco é bem tolerado, sendo os efeitos adversos mais frequentes a sonolência e tonturas (7,27,29). Além disso, medicamentos antipsicóticos como a Olanzapina e a Quetiapina são utilizados no tratamento da PAG. No entanto, devido ao seu perfil de tolerabilidade, devem ser reservados para uso após a falta de resposta a outras intervenções farmacológicas. A Mirtazapina tem sido usada no tratamento da ansiedade em doentes com insónia ou anorexia, devido aos seus efeitos sedativos e à capacidade de estimular o apetite (7,28,29).

As BZD, assim como a Buspirona, são utilizadas com frequência no tratamento de distúrbios de ansiedade. Contudo, esses medicamentos serão abordados mais detalhadamente no próximo capítulo.

Tabela 1: Fármacos utilizados no tratamento da ansiedade (28)

Classificação	Fármacos
ISRS	Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram
IRSN	Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina
Anticonvulsivos	Pregabalina, Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato
Antipsicóticos	Olanzapina, Quetiapina
BZD	Alprazolam, Bromazepam, Cetazolam, Clobazam, Diazepam, Clorazepato dipotássico, Clordiazepóxido, Cloxazolam, Diazepam, Halazepam, Loflazepato de etilo, Lorazepam, Mexazolam, Oxazepam, Prazepam
Azapirona	Buspirona

3.3. Os Ansiolíticos

Os Ansiolíticos, também conhecidos como tranquilizantes, surgiram no século XX com a introdução dos barbitúricos. Embora sejam eficazes, a toxicidade e a tendência à dependência limitaram consideravelmente o uso dos barbitúricos como ansiolíticos, embora muitos ainda sejam utilizados para tratar a epilepsia e como sedativos-hipnóticos (30,31). Em 1950, o Meprobamato foi sintetizado e passou a ser amplamente utilizado no tratamento da ansiedade. Contudo, revelou-se altamente aditivo e fatal em casos de overdose, sendo substituído pelas BZD (31). As BZD representam uma mudança no tratamento da ansiedade e, apesar de terem sido substituídas pelos ISRS na última década, continuam a ser dos fármacos mais prescritos em todo o mundo (30).

Nos últimos dez anos, tem-se verificado uma diminuição no consumo de ansiolíticos na maioria dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), com exceção de Portugal e Espanha, conforme evidenciado no gráfico 1 (32). Essa tendência pode ser explicada pela oferta de medicamentos ansiolíticos a preços mais acessíveis, tanto pela disponibilidade generalizada de genéricos, como pela escassez de investimento em inovação terapêutica (33).

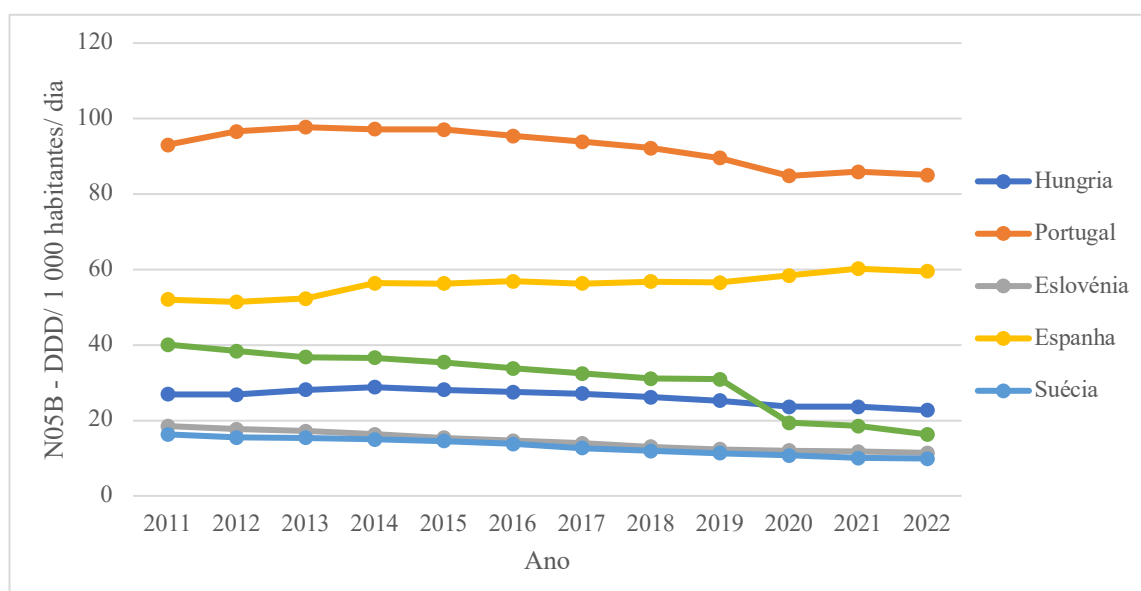


Gráfico 1: Consumo de ansiolíticos (N05B) em alguns países da OCDE de 2011 a 2022 (DDD/1000 habitantes/dia) (32)

Um ansiolítico eficaz deve reduzir a ansiedade e proporcionar um efeito calmante. Existem diversos fármacos que têm efeitos ansiolíticos, os quais se encontram detalhados na Tabela 2 (34,35).

