



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7237>

Tripla Evidência Científica no: Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

Dr. Pedro Shiozawa MD, PhD

Resumo objetivo elaborado com base no artigo original: 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 Jan;32(1):49-55. doi: 10.1097/YIC.000000000000147. PMID: 27643884.¹

Discutiremos aqui os achados de uma revisão sistemática e metanálise recente sobre o uso de pregabalina para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG). O estudo de autoria de Generoso MB e colaboradores foi publicado no *International Clinical Psychopharmacology*, em uma parceria entre a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e a Faculdade de Medicina da Universidade de Viena.

As características principais do TAG são ansiedade e preocupação persistentes e excessivas acerca de vários domínios, incluindo desempenhos no trabalho e escolar, os quais o indivíduo encontra dificuldade em controlar. Além disso, são experimentados sintomas físicos, incluindo inquietação ou sensação de “nervos à flor da pele”; fadigabilidade; dificuldade de concentração ou “ter brancos”; irritabilidade; tensão muscular; e perturbação do sono. Atualmente existem diferentes estratégias medicamentosas disponíveis para o manejo dos sintomas ansiosos no TAG, no entanto a remissão completa dos sintomas ainda é num grande desafio no dia a dia do psiquiatra. Acredita-se que cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com TAG não atinjam a remissão total de seus sintomas à luz das estratégias terapêuticas atuais. Nesse cenário, o advento do uso da pregabalina para o tratamento dessa desordem vem ganhando força em diferentes estudos controlados. No presente artigo, Generoso e colaboradores buscaram avaliar tanto a eficácia quanto a segurança da pregabalina em comparação com o placebo para a melho-

Médico Psiquiatra
Doutorado em Psiquiatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e especialização em Pesquisa Clínica Aplicada pela *Harvard Medical School*. Membro da *Behavioral and Brain Science Society* de Cambridge. Professor do Departamento de Psiquiatria da FCMSCSP. COO & cofundador da Jungle XP.

Recebido: 07 de junho de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência
equipmedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Shiozawa MD P, PhD. Tripla Evidência Científica no: Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. *Med Int Méx*. 2021; 37 (Supl. 2): S76-S78.



ria dos sintomas de ansiedade em pacientes com TAG a partir de uma ampla e sistemática revisão de literatura, com a realização de metanálise. Uma busca sistemática da literatura foi realizada usando bancos de dados como *MEDLINE* e *EMBASE*. O desfecho primário foi o tamanho de efeito da molécula para a melhora de sintomas ansiosos (utilizando o cálculo do *g* de Hedges adotando-se um modelo de efeito aleatório). A avaliação da heterogeneidade dos estudos foi feita a partir do teste do I^2 (heterogeneidade moderada foi assumida para valores $> 50\%$ e heterogeneidade alta para valores superiores a $> 75\%$) e do teste χ^2 ($P < 0,10$ para heterogeneidade). O viés de publicação foi avaliado usando o gráfico de funil. Análises adicionais entre possíveis confundidores adotaram metarregressão usando o modelo de efeitos aleatórios. Para a avaliação da segurança, os autores compararam as taxas de abandono dos pacientes.

Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados ($n = 2.299$), na análise final, comparando o uso de pregabalina em dosagens variando entre 150 e 600 mg ao dia com as utilizações de benzodiazepínicos e placebo para a melhora de sintomas ansiosos no TAG. Com relação ao desfecho principal, a molécula da pregabalina foi considerada superior à do grupo placebo (*g* de Hedges = 0,37; intervalo de confiança de 95% 0,30-0,44) e com efeito tão precoce quanto aquele verificado para os benzodiazepínicos empregados. A avaliação do gráfico de funil mostrou um baixo risco de viés de publicação. A heterogeneidade entre os estudos não foi significativa ($I^2 - I_2$), reforçando a validade e a relevância dos resultados. A avaliação das metarregressões não mostrou influência particular de qualquer variável nos achados.

Na análise de segurança da pregabalina, os autores também observaram que não houve diferença nas taxas de abandono do tratamento em relação ao uso de placebo, mas tais índices foram significativamente menores do que aqueles

encontrados entre os pacientes que utilizaram benzodiazepínicos. Em síntese, Generoso e colaboradores demonstraram que o uso da pregabalina para o tratamento de sintomas ansiosos no TAG é superior ao do placebo. Os efeitos clínicos da pregabalina foram tão precoces quanto aqueles observados para os benzodiazepínicos, mas de modo mais seguro e bem tolerado.

