

Vivendo no Limiar - 2a edição

Profª Drª Carmita H. N. Abdo¹, Dra. Célia Roesler²

UMA ALIADA CONTRA O TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

A pregabalina tem se firmado cada vez mais como uma estratégia eficaz no tratamento do TAG. No artigo da psiquiatra Profa. Dra. Carmita Abdo, além de entendermos como funciona o mecanismo de ação da pregabalina, vemos também que o alívio dos sintomas ocorre já na primeira semana de uso. Mas atenção: para que os efeitos perdurem, o ideal é a utilização da pregabalina em longo prazo, recomendação segura até mesmo para a população idosa. Como explica a doutora, a pregabalina traz vantagens de eficácia e tolerabilidade, sintomas mínimos de abstinência e tem baixo índice de disfunção sexual secundária.

SEM MISTÉRIOS

Quer entender de forma rápida e objetiva como a pregabalina age em casos de TAG? A *Vivendo no Limiar* traz 5 pontos-chave que explicam como os estudos mais recentes validam a pregabalina na melhora rápida e na melhora sustentada do transtorno.

NERVOS A FLOR DA PELE

Passar por situações que nos deixam ansiosos é comum: vésperas de eventos importantes e insegurança financeira, por exemplo, são algumas das razões para isso. Mas e quando as reações ansiosas acontecem com muita frequência, às vezes até sem gatilhos aparentes, e em uma intensidade que nos paralisa? Esse é o transtorno de ansiedade generalizada, doença que provoca inquietação, cansaço, irritabilidade e perturbação do sono, comprometendo o funcionamento do indivíduo nas mais diversas áreas. A neurologista Dra. Célia Roesler explica como é possível tratar o transtorno a partir de uma abordagem individualizada e eficiente.

¹ Psiquiatra, Professora do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), no triênio 2017-2019.

² Neurologista.

Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia.

Membro da Sociedade Brasileira de Cefaleia.

Membro da International Headache Society.

Membro da Associação Brasileira do Déficit de Atenção.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

H. N. Abdo C, Roesler C. Vivendo no Limiar - 2a edição. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S69-S76.

Transtorno de Ansiedade Generalizada e seu Tratamento

Prof^a Dr^a Carmita H. N. Abdo - CRM 22.932/SP

“Pregabalina, um medicamento de primeira linha para tratar o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), agrega às vantagens de eficácia e tolerabilidade, o início rápido de ação, os sintomas mínimos de abstinência e o baixo índice de disfunção sexual secundária e de abuso ou descontinuação.”

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) caracteriza-se pela persistência (maior do que alguns meses) de preocupação excessiva, hipervigilância, hiperexcitação e ansiedade inespecífica. Esses sintomas emocionais são acompanhados por queixas físicas: tensão muscular, taquicardia, alterações abdominais, sudorese, náusea e boca seca.^{1,2} É uma doença crônica e oscilante.³

O tratamento objetiva melhorar os sintomas e, idealmente, obter alívio completo, restaurando o funcionamento e prevenindo a recorrência. Após a fase inicial (aguda), ele deve ser continuado por longo prazo, devido à natureza crônica da doença.^{4,5} Entre os tratamentos farmacológicos recomendados para TAG, está a pregabalina.⁶

Pregabalina

É o (S)-enantiômero ativo do ácido 3-(amino-metil)-5-metil-hexanoico,⁷ cujo mecanismo de ação ansiolítica consiste na sua ligação seletiva e com afinidade com as subunidades auxiliares $\alpha 2\delta$ (em particular a subunidade $\alpha 2\delta$ tipo 1 [$\alpha 2\delta$ -1]) de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo P/Q (VGCCs) em neurônios hiperexcitados.⁸⁻¹⁰ Tal ligação reduz o influxo de

cálcio e a liberação de vários neurotransmissores excitatórios dos terminais nervosos, especificamente implicados na ansiedade patológica.^{8,11,12}

