

Intervenções Farmacológicas no manejo do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) – evidências atuais e desafios terapêuticos

Pharmacological Interventions in the Management of Generalized Anxiety Disorder (GAD) - Current Evidence and Therapeutic Challenges

Intervenciones farmacológicas en el manejo del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) - evidencias actuales y desafíos terapêuticos

Recebido: 16/05/2025 | Revisado: 25/05/2025 | Aceitado: 26/05/2025 | Publicado: 28/05/2025

João Vitor Atibaia Fraguas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0885-4265>

Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: jvfraguas@gmail.com

Rafaela Barbosa de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8409-7267>

Faculdade de Medicina de Barbacena, Brasil

E-mail: rafaelabdelima@hotmail.com

Anna Célia Cavalcante Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8085-2577>

Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: annaceliacm@hotmail.com

Alexandre Harfouche Filipo Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2284-631X>

Faculdade Redentor/AFYA, Brasil

E-mail: alexandre.hfilipo@gmail.com

Nathalia Ferreira Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1441-6018>

Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil

E-mail: nathaliaferreirasouza@outlook.com

Resumo

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma condição psiquiátrica de alta prevalência, marcada por preocupação persistente e sintomas somáticos difusos, com impactos relevantes na funcionalidade, na qualidade de vida e no sistema de saúde. Objetivo: Revisar criticamente a literatura atual sobre intervenções farmacológicas no TAG, com foco em eficácia, segurança, aplicabilidade clínica e lacunas terapêuticas. Materiais e Metodologia: Revisão integrativa exploratória conduzida em quatro bases de dados (BVS, SciELO, Google Scholar e PubMed), utilizando abordagem PICO e critérios sistemáticos de seleção, com 20 artigos analisados integralmente entre 2010 e 2025. Resultados e Discussão: Embora os ISRS e IRSN permaneçam como terapias de primeira linha, limitações clínicas como resposta parcial e efeitos adversos sustentados justificam o uso crescente de alternativas como pregabalina, quetiapina e antidepressivos multimodais (vilazodona, vortioxetina), além de abordagens emergentes com cetamina, agomelatina e agentes glutamatérgicos e cronobiológicos. Essas intervenções mostram benefícios em subgrupos específicos, mas ainda enfrentam restrições metodológicas, econômicas e de segurança que limitam sua ampla implementação. Conclusão: Apesar da expansão do arsenal terapêutico, persistem desafios importantes no manejo individualizado do TAG, especialmente frente à heterogeneidade clínica e à ausência de biomarcadores preditivos. A consolidação de estratégias baseadas em medicina personalizada, aliadas a estudos pragmáticos e políticas de acesso equitativo, será fundamental para ampliar a efetividade das intervenções farmacológicas na prática real.

Palavras-chave: Ansiedade; Terapêutica; Medicamentos.

Abstract

Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a highly prevalent psychiatric condition, characterized by persistent worry and diffuse somatic symptoms, with significant impact on functionality, quality of life, and the healthcare system. Objective: To critically review the current literature on pharmacological interventions for GAD, focusing on efficacy, safety, clinical applicability, and therapeutic gaps. Materials and Methods: An exploratory integrative review was conducted across four databases (BVS, SciELO, Google Scholar, and PubMed), using the PICO approach and systematic selection criteria, with 20 articles fully analyzed between 2010 and 2025. Results and Discussion: Although SSRIs and SNRIs

remain first-line therapies, clinical limitations such as partial response and sustained adverse effects justify the growing use of alternatives like pregabalin, quetiapine, and multimodal antidepressants (vilazodone, vortioxetine), as well as emerging approaches with ketamine, agomelatine, and glutamatergic or chronobiological agents. These interventions show benefits in specific subgroups but still face methodological, economic, and safety constraints that limit widespread implementation. Conclusion: Despite the expansion of the pharmacological arsenal, major challenges remain in the individualized management of GAD, especially given clinical heterogeneity and the lack of predictive biomarkers. The consolidation of personalized medicine strategies, supported by pragmatic studies and equitable access policies, will be essential to improve the real-world effectiveness of pharmacological interventions.

Keywords: Anxiety; Therapeutics; Medications.

