**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

**MARCONY COSTA GODINHO
ADRIANNY RIBEIRO SOUZA**

**ATUALIZAÇÃO SOBRE O TRANSTORNO DE ANSIEDADE
GENERALIZADA: TERAPIA MEDICAMENTOSA E TERAPIA
COGNITIVO-COMPORTAMENTAL.**

SÃO JOÃO DEL REI, AGOSTO DE 2021

**MARCONY COSTA GODINHO
ADRIANNY RIBEIRO SOUZA**

**ATUALIZAÇÃO SOBRE O TRANSTORNO DE ANSIEDADE
GENERALIZADA: TERAPIA MEDICAMENTOSA E TERAPIA
COGNITIVO-COMPORTAMENTAL.**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado para obtenção do grau de
Médico no Curso de Medicina do Centro
Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Esp. Ana Catarina de Almeida Pinho Lara.

SÃO JOÃO DEL REI, AGOSTO DE 2021

**MARCONY COSTA GODINHO
ADRIANNY RIBEIRO SOUZA**

**ATUALIZAÇÃO SOBRE O TRANSTORNO DE ANSIEDADE
GENERALIZADA: TERAPIA MEDICAMENTOSA E TERAPIA
COGNITIVO-COMPORTAMENTAL.**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 10 de Agosto de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. Ana Catarina de Almeida Pinho Lara - Psiquiatra - UNIPTAN - Orientador.

Prof. DSc. Suelen Martins Perobelli - Pós-Doutora - UNIPTAN.

Prof. DSc. Luiz Eduardo Canton Santos - Pós-Doutor -UNIPTAN.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, que nos deu inteligência, saúde e condições psicológicas para chegar até aqui.

Agradecemos especialmente a Professora Ana Catarina Pinho que, na posição de orientadora, nos auxiliou e incentivou em todos os momentos.

Agradecemos a Professora Suellen Martins, que nos impulsionou ao estar sempre insistindo em um trabalho de qualidade, sempre disponível e aberta a nos auxiliar.

Agradecemos ainda, ao Professor Luiz Canton, que na condição de avaliador da banca, vem doar seu tempo e atenção ao nosso trabalho.

RESUMO

O Transtorno de ansiedade generalizada atinge uma significativa parcela da população, tendo ainda uma alta prevalência, causando prejuízos significativos tanto do ponto de vista funcional do paciente como também financeiro para o serviço de saúde público. Abordamos nesta revisão de forma resumida os principais pontos do tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada, comparando a eficácia da monoterapia medicamentosa com a terapia combinada entre a terapia cognitivo-comportamental e a farmacoterapia. No total, foram incluídos 80 estudos, sendo eles livros e artigos pré-clínicos, clínicos ou epidemiológicos primários que continham as informações mais atualizadas. Chegamos a conclusão que a Terapia cognitivo-comportamental ocasiona melhora comprovada nas preocupações, na sintomatologia e na qualidade de vida dos pacientes acometidos com o TAG, principalmente quando em terapia combinada, utilizando menores doses de psicofármacos, com o benefício de menos efeitos colaterais. Descobrimos ainda, que alguns psicofármacos em processo de estudo, mostraram eficácia semelhante aos medicamentos de primeira linha utilizados no tratamento do TAG, porém apresentando menos efeitos colaterais, mas ainda necessitam de estudos clínicos maiores para comprovar o benefício encontrado.

Palavras-chave: Transtorno de ansiedade generalizada. Terapia cognitivo-comportamental. Psicofarmacoterapia. Trastornos de ansiedade. Terapias alternativas.

ABSTRACT

Generalized anxiety disorder affects a significant portion of the population, with a high prevalence, causing significant damage both from the functional point of view of the patient and also financially for the public health service. In this review, we briefly discuss the main points of the treatment of Generalized Anxiety Disorder, comparing the efficacy of drug monotherapy with combined therapy between cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy. In total, 80 studies were included, which were preclinical, clinical or

epidemiological primary books and articles that contained the most up-to-date information. We reached the conclusion that cognitive-behavioral therapy causes a proven improvement in the concerns, symptoms and quality of life of patients affected with GAD, especially when in combined therapy, using lower doses of psychotropic drugs, with the benefit of fewer side effects. We also found that some psychotropic drugs under study showed similar efficacy to first-line drugs used in the treatment of GAD, but with fewer side effects, but they still need larger clinical studies to prove the benefit found.

Keywords: Generalized Anxiety Disorder. Cognitive behavioral therapy. Psychopharmacotherapy. Anxiety disorders. Alternative therapies.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios diagnósticos do Transtorno de Ansiedade Generalizada	10
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TAG - Transtorno de Ansiedade Generalizada.

DSM-V - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição.

TCC - Terapia Cognitivo-Comportamental.

BZD - Benzodiazepínicos.

ISRS - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

ISRSN - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA.....	9
1.1.1 PATOGENIA.....	10
1.1.2 DIAGNÓSTICO.....	11
1.1.3 TRATAMENTO	12
2. TERAPIA MEDICAMENTOSA	12
2.1 INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA/ INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA E NORADRENALINA (ISRS E ISRSN).....	13
2.2 BENZODIAZEPÍNICOS (BZD).....	14
2.3 PREGABALINA.....	15
2.4 ANTIPSICÓTICOS.....	16
2.5 AZAPIRONAS.....	16
2.6 ANTI-HISTAMINICOS.....	16
3. TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL	17
3.1 AVALIAÇÃO.....	18
3.2 TÉCNICAS APLICADAS.....	19
3.3 EDUCAÇÃO.....	19
3.4 AUTOMONITORAMENTO.....	19
3.5 TREINAMENTO DE RELAXAMENTO.....	20
3.6 REESTRUTURAÇÃO COGNITIVA.....	20
3.7 INDUÇÃO DE PREOCUPAÇÃO COM EXPOSIÇÃO DE IMAGENS	21
3.8 PREVENÇÃO DE RECAÍDAS.....	21
4. JUSTIFICATIVA	21
5. OBJETIVOS	22
5.1 GERAL	22
5.2 ESPECÍFICOS.....	22
6. METODOLOGIA	22

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
8. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

A ansiedade é caracterizada por ser uma espécie de inquietação mental, uma preocupação exacerbada, em que o indivíduo se vê perturbado por uma possível ameaça futura sem causa aparente, podendo cursar com sintomas físicos, tais como batimentos cardíacos acelerados, boca seca, mãos e pés gelados, suor intenso, tremores, trânsito intestinal acelerado ou retardado, entre outros sintomas. Outras características incluem sintomas psicológicos de ansiedade, como apreensão e irritabilidade, e sintomas físicos (ou somáticos) de ansiedade, como aumento de fadiga e tensão muscular. Difere-se de fobias específicas, pois não há desencadeante específico, sendo a fobia específica causada por um medo direcionado a um objeto específico¹.