Tabela 2: Fármacos ansiolíticos. (34,35)

Classes	Substância ativa
BZD	Alprazolam, Bromazepam, Cetazolam, Clobazam, Clorazepato dipotássico, Clorodiazepóxido, Cloxazolam, Diazepam, Loflazepato de etilo, Lorazepam, Mexazolam, Midazolam, Oxazepam, Prazepam
Azopironas	Buspirona
Anti-histamínicos	Hidroxizina

3.3.1. Classes farmacológicas/fármacos

3.3.1.1. Benzodiazepinas

As BZD são uma vasta classe de medicamentos com diversas indicações terapêuticas, como insônia, PAG, agitação, espasticidade e distúrbios convulsivos (36). A Figura 1 ilustra a estrutura química geral das BZD, que é composta pela união de um anel de Benzeno (anel A) e um anel de Diazepina (anel B), ligado a um anel 5-aril substituído (anel C). Nas posições 1,2, 5 ou 7 da estrutura central podem ser adicionados grupos funcionais, o que resulta em diferentes BZD (37).

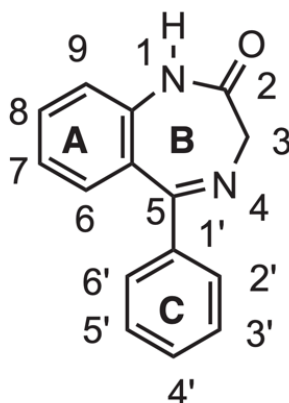


Figura 1: Estrutura das BZD, onde R1, R3, X e Y são grupos substituintes (38)

Nos anos 50, o químico Sternbach desenvolveu o primeiro medicamento desta classe, o Clorodiazepóxido. As suas características físico-químicas indesejáveis impulsionaram novas

investigações para a síntese de moléculas semelhantes. Em 1963, o Diazepam foi comercializado como o medicamento ansiolítico Valium (38). Esses novos medicamentos foram extremamente bem-sucedidos, substituindo a maioria dos sedativos e hipnóticos mais antigos. Em 1978 e 1979, a prescrição de BZD atingiu o seu pico. No entanto, o surgimento de abuso e dependência resultou numa redução significativa no número de prescrições na década de 80 (39,40). Atualmente, as BZD representam cerca de dois terços das prescrições de medicamentos psicotrópicos e existem cerca de 50 tipos disponíveis em todo o mundo para uso clínico (40).

As BZD funcionam como moduladores alostéricos positivos no recetor $GABA_A$. Este recetor tem uma estrutura pentamérica, composta por duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ , e tem no seu centro um canal de cloro. Além do local de ligação para o GABA, apresenta ainda dois locais alostéricos adicionais, um para as BZD e outro para os Barbitúricos, conforme ilustrado na Figura 2 (35,36,41). Estudos indicam que as subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ do recetor $GABA_A$ estão relacionadas com os efeitos ansiolíticos e relaxantes musculares das BZD enquanto a subunidade $\alpha 1$ está associada aos efeitos sedativos (38). O local de ligação para o GABA encontra-se situado nas porções extracelulares das proteínas das subunidades α e β . Enquanto as porções extracelulares das proteínas das subunidades α e γ formam o local de ligação para as BZD (35,36,41). Aquando da ligação das BZD ocorre uma alteração na conformação do recetor $GABA_A$ permitindo a ligação do GABA. Essa alteração provoca uma alteração no canal de cloro, resultando numa hiperpolarização da célula o que contribui para o efeito inibitório do GABA no SNC (36,41). Os efeitos farmacológicos das BZD devem-se ao aumento dos impulsos inibitórios do GABA no SNC, havendo uma correlação significativa entre a dose clínica, a afinidade do recetor e a eficácia terapêutica decorrente dessa afinidade. O Alprazolam e o Lorazepam são considerados altamente potentes devido à elevada afinidade pelos recetores em comparação com a dose clínica (40).

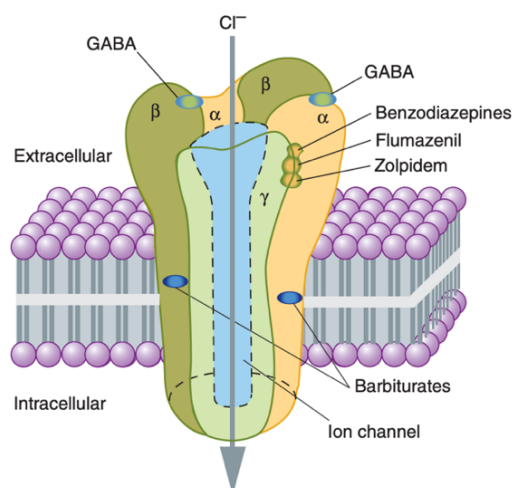


Figura 2: Locais de ligação no recetor GABAA (35)

No que diz respeito à farmacocinética, as BZD são geralmente bem absorvidas pelo trato gastrointestinal após administração oral, com a exceção do Clorazepato dipotássico, enquanto por via intravenosa são rapidamente distribuídas para o cérebro e SNC. Após injeção intramuscular, a absorção do Diazepam e do Clordiazepóxido é lenta, enquanto a absorção do Lorazepam e do Midazolam parece ser rápida e completa (36,41). O Midazolam, por ser uma das BZD mais lipofílicas, atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, o que resulta num início rápido dos efeitos clínicos (36). As BZD ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas, distribuem-se amplamente pelo corpo e costumam acumular-se em zonas ricas em lípidos, como o SNC e o tecido adiposo (41). A metabolização da maioria das BZD ocorre por meio da oxidação microsomal hepática e envolve diversas etapas, como N-desalquilação e hidroxilação alifática mediada pelo CYP450. Os metabolitos resultantes são, posteriormente, conjugados com o ácido glucorónico (38). As BZD e os seus metabolitos são excretados pelos rins, sendo que o tempo de semivida de eliminação desses medicamentos é maior em idosos e em pessoas com disfunção renal (36).

