

**PREGABALINA COMPARADA A ANSIOLÍTICOS BENZODIAZEPÍNICOS E
ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE
GENERALIZADA: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS PARA O SISTEMA ÚNICO DE
SAÚDE**

PREGABALIN COMPARED TO BENZODIAZEPINE ANXIOLYTICS AND
ANTIDEPRESSANTS IN THE TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER: A
RAPID REVIEW OF EVIDENCE FOR THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM

FERNANDES-NASCIMENTO, Maria Helha¹
BARBOSA, Aurelio de Melo²
FERREIRA, Fernanda Pimenta Simon³

1 - Terapeuta Ocupacional, doutoranda na Universidade de São Paulo (FMUSP), pesquisadora de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.

2 - Fisioterapeuta, Mestre, doutorando na Universidade Federal de Minas Gerais, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.

3 - Farmacêutica, Doutora na Universidade Federal de Goiás, gerente de Pesquisa e Inovação na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, fernanda.ferreira@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Pregabalina, benzodiazepínicos, bupropiona, fluoxetina. **Indicação:** Transtorno de ansiedade generalizada (TAG). **Pergunta:** A intervenção com pregabalina é mais eficaz e segura que a farmacoterapia disponível no SUS (ansiolíticos benzodiazepínicos ou antidepressivos) para alcançar remissão sintomática no tratamento do TAG? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED e EPISTEMONIKOS, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2). **Resultados:** Foi selecionada uma revisão sistemática, que atendeu aos critérios de elegibilidade. **Conclusão:** As evidências provenientes de uma meta-análise de rede, que possivelmente apresentam baixa certeza, sugerem que a eficácia da pregabalina no alívio sintomático da ansiedade não difere significativamente da dos medicamentos disponíveis no SUS, como fluoxetina, bupropiona e benzodiazepínicos. Contudo, as evidências indicam que a pregabalina possui maior aceitabilidade em comparação com esses medicamentos, refletida em uma menor taxa de descontinuação do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno de ansiedade generalizada, pregabalina, antidepressivos, ansiolíticos, revisão sistemática.

ABSTRACT

Technology: Pregabalin, benzodiazepines, bupropion, fluoxetine. **Indication:** Generalized Anxiety Disorder (GAD). **Question:** Is pregabalin more effective and safer than pharmacotherapy (benzodiazepine anxiolytics or antidepressants) available in the Brazilian Public Health System (BPHS) for achieving symptomatic remission in the treatment of GAD? **Methods:** A bibliographic survey was conducted in the PUBMED and EPISTEMONIKOS databases, following predefined search strategies. The methodological quality of the systematic reviews was assessed using the AMSTAR-2 tool (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2). **Results:** We selected a systematic review that met the eligibility criteria. **Conclusion:** The evidence from a network meta-analysis, which possibly presents low certainty, suggests that the efficacy of pregabalin in the symptomatic relief of anxiety does not significantly differ from that of the medications available in the SUS, such as fluoxetine, bupropion, and benzodiazepines. However, the evidence indicates that pregabalin has greater acceptability compared to these medications, reflected in a lower discontinuation rate of treatment.

KEYWORDS: Generalized anxiety disorder, pregabalin, antidepressants, anxiolytics, systematic review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: escala *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

APA: *American Psychiatric Association*.

CAPS: Centro de Atenção Psicossocial.

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde.

CiNeMa: *Confidence in Network Meta- Analysis*, ferramenta para avaliação da qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde em meta-análises de rede.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

CrI95%: Intervalo de credibilidade de 95%.

DM: Diferença média.

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.

EA: eventos adversos.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GABA: Neurotransmissor ácido γ -aminobutírico.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

HAM-A: Escala *Hamilton Anxiety Rating*.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

IRSNs: Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina.

ISRSs: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*.

OR: *Odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

PMVG: Preço máximo de venda ao governo.

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RAPS: Rede de Atenção Psicossocial.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RoB: *Risk of Bias*, ferramenta de avaliação de risco de viés de ensaios clínicos, da Colaboração Cochrane.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RSs: Revisões sistemáticas.

SUS: Sistema Único de Saúde.

TAG: Transtorno de ansiedade generalizada.

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) provoca consequências significativas no bem-estar psicossocial e afeta negativamente a qualidade de vida da pessoa ansiosa. No contexto global, estima-se que a prevalência do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) varie entre 4% e 8% na população geral^{1,2}, abrangendo mais de 301 milhões de indivíduos. Em 2019, Portugal registrou a maior taxa de diagnóstico de ansiedade na Europa, com aproximadamente 8,7 mil casos por 100.000 habitantes, sendo mais prevalente em regiões de alta renda². Nos Estados Unidos, uma pesquisa de 2019 revelou que 9,5% dos adultos experimentaram sintomas leves de TAG, enquanto 3,4% apresentaram sintomas moderados e 2,7% graves³.