A ansiedade torna-se patológica quando começa a atrapalhar as atividades diárias do paciente. Esses sintomas podem ser diretamente relacionados a transtornos ansiosos ou ainda secundários a outros transtornos psicológicos¹.

1.1 TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

No transtorno de ansiedade generalizada (TAG) essa preocupação excessiva, sem desencadeante específico é persistente e ocorre quase todos os dias, durante a maior parte do dia, por pelo menos seis meses. Os receios mais comuns são: medo de enfermidades, preocupação com a segurança de seus familiares, medo de não conseguir cumprir seus compromissos profissionais ou financeiros. Constantemente a preocupação muda de foco. Entre os indivíduos mais afetados estão as mulheres que trabalham exclusivamente em prol da família, os solteiros, divorciados e desempregados².

O TAG é relativamente comum, se desencadeando na maioria das vezes com o início da idade adulta e tem curso crônico³, podendo levar a prejuízos significativos na qualidade de vida e altos custos de saúde^{4,5}.

Em uma pesquisa levantada em uma população no sul do Brasil mostrou que os transtornos ansiosos são altamente prevalentes (27%), sendo o TAG um dos transtornos mais prevalentes atingindo uma importante parcela (14,3%) da população. Dentre os mais acometidos pela ansiedade estão as mulheres (32,5%), em comparação com os homens (21,3%), sendo que algumas variáveis como uso de substâncias como álcool, cigarro ou drogas, doenças crônicas e renda influenciam nos casos⁶. Outra pesquisa mais ampla, que

observou, durante 12 meses, pessoas da França, Alemanha, Holanda, Espanha e Bélgica, estima que a média da prevalência de TAG seja de 1%, na qual 0,5% são homens e 1,3% são mulheres⁷⁸. Outra pesquisa realizada no Reino Unido realizada com pessoas com idade entre 16 a 74 anos estimou que a prevalência de TAG girava em torno de 4,7%, sendo 4,6% homens e 4,8% mulheres⁷⁹.

Um programa de pesquisa sobre ansiedade da Harvard University acompanhou 167 pessoas com TAG durante 5 anos, constatando que a chance de remissão completa foi de 38% e de remissão parcial foi de 47%, sendo que a chance de recaída da remissão completa foi de 27% e a de recaída parcial foi de 39%⁷⁷.

1.1.1 PATOGENIA

As pessoas com TAG podem tentar controlar a preocupação por um mecanismo de distração⁷. Elas buscam se distrair com outros assuntos para evitar o pensamento de preocupação. O alívio dessa distração, entretanto, tende a ser de curta duração, e as tentativas de suprimir a preocupação podem servir para induzir os pensamentos preocupantes^{8, 9}. Outro processo de fuga do medo é a preocupação: o paciente com TAG utiliza da preocupação como forma de evitar a criação de imagens mentais relacionadas ao medo, como, por exemplo, se preocupar com a segurança ao andar no carro sem cinto de segurança é menos penoso do ponto de vista do medo do que criar imagens mentais de um acidente automobilístico cujo motorista não utilizou o cinto de segurança¹⁰.

O processamento verbal ou linguístico da ameaça está associado a um efeito negativo mais fraco¹¹, e menos reatividade autonômica do que o processamento baseado em imagens da mesma ameaça¹². Outra característica do TAG é a incapacidade no processo de resolução de problemas, devido ao medo de tomar decisões que imaginam ser erradas. Pacientes com TAG preferem estudar todas as possibilidades negativas antes de tomar decisões^{13,14}. Esses pacientes geralmente têm baixa tolerância às situações ambíguas¹⁵. Esses padrões de comportamento contribuem para uma constante angústia durante a tomada de decisões e para uma ansiedade persistente. Somando-se a isso, a preocupação contínua interfere diretamente na capacidade de concentração (por exemplo, no trabalho), prejudicando assim o desempenho e ampliando as fontes de preocupação. Pensamentos pré concebidos positivos e negativos sobre a preocupação promovem mais preocupação e reflexão dos pensamentos¹⁶. Quando

positivos, referem-se a possível serventia de se preocupar antecipadamente para evitar que as situações negativas ocorram. Quando negativos, referem-se ao malefício de estar em constante preocupação e a incapacidade de controlar o pensamento negativo. As crenças negativas parecem ser mais patológicas que as crenças positivas, pois ajudam a reforçar o processo de preocupação^{16,17}.

1.1.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TAG é feito seguindo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª edição, American Psychiatric Association, 2013)¹⁸ :

Tabela 1 – Critérios diagnósticos do Transtorno de Ansiedade Generalizada
<ul style="list-style-type: none">• Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa negativa de algo de ruim acontecer), ocorrendo na maior parte dos dias por pelo menos seis meses, em diferentes atividades funcionais (Como em atividades laborais ou estudantis).
<ul style="list-style-type: none">• Preocupação de difícil controle.
<ul style="list-style-type: none">• A ansiedade e a preocupação é relacionada a pelo menos três dos seguintes sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses). (No caso de crianças, apenas um sintoma basta para fechar diagnóstico).

<ul style="list-style-type: none"> - 1. Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele. - 2. Fadiga fácil. - 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).
<ul style="list-style-type: none"> • A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento ou prejuízo funcional global.
<ul style="list-style-type: none"> • A ansiedade não se explica pelo uso de drogas de abuso e/ou medicamentos ou a outra condição médica (p. ex., hipertireoidismo).

