

INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA NO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

isabelamolinerogmail.com

Isabela Molinero de Paula - UniEVANGÉLICA, Danilo Damasia Calassa Primo - UniEVANGÉLICA; Gabriel Alves Quintino Guimarães - UniEVANGÉLICA; Geovanna Gonçalves Dias - UniEVANGÉLICA; Joaquim da Silva Guimarães - UniEVANGÉLICA; Maria Luiza de Jesus Fleuri - UniEVANGÉLICA; Waleska Meireles Carneiro - UniEVANGÉLICA;

Palavras-Chave: Tratamento Farmacológico; Transtornos de Ansiedade; Psiquiatria Biológica.

ÁREA TEMÁTICA: Saúde Mental e Bem-Estar Cardiovascular.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) configura-se como uma condição psiquiátrica de curso crônico e prevalente, caracterizada por preocupação excessiva, persistente e de difícil controle acerca de eventos cotidianos, associada a sintomas somáticos (como tensão muscular e fadiga) e psíquicos que culminam em expressivo prejuízo funcional e redução da qualidade de vida². A relevância clínica do TAG estende-se de maneira contundente à medicina clínica e à cardiologia, uma vez que estados sustentados de hiperativação autonômica e desregulação neuroendócrina guardam estrita associação com arritmias, síndrome metabólica, disfunção endotelial e eventos cardiovasculares adversos maiores^{2,3}. No manejo farmacoterápico contemporâneo, os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) são amplamente estabelecidos pelas diretrizes internacionais como intervenções de primeira linha^{2,3,5}. Fármacos como a sertralina e o escitalopram exercem sua ação primária pelo bloqueio do transportador pré-sináptico de serotonina, modulando vias neurobiológicas de resposta ao estresse⁵. Todavia, parcelas substanciais dos indivíduos acometidos apresentam resposta clínica incompleta, reações adversas dose-dependentes ou descontinuação precoce, o que demanda a identificação de preditores biológicos de resposta, parâmetros farmacogenéticos e estratégias farmacológicas sequenciais estruturadas^{2,3,5}. Nesse cenário, o presente resumo expandido tem como objetivo sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia terapêutica, segurança farmacológica, repercussões sistêmicas e preditores biológicos do emprego de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura científica, elaborada segundo os preceitos metodológicos recomendados pelas diretrizes da declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Para a formulação da pergunta norteadora e estruturação dos critérios de