No Brasil, aproximadamente 19 milhões de casos de TAG foram registrados em 2018, representando cerca de 9% da população. Na região metropolitana de São Paulo, a incidência anual de distúrbios de ansiedade foi de 19,9%, com uma prevalência ao longo da vida de 28,1%⁴. A prevalência do TAG é maior entre mulheres⁵. Cerca de 8% dos atendimentos na atenção primária são destinados a transtornos de ansiedade, sendo a condição mais comum⁶.

De acordo com o DSM-5⁷, os principais sintomas de TAG incluem preocupação excessiva e nervosismo, inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e alteração no sono. O DSM-5⁷ enfatiza que pelo menos três desses sintomas são necessários para o diagnóstico de TAG, cuja característica central é a preocupação excessiva com eventos cotidianos, aumentando a tensão e dificultando o controle⁸. Esses sintomas geralmente persistem na maioria dos dias por um período mínimo de seis meses, apresentando cursos crônicos e remitentes^{6,9}. O NICE⁸ recomenda que a avaliação diagnóstica considere a gravidade, duração, nível de sofrimento, impacto funcional, histórico pessoal e familiar e a presença de comorbidades.

É importante destacar que o TAG é um entre vários tipos de transtornos de ansiedade⁸. Embora possa ocorrer de forma independente, frequentemente se associa a outros transtornos de ansiedade, como transtorno do pânico (com e sem agorafobia), transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo compulsivo, fobia social, fobias específicas e depressão⁸, sendo esta última a comorbidade mais comum¹⁰. Os principais fatores de risco incluem neuroticismo (afetividade negativa), fatores ambientais adversos e genéticos, com estes últimos tendo maior influência⁵. A intensidade e

complexidade do TAG variam, afetando a resposta ao tratamento. Segundo especialistas canadenses, as principais opções terapêuticas para o TAG incluem abordagens psicológicas e farmacológicas, individualmente ou em combinação⁵. Medidas complementares, como atividades físicas, métodos de relaxamento e psicoeducação, também são recomendadas quando os tratamentos convencionais são ineficazes ou mal tolerados⁵.

As opções psicológicas para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) são comumente oferecidas tanto em grupos quanto individualmente. Quanto às escolhas farmacológicas, elas incluem benzodiazepínicos e antidepressivos, como os ISRSs e os IRSNs, que são considerados medicamentos de primeira linha para o TAG^{5,11,12}. Em casos de intolerância aos antidepressivos, recomenda-se considerar a pregabalina⁸, um anticonvulsivante com indicação *on-label* para tratar o TAG, destacando-se por atuar em mecanismos que vão além das vias serotoninérgicas¹². A pregabalina é um análogo estrutural do neurotransmissor GABA, desenvolvida para funcionar como ansiolítico, conforme seu perfil farmacológico¹².

O mecanismo de ação da pregabalina difere de outros ansiolíticos, pois envolve a ligação aos sítios $\alpha 2\delta$ em canais de cálcio dependentes de voltagem pré-sinápticos, inibindo a neurotransmissão excitatória¹¹. Dados preliminares de segurança mostram que a pregabalina é rapidamente absorvida, apresentando um perfil farmacocinético linear e uma meia-vida plasmática de aproximadamente 6 horas, além de um rápido início de ação, geralmente em até uma semana¹¹. Um ensaio clínico randomizado de 2010 apoia o uso da pregabalina em doses de 300 a 600 mg para pacientes com TAG¹³. Este estudo evidenciou que o tratamento com pregabalina foi eficaz (42-46% de melhora a partir da linha de base) nos fatores de ansiedade psíquica e somática, conforme a pontuação na escala HAM-A^{13,14}.

Registro da tecnologia na ANVISA

A pregabalina tem vários registros válido na ANVISA, incluindo o de nome comercial Lyrica®, sob os registros de número 102160155, produzido pelo laboratório Pfizer LTDA. A forma de apresentação é de 25 mg em embalagens contendo 14 cápsulas duras; 75 mg em embalagens contendo 14 ou 28 cápsulas duras; 150 mg em embalagem contendo 28 cápsulas duras. A via de administração é oral¹⁵. As indicações da pregabalina na bula incluem dor neuropática, epilepsia, fibromialgia,

transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Usualmente a posologia recomendada para TAG é de 150 a 600 mg/dia divididas em duas ou três doses¹⁵.

