

## **Eficácia clínica de novas abordagens para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada**

### **Clinical efficacy of new approaches to the treatment of generalized anxiety disorder**

DOI:10.34119/bjhrv6n2-165

Recebimento dos originais: 24/02/2023

Aceitação para publicação: 29/03/2023

#### **Ana Livia Zago Rufo**

Graduanda em Medicina

Instituição: Unisaesiano Araçatuba

Endereço: Rod. Sen. Teotônio Vilela, 3821, Alvorada, Araçatuba - SP

E-mail: analiviasamy@gmail.com

#### **Carolyne Lemos Marques**

Especialista em Medicina do Trabalho e Psiquiatria

Instituição: Centro de Ensino e Pesquisa Albert Einstein - Campus Cecília e Abram Szaiman

Endereço: Rua Comendador Elias Jafet, 755, Morumbi, São Paulo - SP

E-mail: carolynelemosm@gmail.com

#### **Elisa Anawate de Oliveira**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

Endereço: Av. Dr. Armando de Sáles Oliveira, 201, Parque Universitário, Franca - SP

E-mail: elisanawate@gmail.com

#### **Tatiana Póvoa Naves**

Mestre em Educação

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) - Campus Itumbiara

Endereço: Fazenda Lagoa Seca, S/N, Zona Rural, Itumbiara - GO

E-mail: tatiana.naves@aluno.imepac.edu.br

#### **Mayara dos Santos Barboteo Pinto**

Especialista em Medicina Legal e Toxicologia

Instituição: Faculdade Unyleya

Endereço: Setor Comercial Norte, Q 1, Edifício Vega Luxury, Bloco D 1º Andar, Asa Norte, Brasília - DF

E-mail: mayarabarboteo@gmail.com

#### **Radmila Martins Reginaldi**

Residência em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: Hospital Odilon Behrens

Endereço: Rua Formiga, 50, São Cristóvão, Belo Horizonte - MG

E-mail: radmila.reginaldi@gmail.com

**Bárbara Manha Utino**

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Adamantina (UNIFAI)

Endereço: Rua Nove de Julho, 730, Adamantina - SP

E-mail: bautino@outlook.com.br

**Arthur Gustavo Gouveia Marques Filho**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE

E-mail: arthur.filho@souunit.com.br

**Maurício Cavalcante Paixão**

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1777, Cachoeirinha, Manaus - AM

E-mail: mauriciopaixao@gmail.com

**Mariana Moscon Gomes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC) - Campus Colatina

Endereço: Av. Fioravante Rossi, Martinelli, Colatina - ES

E-mail: mariana\_moscon@hotmail.com

**Iollanda Nunes Faria**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)

Endereço: Rua Boaventura, 50, Bairro Universitário, Belo Horizonte - MG

E-mail: iollanda.faria@aluno.unifenas.br

**Cicero Alyson Dantas Sabóia**

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Av. Alm. Barroso, nº 3775, Souza, Belém - PA

E-mail: c\_alyson\_ds@hotmail.com

**Matheus de Souza Teixeira**

Graduado em Medicina

Instituição: SMS, Aracaju - SE

Endereço: R. Nely Correia de Andrade, 50, Coroa do meio, Aracaju - SE

E-mail: matheusteixeira14@gmail.com

**Andrew Pereira da Silva**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Avenida Marielle Franco, s/n, Km 59, Nova, Caruaru - PE