1.1.3 TRATAMENTO

O transtorno pode ser tratado de forma eficaz com terapia cognitivo-comportamental (TCC), medicamentos ou uma combinação das duas modalidades¹⁹.

A terapia medicamentosa é tradicionalmente mais utilizada no tratamento dos principais tipos de transtornos ansiosos, usada também, em menor frequência, conjuntamente com as psicoterapias.

2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

O tratamento é longo e exige adesão do paciente, pois o tratamento agudo somente não é tão eficaz. A maioria dos pacientes tem recaídas, principalmente aqueles com outras patologias psiquiátricas associadas, visto isso, a adesão do paciente no tratamento a longo prazo é muito importante. Algumas medicações são utilizadas no tratamento do TAG, as classes mais utilizadas e com eficácia comprovada por estudos controlados são: os benzodiazepínicos (BZD), A azapirodecanediona: Buspirona, os antidepressivos: ISRS e ISRSN. Outras classes estão sendo testadas, apresentando resultados positivos: o anticonvulsivante: Pregabalina, os antipsicóticos: Quetiapina, Trifluoperazina e Risperidona e o anti-histamínico: Hidroxizina.

2.1 INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA/ INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA E NORADRENALINA (ISRS e ISRSN)

Apoiados por diversos estudos, os ISRS vem sendo a primeira linha de escolha para o tratamento TAG²².

Todos ISRS tem eficácia parecida e a escolha deve obedecer ao perfil do paciente e sua adaptação quanto aos efeitos colaterais, sua história clínica positiva a determinado medicamento e observando possíveis interações medicamentosas. Geralmente as doses terapêuticas de ISRS e ISRSN são aproximadamente as mesmas do tratamento da depressão.

Em um estudo duplo-cego controlado, 526 de 661 pacientes que tomaram placebo por 1 semana, foram selecionados para tomar 2 doses de paroxetina (20mg e 40mg) por 8 semanas. Desses pacientes, 426 concluíram o tratamento de 8 semanas, sendo que 61,7% e 68,0% (classificação de Impressão clínica global (CGI)) dos pacientes nos grupos de 20 mg e 40 mg de paroxetina, respectivamente, obtiveram resposta positiva com redução dos sintomas de ansiedade, em comparação, apenas 45,6% do grupo placebo perceberam melhora. Dos 426 pacientes tratados, 36% e 42% dos que tomaram paroxetina, 20 e 40 mg respectivamente, atenderam aos critérios de remissão (Escala de Avaliação de Hamilton para Ansiedade), em comparação, apenas 24% no grupo de placebo obtiveram remissão²⁰.

Vários estudos indicam que ISRSs seletivos, como paroxetina, sertralina, e ISRSN como venlafaxina em doses que variam de 75-150 mg, citalopram e escitalopram são mais eficazes que o placebo na redução da ansiedade²⁰⁻²⁷. Em um estudo de 8 semanas, duplo-cego controlado que comparou a eficácia de pregabalina e venlafaxina no tratamento do TAG, mostrou eficácia do uso de 75-225 mg de venlafaxina, inicialmente com 75mg por dia na primeira semana e aumentando se necessário até 225mg (dose máxima)⁵⁶.

Entre os efeitos colaterais gerados pelo uso dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) durante o tratamento são os efeitos colaterais gastrintestinais, que incluem náusea, diarreia, cólicas, azia e outros sintomas de desconforto GI. No sistema nervoso central (SNC) efeitos colaterais relacionados a sua ativação são encontrados com o uso dos ISRS devido a ação seletiva, mas não específica na neurotransmissão serotoninérgica do SNC. Pelo menos 10 a 20% dos pacientes tem queixas de nervosismo, agitação e insônia durante o tratamento. Visto isso, não é rara a necessidade da prescrição de doses moderadas de benzodiazepínicos durante a terapia como coadjuvante no controle da agitação e da insônia.

Todavia, em muitos casos pode ser observado o efeito contrário, induzindo sedação em alguns pacientes, o que pode tornar a direção de automóveis e máquinas pesadas um ato perigoso²⁸⁻²⁹. Na clínica médica é comum observar pacientes que sofrem de transtorno de pânico terem uma reação de hipersensibilidade e piora inicial induzida pelos ISRS devido ao bloqueio da recaptação da serotonina na fenda pré-sináptica e aumento da estimulação pós-sináptica, que tende a normalizar com o equilíbrio homeostático da quantidade de receptores na fenda, conforme a continuação do tratamento. Alguns estudos mostram que os pacientes com o transtorno obsessivo-compulsivo que fazem uso dos ISRS mantêm seus efeitos terapêuticos durante apenas dois anos de tratamento com uma frequência de recidiva de 50% após os dois anos.³¹⁻³².

2.2 BENZODIAZEPÍNICOS (BZD)

Os benzodiazepínicos ligam-se aos receptores GABA-A presentes nas membranas dos neurônios do SNC, esse receptor por sua vez atua como canal iônico de cloreto, aumentando a frequência que esses receptores são acionados, induzindo uma resposta inibitória do SNC²⁸. Esse receptor é apontado como mediador das ações ansiolíticas, sedativas e anticonvulsivantes dessa classe de fármacos^{28,32}.

Os benzodiazepínicos são mais comumente usados no TAG para o controle agudo da ansiedade no período que antecede o efeito terapêutico dos ISRS/ISRSN. E também como neutralizador da agitação inicial causada por alguns ISRS/ISRSN. A terapia pode ser iniciada com os seguintes benzodiazepínicos⁶⁹⁻⁷⁰:

O clonazepam pode ser iniciado com 0,25 a 0,5 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia e titulado até 1 mg duas ou três vezes ao dia, conforme a resposta do paciente. O diazepam pode ser iniciado com 2,5 a 5 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia e titulado até 10 mg duas ou quatro vezes ao dia, conforme a resposta do paciente. O lorazepam, um benzodiazepínico com início de ação intermediário e meia-vida mais curta, pode ser iniciado com 0,5 a 1 mg por via oral três vezes ao dia e titulado até 1,5 mg quatro vezes ao dia, conforme a resposta do paciente. O alprazolam, um benzodiazepínico de rápida ação e meia-vida intermediária pode ser iniciado com 0,5 mg, e no máximo 4mg ao dia, conforme resposta do paciente³⁰.