Relativamente à sua duração de ação, as BZD podem ser classificadas em 3 grupos: mais de 24 horas para as BZD de longa duração, entre 6 a 24 horas para as BZD de ação intermediária, menos de 6 horas para as BZD de ação curta. Dessa forma, para o tratamento de perturbações de ansiedade as BZD preferidas são as de ação intermediária e longa. Já as de ação curta são mais frequentemente usadas para tratar insónias (40). A Tabela 3 resume as BZD de acordo com o seu tempo de semivida.

Tabela 3: Classificação das BZD segundo o seu tempo de semivida (42)

Tempo de semivida	BZD
> 24 horas	Clordiazepóxido, Diazepam, Prazepam
6-24 horas	Alprazolam, Lorazepam, Oxazepam
< 6 horas	Brotizolam, Midazolam

Os efeitos adversos mais frequentes das BZD incluem sonolência, letargia, fadiga, ataxia, náuseas, vômitos, diarreias e tremores (36). Como estes fármacos são eliminados lentamente do organismo, doses repetidas por um período prolongado podem resultar numa acumulação significativa nos tecidos adiposos. Assim, sintomas de sobremedicação, tais como desorientação, confusão e discurso arrastado podem surgir. As BZD apresentam o risco de dependência e é comum que ocorram sintomas de abstinência após a interrupção abrupta da terapêutica (41). Quando usadas isoladamente as BZD apresentam baixa toxicidade, mas quando combinadas com outros agentes como álcool ou opiáceos, há o risco de morbidade (43).

As BZD e os ISRS são provavelmente os fármacos mais prescritos por oncologistas para tratar o sofrimento psicossocial. Existem evidências que mostram a eficácia das BZD no tratamento da ansiedade (7). Se a ansiedade está a incapacitar ou a interferir no tratamento do cancro, uma terapia a curto prazo com doses moderadas de BZD pode ser benéfica. Nesses casos, as BZD de ação mais curta, tais como o Lorazepam, o Alprazolam e o Oxazepam são as mais indicadas devido à sua menor toxicidade acumulativa. Em estados agudos, é recomendado o Diazepam, pois tem uma absorção oral mais rápida. Por outro lado, as BZD de ação prolongada requerem uma dosagem menos frequente e podem ser administradas à noite, produzindo efeitos ansiolíticos que persistem durante o dia seguinte. O uso de BZD também pode aliviar a ansiedade relacionada com um procedimento. Ao administrar uma BZD com uma atividade moderada antes do procedimento, o doente sentir-se-á mais confortável e mais cooperativo (44). Um estudo com doentes oncológicos com ansiedade revelou que tanto o grupo que tomou Alprazolam quanto o grupo que tomou placebo tiveram reduções da ansiedade, ao longo de 4 semanas (45). Uma outra pesquisa concluiu que a adição de Lorazepam a um regime antiemético melhorou os níveis de ansiedade aguda e náuseas após a administração de quimioterapia (7). Dessa forma, o uso de BZD pode contribuir significativamente para o bem-estar dos doentes oncológicos, aumentando a probabilidade de remissão da doença ao permitir que eles finalizem o tratamento, mesmo quando a ansiedade se revela como o principal obstáculo (44).

3.3.1.2. Buspirona

A Buspirona é um medicamento ansiolítico que pertence à classe de compostos da azaspirodecanediona. Embora não interfira diretamente nos sistemas GABAérgicos, os seus efeitos ansiolíticos são influenciados pela sua atuação como agonista parcial dos recetores 5-HT_{1A} e pela sua afinidade pelos recetores de dopamina D₂. De acordo com a literatura, apresenta similaridades com as BZD e é tão eficaz no tratamento da PAG quanto o Alprazolam, o Diazepam e o Lorazepam. No entanto, não tem efeitos sedativos intensos e os efeitos secundários incluem náuseas, tonturas, cefaleias e parestesias (27,35,40,46). Em comparação com as BZD, os efeitos ansiolíticos da Buspirona demoram cerca de 10 dias a 4 semanas para se manifestarem completamente, tornando-a menos indicada para crises agudas de ansiedade (7,27,35). A Buspirona é bem absorvida quando administrada oralmente, mas o metabolismo de primeira passagem reduz a sua biodisponibilidade oral para cerca de 4%. Possui um tempo de semivida curto, cerca de 2,5 horas, o que evita a sua acumulação mesmo após a administração de doses duplas por 10 dias. As interações farmacocinéticas da Buspirona com outros medicamentos, como antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, anti-inflamatórios não Esteróides, são consideradas mínimas (40).

3.3.1.3. Hidroxizina

A Hidroxizina é, sobretudo, usada como anti-histamínico para tratar alergias, prurido e como medicação antiemética. Atua como antagonista dos recetores H₁ da histamina e tem uma ação reduzida nos recetores 5-HT₂. Em doses de 50 mg/dia, demonstra efeitos ansiolíticos que parecem estar associados à supressão de algumas regiões subcorticais (47,48). Mostra eficácia no tratamento da PAG, sendo uma opção eficaz às BZD, como o Bromazepam (48). A Hidroxizina é administrada por via oral ou por via intramuscular. Após a administração oral, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, tem efeito entre os 15-60 minutos e uma duração de ação de 4 a 6 horas. Os efeitos adversos mais frequentes são sonolência, cefaleias e sintomas gastrointestinais (40). Estudos clínicos comprovaram a ausência de dependência ou abuso (47,48).

