

# Transtornos de ansiedade e abuso de benzodiazepínicos: Um desafio contemporâneo

Amanda Kamil Abramov<sup>1</sup>, Vladimir Pedro Peralva Borges-Martins<sup>1</sup>, Paula Campello Costa<sup>2</sup>, Jesus Landeira-Fernandez<sup>3</sup>, Regina Célia Cussa Kubrusly<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, RJ

<sup>2</sup> Departamento de Neurobiologia, Universidade Federal Fluminense, RJ

<sup>3</sup> Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, RJ

Endereço de e-mail:

Amanda Kamil Abramov: amandakamil@id.uff.br

Vladimir Pedro Peralva Borges-Martins: vladimirppbm@gmail.com

Paula Campello Costa: paulacampello@id.uff.br

Regina C C Kubrusly: reginakubrusly1@gmail.com

Jesus Landeira-Fernandez: landeira@puc-rio.br

## Resumo:

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o Brasil é o país com a maior prevalência de transtornos de ansiedade (TAs) do mundo. A fisiopatologia desses transtornos envolve hiperfuncionalidade da amígdala e do locus cerúleo e ativação crônica do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), com consequências como atrofia do córtex pré-frontal e hipocampo, e falha no feedback do circuito córtico-estriado-tálamo-cortical, que é modulado por diversos neurotransmissores, como serotonina (5-HT), dopamina e glutamato. A terapia farmacológica preconizada como primeira linha inclui os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que aumentam os níveis de serotonina na fenda sináptica, mas cujos efeitos benéficos podem levar semanas para surgir, além de muitos pacientes serem refratários. Além disso, os benzodiazepínicos (BZDs) induzem redução aguda dos níveis de ansiedade, ao modularem positivamente o sistema inibitório GABAérgico e estão entre os medicamentos mais consumidos no Brasil. Porém, os BZDs possuem potencial de gerar dependência, abstinência, além de tolerância. Assim, o desenvolvimento ou aplicação de novas substâncias com potencial ansiolítico vêm sendo motivados, com drogas como os psicodélicos tendo potencial cada vez mais evidenciado.

**Palavras Chave:** Transtorno de Ansiedade, Benzodiazepínicos, GABA, glicocorticoides

Uma das mais antigas descrições de transtornos de ansiedade (TAs) pode ser encontrada na coleção de obras médicas da Grécia antiga: o Corpus Hipocrático (460 a.c. a 370d.c) 123. Dados de tempos tão remotos quanto, escritos filosóficos latinos de Cícero (106 a.C. a 43 a.C.) trazem que o afeto ansioso se distingue da tristeza e o definem como uma doença médica<sup>1</sup>. Cerca de 2 mil anos após, já nos séculos XIX e XX, transtorno de ansiedade generalizada (TAG) era reconhecido pela medicina, denominado por termos como “panofobia”, entendida como “medo do Deus Pã” (da mitologia grega), devido sua etiologia<sup>2</sup>; pantofobia, que em 1917 Devaux e Logre defenderam como termo ideal, cujo sentido literal seria “ansiedade por tudo”; neurastenia, um conceito extremamente amplo, cuja descrição original datava do final do séc. XIX que chegou a ser publicado no CID-10 como transtorno neurótico (F48)<sup>24</sup>; “neurose de ansiedade”, introduzido por Freud no final do séc. XIX, de sintomatologia extremamente ampla, que incluía irritabilidade geral, expectativa ansiosa, pavor noturno, náuseas, diarreia, vertigem, agorafobia, parestesias, dentre outros<sup>2</sup>. Hoje nomeamos conjuntos de sintomas muito análogos aos das classificações passadas como TAG e transtorno de pânico, classificados como TAs<sup>5</sup>.

No ano de 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o último relatório, até então, relativo à pesquisa sobre TAs e depressão, os dois principais transtornos psiquiátricos que atingem a população mundial<sup>6</sup>. Nesse documento, o Brasil vem como o país com a maior prevalência de TAs no mundo (9,3%)<sup>6</sup> e as mulheres surgem como as mais afetadas, em uma proporção de cerca de 2:1 nas américas<sup>6</sup>. Já em 2022, a OMS relatou que a pandemia poderia ter gerado um aumento em cerca de 25% na prevalência de TAs<sup>7</sup>.