Resumen

El Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) es una condición psiquiátrica de alta prevalencia, caracterizada por preocupación persistente y síntomas somáticos difusos, con un impacto significativo en la funcionalidad, la calidad de vida y el sistema de salud. Objetivo: Revisar críticamente la literatura actual sobre las intervenciones farmacológicas en el TAG, enfocándose en la eficacia, seguridad, aplicabilidad clínica y vacíos terapéuticos. Materiales y Métodos: Se realizó una revisión integrativa exploratoria en cuatro bases de datos (BVS, SciELO, Google Scholar y PubMed), utilizando el enfoque PICO y criterios sistemáticos de selección, con 20 artículos analizados en su totalidad entre 2010 y 2025. Resultados y Discusión: Aunque los ISRS y los IRSN siguen siendo terapias de primera línea, las limitaciones clínicas como la respuesta parcial y los efectos adversos persistentes justifican el uso creciente de alternativas como la pregabalina, quetiapina y antidepresivos multimodales (vilazodona, vortioxetina), además de enfoques emergentes con ketamina, agomelatina y agentes glutamatérgicos y cronobiológicos. Estas intervenciones muestran beneficios en subgrupos específicos, pero aún enfrentan restricciones metodológicas, económicas y de seguridad que limitan su implementación generalizada. Conclusión: A pesar de la expansión del arsenal terapéutico, persisten desafíos importantes en el manejo individualizado del TAG, especialmente frente a la heterogeneidad clínica y la ausencia de biomarcadores predictivos. La consolidación de estrategias basadas en medicina personalizada, junto con estudios pragmáticos y políticas de acceso equitativo, será fundamental para ampliar la efectividad de las intervenciones farmacológicas en la práctica real.

Palabras clave: Ansiedad; Terapéutica; Medicamentos.

1. Introdução

A ansiedade generalizada figura entre as condições psiquiátricas mais prevalentes em âmbito mundial, impondo impacto substancial sobre qualidade de vida, produtividade e custos socioeconômicos. Embora intervenções psicoterápicas apresentem reconhecida eficácia, a farmacoterapia permanece pilar central do tratamento porque permite atenuar rapidamente sintomas somáticos e cognitivos que frequentemente inviabilizam o engajamento em abordagens não farmacológicas. Nas últimas duas décadas, o crescente corpo de evidências clínicas refinou a compreensão acerca dos mecanismos neurobiológicos subjacentes ao transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e impulsionou a diversificação do arsenal terapêutico disponível, abrangendo tanto agentes clássicos quanto moléculas emergentes (Baldaçara et al., 2024).

Não obstante, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e da serotonina–noradrenalina (IRSN) continuam sendo recomendados como primeira linha pela robustez de dados sobre eficácia, segurança e manutenção do ganho terapêutico a longo prazo. Contudo, até 40 % dos pacientes exibem resposta parcial ou intolerância clínica relevante, evidenciando a necessidade de estratégias alternativas. Nessa lacuna, substâncias moduladoras do sistema gabaérgico, como pregabalina, e agonistas serotoninérgicos atípicos, como vilazodona e vortioxetina, demonstraram melhora sintomática significativa em ensaios controlados de até 12 semanas, com perfis de efeitos adversos geralmente aceitáveis. De modo complementar, o antipsicótico atípico quetiapina, em doses subantipsicóticas, tem se consolidado como opção de segunda linha ou terapia adjuvante em casos resistentes, ainda que suas repercussões metabólicas exijam monitoramento rigoroso (Ansara, 2020).

A busca por intervenções mais rápidas levou à investigação de moléculas cujos mecanismos transcendem a neurotransmissão monoaminérgica tradicional. Estudos recentes exploram o potencial da cetamina e de seus enantiômeros na modulação glutamatérgica, sugerindo redução aguda de ansiedade em subgrupos refratários, embora a durabilidade dos benefícios, os riscos dissociativos e o custo do tratamento ainda limitem sua integração rotineira. Paralelamente, fármacos com

perfil cronobiológico, como agomelatina, e moduladores de vias neuroinflamatórias despontam como alternativas promissoras, sinalizando mudança de paradigma no entendimento fisiopatológico do TAG (D. Baldwin et al., 2013).

Apesar dos avanços, persistem desafios terapêuticos importantes. A heterogeneidade clínica, a alta taxa de comorbidades – especialmente depressão maior e doenças somáticas crônicas – e a ausência de biomarcadores preditivos dificultam a seleção individualizada do fármaco ideal. Além disso, considerações específicas de faixa etária, como desenvolvimento neuropsíquico em crianças e vulnerabilidade iatrogênica em idosos, demandam ajustes de dose, monitorização diferenciada e avaliação cuidadosa da relação risco-benefício. Aspectos de adesão, relacionadas ao estigma do uso prolongado de psicotrópicos e aos efeitos adversos cumulativos, continuam a comprometer a efetividade no mundo real, reforçando a importância de estratégias combinadas e de educação terapêutica (D. S. Baldwin et al., 2011).