3.4. Fitoterapia

A Fitoterapia, um ramo da medicina focado no uso de plantas e extratos vegetais para tratar e prevenir doenças, tem gerado interesse na comunidade científica (49). Essa prática pode ser definida como a aplicação de conhecimentos científicos sobre plantas medicinais e as suas preparações com o objetivo de curar, aliviar ou prevenir patologias, sempre seguindo critérios de qualidade, segurança e eficácia estabelecidos (50). O interesse dos investigadores nesta área de estudo surge da procura por produtos naturais que sejam superiores aos medicamentos convencionais em termos de potência, seletividade e menor toxicidade (51).

As condições como a ansiedade e outros distúrbios de humor têm incentivado a procurar por tratamentos alternativos, sendo que cerca de 43% dos doentes ansiosos procuram terapias complementares e entre 50% a 70% dos doentes oncológicos recorrem a produtos fitoterápicos (52,53). Algumas plantas medicinais, como a *Passiflora incarnata*, a *Valeriana officinalis* e a *Melissa officinalis*, mostraram-se promissoras devido às suas propriedades ansiolíticas (54).

Um estudo conduzido por Akhondzadeh *et al.* comparou a eficácia da *Passiflora incarnata* com o oxazepam em doentes com PAG. Inicialmente, foi observada uma resposta mais rápida no grupo do oxazepam, mas, após quatro semanas, ambos os tratamentos mostraram uma eficácia similar, o que corrobora o efeito ansiolítico desta planta medicinal (55). A ação ansiolítica da *P. incarnata* é atribuída a substâncias como alcaloides e flavonoides (56).

No que diz respeito à *Valeriana officinalis*, os sesquiterpenoides (ácido valérico) e os valepotriatos são os principais agentes ativos. O ácido valérico é reconhecido pela sua capacidade de ativar os recetores de adenosina e aumentar a transmissão sináptica GABAérgica, mecanismo também intensificado pelos valepotriatos (56). Andreatini *et al.* conduziram um estudo em que os valepotriatos foram administrados numa dose diária média de 81,3 mg, em comparação com o Diazepam numa dose diária média de 6,5 mg ou placebo, durante 4 semanas. Após o tratamento, não houve diferenças significativas entre a valeriana e o placebo, o que contrasta com os resultados mais expressivos do Diazepam em termos da diminuição da ansiedade (57).

A *Melissa officinalis* tem uma variedade de fitoquímicos, como terpenoides, óleos essenciais e compostos fenólicos, como flavonoides, ácido rosmarínico e taninos, capazes de inibir a atividade da GABA transaminase. Os elementos ativos identificados são o ácido rosmarínico, o ácido ursólico e o ácido oleanólico. O ácido rosmarínico tem efeitos ansiolíticos em doses baixas, enquanto o ácido ursólico apresenta uma afinidade moderada pelo local do recetor benzodiazepínico do GABA_A (56). Um estudo pré-clínico destacou o efeito ansiolítico da *M.officinalis*, similar ao do Diazepam (58). A evidência experimental robusta, juntamente com o seu perfil de segurança, tornam-na uma opção segura para o tratamento de diversos distúrbios psicológicos, tais como insónias nervosas, *stress*, ansiedade e depressão (53,59).

Apesar das evidências apontarem os benefícios ansiolíticos das plantas medicinais mencionadas, são necessárias mais pesquisas para estabelecer as dosagens ideais e analisar possíveis interações com outros tratamentos antes de considerar o seu uso em doentes oncológicos.

4. Novas Abordagens Terapêuticas

Agentes farmacológicos e psicoterapias são usados com frequência para tratar distúrbios de ansiedade. No entanto, nem sempre são bem tolerados ou eficazes, o que implica a necessidade de procurar novas abordagens terapêuticas (60). Nos últimos anos, têm sido investigadas novas estratégias para o tratamento da ansiedade, desde o uso de psicadélicos a terapias não farmacológicas, como a suplementação e o exercício físico regular.

A *Cannabis sativa* é uma das substâncias recreativas ilícitas mais frequentemente utilizadas na cultura ocidental. Os seus principais fitocanabinoides com atividade no SNC são o Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) e o Canabidiol (CBD). Pesquisas demonstraram que o CBD tem diversas propriedades terapêuticas, como antipsicóticas, anticonvulsionantes, antineoplásicas, antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras, entre outras (61). O CBD interage com diversos recetores que regulam comportamentos relacionados com a ansiedade e o medo, como o recetor canabinoide tipo 1 (CB1R), o recetor de serotonina 5-HT1A e o recetor de potencial transitório vanilóide do tipo 1 (TRPV1) (61,62). Os efeitos ansiolíticos do CBD em doses baixas e intermediárias estão relacionados com a ativação do recetor 5-HT1A, enquanto em doses mais altas esses efeitos são atribuídos à antagonização do TRPV1 (62). As evidências, apesar de limitadas, sugerem que o CBD em doses entre 300 mg e 800 mg por dia tem propriedades

ansiolíticas e pode ser uma opção para indivíduos em que os tratamentos convencionais não foram eficazes (63). Apesar dos resultados promissores, é preciso realizar mais estudos para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do CBD (62).

A modulação dos neurotransmissores de serotonina ou do GABA é um dos tratamentos mais eficazes para os distúrbios de ansiedade. A modulação serotoninérgica compreende a inibição do SERT, agonismo parcial dos recetores 5-HT_{1A} ou antagonismo dos recetores 5-HT₂ ou 5-HT₃. Por outro lado, a modulação do GABAérgica envolve o aumento da afinidade dos recetores GABA_A ou o aumento indireto da transmissão do GABA, interrompendo os canais de cálcio.