As cascatas de respostas fisiológicas nos TAs, assim como no estresse, promovem ativação imediata do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e, em paralelo, do sistema nervoso simpático. A amígdala (estrutura límbica que integra informação sensorial para consolidação e ativação de medos aprendidos<sup>89</sup>) possui projeções ao hipotálamo que sinalizam

para a ativação do eixo HPA, estimulando a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. O ACTH induz a liberação de glicocorticoides (GLs) pela suprarrenal<sup>10</sup>. Em indivíduos saudáveis, os GLs retroalimentam o hipotálamo e inibem a liberação de CRH. Contudo, nos TAs, a liberação sustentada de GLs estimula a hipersinalização glutamatérgica e culmina em efeitos neurotóxicos no hipocampo e córtex pré-frontal (CPF)<sup>11,12</sup>. Como as projeções hipocampais inibem a liberação de CRH, sua perda de volume está associada à ativação crônica do eixo HPA<sup>11</sup>.

A resposta autonômica se dá com ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNS) e liberação periférica de noradrenalina (NA) pelas fibras pós ganglionares simpáticas<sup>1112</sup>. Além disso, centralmente, há conexões recíprocas entre neurônios noradrenérgicos do locus cerúleo (LC) e a amígdala, assim como de neurônios hipotalâmicos produtores de CRH<sup>11</sup> (Figura 1). Esse sistema ativa o ramo simpático-adrenomedular do SNS com liberação de NA, que pode se relacionar com muitos dos sintomas somáticos das crises de ansiedade e pânico como taquicardia, náusea, sudorese e hiperventilação<sup>12,13</sup>. Dentre variadas manifestações de plasticidades mal adaptativas que compõe os TAs, evidencia-se a hiperfuncionalidade do LC<sup>11</sup> que, somada a liberação excessiva de GLs, contribui também para a redução da regulação do CPF sobre o LC (por mecanismos que também envolvem atrofia cortical) e, conseqüentemente, para a patologia dos TAs<sup>8</sup>.