Diante desse cenário, a literatura contemporânea destaca a necessidade de ensaios multicêntricos de longo prazo que comparem diretamente intervenções consolidadas e emergentes, incorporando medidas funcionais e de qualidade de vida como desfechos primários. Ademais, investigações translacionais voltadas a marcadores genéticos, inflamatórios e circuitais poderão subsidiar uma farmacoterapia mais personalizada, potencializando a remissão sustentada e minimizando exposições desnecessárias. O objetivo deste artigo, portanto, é revisar criticamente a literatura atual sobre intervenções farmacológicas no TAG, com foco em eficácia, segurança, aplicabilidade clínica e lacunas terapêuticas.

2. Metodologia

Este trabalho foi desenvolvido como uma revisão integrativa exploratória, combinando abordagens quantitativa (referente ao número de artigos analisados) e qualitativa (na análise do conteúdo) (Pereira et al., 2018). O processo metodológico seguiu seis etapas fundamentais: 1) definição da questão de pesquisa e tema central; 2) determinação dos critérios de inclusão/exclusão e pesquisa bibliográfica; 3) seleção das informações relevantes dos estudos; 4) organização e classificação do material; 5) análise crítica e interpretação dos estudos selecionados e 6) apresentação da revisão (Tavares De Souza et al., 2010).

Na fase inicial da pesquisa, foi empregada a metodologia PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) para estruturar a questão norteadora do estudo: "Quais as intervenções recentemente estudadas para manejo do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)?" A partir dessa questão, foram definidos os seguintes elementos: P: "Pacientes com TAG"; I: "Comprometimento neurocognitivo"; C: "Como se manifesta a doença?"; O: "Quais as dificuldades impostas para aplicação de terapias já consagradas e das emergentes?"

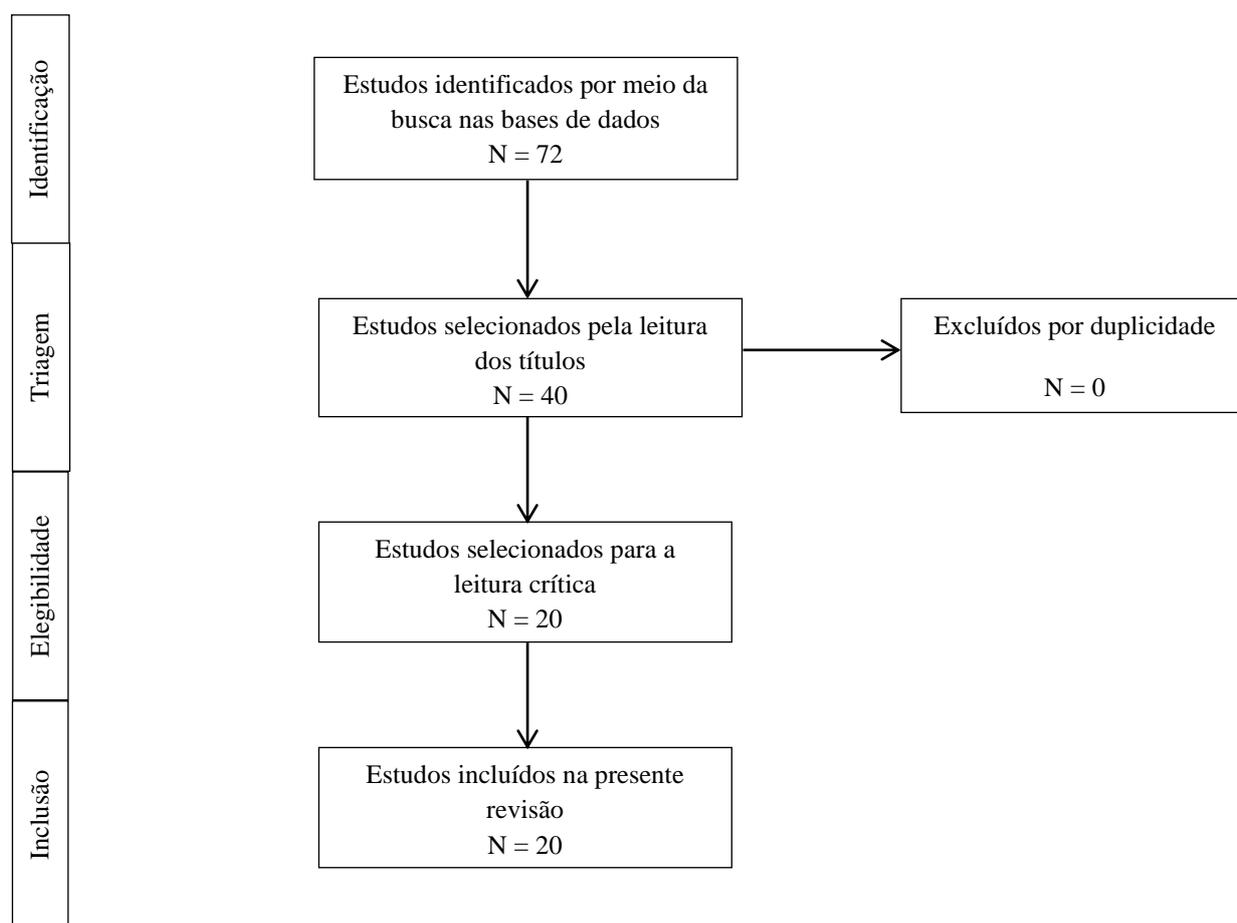
Para atender à questão de pesquisa, foi realizada uma busca bibliográfica utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), desenvolvidos pela Biblioteca Virtual em Saúde a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, permitindo o uso padronizado de termos em português, inglês e espanhol. Os descritores selecionados foram: Síndrome de Marfan; Aorta; Aneurisma, Dilatação Aórtica, Dissecção Aórtica, Terapêutica. Os operadores booleanos "and", "or", "not", "e", "ou", "não", "y", "o bien" e "no" foram empregados para realizar o cruzamento desses termos.