Foi comprovado que dosagens mais altas dos benzodiazepínicos induzem vários efeitos adversos, incluindo sedação, dependência física e diminuição da concentração. Sendo

ainda menos eficazes no tratamento dos sintomas psíquicos em comparação com os sintomas somáticos do TAG (transtorno de ansiedade generalizada)³³⁻³⁴. O uso prolongado desses agentes pode estar associado a sintomas problemáticos de abstinência e ansiedade rebote³¹.

Outros efeitos colaterais dos BZD são relatados e acabam por diminuir a qualidade de vida dos pacientes. Estes incluem tontura, astenia, ataxia, amnésia anterógrada déficit motor e diminuição da velocidade de reação ao dirigir automóveis, náuseas e hipotensão. Contraindicados em pacientes idosos, são comumente associados a quedas^{29,35}. Um estudo baseado no acompanhamento estatístico de 1.796 pacientes com mais de 66 anos com Alzheimer, da província do Quebec, teve seus resultados comparados com 7.184 indivíduos do grupo controle da mesma comunidade. A pesquisa concluiu que o risco de desenvolver Alzheimer aumentou em 43% e 51% entre aqueles que tinham utilizado benzodiazepínicos. Os que tomaram o medicamento durante três a seis meses tiveram 32% mais chance de desenvolver a doença de Alzheimer, em comparação quem tomou a medicação por mais de seis meses, tiveram o risco aumentado em 84%⁶⁸.

O risco de abuso e dependência contra-indica o uso de BZD em pacientes com história de dependência e coloca esse tipo de medicação como uma opção de segunda linha no tratamento do TAG³⁶.

2.3 PREGABALINA

A Pregabalina, um aticonvulsivante análogo do GABA, que age nos canais de cálcio, demonstrou eficácia para o tratamento do TAG em comparação com placebo em alguns ensaios clínicos. Não se sabe ao certo como seu mecanismo de ação ajuda na sua eficácia na melhora dos sintomas do TAG. Porém não é amplamente aceita para o tratamento de TAG^{59, 37, 38, 39}.

O efeito terapêutico, obtido através de doses que variam de 50 – 300 mg, é mais evidente nas dosagens acima de 150 mg. O início do seu efeito ansiolítico geralmente é percebido após 4 dias de tratamento, mostrando melhora tanto nos sintomas psíquicos quanto nos sintomas somáticos ansiosos^{59, 37, 38, 39}.

Os efeitos colaterais mais comuns incluem tontura e sedação. Em geral, os efeitos adversos classificados como graves são significativamente mais presentes na venlafaxina e nos benzodiazepínicos do que na pregabalina, mostrando que ela é mais bem tolerada^{59, 39}.

2.4 ANTIPSICÓTICOS

Os atípicos vêm sendo utilizados para tratar vários transtornos ansiosos. Um estudo multicêntrico duplo-cego controlado mostrou que baixas doses (2–6 mg/dia) de trifluoperazina foram superiores ao placebo no tratamento do TAG⁷². A risperidona na dose de 0,25-3 mg/dia, foi associada a resultados positivos quando usada para tratar TAG em casos refratários em alguns ensaios clínicos⁷³⁻⁷⁵. Alguns estudos pequenos mostraram resultados positivos com o uso de 150-300 mg de quetiapina/dia em comparação ao placebo⁷¹. Entre os efeitos colaterais, podem aparecer: sedação, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, bem como a síndrome metabólica, com elevação nos níveis de glicose sanguínea e nos lípidos sanguíneos.

2.5 AZAPIRONAS

A buspirona, uma azapirona com propriedades ansiolíticas, antidepressivas e antipsicóticas, demonstrou, na dose de 15 mg/dia, em um estudo duplo-cego controlado por placebo, aliviar os sintomas de ansiedade em pacientes com TAG que usavam lorazepam, oferecendo eficácia superior ao placebo e semelhante ao lorazepam com menos efeitos colaterais e sem a ansiedade rebote ou síndrome de abstinência presentes nos usuários de lorazepam⁷⁶. Os efeitos colaterais típicos incluem insônia, agitação e náusea.

2.6 ANTI-HISTAMINICOS

A hidroxizina é um medicamento anti-histamínico que tem sido usado no tratamento da ansiedade. Um estudo de revisão, que analisou 39 estudos, mostrou evidências de que a hidroxizina teria efeitos positivos sobre os sintomas de ansiedade, com eficácia, tolerabilidade e aceitabilidade semelhantes a buspirona e aos benzodiazepínicos, principalmente quando utilizada durante o período que antecede o efeito terapêutico da terapia com os medicamentos serotoninérgicos. Entretanto, os autores concluíram que devido ao risco de viés e ao pequeno número das amostras selecionadas para os estudos, a hidroxizina não pode ser recomendada como substituto confiável aos medicamentos de primeira linha. Em relação aos efeitos colaterais, a hidroxizina mostrou ser mais sedativa que a buspirona e os benzodiazepínicos, induzindo sonolência nos pacientes⁸⁰.

3 TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

Na década de 1960, Aaron Beck desenvolveu a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), uma psicoterapia estruturada, de curta duração direcionada para a solução de problemas atuais, modificação de pensamentos e comportamentos disfuncionais. Esta terapia teve sucesso em tratar diversas populações e vários transtornos⁴⁰. A TCC tem origem nas teorias de pesquisadores iniciais, como BF Skinner e Joseph Wolpe, que foram pioneiros no movimento de terapia comportamental na década de 1950⁴¹.

A TCC vem sendo usada eficazmente para tratar inúmeros casos de transtornos ansiosos, como o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do pânico (TP), Fobias específicas e inespecíficas, e transtorno de ansiedade social (TAS)⁴² com expressivas melhorias a qualidade de vida de pacientes com ansiedade⁴³.