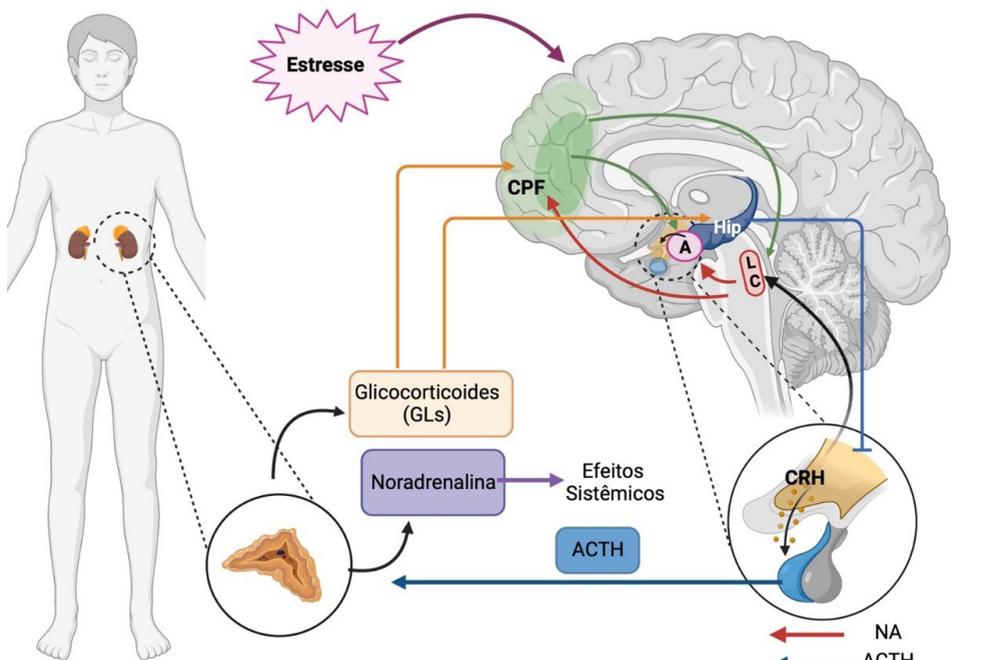


Figura 1: Cascatas de respostas neurais e endócrinas ao estresse. A exposição ao estresse resulta na ativação da amígdala, cujas projeções ao hipotálamo estimulam a liberação de CRH, que exerce efeitos em estruturas como a hipófise e o LC. Na hipófise, o CRH sinaliza para a secreção do ACTH, que cai na corrente sanguínea, estimulando a liberação de GLs pela suprarrenal. O hipocampo possui receptores para GLs que, quando ativados, medeiam uma sinalização de inibição dos neurônios produtores de CRH no hipotálamo, freando o eixo. Já no LC, o CRH ativa vias noradrenérgicas tendo como um dos alvos o CPF, que possui papel inibitório sobre amígdala e LC. Além disso, a inervação simpática na medula da adrenal culmina na produção e liberação de noradrenalina na corrente sanguínea, atuando, então, nos diversos sistemas, concluindo-se nos sintomas somáticos do estresse. Na exposição crônica ao estresse, o CPF e o hipocampo sofrem atrofia, dada a neurotoxicidade do estímulo glicocorticoide e noradrenérgico sustentado nessas regiões. Como ambas regiões participam da regulação neural, comportamental e endócrina do estresse, a redução de seus volumes pode culminar na ativação crônica do eixo HPA e da amígdala e LC. A: amígdala; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CPF: córtex pré-frontal; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; GLs: glicocorticóides; LC: Locus cerúleo; NA: noradrenalina.

O medo e a preocupação são sintomas evidentes nos TAs e se relacionam com a expressão de comportamentos ansiosos, contribuindo para etiologia dessas condições. Esses comportamentos são representados por respostas motoras como evitação, congelamento, fuga e luta, ativadas, em parte, por conexões entre amígdala e substância cinza periaqueductal<sup>9</sup>.

No estado homeostático, as respostas são atenuadas por sistemas corticais frontais quando o ambiente passa a ser percebido como seguro, com regulação do componente emocional negativo e da resposta autônoma ao estressor<sup>8</sup>. Assim, tais manifestações comportamentais são adaptativas quando procedem eventos de fato ameaçadores, porém, quando se devem à elementos ou circunstâncias que não representem efetivamente uma ameaça e quando manifestam-se de maneira persistente por um longo período de tempo, tornam-se de caráter patológico<sup>5,14</sup>.

Face a isso, a circuitaria neural alterada nos TAs envolve áreas relacionadas com o processamento do medo e da preocupação, onde podemos citar, além dos circuitos centrados na amígdala, o circuito córtico-estriado-tálamo-cortical (CETC)<sup>15,16</sup>. A preocupação nos TAs, intrinsecamente ligada a pensamentos catastróficos, expectativas apreensivas e obsessões, pode ser resultado da falha no feedback do circuito CETC<sup>15</sup>, modulado por diversos neurotransmissores, como serotonina (5-HT), dopamina e glutamato<sup>15</sup>. Deste modo, a fisiopatologia dos TAs também envolve a perturbação desses sistemas neuroquímicos (Figura 2), que se conclui na interpretação alterada da informação sensorial a princípio neutra como ameaçadora, traduzindo-se em reações comportamentais desadaptativas<sup>14</sup>.