Foi realizado um levantamento bibliográfico através de buscas nas bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed). A pesquisa foi conduzida durante o mês de abril de 2025. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos em inglês, espanhol e português, publicados entre 2010 e 2025, que abordassem o tema das Intervenções Farmacológicas no manejo do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e estivessem disponíveis integralmente em formato eletrônico. Foram excluídos os artigos que não estavam nos idiomas mencionados, não passaram por revisão por pares, ou não focavam na correlação entre essas intervenções e TAG, nas manifestações e nos obstáculos de implementação terapêutica.

Após o levantamento inicial das publicações, foram encontrados 72 artigos, que passaram por análise mediante leitura de títulos e resumos, considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Nessa primeira etapa de seleção, 40 artigos foram escolhidos. Em seguida, procedeu-se à leitura completa das publicações, reavaliando os critérios de inclusão e exclusão, sendo que 20 artigos foram descartados por não atenderem aos critérios estabelecidos. Assim, 20 artigos foram selecionados para análise final e elaboração desta revisão. Posteriormente, realizou-se um fichamento detalhado das obras selecionadas para otimizar a coleta e organização das informações relevantes.

A seguir, a Figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre eles, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e a metodologia do estudo realizado.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sobre as Intervenções Farmacológicas no manejo do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) – evidências atuais e desafios terapêuticos.

| Estudo | Título | Metodologia do Estudo |
|---------------------------------|---|-----------------------|
| 1. Ansara, 2020 | Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder | Revisão de Literatura |
| 2. Baldaçara et al., 2024 | Brazilian Psychiatric Association treatment guidelines for generalized anxiety disorder: perspectives on pharmacological and psychotherapeutic approaches | Revisão de Literatura |
| 3. D. Baldwin et al., 2013 | Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update | Revisão de Literatura |
| 4. D. S. Baldwin et al., 2011 | Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder | Revisão de Literatura |
| 5. Fagan & Baldwin, 2023 | Pharmacological Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Current Practice and Future Directions | Revisão de Literatura |
| 6. Garakani et al., 2020 | Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options | Revisão de Literatura |
| 7. Gomez et al., 2018 | Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review | Revisão de Literatura |
| 8. Gommoll et al., 2015 | Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study | Revisão de Literatura |
| 9. Hood et al., 2025 | Systematic review and network meta-analysis of agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder in adult patients | Revisão de Literatura |
| 10. Li et al., 2018 | Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis | Revisão de Literatura |
| 11. Maneeton et al., 2016 | Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials | Revisão de Literatura |
| 12. Muscatello et al., 2019 | Duloxetine in Psychiatric Disorders: Expansions Beyond Major Depression and Generalized Anxiety Disorder | Revisão de Literatura |
| 13. Nogueira Jales et al., 2025 | Transtorno de Ansiedade Generalizada: do diagnóstico ao tratamento. | Revisão de Literatura |
| 14. Qin et al., 2019 | Vortioxetine treatment for generalised anxiety disorder: a meta-analysis of anxiety, quality of life and safety outcomes | Revisão de Literatura |
| 15. Reinhold et al., 2011 | Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder | Revisão de Literatura |
| 16. Slee et al., 2019 | Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis | Revisão de Literatura |
| 17. Sonmez et al., 2020 | Novel pharmacological treatments for generalized anxiety disorder: Pediatric considerations | Revisão de Literatura |
| 18. Stein, 2021 | Evidence-Based Pharmacotherapy of Generalised Anxiety Disorder: Focus on Agomelatine | Revisão de Literatura |

| | | |
|-------------------------|--|-----------------------|
| 19. Strawn et al., 2018 | Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review | Revisão de Literatura |
| 20. Tully et al., 2022 | Ketamine treatment for refractory anxiety: A systematic review | Revisão de Literatura |

Fonte: Dados da Pesquisa (2025).

