

Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento

Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração Final: 24 de janeiro de 2008

Participantes: Versiani M

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Pesquisa bibliográfica ampla e exaustiva nas bases de referências MEDLINE e EMBASE, utilizando-se vários descritores para transtorno de ansiedade, *diagnosis, treatment, clinical trial, outcome, epidemiology, meta-analysis* e nomes dos psicofármacos. Artigos de revisão recentes e “*guidelines*” relevantes foram também consultados. A busca original foi atualizada em janeiro de 2008.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Fornecer orientações sobre o diagnóstico e o tratamento dos transtornos de ansiedade.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelo participante da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 11.

DIAGNÓSTICO

TRANSTORNO DE PÂNICO^{1,2}(D)

A manifestação central do transtorno de pânico é o ataque de pânico, um conjunto de manifestações de ansiedade com início súbito, rico em sintomas físicos e com duração limitada no tempo, em torno de dez minutos. Os sintomas típicos são: sensação de sufocação, de morte iminente, taquicardia, tonteiras, sudorese, tremores, sensação de perda do controle ou de “ficar louco”, alterações gastrointestinais.

Os primeiros ataques de pânico costumam vir sem qualquer aviso, de modo totalmente inesperado. Depois podem surgir a partir de um nível maior de ansiedade, a ansiedade antecipatória, ou serem precipitados pelo contato com algum tipo de situação.

O transtorno de pânico inicia com os ataques e costuma progredir para um quadro de agorafobia, no qual o paciente passa a evitar determinadas situações ou locais por causa do medo de sofrer um ataque. Situações e locais típicos da agorafobia são: túneis, engarrafamentos, avião, grandes espaços abertos, shopping centers, ficar sozinho, sair sozinho. Em todas essas situações existe um denominador comum – o problema que o paciente enfrenta, caso nelas tenha um ataque. Com a progressão do transtorno, o paciente fica cada vez mais dependente dos outros e com seu espectro de atividades cada vez mais limitado.

Outros transtornos mentais são comumente associados com o transtorno de pânico e precisam ser bem investigados para a elaboração de um plano de tratamento adequado, como depressão ou abuso de álcool ou drogas.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL)^{1,2}(D)

No transtorno de ansiedade social (fobia social), os sintomas de ansiedade ocorrem em situações nas quais a pessoa é observada pelos outros. Situações típicas compreendem: escrever, assinar, comer e fazer uma apresentação na presença dos outros.

Em contato com os outros, especialmente estranhos, o paciente sofre de sintomas como tremores, sudorese, enrubescimento, dificuldade de concentração (“branco na cabeça”), palpitações, tonteira e sensação de desmaio. Diferentemente dos ataques de pânico, os sintomas surgem durante as situações sociais temidas e duram até o contato com os outros terminar.

O transtorno de ansiedade social começa muito cedo na vida da pessoa, há manifestações desde a infância, mas se torna mais evidente no início da vida adulta na medida em que os contatos com os outros se tornam mais obrigatórios.

A evolução do transtorno de ansiedade social vai limitando cada vez mais a vida da pessoa e pode gerar complicações como o abuso e dependência de álcool ou depressão.

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO^{1,2}(D)

Obsessões são pensamentos, imagens e impulsos que ocorrem de modo repetitivo, intrusivo, usualmente associados com ansiedade, que a pessoa não consegue controlar, apesar de reconhecer seu caráter anormal. Compulsões são atos ou comportamentos, recorrentes e repetitivos, que o paciente é forçado a realizar, sob pena de entrar em um estado de acentuada ansiedade.

As compulsões costumam se elaborar em rituais com atos relacionados com limpeza, verificação e contagem. O paciente toma dez, trinta banhos por dia, de acordo com um esquema predeterminado. Lava as mãos toda vez que se encosta a certo tipo de objeto. Conta as cadeiras de um cinema para se sentar, exatamente em determinada posição. Certifica-se, inúmeras

vezes, de que não deixou uma porta aberta. As obsessões e as compulsões surgem, ou tornam-se evidentes, no início da vida adulta. Tendem a piorar com a evolução da doença e a ocupar uma parcela cada vez maior do tempo do indivíduo. O grau de incapacitação é sempre considerável e pode atingir extremos quando o paciente torna-se virtualmente paralisado pelos sintomas, incapaz até de levar um garfo até a boca.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA^{1,2}(D)

No transtorno de ansiedade generalizada, as manifestações de ansiedade oscilam ao longo do tempo, mas não ocorrem na forma de ataques, nem se relacionam com situações determinadas. Estão presentes na maioria dos dias e por longos períodos, de muitos meses ou anos. O sintoma principal é a expectativa apreensiva ou preocupação exagerada, mórbida. A pessoa está a maior parte do tempo preocupada em excesso. Além disso, sofre de sintomas como inquietude, cansaço, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular, insônia e sudorese. O início do transtorno de ansiedade generalizada é insidioso e precoce. Os pacientes informam que sempre foram “nervosos”, “tensos”. A evolução se dá no sentido da cronicidade.