Estágio de incorporação ao SUS

A incorporação de pregabalina foi analisada pela CONITEC¹⁷, em 2021, apenas para a indicação de tratamento da dor neuropática e da fibromialgia. A pregabalina ainda não foi avaliada pela CONITEC para a indicação de TAG. Esse medicamento não está disponível na RENAME, mas é disponibilizado pelo ente estadual do SUS no Ceará (através da RESME) e pelos entes municipais de Fortaleza/CE e Santos/SP (por meio da REMUME).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Ministério da Saúde ainda não estabeleceu um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para o tratamento do TAG no SUS. No entanto, o Ministério da Saúde¹⁸ recomenda, através de sua página na internet, que os usuários com TAG busquem os serviços da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), que oferece suporte a indivíduos enfrentando problemas emocionais e mentais, cujo cuidado é assim organizado:

- a) Os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), em suas diversas modalidades, são pontos-chave de atendimento na RAPS;
- b) Serviços de saúde de natureza aberta e comunitária são formados por equipes multiprofissionais que atuam interdisciplinarmente;
- c) Prática de exercícios físicos é encorajada como uma abordagem complementar para aliviar sintomas de ansiedade, como caminhada, corrida, dança e yoga.

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança da pregabalina em comparação com os medicamentos disponíveis no SUS, como ansiolíticos benzodiazepínicos e antidepressivos, no tratamento de TAG.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

A intervenção com pregabalina é mais eficaz e segura que a farmacoterapia disponível no SUS (ansiolíticos benzodiazepínicos ou antidepressivos) para alcançar remissão sintomática no tratamento do TAG?

P: Adultos com transtorno de ansiedade generalizada.

I: Pregabalina.

C: ansiolíticos benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam, diazepam) ou antidepressivos (fluoxetina, amitriptilina, nortriptilina e bupropiona) disponíveis no SUS.

O: Eficácia (remissão ou controle dos sintomas de ansiedade), e segurança (eventos adversos graves).

S: Revisões sistemáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Esta *overview* de revisões sistemáticas seguiu o protocolo proposto por Silva¹⁹.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão foram: revisões sistemáticas (RSs) com ou sem metanálises que investigam a eficácia e a segurança da pregabalina para o tratamento de TAG em pessoas adultas, comparada a ansiolíticos benzodiazepínicos antidepressivos disponíveis no SUS; estudos publicados nos idiomas inglês, espanhol, português. Foram excluídos estudos cuja população foram crianças e adolescentes, estudos de overview, scoping review, revisão integrativa e estudos primários.

Definição da estratégia e realização da busca

A busca foi realizada em duas bases de dados indexadas, a Pubmed e a Epistemonikos. As estratégias de busca foram elaboradas a partir da combinação de palavras-chave estruturadas com base no acrônimo PICOS, empregando os termos MeSH para Pubmed e adaptando-os para o Epistemonikos. A busca foi feita no dia 5 de julho de 2023, utilizando as estratégias descritas no quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas.

Estratégia na base PUBMED	Resultados
("pregabalin"[MeSH Terms] OR "s 3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid"[All Fields] OR "3 isobutyl gaba"[All Fields] OR "3 isobutyl gaba"[All Fields] OR "3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid"[All Fields] OR "r 3 isobutyl gaba"[All Fields] OR "s 3 isobutyl gaba"[All Fields] OR "Lyrica"[All Fields] OR "CI 1008"[All Fields]) AND "generalized anxiety disorder"[All Fields]	94
Estratégia na base EPISTEMONIKOS	Resultados
generalized anxiety disorder AND pregabalin OR S-3-aminomethyl-5-methylhexanoic acid OR 3-isobutyl GABA OR 3 isobutyl GABA 3-aminomethyl-5-methylhexanoic acid OR R--3-isobutyl GABA OR S -3-isobutyl GABA OR Lyrica OR CI 1008	175

Fonte: próprios autores

Seleção das evidências

A pesquisa realizada recuperou um total de 267 estudos. Utilizou-se a ferramenta de gestão bibliográfica Rayyan²⁰ para verificar duplicatas e excluir estudos, analisando títulos e resumos. Os estudos considerados relevantes foram analisados em sua integralidade. Ao final, um estudo¹⁰ foi selecionado como elegível para compor a amostra, com base nos critérios de inclusão previamente estabelecidos

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos e a confiabilidade dos resultados foram analisadas por meio da utilização da ferramenta AMSTAR 2²¹, recomendada para a avaliação de revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências selecionadas

O quadro 2 apresenta o resumo analítico da revisão sistemática incluída. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Característica da revisão sistemática incluída.