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por preocupação excessiva e persistente, de difícil controle, acompanhada por sintomas somáticos como tensão muscular, inquietação, fadiga e distúrbios do sono, persistindo por pelo menos seis meses e acarretando prejuízo funcional substancial. Estudos epidemiológicos recentes situam sua prevalência ao longo da vida entre 5 % e 7 %, com predomínio no sexo feminino e início insidioso frequentemente na segunda ou terceira década de vida. As evidências neurobiológicas indicam hiperatividade em circuitos amígdala-córtex pré-frontal, disfunção na modulação GABAérgica e desequilíbrio nos sistemas monoaminérgico, glutamatérgico e noradrenérgico, corroborando a eficácia de fármacos que atuam nesses alvos (Ansara, 2020). A doença exibe elevada comorbidade com depressão maior, dor crônica, distúrbios do sono e doenças cardiovasculares, fatores que agravam a carga socioeconômica e complicam o manejo clínico. Embora intervenções psicoterápicas, como a terapia cognitivo-comportamental, sejam eficazes, a farmacoterapia permanece essencial para controle rápido dos sintomas e para permitir o engajamento em tratamentos não farmacológicos, ressaltando a importância de um arsenal terapêutico diversificado e de estratégias individualizadas que considerem tolerabilidade, comorbidades e preferências do paciente (Baldaçara et al., 2024).

Nesse sentido, a consolidação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e dos inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN) como terapias de primeira linha para o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) decorre de uma sucessão consistente de ensaios randomizados e metanálises que demonstram taxas de resposta superiores às do placebo e manutenção do benefício em cursos prolongados (D. Baldwin et al., 2013). Entretanto, a heterogeneidade individual do transtorno torna-se evidente quando se observa que uma parcela expressiva dos pacientes apresenta resposta apenas parcial ou interrompe o tratamento em razão de efeitos adversos como disfunção sexual, náusea ou agitação inicial (Fagan & Baldwin, 2023). Esse cenário reforça a pertinência de comparar sistematicamente as moléculas clássicas com intervenções de segunda linha para aferir ganhos incrementais de eficácia e, sobretudo, de tolerabilidade ao longo do tempo.

Nesse contexto comparativo, já no tangente sobre implementação medicamentosa, a pregabalina desponta como alternativa valiosa, sobretudo em indivíduos com predominância de sintomas somáticos ou histórico de resposta insatisfatória a antidepressivos (Garakani et al., 2020). Ensaios controlados revelam velocidades de ação superiores às observadas para ISRS/IRSN, além de um perfil de interações medicamentosas mais favorável – característica relevante em pacientes portadores de comorbidades clínicas (Hood et al., 2025). Ainda assim, a ocorrência dose-dependente de tonteira e ganho ponderal impõe vigilância e ponderação individualizada antes da adoção de cursos prolongados (Gomez et al., 2018). De forma semelhante, a quetiapina de baixa dose apresenta evidência robusta de eficácia ansiolítica, mas traz consigo importantes preocupações metabólicas (Ansara, 2020).

Ainda, a quetiapina, na sua dose subantipsicótica, demonstrou redução significativa da ansiedade em estudos duplo-cego quando comparada ao placebo e apresentou eficácia equiparável à paroxetina em análises indiretas (Gommoll et al., 2015). Contudo, seu uso permanece restrito a abordagens adjuvantes ou a casos refratários, em virtude do perfil metabólico desfavorável — ganho de peso, dislipidemia e risco de intolerância à glicose — além da sedação residual que pode comprometer o desempenho ocupacional. Embora estratégias de titulação gradual e monitorização laboratorial atenuem parte desses riscos, recomenda-se cautela em pacientes com síndrome metabólica estabelecida, ilustrando mais uma vez o dilema entre potência ansiolítica e carga de efeitos adversos (Li et al., 2018).

Não obstante, embora o debate em torno da vilazodona e da vortioxetina ainda seja permeado por incertezas, sobretudo quanto ao custo-efetividade em sistemas de saúde públicos, estudos recentes sugerem que ambas podem oferecer equilíbrio interessante entre redução de ansiedade e baixa frequência de disfunção sexual (Maneeton et al., 2016). O principal desafio sobre elas, contudo, consiste em estabelecer comparações *head-to-head* suficientemente longas para detectar diferenças clinicamente relevantes de manutenção de resposta, recaída e qualidade de vida; desfechos que, em última análise, orientam a escolha terapêutica no mundo real (Muscatello et al., 2019).