E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

## RESUMO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por um distúrbio com características de ansiedade e preocupação excessivas, além de sintomas associados, sendo um dos transtornos de ansiedade mais prevalentes, com uma prevalência mundial estimada em torno de 6%. O presente estudo de revisão buscou avaliar novas evidências na abordagem terapêutica do transtorno de ansiedade generalizada, documentadas por meio de estudos clínicos e randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos e testes controlados e randomizados; artigos publicados no último ano; que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca de novas evidências no manejo do transtorno de ansiedade generalizada. Ficou constatado que a terapia de coloração pode trazer alívio nos sintomas de ansiedade e melhorias no humor positivo, reduzindo o humor negativo, o que eleva ainda mais os efeitos do tratamento dos pacientes com TAG. Além disso, a terapia comportamental dialética proporcionou uma melhora na função executiva dos pacientes com TAG, sendo uma medida eficaz na melhora de transtornos mentais e com boa capacidade para reduzir a gravidade de tais transtornos mentais. Outro ponto constatado é acerca do uso da tandospirona, em que o uso das doses de 60 mg/dia ou 30 mg/dia de tandospirona demonstraram eficácia promissora em pacientes com TAG. Por fim, foi visto que a doxepina em baixas doses possui boa eficácia terapêutica e tolerabilidade, fazendo-se um medicamento útil e racional para o manejo de tais pacientes.

**Palavras-chave:** tratamento, Transtorno de Ansiedade Generalizada, ensaio clínico randomizado, medicina baseada em evidências.

## ABSTRACT

Generalized anxiety disorder (GAD) is characterized by a disorder with characteristics of excessive anxiety and worry, in addition to associated symptoms, being one of the most prevalent anxiety disorders, with an estimated worldwide prevalence of around 6%. The present review study sought to evaluate new evidence in the therapeutic approach of generalized anxiety disorder, documented through clinical and randomized studies. This is an integrative review research carried out through the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials and controlled and randomized tests; articles published in the last year; that had full text available and that addressed new evidence in the management of generalized anxiety disorder. It has been found that coloring therapy can bring relief from anxiety symptoms and improvements in positive mood, reducing negative mood, which further enhances the treatment effects of patients with GAD. In addition, dialectical behavior therapy provided an improvement in the executive function of patients with GAD, being an effective measure in the improvement of mental disorders and with good capacity to reduce the severity of such mental disorders. Another point observed is about the use of tandospirone, in which the use of doses of 60 mg/day or 30 mg/day of tandospirone demonstrated promising efficacy in patients with GAD. Finally, it was seen that low-dose doxepin has good therapeutic efficacy and tolerability, making it a useful and rational drug for the management of such patients.

**Keywords:** treatment, Generalized Anxiety Disorder, randomized clinical trial, evidence based medicine.

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por um distúrbio com características de ansiedade e preocupação excessivas, além de sintomas associados, a exemplo da inquietação, fadiga, irritabilidade, tensão muscular ou distúrbios do sono, os quais necessitam se apresentar no paciente por pelo menos seis meses para que seja estabelecido o diagnóstico. A TAG é considerada de natureza crônica ao longo da vida (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; BANDELOW; MICHAELIS, 2022).

Dentre os transtornos de ansiedade, a TAG se torna um dos mais prevalentes, sendo estimada uma prevalência mundial em torno de 6%. Esse transtorno se associa de forma significativa e negativa à uma má qualidade de vida pessoal e relacionada à saúde. Além disso, a TAG pode trazer um forte impacto social ao indivíduo, sendo um transtorno altamente comórbido (OLATUNJI; CISLER; TOLIN, 2007; REMES et al., 2016).

A terapêutica atual para TAG possui um campo bem diverso, incluindo as medicações antidepressivas. Além disso, no campo da psicoterapia, diversas terapias têm sido aplicadas ao paciente com TAG, como a terapia cognitivo-comportamental e suas variações, as quais possuem suporte empírico. Terapias mais recentes, como as abordagens transdiagnósticas da terapia cognitivo-comportamental, também têm sido utilizadas nos pacientes acometidos (BEHAR et al., 2009; EILERT et al., 2021; STRAWN et al., 2018).

A terapêutica da TAG envolve dois pontos-chave: a diminuição dos sintomas agudos e a prevenção de recaídas do paciente a longo prazo. As diretrizes internacionais recomendam para o tratamento da TAG os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSNs) e pregabalina como medicamentos de primeira linha no manejo, por terem uma eficácia bem estabelecida e adequados perfis de segurança, ficando para segunda linha de tratamento os benzodiazepínicos como diazepam. No entanto, sabe-se que os efeitos colaterais das medicações descritas como náuseas e disfunção sexual em decorrência dos ISRSs e IRSNs e tontura e sedação gerados pela pregabalina acabam se tornando motivos para descontinuação do tratamento e insuficiência no resultado terapêutico desejável (BANDELOW et al., 2008; BUOLI et al., 2013; ROBERGE et al., 2015).