A TCC é um tratamento eficaz para o TAG, geralmente levando a reduções de preocupação, e um estudo mostrou que essa terapia é igual ao tratamento farmacêutico e mais eficaz 6 meses após a conclusão do estudo⁴⁴. A terapia farmacológica quando não associada à TCC não se mostra eficaz em longo prazo com altas chances de recidiva, todavia a TCC sozinha se mostra tão eficaz quanto a terapia farmacológica, ao longo prazo, obtendo melhores resultados quando associadas, inclusive alcançando a cura, visto que a maioria dos transtornos ansiosos serem de etiologia mental e comportamental. Isso mostra que a TCC age na causa em vez de só se preocupar com as consequências do distúrbio. Como consequência a TCC pode ser usada como complemento à terapia farmacológica induzindo a diminuição da dosagem medicamentosa até sua total retirada em alguns casos, mantendo os benefícios adquiridos⁴⁴.

A TCC é baseada em evidências que mostram que os pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) tendem a superestimar eventos negativos. Essas pessoas tem uma autoconfiança limitada na resolução de problemas e necessitam de ter certeza de uma consequência positiva antes de tomar decisões, elas tem baixa tolerância à incerteza e utilizam de estratégias de fuga, como se preocupar com a preocupação e inúmeras estratégias comportamentais e cognitivas que podem na verdade ser contraproducentes e ajudam a manter o ciclo perpétuo de preocupação⁴⁵.

3.1 AVALIAÇÃO

Uma entrevista estruturada e aprofundada é o primeiro passo para estabelecer características diagnósticas e detalhes de comportamentos patológicos para preparação da psicoterapia. Um instrumento como o Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-5⁴⁶ pode ser usado para coletar os dados acerca das preocupações, assim como dos sintomas físicos do TAG. Essas informações são muito úteis para personalizar o tratamento.

Alguns questionários são úteis para o planejamento do tratamento e são marcadores sensíveis de mudança terapêutica:

O Questionário de Domínios de Preocupação avalia a quantidade de preocupação em cinco domínios de preocupação cotidiana: relacionamentos, falta de autoconfiança, falta de objetivo futuro, trabalho e questões financeiras⁴⁷. O Penn State Worry Questionnaire mede o excesso e a natureza incontrolável das preocupações⁴⁸. Metacognitions Questionnaire mede diferenças individuais em uma seleção de crenças metacognitivas, julgamentos e tendências de monitoramento envolvendo *scores* de confiança cognitiva, crenças positivas sobre as preocupações, autoconsciência cognitiva, crenças negativas sobre a incontrolabilidade de pensamentos sobre os perigos e crenças sobre a necessidade de controlar os pensamentos⁴⁹⁻⁵⁰.

As técnicas baseadas em exposição são as mais usadas no tratamento de transtornos de ansiedade. A teoria utilizada para entender a lógica dos tratamentos baseados em exposição é retirada da teoria do processamento emocional¹⁹. De acordo com a teoria do processamento emocional, o medo é representado por redes associativas que ampliam o medo e que acumulam informações sobre o estímulo temido gerando respostas ao medo com um mecanismo de luta e fuga e conseqüente somatização. Quando uma situação cotidiana mostra uma semelhança com um estímulo temido gravado na rede associativa, é ativada a estrutura do medo com conseqüente reação.

A estrutura do medo é patológica quando começa a atrapalhar as atividades cotidianas em que a reação do medo não corresponde a um perigo real. Esse estado é agravado quando a estrutura do medo é reforçada pela esquiva do paciente que não permite a superação por meio de novos aprendizados.

A técnica da exposição funciona de forma a modificar a estrutura patológica do medo. Eles aprendem técnicas de treinamento de relaxamento para controlar níveis excessivos de

tensão, aplicando-as posteriormente. Primeiro ativando o medo ao ser expostos repetidamente a imagens e atividades que provocam ansiedade e, após, fornecendo novas interpretações que desestruturam as associações irrealistas criadas na mente do indivíduo (por exemplo, taquicardia não causa morte, as pessoas de um local público não estão a analisar suas ações) aplicando as técnicas de relaxamento e habilidades cognitivas aprendidas. Com o passar do tempo, é esperado que os pacientes parem de evitar situações que causam medo, pois já tem bagagem prática e teórica o suficiente para se sentirem capazes de superar a situação temida.

Desde sua introdução, a terapia comportamental evoluiu para incluir a psicoterapia cognitiva, pioneira no trabalho inicial de psicólogos como Albert Ellis e Aaron T. Beck.^{2,20}

3.2 TÉCNICAS APLICADAS

No TAG, são utilizadas técnicas para ajudar o indivíduo a reestruturar as redes associativas, são elas: a educação do paciente, o automonitoramento, o treinamento de relaxamento, a reestruturação cognitiva, a exposição de imagens, a exposição a situações que provocam ansiedade e a prevenção de recaídas.

3.3 EDUCAÇÃO

O tratamento começa com a educação sobre: Informar e corrigir conceitos errôneos sobre ansiedade, preocupação e sintomas associados. Fatores causadores de preocupação patológica e ansiedade. Uma lista de fatores que ajudam a perpetuar o TAG. O plano de tratamento e o resultado esperado (ou seja, os sintomas de TAG irão diminuir usando o pensamento baseado em evidências orientado para o enfrentamento, lidando diretamente com imagens e situações que provocam ansiedade, aprendendo a relaxar).

3.4 AUTOMONITORAMENTO

O automonitoramento é introduzido na primeira sessão de tratamento e continua durante todo o tratamento. Aprender a observar suas reações de um ponto de vista racional, estimula o desenvolvimento do paciente como um cientista pessoal e aumenta sua precisão na auto-observação. O automonitoramento ajuda o paciente a observar seu progresso no tratamento.

Os pacientes são ensinados a registrarem episódios significativos de preocupação em um Registro de Preocupação o mais precocemente possível durante ou após cada episódio de preocupação. O registro fornece uma descrição dos fatores desencadeantes, momentos de angústia máxima e sintomas, pensamentos e comportamentos vivenciados. Além disso, os pacientes descrevem seu estado de humor em um diário do humor no final de cada dia para registrar os níveis gerais ou médios de ansiedade.