No sistema nervoso central (SNC), os maiores níveis de ligação da pregabalina são no córtex, no bulbo olfatório, no hipotálamo, na amígdala, no hipocampo, no cerebelo e no corno dorsal da medula espinhal. A pregabalina é rapidamente absorvida após a administração oral e penetra prontamente na barreira hematoencefálica, demonstrando farmacocinética linear (proporcional à dose) sobre o intervalo de dose recomendado (150-600 mg/dia administrados em duas ou três vezes/dia).^{6,11,13,14}

Seu metabolismo é hepático, sendo eliminada por excreção renal na forma de fármaco inalterado.¹⁵

Tem baixo potencial para interações medicamentosas, uma vez que não se liga às proteínas plasmáticas nem é metabolizada e, além disso, em doses terapêuticas não afeta o sistema do citocromo P450.^{12,16}

Lugar da pregabalina no tratamento do TAG

A pregabalina é um agente ansiolítico bem estabelecido para o tratamento do TAG, que obteve aprovação na União Europeia.⁴ Resultados recentes sugerem que respostas robustas ao tratamento de curto prazo podem ser alcançadas com doses mais baixas (150-300 mg/dia),¹⁸ podendo ser administradas duas vezes ao dia (em vez de três), o que proporciona uma melhor adesão. É considerada um agente de primeira linha para o tratamento de longo prazo do TAG pela *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*.⁶ Vários estudos clínicos bem desenhados demonstram a eficácia do medicamento no tratamento do TAG moderado a grave em adultos, tanto em curto¹⁹⁻²¹ quanto em longo prazo.^{22,23}

O **Quadro 1** ilustra as propriedades da pregabalina no tratamento do TAG

Eficácia e tolerabilidade demonstradas em IAG moderado a grave
Início de ação mais rápido do que o dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSS) e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSNS)
Atividade de amplo espectro contra sintomas psíquicos e somáticos do TAG
Eficaz em pacientes idosos, baixo potencial para interações medicamentosas e para abuso
Sintomas mínimos de abstinência e ansiedade de rebote na redução da dose
Disfunção sexual não é efeito adverso proeminente, em contraste com ISRSS/IRSNS

Adaptado de: Frampton JE. CNS Drugs; 2014.¹⁷

O efeito ansiolítico da pregabalina é caracterizado por início rápido (≤ 1 semana) e atividade de amplo espectro contra sintomas psíquicos e somáticos do TAG, inclusive em pacientes graves e idosos.^{24,25}

Dada a cronicidade do TAG, o tratamento de longo prazo (por 6-12 meses) é necessário.^{7,26} Nesse período, a monoterapia com pregabalina mantém a melhora (que ocorreu em resposta ao tratamento de curto prazo) e retarda a recidiva em comparação com o placebo.²³

A adição de pregabalina é uma estratégia eficaz para pacientes que respondem apenas parcialmente à monoterapia com ISRS ou IRSN.²⁷

O tratamento é bem tolerado até por pacientes idosos. Os efeitos adversos (tontura e sonolência) são leves a moderados e transitórios.^{24,28}

Quando descontinuada gradualmente (ao longo de uma semana), após 6 meses de tratamento as doses recomendadas de pregabalina não resultam em sintomas de descontinuação significativos ou ansiedade de rebote.^{22,24}

Até a atualidade, esse medicamento demonstrou o maior efeito de qualquer farmacoterapia para o TAG (0,5 em comparação com 0,42 para IRSNs, 0,38 para benzodiazepínicos e 0,36 para IRSs), com base em comparação indireta.²⁹

Os aspectos clínicos que indicam a escolha de pregabalina em vez de outras terapias ansiolíticas são: insônia proeminente, sintomas gastrointestinais ou ansiedade somática; síndrome dolorosa comórbida; preocupações sobre disfunção sexual; interações medicamentosas; e comprometimento cognitivo/psicomotor relacionado a medicamentos, além de risco de desenvolvimento de dependência física e/ou de sintomas de abstinência.²⁸

CONCLUSÃO

A pregabalina é um ansiolítico bem estabelecido e aprovado pela União Europeia, considerado um agente de primeira linha para o tratamento do TAG pela *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. Apresenta perfil favorável a diferentes aspectos relacionados à terapêutica do TAG, entre os quais se destacam o rápido início de ação, menos interações medicamentosas e menores efeitos adversos e de dependência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr*. 2013;9:883–92.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
3. Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(5):697-710.
4. Katzman MA. Current considerations in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(2):103–20.
5. Davidson JR, Feltner DE, Dugar A. Management of generalized anxiety disorder in primary care: identifying the challenges and unmet needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(2):PCC.09r00772.

6. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248–312.
7. Both C, Kojda G, Lange-Asschenfeldt C. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: focus and update on pregabalin. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(1):29–38.
8. Micó JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: $\alpha(2)\delta$ as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs*. 2012;26(8):637–48.
9. Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, et al. Identification of the alpha2-delta1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(46):17537–42.
10. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*. 2007;73(2):137–50.
11. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16 Suppl 2:S128–33.
12. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45(Suppl 6):13–8.
13. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel c-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007;29(1):26–48.
14. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(8):941–50.
15. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(3):277–83.
16. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661–9.
17. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2014 Sep;28(9):835–54.
18. Kasper S, Brasser M, Schweizer E, Lyndon G, Prieto R. How well do randomized controlled trial data generalize to 'real-world' clinical practice settings? A comparison of two generalized anxiety disorder studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1):125–32.
19. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):240–9.
20. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbardo DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022–30.
21. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(2):87–96.
22. Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, Wilson J, DuBrava S, Prieto R, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(5):685–95.
23. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(1):18–28.
24. Montgomery SA. Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(15):2139–54.
25. Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):389–94.
26. Frichione GL. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med*. 2004;351(7):675–82.
27. Rickels K, Shiovtz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(3):142–50.
28. Montgomery S, Kasper S. Pharmacotherapy update: pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Clin Med Insights Ther*. 2010;2:189–202.
29. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*. 2007;21(8):864–72.

Transtorno de ansiedade generalizada: principais características e importância do tratamento

Dra. Célia Roesler - CRM 37.949

“A saúde mental está diretamente associada com a saúde física e com o bem-estar geral do indivíduo, não devendo nunca ser negligenciada.”

PONTOS-CHAVE

1 Eficácia no TAG

Uma análise agrupada de seis estudos (n = 1.149) demonstrou eficácia da pregabalina na melhora dos sintomas psíquicos e somáticos do TAG, sendo que as doses de pregabalina se associam às melhoras de 13 dos 14 itens da escala de ansiedade de Hamilton (HAMA).¹

2 Melhora sustentada em longo prazo

Um estudo com 528 pacientes e seguimento de um ano demonstrou que, após a melhora inicial com o tratamento, 96,6% mantiveram a melhora do TAG ou continuaram a melhorar durante o seguimento.²

3 Melhora rápida do TAG

Um estudo que comparou a pregabalina com a sertralina (um inibidor seletivo da recaptção da serotonina [ISRS]), demonstrou que a pregabalina se associa à melhora significativa dos sintomas na primeira semana de tratamento, enquanto a sertralina demora 14 dias. De forma importante, não houve diferença na incidência de efeitos adversos entre os grupos.³

4 Eficácia demonstrada em metanálise

Uma metanálise de oito estudos (n = 2.299) demonstrou que a pregabalina é superior ao placebo na melhora dos sintomas de ansiedade avaliados pela escala HAMA (g de Hedges = 0,3; IC 95%: 0,30-0,44). A eficácia da pregabalina foi semelhante à dos benzodiazepínicos.⁴

5 Eficácia também como tratamento adjunto

O tratamento adjunto com pregabalina, em associação a um ISRS ou um inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina, melhora os sin-

tomas de ansiedade em indivíduos com resposta inadequada a esses fármacos isoladamente, conforme demonstrado em estudo randomizado e controlado com 356 pacientes.⁵