# Neuroquímica da Ansiedade

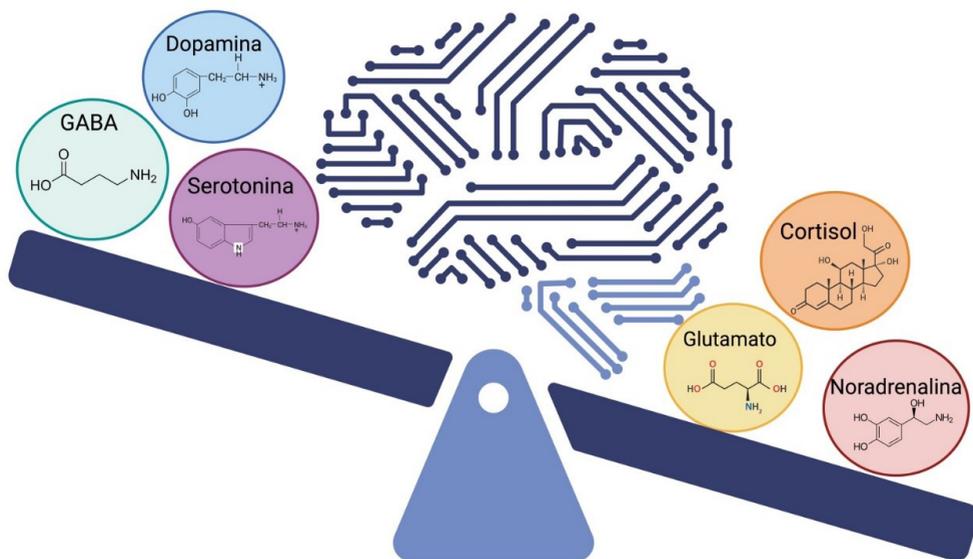


Figura 2: Neuroquímica da Ansiedade. O estresse crônico, promove diversas alterações neuroendócrinas que desencadeiam as alterações comportamentais associadas a ansiedade. Dentre as diferentes moléculas relacionadas, destacamos nesta revisão a disfuncionalidade da neurotransmissão do GABA, Dopamina e Serotonina e o aumento de glutamato, dos glicocorticóides (cortisol) e da noradrenalina.

As linhas de terapias farmacológicas para o tratamento dos TAs buscam modular tais sistemas a fim de restabelecer um padrão de resposta neural que se aproxime do fisiológico. A terapia farmacológica preconizada como primeira linha inclui os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)<sup>14,17,18</sup> que aumentam os níveis de 5HT na fenda sináptica<sup>19</sup>. A razão que provavelmente fundamenta a eficácia desse tratamento pode se basear no papel modulatório do sistema serotoninérgico sobre estruturas como amígdala, hipocampo e CPF, regulando a expressão comportamental defensiva<sup>9</sup> e, teoricamente, na liberação deficiente de 5HT em pacientes acometidos por TAs<sup>19</sup>. Além disso, há evidências de que os ISRS revertem atrofia do hipocampo e de que perdem seus efeitos caso a neurogênese hipocampal seja suprimida<sup>20</sup>, além de reduzirem a ativação do LC<sup>8</sup>.

Diante da realidade na qual os efeitos benéficos dos ISRS podem levar até 6 semanas para surgirem e de que cerca de 40% dos pacientes são resistentes ao tratamento<sup>14,17,15</sup>, outras opções podem ser prescritas, como, por exemplo, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de 5-HT e NA (ISRSN) e antipsicóticos, que atuam também no sistema dopaminérgico<sup>17,21</sup>. Além disso, devido aos possíveis efeitos colaterais e refratariedade dessas substâncias, os canabinóides vêm surgindo como alternativas ansiolíticas<sup>22</sup> com aplicabilidade crescente na medicina<sup>23</sup>. No Brasil, os critérios para o uso medicinal de produtos à base de Cannabis são tratados pela legislação (RDC 660/22/ANVISA)<sup>24</sup>, mas o estigma associado e os altos valores de mercado no âmbito nacional dificultam o acesso<sup>25,26</sup>. Ademais, por mais que o tratamento com fármaco de uso contínuo seja feito, indivíduos acometidos por TAs, especialmente no início do tratamento, podem ainda experimentar surtos abruptos de medo ou desconforto intenso<sup>21</sup>, que partem de um estado calmo do indivíduo atingindo pico em minutos, com a presença de sintomas somáticos intensos<sup>5</sup>. Nesse caso, faz-se necessário, na ausência de melhora do estado com manobras respiratórias e acolhimento, o uso de medicações que induzam redução aguda dos níveis de ansiedade para promoção de alívio imediato: os benzodiazepínicos (BZDs)<sup>14,21</sup>.