elegibilidade, aplicou-se a estratégia PICO: População (P): Pacientes diagnosticados com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG); Intervenção (I): Farmacoterapia baseada em Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS); Comparação (C): Placebo, cuidados habituais, outras classes farmacológicas ou ausência de intervenção ativa; Desfecho/*Outcome* (O): Eficácia clínica (remissão e resposta sintomática), perfil de segurança e reações adversas, biomarcadores preditores e manejo farmacoterapêutico. A busca bibliográfica foi conduzida de modo independente nas bases de dados eletrônicas *National Library of Medicine* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Empregaram-se os descritores controlados "Transtorno de Ansiedade Generalizado" e "Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina", combinados estritamente por meio do operador booleano *AND*. Como critérios de inclusão, foram adotados estudos que investigaram o tratamento farmacológico com ISRS no TAG ou em sintomas ansiosos com instrumentos validados para TAG; ensaios clínicos, relatos de caso com correlação clínica detalhada, algoritmos baseados em evidências, estudos translacionais ou de segurança medicamentosa com ISRS; sem restrição de idioma. Como critérios de exclusão, estabeleceram-se duplicatas literais de publicações e estudos cujo protocolo experimental abordasse exclusivamente outras patologias psiquiátricas sem mensuração ou relação com ansiedade generalizada (excluindo-se ensaios com infusão experimental de trifosfato de adenosina para depressão refratária hospitalar sem avaliação de TAG). A estratégia de busca primária recuperou um total de 13 trabalhos. Na etapa de triagem e recuperação dos registros completos para elegibilidade, 9 publicações foram avaliadas integralmente. Destas, 2 foram formalmente descartadas: 1 trabalho devido à duplicidade absoluta de registro e 1 protocolo piloto restrito ao Transtorno Depressivo Maior sem dados de TAG. Dessa forma, 7 artigos científicos atenderam integralmente a todos os critérios e foram incluídos na síntese qualitativa final. Em consonância com a legislação ética vigente, por tratar-se exclusivamente de revisão de literatura a partir de dados secundários de domínio público, dispensou-se a submissão a Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Tabela 1. Síntese dos estudos sobre o uso de ISRS no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Autor (Ano)	Desenho do Estudo	População / Amostra	Intervenção (ISRS)	Principais Resultados e Desfechos Clínicos
Chen et al. (2025)	Revisão sistemática e algoritmo clínico baseado em evidências	Idosos com diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)	Escitalopram e Sertralina (fármacos de primeira linha)	Escitalopram e sertralina apresentaram maior eficácia que placebo e melhor tolerabilidade. Paroxetina foi desaconselhada devido a efeitos anticolinérgicos e interações no CYP2D6. Recomenda-se cautela com hiponatremia (SIADH).
Cui et al. (2025)	Ensaio clínico de coorte prospectiva	101 pacientes adultos com TAG e 100 controles saudáveis	Escitalopram (n = 52) ou Sertralina (n = 49) por 8 semanas	Taxa de resposta de 78,8% (escitalopram) vs 81,6% (sertralina) e remissão de ~53%. O tratamento reduziu marcadores pró-oxidantes (MDA e LPO) e elevou enzimas antioxidantes (GSH-Px). Níveis basais baixos de MDA predisseram resposta clínica ao ISRS (AUC = 0,885).
Kohat & Chenchula (2026)	Relato de caso clínico e revisão de literatura	Mulher de 42 anos com TAG (escore HAM-A basal = 32)	Sertralina (titulação rápida de 25 mg para 50 mg/dia)	Melhora da ansiedade (HAM-A reduziu para 12), porém com desenvolvimento de bruxismo grave e dor mandibular. Teste genético revelou metabolizador intermediário para CYP2C19 (*2/*17). Resolução com descontinuação da sertralina, troca para venlafaxina e adição de buspírone.
Paulin et al. (2008)	Revisão bibliográfica de literatura médica	Pacientes em farmacoterapia com antidepressivos	ISRS (especialmente paroxetina) e tricíclicos	Caracterizou a Síndrome de Descontinuação dos Antidepressivos como reação fisiológica autolimitada precipitada por fármacos de meia-vida curta (paroxetina), cursando com tontura, cefaleia, queixas gastrointestinais e rebote ansioso.
Salaminios et al. (2017)	Protocolo de ensaio clínico randomizado duplo-cego (Ensaio PANDA)	Pacientes da atenção primária com sintomas depressivos e ansiosos	Sertralina (50 mg a 150 mg/dia) versus placebo por 12 semanas	Estabeleceu a padronização do monitoramento de sintomas ansiosos pelo questionário validado GAD-7 e sintomas depressivos pelo PHQ-9, reduzindo prescrições empíricas inadequadas na atenção primária.
Reed et al. (2020)	Estudo de coorte observacional retrospectivo	883 pacientes com esofagite eosinofílica (EoE)	Registro de uso de psicotrópicos (23% em uso de ISRS)	Identificou prevalência de ansiedade de 23% a 28%. A presença de comorbidade ansiosa associou-se a maior duração de sintomas prévios sem diagnóstico, maior relato de dor torácica e pior qualidade de vida.
Dezzi et al. (2024)	Estudo experimental pré-clínico <i>in vivo</i>	Ratos Wistar machos pós-estado de mal epiléptico químico	Fluoxetina (10 mg/kg/dia) via bomba osmótica por 8 semanas	A fluoxetina atenuou comportamentos do tipo ansioso e depressivo no teste de campo aberto (open field), mas acelerou a epileptogênese latente e aumentou o brotamento de fibras musgosas no hipocampo.

Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise combinada dos 7 artigos incluídos permitiu detalhar aspectos essenciais da resposta terapêutica, mecanismos moleculares, segurança clínica e particularidades farmacogenéticas do uso dos ISRS no TAG:

1. ALGORITMO TERAPÊUTICO E POSICIONAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

As diretrizes clínicas estruturadas e algoritmos psicofarmacológicos de consenso internacional, formulados pelo *Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program* (PAPHSS), ratificam que os ISRS configuram a intervenção farmacológica de primeira linha no manejo do TAG². Entre as moléculas da classe, destacam-se como escolhas preferenciais a sertralina e o escitalopram, em decorrência de seu perfil favorável de tolerabilidade, baixa interferência no complexo enzimático do citocromo P450 (CYP450) e risco reduzido de prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma (ECG) quando respeitadas as doses terapêuticas máximas². Em ensaios clínicos controlados de 12 semanas com adultos idosos com TAG, o escitalopram demonstrou superioridade robusta em relação ao placebo no alívio de sintomas ansiosos, com tamanho de efeito de 0,93 medido pela *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I)². De forma semelhante, a sertralina superou o placebo e a terapia cognitivo-comportamental (TCC), atingindo taxas de resposta de 57% frente a 11% no braço placebo². Fármacos como a paroxetina, embora aprovados formalmente para o TAG, têm sua prescrição desestimulada em populações vulneráveis devido à sua potente ação anticolinérgica, inibição proeminente da enzima CYP2D6, ganho ponderal substancial e frequente síndrome de retirada². Em casos de resposta insatisfatória a um primeiro ISRS em monoterapia sequencial, preconiza-se a rotação para outro ISRS ou para um Inibidor da Recaptação

de Serotonina e Noradrenalina (IRSN), tais como venlafaxina ou duloxetine².