Além disso, a transição para abordagens mecanísticas alternativas reflete o esforço de abreviar latência terapêutica e de suprir a lacuna deixada por não respondedores aos moduladores monoaminérgicos (Nogueira Jales et al., 2025). Nesse campo, cetamina e a escetamina representam o avanço mais discutido, ao promover rápida atenuação dos sintomas por meio de antagonismo glutamatérgico em receptores NMDA (Qin et al., 2019). Resultados de séries de casos e de ensaios randomizados mostram redução significativa da ansiedade em horas a dias, porém o caráter transitório dessa resposta, o risco de dissociação e abuso, além do custo elevado, mantêm-nas restritas a protocolos experimentais ou a unidades especializadas, bem como a sua ampla aplicação em serviços de atendimento público (Sonmez et al., 2020).

Não obstante, outro eixo inovador tem despontado nos estudos analisados: a cronobiologia. Aqui aparecem medicações como a agomelatina, agonista melatoninérgico e antagonista 5-HT_{2C}, visando a associação entre resincronização do ritmo circadiano e modulação serotoninérgica indireta (Stein, 2021). Ensaios de 12 semanas evidenciam eficácia equiparável à de venlafaxina, com menor impacto sexual e metabólico, e discreta melhora do sono – fator crucial em TAG. Todavia, o risco idiossincrático de hepatotoxicidade requer monitorização enzimática sérica, o que pode representar barreira na atenção primária, criando um paradoxo entre eficiência clínica e complexidade de seguimento (Ansara, 2020). A adoção ampla, nesses casos, exige protocolos claros de segurança e educação do paciente, especialmente em populações com consumo alcoólico elevado ou uso concomitante de fármacos hepatotóxicos (Reinhold et al., 2011). Paralelamente, investigações sobre alvos anti-inflamatórios, moduladores neuroesteroidais e canabinoides sintetizam uma tendência de explorar vias além da neurotransmissão clássica, ainda em fase inicial de validação clínica (D. Baldwin et al., 2013; Gommoll et al., 2015).

Por esses pontos de vista, mesmo com o impulso dessas terapias emergentes, é persistente a necessidade de integrar parâmetros objetivos que guiem a escolha do fármaco ideal. Estudos de associação genômica apontam polimorfismos em transportadores de serotonina, canais de cálcio e receptores GABA como potenciais preditores de resposta, mas a ausência de reprodutibilidade translacional impede sua adoção rotineira (Fagan & Baldwin, 2023; Garakani et al., 2020). Não obstante, avanços em neuroimagem funcional sugerem padrões de conectividade fronto-límbica correlacionados à responsividade farmacológica, ainda que careçam de padronização metodológica e viabilidade de custo (Sonmez et al., 2020).

Além disso, a personalização terapêutica torna-se ainda mais crítica diante da alta prevalência de comorbidades. Pacientes com depressão maior concomitante tendem a exigir doses mais elevadas ou combinação de fármacos, enquanto aqueles com dor crônica beneficiam-se de agentes duais, como duloxetina, que modulam simultaneamente vias nociceptivas (Strawn et al., 2018; Tully et al., 2022). Outrossim, em idosos, alterações farmacocinéticas e maior susceptibilidade a eventos adversos impõem preferência por moléculas de meia-vida curta e baixo potencial anticolinérgico; já em pediatria, a escassez de ensaios controlados e preocupações com desenvolvimento neurológico limitam opções, deixando ainda espaço para adaptações baseadas em extrapolação de dados adultos (Qin et al., 2019).

Nesse contexto, do ponto de vista de saúde pública, barreiras de acesso, estigma e falta de monitorização sistemática reduzem a efetividade populacional de tratamentos que se mostraram eficientes nos estudos clínicos (Baldaçara et al., 2024). Programas de manejo colaborativo em atenção primária têm se mostrado capazes de melhorar adesão e detectar precocemente eventos adversos, mas dependem de treinamento multiprofissional e de protocolos claros para escalonamento terapêutico – requisitos ainda irregulares em muitos sistemas nacionais (Slee et al., 2019). Porém, fatores como estigma cultural, custo dos

medicamentos de nova geração e desigualdade no acesso a serviços especializados continuam a limitar o impacto populacional dos avanços farmacológicos observados em ensaios clínicos (Nogueira Jales et al., 2025).