3.5 TREINAMENTO DE RELAXAMENTO

O treinamento de relaxamento ajuda os sintomas musculares dos pacientes com TAG. Esses pacientes frequentemente apresentam tensão muscular elevada e flexibilidade reduzida do funcionamento autônomo ⁵¹. O treinamento de relaxamento consiste no relaxamento muscular progressivo (após uma breve tensão deliberada de todos os músculos que o indivíduo conseguir contrair, de uma maneira sistemática, começando com 16 grupos musculares e depois condensando em 8 grupos musculares e 4 grupos musculares respectivamente⁵². Esse treinamento é então utilizado em conjunto com as outras habilidades cognitivas na exposição do paciente a imagens ou situações que produzem ansiedade.

3.6 REESTRUTURAÇÃO COGNITIVA

A reestruturação cognitiva é um conjunto de habilidades para identificar e modificar avaliações excessivamente negativas que contribuem para a ansiedade.

Os terapeutas usam questionamentos racionalizados para guiar seus pacientes a questionar seus pensamentos ansiosos. Os pacientes são levados a gerar hipóteses alternativas para situações que julgavam negativas, com a ajuda de evidências adicionais reunidas em práticas comportamentais em situações que provocam ansiedade. Os pacientes são encorajados a se exporem a situações temidas para avaliar posteriormente as hipóteses levantadas. Eles aprendem que os acontecimentos negativos não são tão frequentes do que imaginavam e não tem conseqüências tão negativas ⁵³.

3.7 INDUÇÃO DE PREOCUPAÇÃO COM EXPOSIÇÃO DE IMAGENS

A indução de imagens mentais é utilizada para ajudar os pacientes a tolerar o efeito negativo e a excitação autônoma simpática associada a imagens de medo que eles frequentemente tentam evitar por meio da preocupação. Os pacientes geram hierarquias de imagens de medo relacionadas aos temas principais de preocupação e são conduzidos pela exposição sistemática a essas imagens. Quando a ansiedade provocada por uma imagem é reduzida a um nível tolerável, os pacientes passam para a próxima imagem na hierarquia.

Duas versões principais de exposição de imagens foram desenvolvidas:

Em uma versão, os pacientes imaginam um cenário de pior caso por 30 minutos, após os quais eles geram resultados alternativos para o cenário. Esta abordagem demonstrou ser eficaz para o TAG como um tratamento autônomo em um pequeno ensaio randomizado⁵⁴⁻⁵⁸.

A segunda versão, dessensibilização autocontrolada, envolve a utilização de reestruturação cognitiva e habilidades de relaxamento durante a exposição de imagens a situações que provocam ansiedade. Esta versão foi incorporada à TCC em vários estudos⁶⁰⁻⁶⁴.

3.8 A PREVENÇÃO DE RECAÍDAS

A etapa final da TCC é a prevenção de recaída, que consiste em informar os pacientes da possibilidade de possíveis recaídas com recorrência dos episódios de ansiedade ou comportamento de evitação no futuro. Eles são informados que na ocorrência de tais episódios, é benéfico interpretá-los como *flashbacks* em vez de uma falha catastrófica, e são estimulados a reaplicar suas habilidades de enfrentamento⁶⁵⁻⁶⁷.

4 JUSTIFICATIVA

Visto a falta de conteúdos resumidos e completos, essa revisão de literatura atua como compêndio resumido abordando os principais pontos do tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada para facilitar a rápida atualização dos profissionais da área, principalmente devido ao aumento dos transtornos ansiosos no contexto atual provocado pela pandemia do COVID-19, procurando alternativas ao tratamento convencional do transtorno de ansiedade generalizada.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL:

Apresentar o que há de novo no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada, comparando a eficácia da monoterapia medicamentosa com a terapia cognitivo comportamental associada a farmacoterapia. Visto o aumento das patologias ansiosas no contexto da quarentena decorrente do surto do COVID-19 a demanda por artigos completos e resumos que abordam o Transtorno de Ansiedade Generalizada, aumentou significativamente. O nosso artigo possibilita uma busca rápida e completa sobre o transtorno de ansiedade generalizada, visando atingir principalmente a demanda psiquiátrica do médico generalista que atua no contexto da estratégia de saúde da família.

5.2 ESPECÍFICOS:

Mostrar através de dados atualizados quais as classes e doses farmacológicas em conjunto com a psicoterapia tem maior vantagem. Visando facilitar a conduta dos profissionais da saúde para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG).

6 METODOLOGIA

Para esta Revisão Bibliográfica, foram coletadas informações na base de dados PubMed, Scielo, UPTODATE, Google acadêmico, a ferramenta Sci-Hub e livros de diversos autores, utilizando artigos em língua inglesa e portuguesa publicados até 01 de agosto de 2021, usando os termos de pesquisa "Transtorno de ansiedade generalizada", "Psicoterapia", "Farmacoterapia associada a Psicoterapia no TAG" "transtorno de ansiedade", "transtorno do pânico" ou "Inibidores da recaptção da serotonina no TAG", "Inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina no TAG", "Farmacoterapia no TAG", "Azaspirodecanediona no TAG", "Benzodiazepínicos no TAG", "Terapia cognitivo-comportamental no TAG", "Antipsicóticos no TAG", "Anticonvulsivantes no TAG", "Diretrizes no tratamento do TAG". No total, foram incluídos 80 estudos, sendo eles livros e artigos pré-clínicos, clínicos ou epidemiológicos primários que continham as informações mais atualizadas em questão.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Terapia cognitivo-comportamental se mostra uma importante aliada no tratamento do TAG, com melhora comprovada nas preocupações, na sintomatologia e na qualidade de vida dos pacientes acometidos com o TAG, principalmente quando aliada a terapia medicamentosa, podendo inclusive, a terapia combinada, ter a mesma eficácia que a monoterapia medicamentosa, porém com uso de doses menores de psicofármacos, o que beneficia os pacientes visto a menor incidência de efeitos colaterais com baixas doses.