Atualmente, estão em desenvolvimento diversos agonistas parciais do recetor 5-HT_{1A}. A utilização de Gepirona promoveu uma melhoria nos sintomas em indivíduos com PAG, enquanto a Tandospirona mostrou ser eficaz na diminuição dos sintomas depressivos e ansiosos (64).

Estima-se que os psicadélicos atuam principalmente por meio do agonismo ou agonismo parcial nos recetores 5-HT_{2A} (64). A Psilocibina, encontrada nos cogumelos do género *Psilocybe*, é uma substância psicadélica natural que, quando ingerida, é transformada em psilocina, um composto farmacologicamente ativo (65,66). É um dos agentes psicadélicos mais estudados, com uma duração de efeito de 4 a 6 horas e um grande índice terapêutico, mostrando benefícios na depressão resistente ao tratamento e em distúrbios de ansiedade (66).

Segundo estudos clínicos, houve uma redução significativa na depressão e na ansiedade entre indivíduos com transtornos de ansiedade e depressão relacionados com doenças oncológicas ou avançadas (66,67). A taxa geral de resposta clínica aos seis meses foi de 78% para a depressão e de 83% para a ansiedade, enquanto a taxa de remissão dos sintomas foi de 65% e 57%, respetivamente (67). Apesar de o uso desta substância psicadélica envolver riscos e potencial para abuso, não existem evidências suficientes de que cause dependência física ou psicológica, podendo, portanto, ser considerada segura sob supervisão médica (65).

A desregulação de neurotransmissores, como o GABA, 5-HT, Dopamina e Norepinefrina, pode ser uma das causas da ansiedade. Aminoácidos como a L-Lisina e L-Arginina têm uma influência nos neurotransmissores envolvidos no stress e na ansiedade (68). As evidências indicam que a associação desses dois aminoácidos resulta numa redução significativa dos sintomas de ansiedade (69).

O Magnésio tem sido associado a distúrbios de ansiedade, e estudos clínicos mostram que aumentar a sua ingestão pode ter efeitos ansiolíticos. Contudo, os efeitos não podem ser apenas atribuídos à suplementação deste composto, uma vez que em todos os estudos realizados até ao momento, o Magnésio foi administrado em conjunto com outras vitaminas, minerais e extratos de plantas. Portanto, é preciso mais estudos sobre a monoterapia com Magnésio para confirmar se tem realmente características ansiolíticas (68).

Evidências mostram que o consumo adequado ou suplementar de ácidos gordos ómega-3 pode diminuir a ansiedade. A inflamação tem um papel relevante na origem deste distúrbio, e os tipos de gordura na dieta podem afetar os níveis de inflamação (70). A ingestão de Ácido Eicosapentaenoico (EPA) e de Ácido Docosaexaenoico (DHA), compostos derivados do ómega-3, está ligada a uma menor probabilidade de sofrer de ansiedade (71).

Dados indicam que diversas vitaminas e minerais, assim como suplementos que contêm uma grande variedade de micronutrientes, têm efeitos ansiolíticos (70). A combinação de multivitaminas, tais como as vitaminas B1, B2, B3, B5, B6, B12 e Ácido Fólico, com probióticos resulta numa melhoria significativa nos sintomas de ansiedade. A administração de probióticos isoladamente também está ligada à diminuição dos sintomas de ansiedade (69).

Níveis elevados de atividade física parecem ter um efeito protetor contra os distúrbios de ansiedade, mas níveis reduzidos de atividade física são um fator de risco (72). Estudos indicam que a prática de exercício físico, especialmente aeróbico e de resistência, é benéfica para o tratamento e gestão de condições de saúde mental, especialmente em situações de ansiedade e depressão (73). O eixo Hipotálamo Hipófise-Adrenal (HPA) é crucial em diversas condições psiquiátricas, incluindo distúrbios de ansiedade, e o exercício físico influencia esse eixo, contribuindo para os seus efeitos ansiolíticos (72).

5. O Papel do Farmacêutico

Desde sempre, os farmacêuticos são os profissionais de saúde de primeira linha, sendo frequentemente procurados pela população. Tendo em conta esta proximidade com os utentes, é crucial que o farmacêutico assuma uma função mais ativa no tratamento de doenças mentais (74). Os farmacêuticos têm um papel fundamental nos cuidados primários de doentes com ansiedade, otimizando a terapia, fornecendo aconselhamento, melhorando a adesão ao

tratamento e contribuindo para a prevenção e detecção precoce de interações medicamentosas e efeitos adversos (74,75).

A adesão à medicação é crucial para o êxito do tratamento da ansiedade. Os farmacêuticos comunitários podem ter uma influência positiva nesta adesão através da educação dos doentes (76). Aquando da dispensa, devem explicar como usar o medicamento, referir os possíveis efeitos adversos e a duração da terapia (43,75). Além disso, é importante frisar que a medicação para ansiedade pode levar algumas semanas para atingir o efeito terapêutico completo e não deve ser interrompida repentinamente, devido ao risco de síndrome de descontinuação (74,76). A dependência física e mental é um dos riscos que advém do uso de BZD. Portanto, é crucial advertir os doentes sobre esse perigo a cada prescrição (74). Além disso, é importante alertar sobre a necessidade de evitar o consumo de álcool e drogas ilícitas durante o tratamento com BZD (43).

Geralmente, os farmacêuticos dedicam mais tempo ao aconselhamento na primeira prescrição da medicação. Contudo, é indispensável continuar a avaliar a adesão, a eficácia e os efeitos adversos em cada renovação (76).

Os doentes oncológicos geralmente estão polimedicados, o que os torna mais propensos a sofrer interações medicamentosas indesejadas. Essas interações podem resultar num aumento ou diminuição do efeito clínico de um medicamento devido à interferência de outro, o que pode causar a perda de eficácia ou causar toxicidade. Por exemplo, a combinação de Oxaliplatina com o Escitalopram aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT (77).