TRATAMENTO

PRINCÍPIOS GERAIS

Os dois componentes principais do tratamento dos transtornos de ansiedade são o emprego de medicamentos em médio e longo prazo e/ou a psicoterapia cognitivo-comportamental³(A)⁴(B).

O diagnóstico deve ser abrangente para se elaborar um plano de tratamento com objetivos bem definidos. Os graus de incapacitação variam

muito de caso para caso, nos diferentes transtornos de ansiedade. Certos sintomas, mesmo os considerados principais, muitas vezes não resultam em melhora significativa. Nem sempre o bloqueio dos ataques de pânico resolve a agorafobia.

A evitação fóbica tanto no transtorno de pânico quanto no transtorno de ansiedade social costuma ser vencida somente de modo gradual, na medida em que o paciente passa a enfrentar situações que evitava. Nesse processo, o médico pode trabalhar com o paciente, estabelecendo, por exemplo, uma lista de situações a serem enfrentadas, hierarquizadas de acordo com o nível de dificuldade⁵(A).

Os pacientes precisam ser informados quanto aos efeitos dos medicamentos, especialmente os indesejáveis. Deve ser explicado que os medicamentos demoram semanas para induzir os efeitos terapêuticos, ao contrário dos indesejáveis, que surgem depois do primeiro comprimido⁵⁻⁷(A)⁸(C).

TRANSTORNO DE PÂNICO

Antidepressivos Tricíclicos

A imipramina é o medicamento com eficácia comprovada no maior número de casos, em ensaios duplo-cego, placebo-controlados, no tratamento do transtorno de pânico. A eficácia da clomipramina também foi demonstrada, em menor número de ensaios duplo-cego, placebo-controlados⁷(A).

A imipramina deve ser empregada em doses de 150 a 250 mg/dia, em dose única, à noite. A dose única diária é possível por causa da meia-vida plasmática longa. Com o medicamento tomado à noite são minimizados os efeitos indesejáveis associados com o pico plasmático, principalmente a sedação.

Existe dentre especialistas a noção de que a clomipramina seria superior à imipramina quanto à eficácia no tratamento do transtorno de pânico. Nos poucos estudos nos quais os dois tricíclicos foram comparados, em apenas um, com uma amostra pequena, foi encontrada superioridade da clomipramina⁹(B). Em alguns estudos não-controlados, a clomipramina foi eficaz em doses baixas (10–50 mg/dia), mas nos estudos controlados as doses eficazes foram em torno de 100 mg/dia. Nos estudos controlados com a imipramina, em subgrupos de pacientes, doses menores, em torno de 50 mg/dia, foram eficazes no controle da sintomatologia do pânico.

Em um único estudo controlado foi adequadamente estudada a questão da dose da imipramina eficaz no transtorno de pânico, comparando-se três níveis, 50, 100 e 200 mg/dia. Os níveis de 100 e 200 mg/dia foram comparavelmente eficazes e superiores ao placebo. O nível de 50 mg/dia foi tão eficaz quanto o placebo¹⁰(A).

Tanto em ensaios clínicos controlados quanto na experiência de especialistas é notada a particular sensibilidade dos pacientes que sofrem do transtorno de pânico aos efeitos indesejáveis dos tricíclicos, especialmente a exacerbação da ansiedade no início do tratamento. Por isso, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com doses muito pequenas (10–20 mg/dia) e que o aumento até os níveis terapêuticos habituais (100–150 mg/dia) seja feito de modo gradual, ao longo de 2 a 4 semanas.

Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs)

Dois Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs), a sertralina e a paroxetina, têm eficácia

bem demonstrada no tratamento do transtorno de pânico em estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados^{11,12}(A)¹³(B)¹⁴(C).