Nesse panorama, os BZDs estão entre os medicamentos mais prescritos no Brasil<sup>27</sup>. Por mais que dados oficiais acerca dos padrões de consumo de BZDs no País sejam limitados, um mapa farmacoepidemiológico publicado em 2012 pela ANVISA apontou que o clonazepam fora o ingrediente ativo mais consumido dentre todas as fórmulas listadas pelo ministério da saúde de 2009 a 2011 em 77% das unidades federativas<sup>28</sup>. Também segundo a ANVISA, o clonazepam e o alprazolam ocuparam a primeira e a terceira posição no ranking de psicotrópicos mais vendidos no Brasil de 2014 a 2021<sup>29</sup>. Mais recentemente, um estudo sugeriu que a prevalência do consumo de BZDs no País gira em torno de 9,8%, sendo, também, maior para mulheres (13,2%)<sup>30</sup>. Além disso, na pandemia, o aumento do consumo de psicotrópicos foi correlacionado com os casos de COVID-19, incluindo BZDs<sup>31</sup>.

Além do uso ansiolítico dos BZDs, outras indicações são o uso como amenizante, sedativo, relaxante muscular, supressor de convulsões e indutor do sono<sup>32</sup>. Diante disso, os próprios parâmetros de uso indicam o mecanismo de ação dos fármacos dessa classe como depressores do sistema nervoso central (SNC). Para tal, o sistema GABAérgico (principal sistema inibitório do SNC) é o alvo de ação dessas substâncias. Os sítios de ligação dos BZDs estão presentes em receptores ionotrópicos pentaméricos chamados GABAA (GABAAR)<sup>32,33</sup>, cujas possíveis subunidades são  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , além da  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\zeta$ , e  $\eta$ , que se agrupam formando canais para o íon cloreto (Cl<sup>-</sup>)<sup>32,33,34</sup>. A ativação desses receptores ocorre mediante a ligação de duas moléculas de ácido gama-aminobotúrnico (GABA) em seus sítios de ligação ortostéricos, que se localizam nas junções de subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ <sup>33</sup>, alterando a conformação do receptor e abrindo o poro central, permitindo o transporte de Cl<sup>-</sup> <sup>34</sup>. Em um SNC maduro, com a ativação de GABAAR há influxo de Cl<sup>-</sup>, hiperpolarizando a membrana pós sináptica<sup>33</sup>.

Os BZDs desempenham papel modulatório nos GABAAR<sup>34</sup>, de modo que, ao se ligarem aos sítios alostéricos (entre subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ ) aumentam a frequência de abertura do canal iônico de Cl<sup>-</sup> potencializando os efeitos hiperpolarizantes do GABA<sup>32,34,35</sup>. Nesse aspecto, ao mediarem inibição fásica pós sináptica em grupos neuronais específicos, os BZDs exercem não somente seus efeitos terapêuticos ansiolíticos, atuando nas vias de processamento do medo e preocupação, como também efeitos colaterais relacionados à sedação, letargia e prejuízo de funções cognitivas<sup>18,21,34</sup>.

A recomendação médica reside no uso esporádico de BZDs, dado que a exposição prolongada pode culminar no desenvolvimento de tolerância, bem como em um grau de dependência e abstinência<sup>36-40</sup>. A dependência pode ser explicada pela ação de BZDs na área ventral tegmental onde desinibem neurônios dopaminérgicos, resultando na liberação de dopamina no núcleo accumbens, que representa a via clássica da adicção<sup>40</sup>. Esse fenômeno fundamenta o uso abusivo e recreativo frequente de BZDs<sup>40,41</sup>. Diante de tamanho uso indiscriminado, o

desenvolvimento da tolerância a BZDs pode ser resultado de uma tentativa de restabelecimento do balanço inibitório deste sistema, com redução do número, ou troca entre a expressão de subunidades de GABAARs<sup>36-38</sup>.