Finalmente, lacunas metodológicas persistem. A maioria dos ensaios mantém horizonte de 8 a 12 semanas, inadequado para capturar redução sustentada de recaídas e impacto funcional (Ansara, 2020). Além disso, o uso de escalas sintomáticas como desfecho primário, sem incorporar medidas de desempenho ocupacional ou qualidade de vida, dificulta a tradução dos achados para objetivos concretos do paciente. Ensaios multicêntricos de longo prazo, incorporando biomarcadores exploratórios e avaliações funcionais, são indispensáveis para redefinir algoritmos terapêuticos em direção a uma medicina verdadeiramente personalizada (Garakani et al., 2020; Qin et al., 2019). Até que tais dados sejam plenamente disponíveis, a tomada de decisão continuará exigindo equilíbrio cuidadoso entre a evidência existente, as características individuais do paciente e a viabilidade de implantação em contextos clínicos diversificados (Tully et al., 2022).

Em síntese, o manejo farmacológico do TAG evoluiu de uma dependência quase exclusiva dos antagonistas monoaminérgicos para um portfólio diversificado que inclui moduladores gabaérgicos, glutamatérgicos e cronobiológicos. Contudo, a eficácia comparativa ainda precisa ser refinada, as abordagens mecanísticas emergentes demandam consolidação de segurança e custo-efetividade, e a aplicação de princípios de medicina de precisão continua a representar o grande horizonte de pesquisa. Enquanto essas lacunas não são plenamente preenchidas, decisões clínicas seguirão requerendo equilíbrio entre evidência disponível, características individuais e viabilidade de implementação em contextos de vida real.

4. Conclusão

A convergência de evidências ao longo da última década reforça a eficácia dos ISRS e IRSN como terapias de primeira linha no transtorno de ansiedade generalizada; todavia, a resposta incompleta em parcela considerável dos pacientes e a carga de eventos adversos sustentam a necessidade de opções farmacológicas adicionais. Intervenções de segunda linha, como pregabalina, quetiapina em dose subantipsicótica e os antidepressivos multimodais vilazodona e vortioxetina, oferecem incrementos clínicos relevantes, sobretudo em indivíduos com tolerabilidade limitada ou predominância de sintomas somáticos. A emergência de agentes com mecanismos inovadores — em especial moduladores glutamatérgicos, cronobiológicos e anti-inflamatórios — sinaliza expansão promissora do arsenal terapêutico, ainda que barreiras de custo, segurança de longo prazo e incorporação em guias clínicos permaneçam latentes.

Apesar desses avanços, desafios substanciais persistem na prática cotidiana. A heterogeneidade fenotípica do TAG, a elevada taxa de comorbidades psiquiátricas e médicas e a ausência de biomarcadores validados dificultam a seleção individualizada do fármaco ideal. Ademais, lacunas metodológicas — incluindo ensaios de curta duração, sub-representação de populações especiais e desfechos centrados em sintomas, em detrimento da funcionalidade — limitam a translação dos achados para contextos de vida real. Assim, iniciativas de manejo colaborativo, aliadas a estratégias de educação terapêutica, podem mitigar tais limitações, mas dependem de infraestrutura multiprofissional e políticas de saúde que assegurem acesso equitativo a tratamentos de nova geração.

Dessa forma, as agendas de pesquisa devem priorizar ensaios pragmáticos de longo prazo que comparem intervenções consolidadas e emergentes, integrem medidas funcionais e de qualidade de vida e incorporem biomarcadores preditivos. Paralelamente, estudos de farmacoeconomia são essenciais para avaliar a viabilidade de implementação em sistemas públicos de saúde, especialmente em regiões de recursos limitados. Enquanto tais evidências não se consolidam, decisões clínicas exigirão equilíbrio entre dados disponíveis, características individuais e valores do paciente, reforçando o papel da medicina personalizada como horizonte estratégico para otimizar o manejo farmacológico do TAG.

Para aprofundar a compreensão da relação entre o transtorno de ansiedade generalizada e mais das vertentes vinculadas a ela elucidadas nesse estudo, é fundamental a realização de novos estudos prospectivos e análises epidemiológicas. Estas pesquisas permitirão uma avaliação mais detalhada dos resultados em diferentes contextos, além de proporcionar um melhor entendimento sobre essa doença e do manejo terapêutico vinculado a ela. Ter ainda mais estudos nessa área mostra-se importante especialmente para melhorar o entendimento e cobertura acerca dos pacientes portadores de TAG. Dessa forma, será possível estabelecer e assegurar uma assistência ainda mais completa, eficaz e humanizada a essas pessoas.