Destaca-se, ainda, que metade dos pacientes podem não responder à terapêutica de primeira linha, sendo que a resistência ao tratamento da TAG ainda não foi elucidada. A partir dos resultados inadequados de manejo e das deficiências de efetividade dos tratamentos disponíveis, a exemplo dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina, uso combinado de medicamentos e psicoterapia, novas

abordagens de tratamento também estão sendo estudadas (ANSARA, 2020; PARIKH et al., 2022; REVICKI et al., 2012). Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar novas evidências na abordagem terapêutica do transtorno de ansiedade generalizada, documentadas por meio de estudos clínicos e randomizados.

## 2 METODOLOGIA

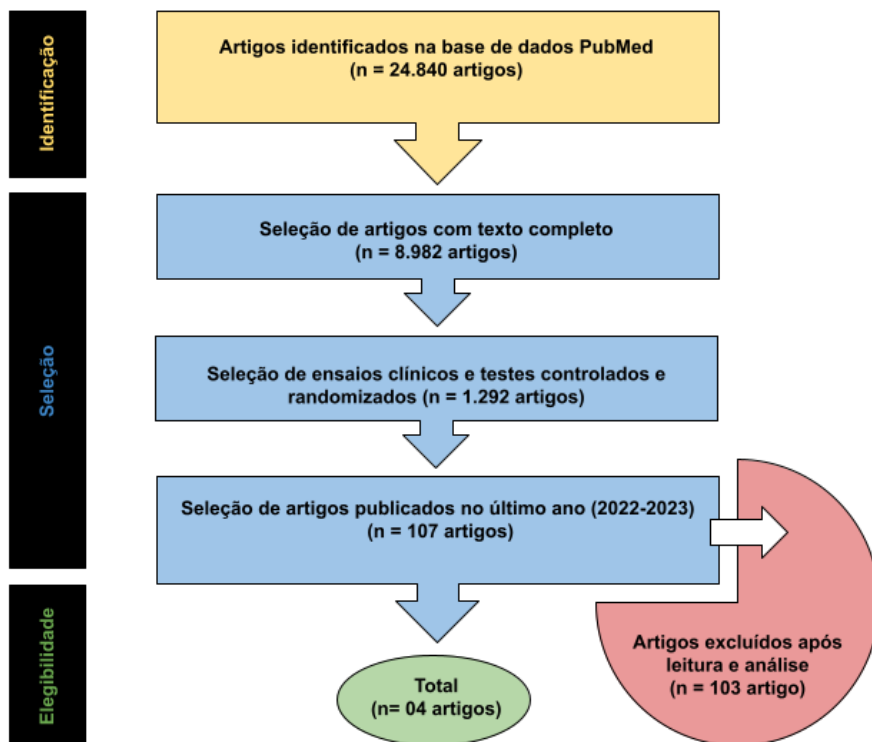
Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em fevereiro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Generalized Anxiety Disorder”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento” e “Transtorno de Ansiedade Generalizada”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos e testes controlados e randomizados, em inglês “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano (2022-2023), com o intuito de se analisar as novas abordagens de tratamento publicadas nesse período; que possuíssem texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca de novas abordagens para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