É comum os doentes oncológicos procurarem tratamentos alternativos, como os fitoterápicos, para tratar os distúrbios de ansiedade. Contudo, esses medicamentos podem interagir com os tratamentos, e muitas vezes os médicos desconhecem o seu uso. Nesse cenário, os farmacêuticos podem ter um papel mais ativo, garantindo que a terapêutica escolhida pelo doente não representa nenhum risco adicional para a sua saúde (78).

Dessa forma, os farmacêuticos contribuem para a prevenção e detecção precoce de interações medicamentosas, garantindo a segurança do doente (74).

Alterações no estilo de vida ajudam a controlar a ansiedade, por isso, os farmacêuticos devem incentivar a prática regular de atividades físicas. A libertação de endorfinas durante a atividade física pode ter um efeito calmante e substituir os pensamentos ansiosos (76).

O papel do farmacêutico é bastante multifacetado, abrangendo não só a gestão da terapia, mas também a identificação de interações medicamentosas e a promoção de estratégias para melhorar o bem-estar do doente.

6. Conclusões

Os antidepressivos, especialmente os ISRS, são eficazes no tratamento dos distúrbios de ansiedade e são considerados a primeira linha de tratamento. Dentro dos ISRS, o Citalopram, o Escitalopram e a Sertralina são as melhores opções de primeira linha por possuírem menos interações medicamentosas. Outra classe de fármacos utilizada no tratamento da ansiedade são os ansiolíticos, as BZD de ação intermediária e longa são as preferidas para o tratamento da ansiedade. No entanto, o uso dessa classe de fármacos deve ser controlado, pois podem levar à dependência e a sua interrupção abrupta pode causar sintomas de abstinência.

Nos doentes oncológicos, o Lorazepam, o Alprazolam e o Oxazepam são as BZD preferidas por apresentarem menor toxicidade acumulativa. Em estados agudos, o Diazepam é recomendado devido à sua rápida absorção oral.

A fitoterapia pode ser uma alternativa à terapêutica clássica. Plantas como *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis* e *Melissa officinalis* mostraram ter efeitos ansiolíticos, mas são necessários mais estudos para estabelecer as dosagens adequadas e avaliar possíveis interações com outros tratamentos antes de considerar o seu uso em doentes oncológicos.

A procura por novas abordagens terapêuticas para o tratamento de distúrbios de ansiedade tem aumentado. Substâncias como o CBD e a Psilocibina mostraram resultados promissores na diminuição da ansiedade e podem ser alternativas para indivíduos cujos tratamentos convencionais não foram eficazes. Além disso, a suplementação alimentar com L-Lisina, L-Arginina e vitaminas do complexo B pode melhorar significativamente os sintomas de ansiedade. Estudos indicam que níveis elevados de exercício físico têm um efeito protetor contra os distúrbios de ansiedade.

Para que o tratamento da ansiedade seja bem-sucedido, a adesão à terapêutica é crucial. Assim, o papel do farmacêutico envolve a promoção da adesão ao tratamento e monitorizar a sua eficácia e eventuais efeitos adversos. Devem também prestar especial atenção a possíveis interações medicamentosas, especialmente nos doentes oncológicos que são frequentemente polimedicados.

7. Referências Bibliográficas

1. Bottomley A. Anxiety and the adult cancer patient. 1998.
2. Jadoon NA, Munir W, Shahzad MA, Choudhry ZS. Assessment of depression and anxiety in adult cancer outpatients: A cross-sectional study. *BMC Cancer*. 29 de Outubro de 2010;10.
3. Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial Interventions for Anxiety and Depression in Adult Cancer Patients: Achievements and Challenges. *CA Cancer J Clin*. 19 de Março de 2008;58(4):214–30.
4. Cavro É, Bungener C, Bioy A. Le syndrome de Lazare: Une problématique de la rémission. Réflexions autour de la maladie cancéreuse chez l'adulte. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie*. Junho de 2005;4(2):74–9.
5. Donovan KA, Thompson LMA, Jacobsen PB. Pain, depression, and anxiety in cancer. Em: *Handbook of Pain and Palliative Care: Biobehavioral Approaches for the Life Course*. Springer New York; 2013. p. 615–37.
6. McKenzie H, Crouch M. Discordant feelings in the lifeworld of cancer survivors. Vol. 8, *Health*. 2004. p. 139–57.
7. Traeger L, Greer JA, Fernandez-Robles C, Temel JS, Pirl WF. Evidence-based treatment of anxiety in patients with cancer. Vol. 30, *Journal of Clinical Oncology*. 2012. p. 1197–205.
8. Stiefel F, Razavi D, Stiefel F, Razavi D. Common psychiatric disorders in cancer patients li. Anxiety and acute confusional states. Vol. 2, *Support Care Cancer*. Springer-Verlag; 1994.
9. *Diagnostic and Statistical Manual Of DSM-5™*. 2013.
10. Grassi L, Caruso R, Riba MB, Lloyd-Williams M, Kissane D, Rodin G, et al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline †. *ESMO Open*. 1 de Abril de 2023;8(2).
11. Arch JJ, Genung SR, Ferris MC, Kirk A, Slivjak ET, Fishbein JN, et al. Presence and predictors of anxiety disorder onset following cancer diagnosis among anxious cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*. 1 de Setembro de 2020;28(9):4425–33.
12. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahbabi A Al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry*. 1 de Dezembro de 2023;30(1).
13. Chan M, Bhatti H, Halton M, Meader N, Mitchell A, Mitchell AJ, et al. Articles Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *www.thelancet.com/oncology*. 2011;12:160–74.
14. Goerling U, Hinz A, Koch-Gromus U, Hufeld JM, Esser P, Mehnert-Theuerkauf A. Prevalence and severity of anxiety in cancer patients: results from a multi-center cohort study in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 de Agosto de 2023;149(9):6371–9.
15. Zeilinger EL, Oppenauer C, Knefel M, Kantor V, Schneckenreiter C, Lubowitzki S, et al. Prevalence of anxiety and depression in people with different types of cancer or