Nos estudos com diferentes níveis de doses fixas, os níveis de 50, 100 e 200 mg/dia de sertralina foram comparavelmente eficazes e todos superiores ao placebo¹⁵(A). No estudo de doses fixas com a paroxetina, com 10, 20 e 40 mg/dia, houve clara tendência de curva dose-resposta, tendo sido a dose de 40 mg/dia nitidamente superior às outras¹⁶(A).

Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSNs)

A venlafaxina tem eficácia demonstrada no tratamento do transtorno de pânico, em dois estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados^{17,18}(A).

Benzodiazepínicos de Alta Potência

O alprazolam, depois da imipramina, é o medicamento mais estudado no tratamento do transtorno de pânico, com eficácia comprovada em estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados^{19,20}(B).

Na maioria das pesquisas com o alprazolam, as doses eficazes para o controle da sintomatologia do pânico foram em torno de 6 mg/dia. Poucos estudos foram realizados com doses fixas.

Apesar da evidência obtida em estudos de doses fixas ser pequena, parece que o alprazolam pode ser eficaz em grande proporção de casos em doses de 3 a 6 mg/dia. O alprazolam, em decorrência da meia-vida plasmática curta, deve ser administrado em quatro doses por dia: manhã, almoço, jantar e ao deitar. Quando isso não é feito, o paciente pode sofrer de sintomas

de ansiedade nos períodos em que o nível plasmático diminui.

O clonazepam é outro benzodiazepínico de alta potência com eficácia bem demonstrada em estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados, no tratamento do transtorno de pânico. O espectro de doses do clonazepam que foi eficaz, nesses estudos, foi de 1,5 a 4,0 mg/dia. Nesses estudos controlados, o clonazepam foi administrado em duas doses por dia, por causa de sua meia-vida plasmática mais longa. Na prática clínica, contudo, é comum o emprego do clonazepam em três doses por dia, o que induziria um nível plasmático mais estável^{21,22}(A).

TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL)

Inibidor da Monoaminoxidase (IMAO)

A eficácia da fenelzina no tratamento do transtorno de ansiedade social foi bem demonstrada em estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados. Em dois desses estudos, esse medicamento foi comparado com a terapia cognitivo-comportamental e com o placebo, em combinação ou sozinho. Esses estudos indicaram que a fenelzina é altamente eficaz. A combinação do medicamento com a terapia cognitivo-comportamental foi mais eficaz do que os dois tratamentos isolados²³(A)^{4,24}(B). A fenelzina foi eficaz nos estudos controlados em doses entre 60 e 90 mg/dia.

A fenelzina não está disponível no Brasil. O IMAO disponível no Brasil é a tranilcipromina. Há um estudo aberto demonstrando a eficácia da tranilcipromina no tratamento do transtorno de ansiedade social em doses entre 40 e 60 mg/dia²⁵(C).

Inibidor da Monoaminoxidase Reversível (RIMA)

Foram realizados quatro ensaios randomizados duplo-cego, placebo-controlados, com a moclobemida, um IMAO reversível, no tratamento do transtorno de ansiedade social. Em dois desses ensaios, a moclobemida foi superior ao placebo quanto à eficácia e, em dois, não houve diferenças significativas entre os efeitos terapêuticos observados nos grupos tratados com o medicamento e nos grupos tratados com o placebo^{26,28(A)}^{24(B)}. As doses de moclobemida empregadas nesses estudos variaram entre 600 e 900 mg/dia.

Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs)

A eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno de ansiedade social foi demonstrada em dois estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados, em doses em torno de 40 mg/dia. Esses estudos foram multicêntricos e com amostras grandes^{29,30(A)}.

Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSNs)

A eficácia da venlafaxina foi demonstrada no tratamento do transtorno de ansiedade social em dois estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados^{31,32(A)}.

Benzodiazepínicos

Em dois estudos duplo-cego, placebo-controlados, cada um realizado em um único centro, foi demonstrada a eficácia do clonazepam e do bromazepam no tratamento do transtorno de ansiedade social, em doses em torno de 3 e de 30 mg/dia, respectivamente^{33,34(B)}.

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs)

A única classe de medicamentos com eficácia comprovada em pesquisas clínicas no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo é a dos Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs).