## 3 RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 24.840 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 8.982 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos e testes controlados e randomizados, encontraram-se como resultado 1.292 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2022-2023), foram encontrados 107 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 04 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
AFSHARI et al., 2022	<i>Study of the effects of cognitive behavioral therapy versus dialectical behavior therapy on executive function and reduction of symptoms in generalized anxiety disorder</i>	Investigar os efeitos da terapia cognitivo-comportamental versus terapia comportamental dialética na função executiva e redução dos sintomas no transtorno de ansiedade generalizada (TAG).	Ensaio clínico randomizado.	72 pacientes com transtorno de ansiedade generalizada foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos: terapia comportamental dialética ou terapia cognitivo-comportamental. As avaliações foram realizadas no início, pós-teste e três meses após as intervenções como acompanhamento.	Embora os sintomas de depressão e ansiedade tenham sido significativamente reduzidos pela terapia cognitivo-comportamental, a terapia comportamental dialética foi mais eficaz para melhorar a função executiva.
LI et al., 2022	<i>Relative Safety and Efficacy of Two Doses of Tandospirone Citrate for Generalized Anxiety Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Trial</i>	Determinar a relativa segurança e eficácia de diferentes doses de tandospirona no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG).	Estudo randomizado controlado paralelo.	O estudo recrutou pacientes com TAG de oito centros na China. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em grupos de 60 mg/dia ou 30 mg/dia de tandospirona. O endpoint primário foi a taxa de resposta global após receber tratamento de 6 semanas.	Tanto a tandospirona 60 mg/dia quanto a 30 mg/dia apresentam boa eficácia no tratamento de pacientes com TAG. Altas doses de tandospirona podem ter vantagens no alívio dos sintomas somáticos, mas também apresentam desvantagens devido ao seu alto nível.
SAMUEL et al., 2022	<i>The effects of coloring therapy on patients with generalized anxiety disorder</i>	Avaliar a eficácia da terapia de coloração combinada com a terapia convencional na melhora da ansiedade, depressão e emoções positivas e negativas com TAG.	Estudo controlado randomizado.	88 pacientes com TAG foram selecionados para intervenção em diferentes enfermarias. O grupo controle (n = 45) recebeu medicação ansiolítica convencional e fisioterapia, e o grupo experimental (n = 43) recebeu terapia de coloração combinada com terapia convencional.	Para pacientes com TAG, adicionar terapia de coloração baseada em terapia medicamentosa convencional e fisioterapia pode não apenas reduzir a depressão e as emoções negativas, mas também ter melhores efeitos na redução da ansiedade e melhorar as emoções positivas do que a terapia convencional.
ZHANG et al., 2022	<i>Clinical efficacy and safety of low-dose doxepin in Chinese patients with generalized anxiety disorder: A before-after study</i>	Investigar a eficácia e os efeitos colaterais da doxepina em baixa dose, avaliando os escores da Escala de Ansiedade de Hamilton, hormônios, glicose no sangue, lipídios séricos, peso corporal e índice de massa corporal (IMC) em pacientes com TAG.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Quarenta e nove pacientes (20 homens e 29 mulheres) com TAG foram aleatoriamente designados para receber doxepina em baixa dose (6,25 mg-12,5 mg por dia) por 12 semanas entre fevereiro de 2015 e março de 2016.	A doxepina em baixas doses apresenta boa eficácia terapêutica e tolerabilidade, bem como uma incidência muito baixa de reações adversas no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

## 4 DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes estudos clínicos e randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca de novas abordagens para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: Terapia de coloração combinada com a terapia convencional, Terapia comportamental dialética, Citrato de Tansospirona e Doxepina em baixa dose. A discussão de tais tópicos é apresentada a seguir:

### 4.1 TERAPIA DE COLORAÇÃO COMBINADA COM A TERAPIA CONVENCIONAL

A terapia de coloração se faz um novo método terapêutico em que os pacientes expressam suas emoções através de cores e padrões. Essa terapia pode promover um suporte psicológico, diminuindo a ansiedade e a depressão e auxiliando os pacientes a desviarem a atenção dos eventos de ansiedade. Sabe-se que esse tipo de terapia não se relaciona com fatores objetivos, a exemplo da capacidade cognitiva, idade, linguagem, e é preferível entre os pesquisadores pois se mostra segura e eficiente, sendo livre de restrições onde é aplicada (SAMUEL et al., 2022).

Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou avaliar a eficácia da terapia de coloração combinada com a terapia convencional na melhora da ansiedade, depressão e emoções positivas e negativas no transtorno de ansiedade generalizada. Ficou constatado que a terapia de coloração pode trazer alívio nos sintomas de ansiedade e melhorias no humor positivo, reduzindo o humor negativo, o que eleva ainda mais os efeitos do tratamento dos pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. A terapia se torna fácil, segura e adequada para tais pacientes, facilitando a auto expressão não verbal e promovendo a auto realização dos pacientes (SAMUEL et al., 2022).

### 4.2 TERAPIA COMPORTAMENTAL DIALÉTICA

A terapia comportamental dialética se faz hoje uma nova psicoterapia, que busca a regulação emocional, atenção plena, e tolerância aos sofrimentos do indivíduo, concentrando-se na educação do paciente para que se possa reduzir a gravidade dos problemas emocionais enfrentados. Muitas investigações demonstram que a terapia comportamental dialética pode ser eficaz na terapêutica de problemas emocionais, incluindo aqueles que se caracterizam pela desregulação emocional (AFSHARI et al., 2022).

Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou investigar os efeitos da terapia comportamental dialética, comparada à terapia cognitivo-comportamental, na função executiva e redução dos sintomas no transtorno de ansiedade generalizada. Foi verificado que a terapia



comportamental dialética proporcionou uma melhora na função executiva dos pacientes com transtorno de ansiedade generalizada, sendo uma medida eficaz na melhora de transtornos mentais e com boa capacidade para reduzir a gravidade de tais transtornos mentais (AFSHARI et al., 2022).

#### 4.3 CITRATO DE TANDOSPIRONA

Sabe-se que o citrato de tandospirona é um agonista parcial do receptor 5-hidroxitriptamina tipo 1A (5-HT 1A), o qual se liga de forma seletiva ao receptor 5-HT 1A no cérebro. O seu efeito ansiolítico se dá pela inibição das atividades do sistema 5-HT 1A via estimulação seletiva do receptor 5-HT 1A, o qual está distribuído de forma ampla nesses locais. Existe uma teoria de que uma maior dose de tandospirona poderia reduzir, de forma eficaz, a ansiedade, inclusive um estudo clínico demonstrou bons resultados com doses mais altas da medicação em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (LI et al., 2022).

Diante disso, um estudo clínico randomizado buscou avaliar a segurança e a eficácia de diferentes doses de tandospirona no transtorno de ansiedade generalizada, sendo constatado que o uso das doses de 60 mg/dia ou 30 mg/dia de tandospirona demonstraram eficácia promissora em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. Além disso, uma maior dose da medicação pode ser ainda mais vantajosa no alívio tanto dos sintomas somáticos quanto dos sintomas depressivos, porém com uma maior proporção de efeitos adversos com o uso de doses mais altas (LI et al., 2022).

#### 4.4 DOXEPINA EM BAIXA DOSE

A doxepina é um medicamento antidepressivo tricíclico com uma ampla gama de mecanismos farmacológicos, dentre os quais cita-se a inibição da recaptação de serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE) no sistema nervoso central, o que promove sensibilidade sensorial de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada e exerce efeito ansiolítico. Sabe-se que doses maiores de doxepina podem causar efeitos colaterais como boca seca, ganho de peso e hepatotoxicidade, fazendo dessa medicação menos tolerável que outras da mesma classe. Porém, pesquisas demonstram que a terapêutica com doxepina de baixa dose apresenta ação anti-ansiedade e pode diminuir os efeitos colaterais durante o tratamento (ZHANG et al., 2022).

Nesse sentido, um estudo clínico randomizado buscou avaliar a eficácia e segurança clínica da doxepina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, avaliando possíveis efeitos colaterais. Constatou-se, a partir do estudo citado, que a doxepina em baixas doses possui boa eficácia terapêutica e tolerabilidade, com poucas reações adversas durante o

tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. No entanto, foi visto alguns efeitos colaterais metabólicos durante o uso da doxepina, incluindo alterações em glicose sérica, lipídios, peso corporal e índice de massa corporal, sendo semelhantes a outros antidepressivos. Assim, o uso em baixa dose de doxepina se faz um medicamento útil para o tratamento de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (ZHANG et al., 2022).