Somado a isso, o cessar ou redução abrupta de dose pode gerar graves sintomas de abstinência, como insônia, aumento da frequência cardíaca, convulsões e delírio de abstinência<sup>37,39</sup>. Evidências indicam que esse processo envolve o sistema glutamatérgico: uma vez que o medicamento é suspenso, existe um período refratário assintomático de 3 a 5 dias durante no qual as sinapses glutamatérgicas sofrem plasticidade, com inserção de receptores AMPA, aumentando a transmissão excitatória. Inclusive, a administração de antagonistas dos receptores AMPA pode abolir a síndrome de abstinência<sup>37</sup>.

O desenvolvimento e aplicação de novas substâncias com potencial ansiolítico vêm sendo motivados não somente, mas também, por muitos dos aspectos discutidos no presente estudo: à alta e crescente prevalência de TAs em escala global e nacional, à proporção de pacientes refratários aos tratamentos convencionais, e ao abuso de substâncias de uso controlado, como os BZDs, que podem alterar a circuitaria inibitória, além de causar uma variedade efeitos adversos e de abstinência.

Atualmente vem sendo introduzido o conceito de substâncias psicodélicas, conforme proposto por Ly e colaboradores (2018), que promovem plasticidade neural, oferecendo uma abordagem única e inovadora para o tratamento de TAs e transtornos de humor<sup>42</sup>. A cetamina é uma destas substâncias cujos efeitos antidepressivos e ansiolíticos de rápida ação e seus mecanismos moleculares subjacentes são bem documentados, sendo resultado da plasticidade funcional e estrutural neural associada à sinalização via BDNF-TrKB-mTOR no CPF<sup>42,43</sup>. Contudo, em razão do potencial da cetamina em gerar dependência e abuso, outras substâncias vêm sendo amplamente investigadas diante das similaridades em modelos pré-clínicos e estudos clínicos com a cetamina, mas sem risco de adição<sup>42</sup>.

Os psicodélicos são drogas serotoninérgicas, classificadas como triptaminas (por ex. N,N-dimetiltriptamina, DMT); anfetaminas (p. ex. 3,4-metilenodioximetanfetamina MDMA) e ergolíneas, (p. ex. dietilamida do ácido lisérgico, LSD)<sup>42</sup>. O agonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, principalmente 5-HT<sub>2A</sub>, se relaciona com a promoção de efeitos antidepressivos e ansiolíticos<sup>44</sup> que podem ser explicados nível estrutural e molecular, com redução da reatividade da amígdala e melhora da transmissão glutamatérgica. A ação do glutamato em receptores AMPA, por sua vez, estimula vias de síntese e liberação de BDNF<sup>45,46</sup>, que estão reduzidas em TAs, e, assim, induz plasticidade neural, com neurogênese e neuritogênese, via mTOR<sup>42,46</sup>. Ademais, os psicodélicos não causam dependência, já que não estimulam liberação de dopamina no circuito da recompensa<sup>47</sup>. Corroborando esta hipótese o Independent Scientific Committee on Drugs, descreve que a psilocibina, uma triptamina sintetizada em cogumelos do gênero *Psilocybe*, causa menos prejuízos relacionados à droga ao funcionamento mental do que BZDs<sup>47</sup>. Não obstante, há sugestões de que a experiência do estado alterado de consciência dos psicodélicos, principalmente quando em conjunto com a terapia psicológica, parece ser o efeito chave para a eficiência da farmacoterapia<sup>44,48</sup>.