2. EFICÁCIA CLÍNICA E MODULAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO COMO BIOMARCADOR PREDITIVO

Evidências prospectivas recentes detalharam que a fisiopatologia do TAG envolve uma disfunção acentuada entre sistemas oxidantes e defesas antioxidantes centrais³. Em coorte prospectiva de 101 pacientes com diagnóstico de TAG tratados durante 8 semanas com escitalopram (n = 52) ou sertralina (n = 49), observou-se eficácia anti-ansiosa comparável entre os dois ISRS, alcançando taxa de resposta de 78,8% versus 81,6% (redução $\geq 50\%$ na escala *Hamilton Anxiety Rating Scale* - HAM-A) e taxas de remissão sintomática de 53,8% versus 53,1% (HAM-A ≤ 7)^{1,3}. O escore médio da HAM-A regrediu expressivamente de $23,41 \pm 4,53$ na linha de base para $10,86 \pm 3,71$ pós- tratamento ($p < 0,001$)³. No âmbito molecular, os pacientes com TAG exibiam previamente níveis basais séricos significativamente mais elevados de marcadores de lipoperoxidação celular, Malondialdeído (MDA: $15,51 \pm 3,61$ nmol/mL vs $6,49 \pm 1,11$ nmol/mL em controles saudáveis; $p < 0,001$) e Hidroperóxidos Lipídicos (LPO: $121,68 \pm 25,27$ nmol/mL vs $101,52 \pm 19,43$ nmol/mL; $p < 0,001$), associados à depleção de enzimas antioxidantes como Glutathione Peroxidase (GSH-Px: $237,54 \pm 59,59$ pg/mL vs $355,86 \pm 87,31$ pg/mL; $p < 0,001$) e Superóxido Dismutase (SOD: $193,09 \pm 43,94$ pg/mL vs $249,02 \pm 41,75$ pg/mL; $p < 0,001$)³. O tratamento com os ISRS reverteu essa toxicidade: os níveis de MDA caíram para $9,06 \pm 2,59$ nmol/mL e os de GSH-Px aumentaram para $343,03 \pm 90,29$ pg/mL ($p < 0,001$)³. Crucialmente, a análise de curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) revelou que a concentração sérica basal de MDA possui excelente acurácia na predição de resposta ao tratamento com ISRS (área sob a curva AUC = 0,885; $p < 0,001$), demonstrando que pacientes com menor dano oxidativo prévio respondem mais favoravelmente à intervenção³.

3. FARMACOGENÉTICA, REAÇÕES ADVERSAS MOTORAS E MANEJO CLÍNICO

A despeito da segurança global dos ISRS, o polimorfismo das enzimas de metabolização hepática modula criticamente os níveis séricos e a tolerabilidade às drogas⁵. O relato clínico e revisão de literatura sobre reações motoras raras identificou a manifestação de bruxismo grave e dor mandibular desencadeados precocemente após a titulação rápida de sertralina (50 mg/dia) em paciente com TAG (redução do escore HAM-A de 32 para 12 pontos)⁵. A testagem farmacogenética identificou um perfil de metabolizador intermediário para o citocromo CYP2C19 (alelos *2/*17), via enzimática primária de clivagem da sertralina⁵. A redução da depuração hepática provocou acúmulo da concentração sérica do fármaco, culminando em excesso serotoninérgico central e consequente inibição da neurotransmissão dopaminérgica na via mesocortical estriatal⁵. A avaliação pela *Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale* totalizou escore 9, confirmando relação de causalidade definida com o ISRS⁵. O quadro motor refratário foi solucionado com a descontinuação gradual da sertralina, transição para agente primariamente metabolizado por CYP2D6 (venlafaxina 75 mg/dia) e potencialização com agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A} (buspirona 5 mg/dia), o qual restaura a liberação dopaminérgica frontal⁵.

4. AVALIAÇÃO SISTEMÁTICA DA ANSIEDADE E COMORBIDADES SISTÊMICAS

Na atenção primária à saúde, a identificação dos pacientes com indicação precisa de ISRS fundamenta-se na utilização de instrumentos validados, destacando-se o questionário *Generalized Anxiety Disorder-7* (GAD-7) e o *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), como estruturado no protocolo do ensaio clínico randomizado duplo-cego PANDA⁸. Esses ensaios pragmáticos de larga escala (sertralina vs placebo) estabelecem que o rastreio padronizado reduz a prescrição empírica inadequada de psicotrópicos e monitora eventos adversos precoces às 2, 6 e 12 semanas⁸. Adicionalmente, estudos de coorte clínica evidenciam que transtornos de ansiedade ocorrem em proporção desproporcionalmente alta (23% a 28%) em indivíduos acometidos por enfermidades inflamatórias crônicas somáticas, como na esofagite eosinofílica (EoE), onde 23% dos pacientes fazem uso regular de ISRS⁷. Nesses cenários clínicos, a presença de ansiedade prolongada esteve independentemente correlacionada a maior atraso diagnóstico, intensidade de dor retroesternal ou torácica e maior impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (*Health-Related Quality of Life - HRQOL*), ressaltando a necessidade imperiosa de abordagem diagnóstica e farmacológica integrada pelo clínico e cardiologista⁷.