## 5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, é notória a constante busca por novas evidências que possibilitem a terapêutica efetiva do transtorno de ansiedade generalizada, uma vez que, dentre os transtornos de ansiedade, a TAG se torna um dos mais prevalentes, sendo estimada uma prevalência mundial em torno de 6%. Ficou constatado que a terapia de coloração pode trazer alívio nos sintomas de ansiedade e melhorias no humor positivo, reduzindo o humor negativo, o que eleva ainda mais os efeitos do tratamento dos pacientes com TAG, sendo fácil, segura e adequada para tais pacientes, facilitando a auto expressão não verbal e promovendo a auto realização dos pacientes. Além disso, a terapia comportamental dialética proporcionou uma melhora na função executiva dos pacientes com TAG, sendo uma medida eficaz na melhora de transtornos mentais e com boa capacidade para reduzir a gravidade de tais transtornos mentais.

Outro ponto constatado é acerca do uso da tandospirona, em que o uso das doses de 60 mg/dia ou 30 mg/dia de tandospirona demonstraram eficácia promissora em pacientes com TAG. Além disso, uma maior dose da medicação pode ser ainda mais vantajosa no alívio tanto dos sintomas somáticos quanto dos sintomas depressivos, porém com uma maior proporção de efeitos adversos com o uso de doses mais altas. Por fim, foi visto que a doxepina em baixas doses possui boa eficácia terapêutica e tolerabilidade, com poucas reações adversas durante o tratamento da TAG, fazendo-se um medicamento útil e racional para o manejo de tais pacientes.

## REFERÊNCIAS

AFSHARI, B. et al. Study of the effects of cognitive behavioral therapy versus dialectical behavior therapy on executive function and reduction of symptoms in generalized anxiety disorder. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 44, p. e20200156, 2022.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. Washington, DC: American psychiatric association, 2013.

ANSARA, E. D. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder. **Mental Health Clinician**, v. 10, n. 6, p. 326-334, 2020.

BANDELOW, B. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 9, n. 4, p. 248-312, 2008.

BANDELOW, B.; MICHAELIS, S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 327-335, 2022.

BEHAR, E. et al. Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): Conceptual review and treatment implications. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 23, n. 8, p. 1011-1023, 2009.

BUOLI, M. et al. New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 14, n. 2, p. 175-184, 2013.

EILERT, N. et al. The effectiveness of Internet-delivered treatment for generalized anxiety disorder: An updated systematic review and meta-analysis. **Depression and Anxiety**, v. 38, n. 2, p. 196-219, 2021.

LI, Q. et al. Relative Safety and Efficacy of Two Doses of Tansospirone Citrate for Generalized Anxiety Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Trial. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 1653-1664, 2022.

OLATUNJI, B. O.; CISLER, J. M.; TOLIN, D. F. Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. **Clinical Psychology Review**, v. 27, n. 5, p. 572-581, 2007.

PARIKH, T. K. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder: a systematic literature review and meta-analysis. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 2, p. 144-146, 2022.

REMES, O. et al. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. **Brain and Behavior**, v. 6, n. 7, p. e00497, 2016.

REVICKI, D. A. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. **Journal of Affective Disorders**, v. 140, n. 2, p. 103-112, 2012.

ROBERGE, P. et al. Generalized anxiety disorder in primary care: mental health services use and treatment adequacy. **BMC Family Practice**, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2015.

SAMUEL, B. et al. The effects of coloring therapy on patients with generalized anxiety disorder. **Animal Models and Experimental Medicine**, v. 5, n. 6, p. 502-512, 2022.

STRAWN, J. R. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 19, n. 10, p. 1057-1070, 2018.

ZHANG, M. et al. Clinical efficacy and safety of low-dose doxepin in Chinese patients with generalized anxiety disorder: A before–after study. **Medicine**, v. 101, n. 42, p. e31201, 2022.