Resumidamente, o estresse e a ansiedade são problemas contemporâneos que assolam gravemente a população mundial e, de forma ainda mais severa, a população brasileira, gerando danos inestimáveis aos cidadãos, além de impactar substancialmente a economia. Além disso, os prejuízos associados ao uso indiscriminado e abusivo de BZDs, os ansiolíticos mais consumidos pela nação, incluem dependência química, tolerância e abstinência. Os avanços resultantes da incessante busca por novas alternativas ansiolíticas pela ciência têm aberto novas janelas de possibilidades terapêuticas baseadas na utilização de drogas como os psicodélicos. Nesse sentido, diversos programas e centros médicos ao redor do mundo vêm explorando o uso de drogas psicodélicas para o tratamento de TAs, como, por exemplo, o Center for the Neuroscience of Psychedelics e o Oregon's Psilocybin Treatment Center (EUA), ATMA Journey Centers (Canadá), Field Trip Health (Holanda) e Awakn Life

Sciences (com clínicas nos EUA, Canadá, Inglaterra, Portugal e Noruega). Porém, principalmente no âmbito nacional, alguns passos ainda devem ser dados, não somente em termos de pesquisa, mas também em direção à quebra do estigma associado a substâncias tão promissoras.

## Referências

1. Crocq, M. A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci* 17, 319-325 (2015).
2. Crocq, M. A. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues Clin Neurosci* 19, 107-116 (2017).
3. Cairus, H. [Nature of man: Corpus hippocraticum]. *Hist Cienc Saude Mangunhos* 6, 395-430 (1999).
4. CID-10 - Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento (OCR).pdf - Google Drive. <https://drive.google.com/file/d/1jGxOdqkecwm-gNDL2bJ76Usvwk0lNKvO/view>.
5. DSM\_5\_Atualizado\_Portugues\_DSM\_5\_TR\_Amer (1).pdf - Google Drive. [https://drive.google.com/file/d/1k\\_mBaCpuH8x9dqyIygo7oeAXP9PSbsDT/view](https://drive.google.com/file/d/1k_mBaCpuH8x9dqyIygo7oeAXP9PSbsDT/view).
6. Depression and Other Common Mental Disorders. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>.
7. Mental Health and COVID-19: Scientific brief.
8. Morris, L. S., McCall, J. G., Charney, D. S. & Murrough, J. W. The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain Neurosci Adv* 4, 239821282093032 (2020).
9. Lages, Y. V., Balhazar, L., Krahe, Thomas. E. & Landeira-Fernandez, J. Pharmacological and Physiological Correlates of the Bidirectional Fear Phenotype of the Carioca Rats and Other Bidirectionally Selected Lines. *Curr Neuropharmacol* 21, 1864-1883 (2023).
10. Packard, A. E. B., Egan, A. E. & Ulrich-Lai, Y. M. HPA Axis Interactions with Behavioral Systems. *Compr Physiol* 6, 1897-1934 (2016).
11. Atzori, M. et al. Locus Coeruleus Norepinephrine Release: A Central Regulator of CNS Spatio-Temporal Activation? *Front Synaptic Neurosci* 8, (2016).
12. Sullivan, G. M., Coplan, J. D., Kent, J. M. & Gorman, J. M. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry* 46, 1205-1218 (1999).
13. Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Funderburk, F. & Kowalski, P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. *Arch Gen Psychiatry* 61, 913-921 (2004).
14. Chen, X., van Gerven, J., Cohen, A. & Jacobs, G. Human pharmacology of positive GABA-A subtype-selective receptor modulators for the treatment of anxiety. *Acta Pharmacol Sin* 40, 571-582 (2019).
15. Peters, S. K., Dunlop, K. & Downar, J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Front Syst Neurosci* 10, (2016).
16. Duval, E. R., Javanbakht, A. & Liberzon, I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag* 11, 115-126 (2015).
17. Zulfarina, M. S., Syarifah-Noratqah, S. B., Nazrun, S. A., Sharif, R. & Naina-Mohamed, I. Pharmacological Therapy in Panic Disorder: Current Guidelines and Novel Drugs Discovery for Treatment-resistant Patient. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 17, 145-154 (2019).
18. Bandelow, B., Michaelis, S. & Wedekind, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 19, 93-107 (2017).
19. Mayer, F. P. et al. Serotonin-releasing agents with reduced off-target effects. *Mol Psychiatry* 28, 722-732 (2023).
20. Mateus-Pinheiro, A. et al. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Transl Psychiatry* 3, (2013).
21. Dunlop, B. W. & Davis, P. G. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 10, 222-228 (2008).
22. Garakani, A. et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry* 11, (2020).