5. SÍNDROME DE DESCONTINUAÇÃO E REPERCUSSÕES TRANSLACIONAIS

O perfil de segurança dos ISRS exige vigilância contínua acerca do término da terapia⁶. Revisões clínicas alertam que a interrupção abrupta ou redução inadvertida da posologia de antidepressivos serotoninérgicos desencadeia a Síndrome de Descontinuação dos Antidepressivos⁶. Essa manifestação clínica fisiológica e autolimitada é precipitada sobretudo por fármacos de meia-vida plasmática curta, como a paroxetina, manifestando-se por vertigens, cefaleia, queixas gastrointestinais, fadiga, disestesias e rebote ansioso severo, o que exige esquemas formais de desmame gradual para prevenir recaídas e abandono terapêutico^{2,6}. Por fim, no campo translacional experimental, ensaios *in vivo* com modelo de roedores tratados com fluoxetina (10 mg/kg/dia durante 8 semanas) confirmaram que os ISRS produzem efetiva melhora dos comportamentos anedônicos e ansiosos em testes de campo aberto (*open field test* e preferência por sacarose)⁴. Todavia, o mesmo estudo evidenciou um paradoxo neuroplástico: em cérebros previamente submetidos a agressão biológica ou suscetibilidade convulsiva, a exposição prolongada acelerou o processo de epileptogênese e aumentou a densidade de brotamento aberrante de fibras musgosas (*mossy fiber sprouting*) no hipocampo, demonstrando que a hiperestimulação da plasticidade sináptica serotoninérgica demanda estrita cautela clínica em pacientes com risco de comorbidades neurológicas epileptogênicas⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina, com ênfase primordial em sertralina e escitalopram, consolidam-se como pilares de primeira escolha para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada devido à expressiva eficácia anti-ansiosa e segurança somática. A

elucidação de que a melhora clínica caminha com a redução dos parâmetros de estresse oxidativo e lipoperoxidação abre caminho para a utilização do Malondialdeído sérico basal como biomarcador objetivo de predição de resposta terapêutica. Paralelamente, o reconhecimento da farmacogenética das isoenzimas do citocromo P450, o risco de síndrome de descontinuação na interrupção inadvertida e as repercussões da plasticidade neural em populações comórbidas impõem uma prática clínica personalizada, pautada na titulação cautelosa, monitoramento regular de reações adversas e integração multidisciplinar no cuidado da saúde mental e cardiovascular.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

¹AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

²CHEN, Anderson et al. A Proposed Algorithm for the Pharmacological Treatment of Generalized Anxiety Disorder in the Older Patient. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, Thousand Oaks, v. 38, n. 3, p. 155-171, 2025.

³CUI, Lijun et al. Oxidative Stress Markers Predict Treatment Outcomes in Patients with Generalized Anxiety Disorder Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Neuropsychobiology**, Basel, v. 84, n. 3, p. 146-157, 2025.

⁴DEZSI, Gabi et al. Fluoxetine accelerates epileptogenesis and magnifies disease severity in a rat model of acquired epilepsy. **Epilepsia**, Malden, v. 65, n. 9, p. 2787-2797, 2024.

⁵KOHAT, Komal; CHENCHULA, Santenna. Sertraline-induced bruxism: a case report and review of the literature. **Journal of Medical Case Reports**, London, v. 20, art. 137, p. 1-7, 2026.

⁶PAULIN, Luiz Fernando Ribeiro da Silva; REIS, Edson Flávio dos; RODRIGUES, Ellen Palácio. Síndrome de descontinuação dos antidepressivos. **RBM - Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 65, n. 10, p. 326-330, out. 2008.

⁷REED, Craig C. et al. Psychiatric comorbidities and psychiatric medication use are highly prevalent in patients with eosinophilic esophagitis and associate with clinical presentation. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 115, n. 8, p. 1-14, 2020.

⁸SALAMINIOS, George et al. A randomised controlled trial assessing the severity and duration of depressive symptoms associated with a clinically significant response to sertraline versus placebo, in people presenting to primary care with depression (PANDA trial): study protocol for a randomised

controlled trial. **Trials**, London, v. 18, art. 496, p. 1-17, 2017.