Referências

- Ansara, E. D. (2020). Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Mental Health Clinician*, 10(6), 326–334. <https://doi.org/10.9740/mhc.2020.11.326>
- Baldaçara, L., Paschoal, A. B., Pinto, A. F., Loureiro, F. F., Antonio, L. A. V. G., Veiga, D. D. L., Almeida, T. M., Dos Santos, D. C., Malloy-Diniz, L. F., De Mello, M. F., De Mello, A. F., Sanches, M., Gandarela, L. M., Bernik, M. A., Nardi, A. E., Da Silva, A. G., & Uchida, R. R. (2024). Brazilian Psychiatric Association treatment guidelines for generalized anxiety disorder: Perspectives on pharmacological and psychotherapeutic approaches. *Brazilian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3235>
- Baldwin, D., Ajel, Nowak, Rafiq, & Masdrakis, V. (2013). Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: An update. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 883. <https://doi.org/10.2147/ndt.s36453>
- Baldwin, D. S., Waldman, S., & Allgulander, C. (2011). Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(05), 697–710. <https://doi.org/10.1017/s1461145710001434>
- Fagan, H. A., & Baldwin, D. S. (2023). Pharmacological Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Current Practice and Future Directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23(6), 535–548. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2211767>
- Garakani, A., Murrough, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2020). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Gomez, A. F., Barthel, A. L., & Hofmann, S. G. (2018). Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: A meta-analytic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(8), 883–894. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1472767>
- Gommoll, C., Forero, G., Mathews, M., Nunez, R., Tang, X., Durgam, S., & Sambunaris, A. (2015). Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(6), 297–306. <https://doi.org/10.1097/yic.0000000000000096>
- Hood, S. D., Odufowora-Sita, O., Briere, J.-B., Lucchino, M., Khrouf, F., Olewinska, E., Pierzchala, P., Mezghani, M., Nikodem, M., & Lévy, P. (2025). Systematic review and network meta-analysis of agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder in adult patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 40(2), 62–74. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000551>
- Li, X., Zhu, L., Zhou, C., Liu, J., Du, H., Wang, C., & Fang, S. (2018). Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(3), e0194501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194501>
- Maneeton, N., Maneeton, B., Woottiluk, P., Likhitsathian, S., Suttajit, S., Boonyanaruthee, V., & Srisurapanont, M. (2016). Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy*, 259. <https://doi.org/10.2147/ddt.s89485>
- Muscatello, M. R. A., Zoccali, R. A., Pandolfo, G., Mangano, P., Lorusso, S., Cedro, C., Battaglia, F., Spina, E., & Bruno, A. (2019). Duloxetine in Psychiatric Disorders: Expansions Beyond Major Depression and Generalized Anxiety Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00772>
- Nogueira Jales, D., Juma Michelle Barbosa Ribeiro, Hellmann, L. O., Almeida, M. C. B. D., Fernanda Gabrielly Costa Gomes, Domingos Lopes De Sousa Neto, Hamóys Kesllen Vieira De Sousa, Larissa Machado Rodrigues, Matheus De Pádua Macedo Andrade, Francisberg Dias Coelho, Emília Moura Silva, & Cadidja Suzzi Oliveira Leitão. (2025). Transtorno de Ansiedade Generalizada: Do diagnóstico ao tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 7(3), 2174–2190. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p2174-2190>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Qin, B., Huang, G., Yang, Q., Zhao, M., Chen, H., Gao, W., & Yang, M. (2019). Vortioxetine treatment for generalised anxiety disorder: A meta-analysis of anxiety, quality of life and safety outcomes. *BMJ Open*, 9(11), e033161. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033161>
- Reinhold, J. A., Mandos, L. A., Rickels, K., & Lohoff, F. W. (2011). Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(16), 2457–2467. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.618496>
- Slee, A., Nazareth, I., Bondaronek, P., Liu, Y., Cheng, Z., & Freemantle, N. (2019). Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 393(10173), 768–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
- Sonmez, A. I., Almorsy, A., Ramsey, L. B., Strawn, J. R., & Croarkin, P. E. (2020). Novel pharmacological treatments for generalized anxiety disorder: Pediatric considerations. *Depression and Anxiety*, 37(8), 747–759. <https://doi.org/10.1002/da.23038>

Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.

Stein, D. J. (2021). Evidence-Based Pharmacotherapy of Generalised Anxiety Disorder: Focus on Agomelatine. *Advances in Therapy*, 38(S2), 52–60. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01860-1>

Strawn, J. R., Geraciotti, L., Rajdev, N., Clemenza, K., & Levine, A. (2018). Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: An evidence-based treatment review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(10), 1057–1070. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>

Tully, J. L., Dahlén, A. D., Haggarty, C. J., Schiöth, H. B., & Brooks, S. (2022). Ketamine treatment for refractory anxiety: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(10), 4412–4426. <https://doi.org/10.1111/bcp.15374>