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um distúrbio psiquiátrico que se caracteriza por ansiedade e preocupação excessivas, de difícil controle, associadas a sintomas como inquietação, cansaço, irritabilidade e perturbação do sono. De acordo com os critérios do DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da Associação Americana de Psiquiatria [APA]) para o diagnóstico do TAG, detalhados na **Tabela 1**, ainda é necessário que esses sintomas ocorram por um período mínimo de seis meses para determinar tal diagnóstico.¹

É importante destacar que o TAG se diferencia da ansiedade habitual uma vez que, no caso do transtorno, as preocupações tendem a impactar de forma mais significativa a vida do paciente, além de apresentarem uma duração mais prolongada, sem a necessidade de precipitantes, e por estarem fortemente acompanhadas de sintomas físicos, comumente descritos com expressões como “nervos à flor da pele”. Adicionalmente, é observada uma grande desproporcionalidade entre a preocupação relatada e os eventos que desencadeiam a ansiedade nos pacientes com TAG, seja pela pequena probabilidade de que eles ocorram ou pelo baixo impacto que teriam.¹

Estima-se que as prevalências do transtorno de ansiedade generalizada na população geral dos Estados Unidos sejam de 3,1% no período de um ano e de 5,7% ao longo da vida do paciente, sendo cerca de duas vezes mais comum em mulheres do que entre os homens. A maioria dos pacientes relata o começo dos sintomas do TAG no começo da vida adulta, porém a idade de início é bastante variável.² Embora os dados brasileiros sejam limitados, um estudo transversal de base populacional, realizado com adultos entre 18 e 35 anos residentes

Tabela 1. Critérios Diagnósticos do Transtorno de Ansiedade Generalizada (F41.1). Retirado do DSM-5.¹

A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional).
B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.
C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses):
Nota: Apenas um item é exigido para crianças.
1. Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele.
2. Fatigabilidade.
3. Dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente.
4. Irritabilidade.
5. Tensão muscular.
6. Perturbação do sono (dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto).
D. A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica (p. ex., hipertireoidismo).
F. A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental (p. ex., ansiedade ou preocupação quanto a ter ataques de pânico no transtorno de pânico, avaliação negativa no transtorno de ansiedade social [fobia social], contaminação ou outras obsessões no transtorno obsessivo-compulsivo, separação das figuras de apego no transtorno de ansiedade de separação, lembranças de eventos traumáticos no transtorno de estresse pós-traumático, ganho de peso na anorexia nervosa, queixas físicas no transtorno de sintomas somáticos, percepção de problemas na aparência no transtorno dismórfico corporal, ter uma doença séria no transtorno de ansiedade de doença ou o conteúdo de crenças delirantes na esquizofrenia ou transtorno delirante).

na região sul do Brasil, relatou uma prevalência de 14,3% de TAG nessa população. Apesar de ser uma estimativa bastante elevada, deve-se considerar que a faixa etária dos pacientes avaliados corresponde àquela em que o transtorno se mostra mais prevalente, justificando o alto número relatado. Além disso, outros estudos já apontaram que o Brasil pode possuir o maior número de indivíduos com transtornos de ansiedade em relação aos valores mundiais encontrados. Outro achado interessante desse estudo brasileiro foi que, além do sexo feminino, fatores como baixa escolaridade, baixo nível econômico, doenças crônicas, tabagismo e alcoolismo foram também associados a uma maior probabilidade de manifestação de transtornos de ansiedade.³

Não se conhece, ao certo, a etiologia do TAG, porém vários modelos sugerem que há uma

desregulação da preocupação. Ou seja, pacientes com TAG podem experimentar ativação persistente de áreas do cérebro associadas à atividade mental e ao pensamento introspectivo após estímulos indutores de preocupação.⁴ De acordo com o DSM-5, a influência genética corresponderia a cerca de 1/3 dos casos de TAG.¹ No entanto outros estudos já apontaram uma influência mais significativa, observada em até 62% dos pacientes.⁵