A clomipramina foi o primeiro medicamento a ter sua eficácia demonstrada no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo em estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados^{35(B)}. Isso explica, em parte, a melhor diferenciação entre os resultados terapêuticos da clomipramina e os do placebo obtidos nesses estudos, realizados no final da década de 80 do século passado. Nos estudos posteriores sobre o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, a resposta ao placebo aumentou muito e diminuiu a diferenciação com os medicamentos ativos.

Em vários estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados, foi demonstrada a eficácia no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo dos IRSs: clomipramina, sertralina, fluvoxamina e fluoxetina. As doses desses medicamentos que se mostraram eficazes foram relativamente altas, 226, 200, 249, e 60 mg/dia, respectivamente^{36(A)}^{37(B)}.

Em duas meta-análises foram avaliados os resultados obtidos até 1994 em estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados, no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo^{36(A)}^{37(B)}. Nessas duas meta-análises, a clomipramina foi associada com um efeito terapêutico em relação ao placebo maior do que os da sertralina, fluvoxamina ou fluoxetina. Nos estudos com comparações diretas

entre a clomipramina e os outros IRSs, contudo, não foram encontradas diferenças quanto à eficácia.

A paroxetina, outro IRS, foi comparavelmente eficaz à clomipramina no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado³⁸(A).

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

O transtorno de ansiedade generalizada passou a ser considerado um transtorno residual desde a publicação dos critérios diagnósticos da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV) e da Classificação Internacional de Doenças da O.M.S. (CID-10). Essa situação está mudando com a demonstração a partir de estudos epidemiológicos de que o transtorno existe sozinho, é frequente e muito incapacitante³⁹(A).

Por causa das dúvidas quanto à importância clínica do transtorno de ansiedade generalizada e do predomínio do emprego de outras categorias diagnósticas de ansiedade, poucos estudos controlados foram realizados sobre o tratamento dessa condição.

O primeiro estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, sobre o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada definido de acordo com o sistema DSM-IV, foi realizado com a venlafaxina XR. Três doses de venlafaxina XR, 75, 150 e 225 mg/dia foram superiores ao placebo quanto à eficácia em um período de tratamento de seis meses. Os três níveis de doses foram comparavelmente eficazes e todos superiores ao placebo⁴⁰(A).

Posteriormente, foi bem demonstrada a eficácia da sertralina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada em dois estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados^{41,42}(A).

Pacientes que seriam diagnosticados como sofrendo do transtorno de ansiedade generalizada dos sistemas DSM-IV ou CID-10 são tratados há três décadas, principalmente com os benzodiazepínicos. Em muitos ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados, foi demonstrada a eficácia dos vários benzodiazepínicos no tratamento de pacientes com o antigo diagnóstico de “neurose de ansiedade” que, certamente, incluía os casos atuais de Transtorno de ansiedade generalizada⁴³(D).

Tanto os resultados de estudos realizados com amostras heterogêneas de casos com transtornos de ansiedade quanto o emprego largamente disseminado dos benzodiazepínicos para o tratamento da ansiedade não são base para a orientação quanto ao melhor tratamento dos pacientes.

A ESCOLHA DO MEDICAMENTO

A escolha do medicamento deve recair sobre um composto com eficácia determinada em ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados^{6,7,30,44,45}(A)³⁷(B). Outro elemento é o perfil de efeitos indesejáveis.

Os Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs) são associados com vários efeitos indesejáveis (sonolência, insônia, ganho de peso, disfunção sexual, boca seca, constipação, piora dos sintomas no início do tratamento, efeitos

extrapiramidais, bruxismo, acatisia, movimentos involuntários, náusea, diarreia e sudorese). Os IRSs inibem enzimas do sistema P 450 do fígado e podem aumentar o nível plasmático de vários compostos, inclusive dos antidepressivos tricíclicos, induzindo interações medicamentosas perigosas⁴⁶(D).

Os antidepressivos tricíclicos são associados com acentuados efeitos anticolinérgicos (boca seca, constipação, efeitos anticolinérgicos centrais – dificuldade de concentração, perturbação da memória— tonteira, taquicardia, palpitações, constipação, visão turva, retenção urinária), instabilidade motora,

ganho de peso, disfunção sexual, efeitos cardiovasculares (hipotensão ortostática, prolongamento do intervalo QTc), efeitos extrapiramidais (acatisia, rigidez, tremores). Em superdoses, os tricíclicos induzem um quadro gravíssimo de intoxicação, frequentemente letal⁴⁶(D).