Estudo	Slee et al. ¹⁰
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise de rede em estudos randomizados em pacientes adultos ambulatoriais com transtorno de ansiedade generalizada.
Métodos	A RS incluiu 89 estudos (25.441 sujeitos), os quais foram randomicamente distribuídos para receberem um dos 22 fármacos ativos distintos ou placebo. A duração de acompanhamento variou de 4 a 26 semanas (duração média de 8 semanas). A ferramenta RoB (Risk of Bias) desenvolvida pela Colaboração Cochrane foi usada para avaliação do viés dos estudos. Não houve avaliação da qualidade do conjunto de evidências utilizando as ferramentas CiNeMa ou GRADE. Fez meta-análise de rede com modelo de efeitos aleatórios.
Conclusões	<p>O benzodiazepínico (alprazolam), a pregabalina, a fluoxetina, e a bupropiona foram superiores ao placebo para melhorar o desfecho de eficácia (redução dos sintomas de ansiedade por meio da diferença média na mudança do escore do HAM-A a partir da linha de base).</p> <p>Para aceitabilidade (medida como razão de chances (OR) para descontinuação), pregabalina, a fluoxetina e a bupropiona não apresentaram diferença estatisticamente significativa do placebo. No entanto, o benzodiazepínico teve maior chance que o placebo de descontinuação.</p> <p>Na comparação direta para desfecho de eficácia, pregabalina foi similar a fluoxetina, bupropiona e benzodiazepínicos. Pregabalina teve maior chance de aceitabilidade que esses medicamentos.</p>
Limitações	<p>Os ensaios contidos na meta-análise de rede foram conduzidos em uma variedade abrangente de configurações;</p> <p>Alguns estudos foram conduzidos com amostras reduzidas.</p> <p>A maioria dos ensaios clínicos foram financiados pela indústria farmacêutica.</p> <p>A adoção do método de tratamento misto foi permeada pela confiança na suposição de que os ensaios foram semelhantes.</p> <p>O perfil de segurança estava indefinido em vários ensaios de curto prazo, nos quais houve um baixo número de desistências.</p>
Evidência	Qualidade criticamente baixa (conforme AMSTAR-2 ²⁰).

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ²⁰																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Slee et al. ¹⁰	S	S	S	SP	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	Criticamente Baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

A RS com meta-análise de rede conduzida por Slee et al.¹⁰ analisou 89 estudos, abrangendo 25.441 participantes que foram randomicamente designados para receber um dos 22 fármacos ativos distintos ou placebo, sendo 62% do sexo feminino. A duração do acompanhamento variou de 4 a 26 semanas, com uma média de 8 semanas. O potencial de viés em cada estudo foi avaliado utilizando a ferramenta RoB da Colaboração Cochrane. Não foram identificadas informações sobre a qualidade do conjunto de evidências usando as ferramentas CiNeMa ou GRADE na RS. A avaliação da RS¹⁰ pelo AMSTAR-2²¹ indicou uma qualidade ou confiabilidade criticamente baixa.

A RS¹⁰ mostrou que os benzodiazepínicos (DM= -2,29 [-3,19; -1,39] CrI95%), a fluoxetina (DM= -2,43 [-3,74; -1,16] CrI95%), a pregabalina (DM= -2,79 [-3,69; -1,91] CrI95%) e a bupropiona (DM= -5,30 [-8,62; -2,00] CrI95%) foram superiores ao placebo para melhorar o desfecho de eficácia de redução dos sintomas de ansiedade por meio da diferença média na mudança do escore do HAM-A. No entanto, em termos de aceitabilidade, medida pela taxa de descontinuação de tratamento, os medicamentos pregabalina, fluoxetina e bupropiona não mostraram diferença significativa em comparação com o placebo, enquanto os benzodiazepínicos favoreceram o placebo (OR= 1,43 [1,12; 1,86] CrI95%). Cabe salientar que os benzodiazepínicos foram os primeiros medicamentos eficazes amplamente adotados na prática clínica para o tratamento de TAG.¹⁰