Outro ponto importante é que o TAG está associado a um risco aumentado de outras comorbidades, como síndromes de dor crônica, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica e doença inflamatória intestinal. Adicionalmente, pesquisadores estimam que cerca de 35% dos indivíduos com TAG se automedicam com álcool e drogas na tentativa de reduzir os sintomas da

ansiedade, o que pode se refletir em um risco aumentado de dependência de tais substâncias nesses pacientes.²

Oferecer opções de tratamento efetivas e individualizadas para cada paciente é essencial para que haja uma melhora significativa do transtorno e, conseqüentemente, da qualidade de vida do paciente. Esse tratamento pode incluir tanto a abordagem psicoterápica como a farmacológica. No primeiro caso, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) é aquela que se mostrou realmente eficaz para a redução dos sintomas agudos por até dois anos após o tratamento.⁶ No caso de terapias psicofarmacológicas, as principais classes utilizadas atualmente incluem os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), os inibidores da recaptção da serotoninanorepinefrina (IRSNs), a pregabalina, os antidepressivos tricíclicos (TCAs), os benzodiazepínicos, os anti-histamínicos, os antipsicóticos atípicos e os antioxidantes. Dentre esses medicamentos, os ISRSs, os IRSNs e a pregabalina são recomendados como primeira linha de tratamento para o TAG em função de sua relação risco-benefício favorável e de sua ação sobre diferentes transtornos de ansiedade. As vitaminas A, C e E também podem ser recomendadas como uma opção de tratamento complementar para pacientes que sofrem de TAG.⁷

Apesar de muitas dessas opções de tratamento apresentarem resultados bastante satisfatórios, a realidade é que uma grande parte da população com TAG não recebe o diagnóstico e o tratamento adequado para sua condição. Mesmo nos casos em que há encaminhamento dos pacientes da assistência primária para especialistas em saúde mental, muitas vezes as abordagens prescritas se baseiam em intervenções específicas dos sintomas em vez de intervenções direcionadas para o tratamento do TAG.⁸

A saúde mental está diretamente associada com a saúde física e com o bem-estar geral do indi-

víduo, não devendo nunca ser negligenciada. Tendo em vista o grande impacto que as manifestações do TAG têm sobre os indivíduos que sofrem com esse transtorno e o risco significativo de evolução do quadro para outros problemas psiquiátricos, é essencial que haja um trabalho em conjunto entre o médico e o paciente, a fim de se definir um manejo adequado dessa condição. Desse modo, recomenda-se que aqueles com diagnóstico ou suspeita de TAG busquem profissionais capacitados, cujas propostas de tratamento estejam alinhadas com as principais diretrizes e que atendam às individualidades próprias de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | PONTOS-CHAVE

1. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(2):229-41.
2. Kasper S, Inglesias-Garcia C, Schweizer E, Wilson J, DuBrava S, Prieto R, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(5):685-95.
3. Cvjetkovic-Bosnjak M, Soldatovic-Stajic B, Babovic SS, Boskovic K, Jovicevic M. Pregabalin versus sertraline in generalized anxiety disorder. An open label study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):2120-4.
4. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2017;32(1):49-55.
5. Rickels K, Shiovitiz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(3):142-50.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO

1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Stein MB, Sareen J. Clinical Practice. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2059-68

3. da Costa CO, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, da Silva, RA. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *J Bras Psiquiatr.* 2019;68(2):92-100.
4. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician.* 2015 May 1;91(9):617-24.
5. Showraki M, Showraki T, Brown K. Generalized Anxiety Disorder: Revisited. *Psychiatr Q.* 2020 Sep;91(3):905-14.
6. Newman MG, Llera SJ, Erickson TM, Przeworski A, Castonguay LG. Worry and generalized anxiety disorder: a review and theoretical synthesis of evidence on nature, etiology, mechanisms, and treatment. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:275-97.
7. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Gautam A. Clinical Practice Guidelines for the Management of Generalised Anxiety Disorder (GAD) and Panic Disorder (PD). *Indian J Psychiatry.* 2017 Jan;59(Suppl 1):S67-S73.
8. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 8:24-34.