Os benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam) são associados com sedação, distúrbios cognitivos (dificuldade de concentração, amnésia), disfunção sexual, disfunção psicomotora, toxicidade comportamental (irritabilidade, agressividade, desinibição). O uso continuado de benzodiazepínicos induz dependência fisiológica e

Algoritmo

Transtornos	1ª linha	mg/dia	2ª linha	mg/dia	3ª linha	mg/dia
Pânico	IRSs: sertralina paroxetina IRSNs: venlafaxina	50 20 75-150	Tricíclicos: imipramina clomipramina	150-200 100-150	BZDs: clonazepam alprazolam	2 - 4 2 - 4
Ansiedade Social	IRS: paroxetina IRSNs: venlafaxina	40 - 60 75 -225	BZD: clonazepam	3— 6	RIMA Moclobemida	750 - 900
Obsessivo-Compulsivo	IRSs: sertralina paroxetina fluvoxamina fluoxetina clomipramina	200 60 300 60 300	Combinações IRS + antipsicótico			
Ansiedade Generalizada	IRSNs: venlafaxina IRSs: sertralina	75 - 150 50 -200	IRSs: paroxetina	20 - 40	BZD: prazos curtos	

quando da suspensão, especialmente se abrupta, pode ocorrer uma síndrome de abstinência com sintomas como tremores, ansiedade acentuada, sudorese, câimbras, hipersensibilidade sensorial, inquietude, insônia, cefaleia e até convulsões⁴⁶(D).

Apesar de induzirem vários efeitos indesejáveis, os Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs) são, no presente, considerados uma opção melhor quanto à tolerabilidade do que os tricíclicos ou os benzodiazepínicos^{6,36}(A)^{13,37}(B)^{46,47}(D).

Outro fator que pode pesar na escolha de um medicamento é o custo. Os tricíclicos, especialmente a imipramina, e os benzodiazepínicos são medicamentos mais antigos, acessíveis na forma de genéricos e de custo menor.

Em função dos níveis (qualidade e quantidade) de evidências científicas (resultados de ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados), descritos nessas Diretrizes, demonstrando a eficácia dos medicamentos para o tratamento dos transtornos de ansiedade e de problemas associados à tolerabilidade ou riscos, pode-se elaborar um algoritmo (Figura 1).

Nesse algoritmo, os medicamentos são ordenados como de 1ª, 2ª ou 3ª linha, como opções para o tratamento de um determinado transtorno de ansiedade.

Na avaliação de cada paciente, o médico deverá exercer o julgamento clínico e optar por um medicamento não necessariamente na ordem recomendada pelo algoritmo. Por exemplo, um paciente que sofre do transtorno de pânico e que é hipersensível à piora inicial induzida pelos IRSs pode ser inicialmente tratado com o clonazepam.

Considerações de ordem prática influenciam também na escolha das opções do algoritmo. A imipramina é mais acessível às pessoas de menor renda, na forma de genérico ou distribuída por instituições públicas.

Por quanto tempo deve ser mantido o tratamento?

Há estudos que demonstram que os efeitos terapêuticos dos medicamentos se mantêm durante períodos de seis meses a um ano no tratamento do transtorno de pânico⁶(A). Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado com pacientes com o transtorno de pânico, o índice de recidiva no grupo que passou para o placebo após seis meses de tratamento bem sucedido com a imipramina foi de 50% em um ano de seguimento⁴⁸(A).

Quanto ao transtorno de ansiedade social, há um estudo aberto demonstrando que o índice de recidiva é muito grande, de mais de 50%, após quatro anos de tratamento medicamentoso bem sucedido⁴⁹(B), e um estudo controlado mostrando recidiva de 40% no grupo com placebo em seis meses de continuação⁵⁰(A).

Estudos controlados mostram que os IRSs mantêm seus efeitos terapêuticos em pacientes com o transtorno obsessivo-compulsivo durante dois anos de tratamento⁵¹(A). Em estudos de seguimento naturalístico, a frequência de recidiva no transtorno obsessivo-compulsivo é muito alta, maior do que 50% após dois anos de seguimento⁸(C).

Os estudos de seguimento em longo prazo de todos os transtornos de ansiedade foram, predominantemente, naturalísticos, abertos e não-controlados.

Mostram que a evolução desses transtornos não é uniforme e com subgrupos diferentes de pacientes. Os pacientes podem ser divididos em três subgrupos quanto à evolução: crônica, episódica ou quadro agudo seguido de remissão⁴⁷(D).