O uso da Buspirona mostrou eficácia semelhante ao Lorazepam, com o benefício de não causar síndrome de abstinência após sua retirada, mantendo o efeito terapêutico por 2 semanas após o desmame. Contudo mais estudos clínicos são necessários para evidenciar seu benefício.

A pregabalina em doses acima de 150 mg/dia mostrou melhora nos sintomas psíquicos e somáticos ansiosos, sendo melhor tolerada do que a venlafaxina e os benzodiazepínicos, medicamentos, estes, mais frequentemente utilizados na prática clínica. Ainda sim, estudos comparativos maiores são necessários para firmar esse benefício.

Os benzodiazepínicos, são normalmente utilizados no período que antecede o efeito terapêutico dos medicamentos serotoninérgicos, todavia, esta droga parece ser melhor aplicada em outros distúrbios de ansiedade, como no caso do transtorno de pânico, visto a amplitude dos efeitos colaterais nos processos de foco e atenção, assim como nas dificuldades da dependência física e psicológica e no desmame da medicação. Os benefícios não parecem serem superiores aos malefícios, existindo drogas com menos efeitos colaterais, e com eficácia semelhante, como a buspirona, o que reforça a necessidade de estudos clínicos maiores envolvendo a buspirona e outros candidatos, que talvez possam vir a substituir os benzodiazepínicos.

A Hidroxizina possui benefícios evidenciados em vários estudos, contudo estudos clínicos com maiores amostras podem confirmar seu real benefício.

No que diz respeito a prevalência do TAG, encontramos informações conflituosas, o que parece se explicar pela diferença de prevalência nas diferentes localidades. Isso evidencia que a prevalência do TAG não é igualmente distribuída pelas localidades, e estudos observacionais podem ser feitos no intuito de descobrir as variáveis que influenciam nesta disparidade.

8 CONCLUSÃO

O Transtorno de ansiedade generalizada atinge uma significativa parcela da população, tendo ainda uma alta prevalência, causando prejuízos significativos tanto do ponto de vista funcional do paciente como também financeiro para o serviço de saúde público. Não obstante os grandes avanços na esfera da terapia comportamental e da farmacologia auxiliadora, muitos desafios ainda existem visto a alta prevalência e grande prejuízo funcional dos pacientes acometidos, somado a isso, a grande gama de efeitos colaterais das medicações de primeira linha e a pequena parcela de estudos clínicos e pré clínicos maiores envolvendo outras classes de medicações dificulta a ampliação das opções terapêuticas que, por agora, é bastante limitada, carecendo de medicações com menos efeitos colaterais. A Terapia cognitivo-comportamental se mostra uma grande aliada no tratamento da problemática, com melhora comprovada nas preocupações, na sintomatologia e na qualidade de vida dos pacientes acometidos com o TAG, principalmente quando utilizada em terapia combinada aos psicofármacos, contudo as atuais técnicas ainda possuem poucos estudos diretamente aplicados a TAG, abrangendo de forma geral os diversos transtornos ansiosos, deixando dúvidas quanto as técnicas mais eficazes no transtorno em questão.

REFERÊNCIAS

1. Alvarenga PG, Andrade AG. Fundamentos em psiquiatria. 1. Ed. Barueri: Manole; 2008.
2. FLORIANÓPOLIS. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. Protocolo de atenção em saúde mental. Tubarão : Ed. Copiart, 2010.
3. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15(4):445-452.

4. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-627.
5. Bereza BG, Machado M, Einarson TR. Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther*. 2009;31(6):1279-1308.
6. Costa CO, Branco JC, Vieira IS, Souza LDM, Silva RA. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *J Bras Psiquiatr*. 2019;68(2):92-100
7. Schut AJ, Castonguay LG, Borkovec TD. Compulsive checking behaviors in generalized anxiety disorder. *J ClinPsychol*. 2001; 57:705.
8. Wegner DM, Schneider DJ, Carter SR 3rd, White TL. Paradoxical effects of thought suppression. *J PersSocPsychol*. 1987; 53:5.
9. Wegner DM, Erber R. The hyperaccessibility of suppressed thoughts. *J PersSocPsychol*. 1992; 63:903.
10. Borkovec, T.D. The nature, functions, and origins of worry. In G.Davey & F. Tallis (Eds.), *Worrying: Perspectives on theory, assessment, and treatment*. Sussex, England: Wiley & Sons; 1994. p.5-33.
11. Holmes EA, Mathews A. Mental imagery in emotion and emotional disorders. *ClinPsycholRev*. 2010; 30:349.
12. Vrana SR, Cuthbert BN, Lang PJ. Processing fearful and neutral sentences: Memory and heart rate change. *CognEmot*. 1989; 3:179.
13. Tallis F, Eysenck MW, Mathews A. Elevated evidence requirements and worry. *PersIndividDif*. 1991; 12:21.
14. Startup HM, Davey GC. Mood as input and catastrophic worrying. *J Abnorm Psychol* 2001; 110:83.
15. Dugas MJ, Ladouceur R, Léger E, et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: treatment outcome and long-term follow-up. *J Consult Clin Psychol*. 2003; 71:821.
16. Wells A, Matthews G. *Attention and Emotion: A clinical perspective*, Erlbaum, Hove, UK 1994.
17. Wells A, Carter K. Preliminary tests of a cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther*. 1999; 37:585.

18. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
19. Stein MB, Sareen J. CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2059-2068.
20. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2003; 160:749.
21. Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15:99.
22. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64:250.
23. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, et al. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67:874.
24. Dahl AA, Ravindran A, Allgulander C, et al. Sertraline in generalized anxiety disorder: efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2005; 111:429.
25. Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety.* 2004; 19:234.
26. Davidson JR, Bose A, Wang Q. Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66:1441.
27. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord.* 2005; 87:161.
28. KATZUNG B.G & TREVOR A.J *Farmacologia Básica e Clínica.* 13. Ed. Porto Alegre: AMGH Ltda; 2017.
29. Schatzberg A. F., DeBattista C. *Manual de Psicofarmacologia Clínica.* 8. Ed. São Paulo: Artmed; 2017.
30. PARAVENTI, Felipe; CHAVES, Ana. *Manual de Psiquiatria Clínica.* 1. Ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016.

31. Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, Greist J, Halaris A, Koran LM, et al. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12:309-16.
32. Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, et al. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:346-51.
33. Hoehn-Saric R., McLeod DR., Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalised anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry.* 1988;49:293–301.
34. Rynn MA.,Brawman-Mintzer O. Generalised anxiety disorder: acute and chronic treatment. *CNS Spectrums.* 2004;9:716–723.
35. TOMAZ SA, et al. Prevalência de quedas em idosos devido ao uso de benzodiazepínicos e diuréticos. *Revista UNINGÁ.* 2017;52(1): 34-39.
36. LEVITAN M. N. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social. *Ver Bras Psiquiatr,* v. 33, n. 3, p. 292-302, 2011.
36. Stein DJ., Ipser JC., Balkom AJ. Pharmacotherapy for social phobia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18.;4:CD001206.
37. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003; 23:240.
38. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67:771.
39. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, 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; 62:1022.
40. Foa EB.,Kozak M. Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychol Bull.* 1986;99:20–35.
41. Koen N, Stein DJ. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. *Dialogues ClinNeurosci.* 2011;13(4):423-37.
42. Beck, J. *Terapia Cognitivo-Comportamental: Teoria e Prática.* 2. Ed. Porto Alegre: ArtMed; 2013.

43. Baldwin D., Woods R., Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;324:1–11.
44. Borza L. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):203-208.
45. Craske MG. *Origins of phobias and anxiety disorders: Why more women than men*, Elsevier, Oxford. 2003.
46. Brown TA, Barlow DH. *Anxiety and Related Disorders Interview Schedule for DSM-5 (ADIS-5) - Adult Version*, Oxford University Press, 2014.
47. Tallis F, Eysenck MW, Mathews A. A questionnaire for the measurement of non pathological worry. *Pers Individ Dif*. 1992; 13:161.
48. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther*. 1990; 28:487.
49. Cartwright-Hatton S, Wells A. Beliefs about worry and intrusions: the Meta-Cognitions Questionnaire and its correlates. *J Anxiety Disord*. 1997; 11:279.
50. Wells A, Cartwright-Hatton S. A short form of the metacognitions questionnaire: properties of the MCQ-30. *Behav Res Ther*. 2004; 42:385.
51. Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*. 1996; 39:255.
52. Pompoli A, Furukawa TA, Imai H, Tajika A, Efthimiou O, Salanti G. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011004.
53. Cristea IA, Kok RN, Cuijpers P. Efficacy of cognitive bias modification interventions in anxiety and depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2015; 206:7.
54. Borkovec, TD., & Sharpless, B. Generalized Anxiety Disorder: Bringing Cognitive Behavioral Therapy into the Valued Present. In S. Hayes, V. Follette, & M. Linehan (Eds.), *New directions in behavior therapy*. New York: Guilford Press. 2004. p.209-242.
55. T.D. Borkovec, OM. Alcaine, E. Behar Avoidance theory of worry and generalized anxiety disorder, R.G. Heimberg, C.L. Turk, D.S. Mennin (Eds.), *Generalized anxiety disorder: Advances in research and practice*. Guilford Press. New York. 2004. p.77-108.
56. David H. Barlow, Michelle G. Craske. *Mastery of Your Anxiety and Panic: Workbook (Treatments That Work)*.. 4th ed. USA: Oxford University Press; 2006.
57. Rygh, JL, & Sanderson, WC. *Treating generalized anxiety disorder: Evidence-based strategies, tools, and techniques*. Guilford Press; 2004.

58. Wells A. Cognitive therapy of anxiety disorders: A practice manual and conceptual guide. John Wiley & Sons Ltd, 1997.
59. Kasper S, Herman B, Nivoli G, 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; 24:87.
60. Borkovec TD, Hu S. The effect of worry on cardiovascular response to phobic imagery. *Behav Res Ther.* 1990;28(1):69-73.
61. Borkovec TD, Costello E. Efficacy of applied relaxation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol.* 1993; 61:611.
62. Craske MG, Barlow DH, O'Leary TA. *Mastery of your anxiety and worry*, Graywind, Boulder. CO. 1992.
63. Hoyer J, Beesdo K, Gloster AT, et al. Worry exposure versus applied relaxation in the treatment of generalized anxiety disorder. *Psychother Psychosom.* 2009; 78:106.
64. Newman MG, Castonguay LG, Borkovec TD, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder with integrated techniques from emotion-focused and interpersonal therapies. *J Consult Clin Psychol.* 2011; 79:171.
65. Marlatt GA, Gordon JR. *Relapse prevention*. New York. Guilford; 1985.
66. Witkiewitz KA, Marlatt GA. *Therapist's guide to evidence-based relapse prevention (Practical resources for the mental health professional)*. Academic Press; 2007.
67. Almeida AM de, Lotufo Neto F. Revisão sobre o uso da terapia cognitivo-comportamental na prevenção de recaídas e recorrências depressivas: A review. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2003; 25(4): 239-244.
68. De Gage SB, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349:g5205
69. Davidson JR. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 Suppl 11:46.
70. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom.* 2013; 82:355.
71. Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a

- randomized, placebo controlled and active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(1):40-54.
72. Mendels J, Krajewski TF, Huffer V, Taylor RJ, Secunda S, Schless A, et al. Effective short-term treatment of generalized anxiety disorder with trifluoperazine. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 1986; 47(4), 170–174.
73. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1321–5.
74. Simon NM, Hoge EA, Fischmann D, et al. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:381–5.
75. Pandina GJ, Canuso CM, Turkoz I, et al. Adjunctive risperidone in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40:41–57.
76. Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, et al. Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspirone from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol.* 1995; 15:12.
77. Yonkers KA, Dyck IR, Warshaw M, et al. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 2000;176:544–549.
78. Alonso J, Lépine JP. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:3–9.
79. . Jordanova V, Wickramesinghe C, Gerada C, et al. Validation of two survey diagnostic interviews among primary care attendees: a comparison of CIS-R and CIDI with SCAN ICD-10 diagnostic categories. *Psychol Med.* 2004;34:1013–1024.
80. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; :CD006815.