- haematologic malignancies: A cross-sectional study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 17 de Outubro de 2022;31.
16. Naser AY, Hameed AN, Mustafa N, Alwafi H, Dahmash EZ, Alyami HS, et al. Depression and Anxiety in Patients With Cancer: A Cross-Sectional Study. *Front Psychol.* 15 de Abril de 2021;12.
 17. Yang Y, Cameron J, Humphris G. The relationship between cancer patient's fear of recurrence and radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. Vol. 26, *Psycho-Oncology*. John Wiley and Sons Ltd; 2017. p. 738–46.
 18. Soleimani MA, Bahrami N, Allen KA, Alimoradi Z. Death anxiety in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 48, *European Journal of Oncology Nursing*. Churchill Livingstone; 2020.
 19. Walker ZJ, Xue S, Jones MP, Ravindran A V. Depression, Anxiety, and Other Mental Disorders in Patients With Cancer in Low-and Lower-Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 7, *JCO Global Oncol.* 2021.
 20. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* Julho de 2013;14(8):721–32.
 21. Clé Y, Calatayud FO, Belzung C. Genetic basis of anxiety-like behaviour: A critical review. 2002.
 22. Lydiard RB. Role of GABA in Anxiety Disorders 21. Vol. 64, *J Clin Psychiatry.* 2003.
 23. Bordukalo-Niksic T, Mokrovic G, Stefulj J, Zivin M, Jernej B, Cicin-Sain Lipa L. 5HT-1A receptors and anxiety-like behaviours: Studies in rats with constitutionally upregulated/downregulated serotonin transporter. *Behavioural Brain Research.* Dezembro de 2010;213(2):238–45.
 24. Bordukalo-Niksic T, Mokrovic G, Stefulj J, Zivin M, Jernej B, Cicin-Sain Lipa L. 5HT-1A receptors and anxiety-like behaviours: Studies in rats with constitutionally upregulated/downregulated serotonin transporter. *Behavioural Brain Research.* Dezembro de 2010;213(2):238–45.
 25. Zangrossi H, Del Ben CM, Graeff FG, Guimarães FS. Serotonin in panic and anxiety disorders. Em: *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier B.V.; 2020. p. 611–33.
 26. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. Em: *Neuropharmacology.* 2012. p. 42–53.
 27. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. Vol. 11, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2020.
 28. Grassi L, Nanni MG, Rodin G, Li M, Caruso R. The use of antidepressants in oncology: A review and practical tips for oncologists. Vol. 29, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2018. p. 101–11.
 29. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, Den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology.* 2014;28(5):403–39.

30. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction*. Dezembro de 2011;106(12):2086–109.
31. Charles B. Nemeroff. *Anxiolytics: Past, Present, and Future Agents*. 2003;
32. OECD. OECD Statistics -Pharmaceutical Market [Internet]. [citado 26 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://stats.oecd.org/Index.aspx?ThemeTreeId=9#>
33. Estrela M, Herdeiro MT, Ferreira PL, Roque F. The use of antidepressants, anxiolytics, sedatives and hypnotics in Europe: Focusing on mental health care in Portugal and prescribing in older patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2 de Novembro de 2020;17(22):1–12.
34. Prontuário Terapêutico Online [Internet]. [citado 16 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
35. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology* [Internet]. Disponível em: <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/scheduling.html>
36. Connor G. Bounds; Preeti Patel; Vivian L. Nelson. Benzodiazepines [Internet]. 2024 [citado 29 de Abril de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>
37. Batlle E, Lizano E, Viñas M, Dolors Pujol M. 1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis. Em: *Medicinal Chemistry*. IntechOpen; 2019.
38. Thomas L. Lemke VFRDAWSWZ. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 2019.
39. Wick JY. *The History of Benzodiazepines*. Vol. 28. 2013.
40. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. Vol. 9, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2013. p. 423–40.
41. Griffin Iii CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. *Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects*. 2013.
42. Gámez Lechuga M a; ; IIC,. *Selección de Benzodiazepinas. Bases para su utilización en el hospital*. 1996;
43. Michael Kang; Michael A. Galuska; Sassan Ghassemzadeh. Benzodiazepine Toxicity [Internet]. 2023 [citado 12 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>
44. Triozzi PL, Goldstein D, Laszlo J. Contributions of benzodiazepines to cancer therapy. *Cancer Invest*. 1988;6(1):103–11.
45. Wald TG, Kathol RG, Noyes R, Carroll BT, Clamon GH. Rapid Relief of Anxiety in Cancer Patients With Both Alprazolam and Placebo. *Psychosomatics*. 1993;34(4):324–32.
46. Loane C, Politis M. Buspirone: What is it all about? Vol. 1461, *Brain Research*. 2012. p. 111–8.
47. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder (Review). 2010.

48. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. Vol. 139, *Psychopharmacology*. 1998.
49. Falzon CC, Balabanova A. *Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine*. Vol. 44, *Primary Care - Clinics in Office Practice*. W.B. Saunders; 2017. p. 217–27.
50. Zimmermann-Klemd AM, Reinhardt JK, Winker M, Gründemann C. *Phytotherapy in Integrative Oncology—An Update of Promising Treatment Options*. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
51. Gordaliza M. Natural products as leads to anticancer drugs. *Clinical and Translational Oncology*. 2007;9(12):767–76.
52. Fasinu PS, Rapp GK. *Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings*. Vol. 9, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
53. Aparecida Gelfuso É, Santos Rosa D, Lúcia Fachin A, Renata Mortari M, Olimpio Siqueira Cunha A, Oliveira Belebony R. *Anxiety: A Systematic Review of Neurobiology, Traditional Pharmaceuticals and Novel Alternatives from Medicinal Plants*. Vol. 13, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*. 2014.
54. Mendonça Neto IJ de, Costa SSL da, Barboza V de N, Vale CMGC do, Nunes FVA, Aires CAM, et al. Plantas medicinais e fitoterápicos no cuidado da saúde mental em tempos de pandemia: uma revisão da literatura. *Rev Med (Rio J)*. 4 de Maio de 2022;101(3).
55. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001 Oct;26(5):363–7
56. Sarris J, McIntyre E, Camfield DA. *Plant-based medicines for anxiety disorders, part 2: A review of clinical studies with supporting preclinical evidence*. Vol. 27, *CNS Drugs*. Springer International Publishing; 2013. p. 301–19.
57. Andreatini R, Sartori VA, Seabra MLV, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: A randomized placebo-controlled pilot study. *Phytotherapy Research*. Novembro de 2002;16(7):650–4.
58. Taiwo AE, Leite FB, Lucena GM, Barros M, Silveira D, Silva M V., et al. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Melissa officinalis* (lemon balm) extract in rats: Influence of administration and gender. *Indian J Pharmacol*. Abril de 2012;44(2):189–92.
59. Ghazizadeh J, Hamedeyazdan S, Torbati M, Farajdokht F, Fakhari A, Mahmoudi J, et al. *Melissa officinalis* L. hydro-alcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis. *Exp Physiol*. 1 de Abril de 2020;105(4):707–20.
60. Feulner L, Sermchaiwong T, Rodland N, Galarneau D. *Efficacy and Safety of Psychedelics in Treating Anxiety Disorders*. Vol. 23, *Ochsner Journal*. Ochsner Clinic; 2023. p. 315–28.
61. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. *Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders*. Vol. 12, *Neurotherapeutics*. Springer New York LLC; 2015. p. 825–36.

62. Wright M, Di Ciano P, Brands B. Use of Cannabidiol for the Treatment of Anxiety: A Short Synthesis of Pre-Clinical and Clinical Evidence. Vol. 5, Cannabis and Cannabinoid Research. Mary Ann Liebert Inc.; 2020. p. 191–6.
63. Maximus Berger GPAISM. Medicinal cannabis for the treatment of anxiety disorders.
64. Fagan HA, Baldwin DS. Pharmacological Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Current Practice and Future Directions. Vol. 23, Expert Review of Neurotherapeutics. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 535–48.
65. Bogadi M, Kaštelan S. A potential effect of psilocybin on anxiety in neurotic personality structures in adolescents. *Croat Med J.* 1 de Outubro de 2021;62(5):528–30.
66. King F, Hammond R. Psychedelics as Reemerging Treatments for Anxiety Disorders: Possibilities and Challenges in a Nascent Field. *Focus (Madison).* Junho de 2021;19(2):190–6.
67. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology.* 1 de Dezembro de 2016;30(12):1181–97.
68. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: Systematic review. *Nutr J.* 2010;9(1).
69. Kamat D, Al-Ajlouni YA, Hall RCW. The Therapeutic Impact of Plant-Based and Nutritional Supplements on Anxiety, Depressive Symptoms and Sleep Quality among Adults and Elderly: A Systematic Review of the Literature. Vol. 20, *International Journal of Environmental Research and Public Health.* MDPI; 2023.
70. Aucoin M, Lachance L, Naidoo U, Remy D, Shekdar T, Sayar N, et al. Diet and anxiety: A scoping review. Vol. 13, *Nutrients.* MDPI; 2021.
71. Fernández-Rodríguez M, Rodríguez-Legorburu I, López-Ibor Alcocer MI. Nutritional supplements in Anxiety Disorder. Vol. 45, *Actas Esp Psiquiatr.* 2017.
72. Xiao J. *Physical Exercise for Human Health.* 2020.
73. Smith PJ, Merwin RM. *The Role of Exercise in Management of Mental Health Disorders: An Integrative Review.* 2020;
74. Stanojevic M, Panic D. Treatment of Anxiety Disorders - The Role of Pharmacists. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research.* 25 de Novembro de 2019;0(0).
75. Kamusheva M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression – A Literature-Based Point of View. *Integr Pharm Res Pract.* Fevereiro de 2020;Volume 9:49–63.
76. Braga SF, J.Clark K, Shirer A. An Overview of Generalized Anxiety Disorder for the Community Pharmacist [Internet]. 2018 [citado 29 de Maio de 2024]. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/an-overview-of-generalized-anxiety-disorder-for-the-community-pharmacist>
77. Turossi-Amorim ED, Camargo B, Nascimento DZ do, Schuelter-Trevisol F. Potential Drug Interactions Between Psychotropics and Intravenous Chemotherapeutics Used by Patients With Cancer. *Journal of Pharmacy Technology.* 1 de Junho de 2022;38(3):159–68.

78. Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New Roles for Pharmacists in Community Mental Health Care: A Narrative Review. Vol. 11, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2014. p. 10967–90.