A conclusão prática para o médico quanto ao tratamento de manutenção dos transtornos de ansiedade seria a de que períodos de cerca de seis meses de tratamento farmacológico estariam indicados para a maioria dos casos.

Em muitos casos, o tratamento farmacológico é mantido por períodos muito longos, de anos, por motivos como a resolução apenas parcial da sintomatologia ou pioras

nítidas quando a dose do medicamento começa a ser diminuída.

CONFLITO DE INTERESSE

Versiani M: o autor recebeu reembolso por comparecimento a simpósio e congressos da Associação Brasileira de Psiquiatria; honorários por apresentação, conferência ou palestra das indústrias Janssen, Pfizer, Servier e AstraZeneca; honorários por atividades de ensino da UFRJ - Instituto de Psiquiatria; financiamento para pesquisa - CNPq das indústrias Janssen, Pfizer, Servier e Organon; recurso para membro de equipe - CNPq das indústrias Pfizer e Servier e honorários para consultoria das indústrias Pfizer e Janssen.

REFERÊNCIAS

1. Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM-IV (1994). Porto Alegre:Artes Médicas;1995.
2. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Décima Revisão – CID-10 (1993). (Trad). Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português, Universidade de São Paulo. São Paulo:Edusp;1997.
3. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136:205-16.
4. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-41.
5. Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, Hope DA, Davies S, Holt CS, et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depress Anxiety* 1999; 10:89-98.
6. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P, Blaauw BM, van Dyck R. Follow-up on the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a quantitative review. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:414-9.
7. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic related disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
8. Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, et al. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:346-51.
9. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:251-61.
10. Mavissakalian MR, Perel JM. Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: dose-ranging and plasma level-response relationships. *Am J Psychiatry* 1995;152:673-82.
11. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:1010-6.
12. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry* 1998;155:1189-95.
13. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:145-52.

14. Lydiard RB, Steiner M, Burnham D, Gergel I. Efficacy studies of paroxetine in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:175-82.
15. Lønborg PD, Wolkow R, Smith WT, DuBoff E, England D, Ferguson J, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry* 1998;173:54-60.
16. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:36-42.
17. Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005;187:352-9.
18. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007;24:1-14.
19. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. *Br J Psychiatry* 1992;160:191-202.
20. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, Lesser IM, Noyes R Jr, Pecknold JC, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:413-22.
21. Moroz G, Rosenbaum JF. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999;60:604-12.
22. Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:390-400.
23. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J, Fyer A, et al. Phenzelazine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:290-300.
24. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenzelazine. *Br J Psychiatry* 1992;161:353-60.
25. Versiani M, Mundim FD, Nardi AE, Liebowitz MR. Tranlycypromine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:279-83.
26. The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. Moclobemide in social phobia. A double-

- blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247: 71-80.
27. Noyes R Jr, Moroz G, Davidson JR, Liebowitz MR, Davidson A, Siegel J, et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:247-54.
28. Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz MR. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 1998;172:70-7.
29. Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwächter I, Faure M. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry* 1999;175:120-6.
30. Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:708-13.
31. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:190-8.
32. Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G; SAD Study Group. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:238-47.
33. Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:423-8.
34. Versiani M, Nardi E, Figueira I, Mendlowicz M, Marques C. Double-blind, placebo-controlled study with bromazepam in social phobia. *J Bras Psiquiatr* 1997;59:167-71.
35. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:730-8.
36. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166:424-43.
37. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:53-60.
38. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 1996;169: 468-74.
39. Kessler RC, Gruber M, Hettema JM, Hwang I, Sampson N, Yonkers KA. Comorbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med* 2007;30:1-10.

40. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:3082-8.
41. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PL, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1642-9.
42. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:874-81.
43. Boulenger JP, Capdevielle D. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorders: rationale and limitations. *Encephale* 2007;33:84-94.
44. Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, et al. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:275-81.
45. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:968-74.
46. Hardaman JG, Limbird LE, editors. Goodman, Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York:McGraw-Hill; 1996.
47. Schatzberg AF. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 11):9-17.
48. Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:821-7.
49. Versiani M, Amrein R, Montgomery SA. Social phobia: long-term treatment outcome and prediction of response: a moclobemide study. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:239-54.
50. Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, Bowen RC, Chokka PR, Goldner E, et al. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:636-44.
51. Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, Greist J, Halaris A, Koran LM, et al. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:309-16.