Quando se comparou, na meta-análise de rede¹⁰, os medicamentos disponíveis no SUS com a pregabalina, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no desfecho de eficácia de redução dos sintomas de ansiedade na escala HAM-A (fluoxetina versus pregabalina, DM= 0,36 [-1,16; 1,84] CrI95%; bupropiona versus pregabalina, DM= -2,51 [-5,92; 0,89] CrI95%; benzodiazepínicos versus pregabalina, DM= 0,50 [-0,55; 1,53] CrI95%). Todavia, pregabalina apresentou menor chance de descontinuação do tratamento, quando comparada a fluoxetina (OR= 1,70 [0,69; 4,01] CrI95%), bupropiona (OR= 1,19 [0,12; 12,96] CrI95%) e benzodiazepínicos (OR= 1,78 [1,39; 2,31] CrI95%).¹⁰

Os dados acima explicitados dão um apoio significativo à utilização da pregabalina como opção de primeira linha para o tratamento do TAG. Uma meta-análise de 2011²² e um estudo de 2017²³ corroboram os efeitos adversos significativos do uso de benzodiazepínicos e a eficácia da pregabalina.

As comparações diretas entre pregabalina e outros medicamentos não mostraram diferenças significativas em eficácia ou aceitabilidade, exceto que a pregabalina foi superior ao benzodiazepínico em termos de aceitabilidade. Estes resultados sugerem que a pregabalina pode oferecer vantagens em relação aos benzodiazepínicos, tanto em eficácia quanto em aceitabilidade.

CONCLUSÃO

Evidências provenientes de meta-análises de rede, que possivelmente apresentam baixa certeza, sugerem que a eficácia da pregabalina no alívio sintomático de ansiedade não difere dos medicamentos disponíveis no SUS, como fluoxetina, bupropiona e benzodiazepínicos. No entanto, as evidências apontam que a pregabalina tem maior aceitabilidade em comparação com esses medicamentos, devido à sua menor taxa de descontinuação.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Maria Helha, Aurélio e Fernanda não têm vínculo com indústria farmacêutica. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não relatam outras fontes de potencial conflito de interesse.

Aprovação Ética

Não aplicável.

Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. Kessler RC, Keller MB, Wittchen H-U. The Epidemiology of Generalized Anxiety Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2001 Mar;24(1):19–39.
2. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahababi A Al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry.* 2023 May 26;30(1):44.

3. Emily P. Terlizzi and Maria A. Villarroel. Symptoms of Generalized Anxiety Disorder Among Adults: United States, 2019 [Internet]. 2020. p. 1–8. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db378.htm>
4. Mangolini VI, Andrade LH, Wang Y-P. Epidemiologia dos transtornos de ansiedade em regiões do Brasil. *Rev Med.* 2019 Nov 27;98(6):415–22.
5. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014;14(Suppl 1):S1.
6. Agency TEM, Use E of M for H. GUIDELINE ON THE Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder [Internet]. 2005. p. 1–8. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-generalised-anxiety-disorder_en.pdf
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V). Washington: American Psychiatric Association. 2013. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Diagnostic+and+Statistical+Manual+of+Mental+Disorders:+DSM%E2%80%90905&publication_year=2013&
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. 2019. p. 1–41. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta292>. (Accessed on July 6, 2023)
9. Guze SB. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). *Am J Psychiatry.* 1995 Aug;152(8):1228–1228.
10. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019 Feb;393(10173):768–77.
11. Frampton JE. Pregabalin: A Review of its Use in Adults with Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs.* 2014 Sep 23;28(9):835–54.
12. Stein DJ. Evidence-Based Pharmacotherapy of Generalised Anxiety Disorder: Focus on Agomelatine. *Adv Ther.* 2021 Sep 21;38(S2):52–60.
13. 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 Mar 9;13(02):229.
14. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959 Mar;32(1):50–5.
15. Laboratórios Pfizer Ltda. Farmacêutica Responsável: Carolina C. S. Rizoli - CRF-SP Nº

27071. Lyrica® (pregabalina) bula profissional [Internet]. 2016. p. 1–11. Available from: <https://io.convertiez.com.br/m/droga/uploads/bulas/7891268116359/bula-lyrica-paciente.pdf>

16. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos. 2023. p. 74. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmec/precos>

17. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 7]. p. 1–10. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210804_resoc271_pregabalina_dor_fibromialgia_final.pdf

18. Ministério da Saúde (BR). Saúde Mental: transtornos de ansiedade podem estar relacionados a fatores genéticos [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 7]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/transtornos-de-ansiedade-podem-estar-relacionados-a-fatores-geneticos>

19. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 8;18(1):51.

20. Ouzzani M. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2017;(2016):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

21. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Dec 15;7(1):10.

22. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Mar 11;342(mar11 1):d1199–d1199.

23. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017 Jan;32(1):49–55.