23. Hasbi, A., Madras, B. K. & George, S. R. Endocannabinoid System and Exogenous Cannabinoids in Depression and Anxiety: A Review. *Brain Sci* 13, (2023).
24. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO.
25. Troup, L. J., Erridge, S., Ciesluk, B. & Sodergren, M. H. Perceived Stigma of Patients Undergoing Treatment with Cannabis-Based Medicinal Products. *Int J Environ Res Public Health* 19, (2022).
26. De Carvalho Gurgel, H. L., Lucena, G. G. C., De Faria, M. D. & De Azevedo Maia, G. L. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. *Saúde e Sociedade* 28, 283–295 (2019).
27. Dokkedal-Silva, V., Galduróz, J. C. F., Tufik, S. & Andersen, M. L. Benzodiazepine consumption in Brazil: considerations regarding a population-specific scenario. *Braz J Psychiatry* 42, 332 (2020).
28. Zorzaneli, R. T. & Marca, R. de. The case of chronic clonazepam use in Rio de Janeiro through the voices of users. *Psicologia, Conocimiento y Sociedad* 8, 194–213 (2018).
29. Del Fiol, F. de S., Bergamaschi, C. de C., Lopes, L. C., Silva, M. T. & Barberato-Filho, S. Sales trends of psychotropic drugs in the COVID-19 pandemic: A national database study in Brazil. *Front Pharmacol* 14, (2023).
30. Madruga, C. S. et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. *Braz J Psychiatry* 41, 44–50 (2019).
31. Daviu, N., Bruchas, M. R., Moghaddam, B., Sandi, C. & Beyeler, A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress* 11, (2019).
32. Rudolph, U. & Knoflach, F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 10, 685–697 (2011).
33. Galanopoulou, A. GABA(A) receptors in normal development and seizures: friends or foes? *Curr Neuropharmacol* 6, 1–20 (2008).
34. Soyka, M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med* 376, 1147–1157 (2017).
35. Saari, T. I., Uusi-Oukari, M., Ahonen, J. & Olkkola, K. T. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev* 63, 243–267 (2011).
36. Gravielle, M. C. Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacol Res* 109, 92–100 (2016).
37. Engin, E. GABAA receptor subtypes and benzodiazepine use, misuse, and abuse. *Front Psychiatry* 13, (2023).
38. Nicholson, M. W. et al. Diazepam-induced loss of inhibitory synapses mediated by PLC $\beta$ /Ca<sup>2+</sup>/calcineurin signalling downstream of GABAA receptors. *Mol Psychiatry* 23, 1851–1867 (2018).
39. PÉTURSSON, H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction (Abingdon, England)* 89, 1455–1459 (1994).
40. Van Der Kooij, M. A. et al. Diazepam actions in the VTA enhance social dominance and mitochondrial function in the nucleus accumbens by activation of dopamine D1 receptors. *Mol Psychiatry* 23, 569–578 (2018).
41. Tan, K. R. et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 463, 769–774 (2010).
42. Ly, C. et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* 23, 3170–3182 (2018).
43. Deyama, S., Kondo, M., Shimada, S. & Kaneda, K. IGF-1 release in the medial prefrontal cortex mediates the rapid and sustained antidepressant-like actions of ketamine. *Transl Psychiatry* 12, (2022).
44. Lowe, H. et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules* 26, (2021).
45. Muttoni, S., Ardissono, M. & John, C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord* 258, 11–24 (2019).
46. Deyama, S. & Duman, R. S. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 188, (2020).
47. Nutt, D. J., King, L. A. & Phillips, L. D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 376, 1558–1565 (2010).
48. King, F. & Hammond, R. Psychedelics as Reemerging Treatments for Anxiety Disorders: Possibilities and Challenges in a Nascent Field. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 19, 190–196 (2021).