CASO CLÍNICO

Identificação do paciente: C.S.L., 39 anos, sexo feminino, casada, um filho, advogada.

Queixa atual: procurou o serviço ambulatorial em decorrência de sintomas ansiosos que vinham se agravando nos últimos dois anos.

Antecedentes pessoais e familiares: a paciente referia antecedentes na infância de transtorno de ansiedade de separação com melhora espontânea, mas que sempre fora um pouco mais tímida e introspectiva. O desenvolvimento neuropsíquico havia sido normal e outras comorbidades como depressão, uso de substâncias ou problemas clínicos não foram relatadas. Na família havia referência a um quadro materno sugestivo de transtorno de ansiedade paroxístico, sem outros. Nos últimos três anos a paciente residiu em São Paulo, local para onde ela e a família haviam se mudado em decorrência de uma proposta de emprego do esposo. A ambientação na cidade fora adequada, mas há cerca de dois anos a paciente começara a perceber a intensificação de sintomas ansiosos, caracterizados por preocupações excessivas principalmente voltadas à questão das seguranças financeira e profissional, trazendo inquietação, irritabilidade, tensão muscular e insônia inicial.

Uso de medicamentos ou outros recursos com finalidade terapêutica: a paciente vinha em seguimento com acupuntura para “melhora da tensão” [*sic*] e já estava em uso de inibidor seletivo da recaptação de serotonina em dose

adequada, conforme orientação de um colega médico da família. A resposta ao tratamento era apenas discreta e os sintomas passavam progressivamente a limitar o funcionamento e a qualidade de vida da paciente. Recentemente ela vinha fazendo uso mais nocivo de benzodiazepínico na tentativa de reduzir, por conta própria, os sintomas físicos e adrenérgicos que lhe incomodavam sobremaneira. A paciente apresentava queixas também direcionadas ao uso de antidepressivo frente à redução da libido imposta pelo tratamento, o que parecia prejudicar ainda mais seu já delicado estado.

Hipótese diagnóstica: transtorno de ansiedade generalizada (TAG).

Conduta: por ocasião da entrada no serviço, optou-se pela suspensão do antidepressivo e introdução de pregabalina 75 mg, duas vezes ao dia, com incremento posterior na dosagem, em 15 dias, para 150 mg, duas vezes ao dia.

Seguimento: a paciente apresentou, de imediato, melhora do padrão de sono. No decorrer das primeiras quatro semanas, observou-se redução significativa dos sintomas ansiosos conforme avaliado pela escala GAD-7 (escores de entrada = 15 pontos; 10 pontos na avaliação de 15 dias e 5 pontos no seguimento de 6 semanas). A paciente referiu, nas primeiras duas semanas, discreta sonolência diurna, que não foi limitante e, na verdade, auxiliou na diminuição da vivência ansiosa, a qual, até então, era marcante. Com a melhora expressiva em curto período, optou-se pela manutenção da medicação em monoterapia por pelo menos seis meses, em conjunto com seguimento psicoterápico.

COMENTÁRIO

A pregabalina tem se mostrado uma estratégia terapêutica eficaz e segura para o controle

de sintomas ansiosos no TAG. Geralmente a abordagem com pregabalina é bem tolerada e seus eventos adversos mais comuns são de intensidade leve, limitados às primeiras duas a três semanas de tratamento. Embora a sedação possa ocorrer como uma reação indesejada em alguns pacientes, a incidência é menor em comparação com o uso de benzodiazepínicos^{2,3}.

Em diferentes estudos, a molécula vem ganhando força como uma droga ansiolítica “ideal”, com eficácia em uma ampla gama de gravidade de sintomas e em faixas etárias diversas, proporcionando melhora clínica precoce e com efeitos adversos mínimos. Sua ação nas melhoras tanto dos sintomas psicológicos quanto dos somáticos da ansiedade, bem como a tolerabilidade da droga associada com a facilidade de titulação de dose, têm garantido ótima aderência entre os pacientes. Ainda, a ação ansiolítica da pregabalina tem pronta resposta sobre os sintomas associados ao TAG, como insônia e distúrbios gastrointestinais, além de apresentar-se como uma excelente estratégia para a prevenção de novos episódios de ansiedade⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 Jan;32(1):49-55.
2. Buoli M, Caldiroli A, Serati M. Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Mar;13(3):351-9.
3. Bandelow B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:347-65.
4. Baldwin DS, den Boer JA, Lyndon G, Emir B, Schweizer E, Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature. *J Psychopharmacol*. 2015 Oct;29(10):1047-60.