

Diagnóstico e Tratamento dos Transtornos de Ansiedade

Associação Brasileira de Psiquiatria

Elaboração Final: 6 de março de 2001

Autoria: 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 EVIDÊNCIAS:

Pesquisa bibliográfica ampla e exaustiva nas bases de referências MEDLINE e EMBASE, utilizando-se descritores os mais variados como: os nomes dos transtornos, diagnosis, treatment, clinical trial, outcome, epidemiology, meta-analysis, os nomes dos psicofarmacos. Artigos de revisão recentes foram também consultados. Foram procurados “Guidelines” relevantes, tendo sido encontrado um sobre o Pânico, da Associação Americana de Psiquiatria.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.

B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

C: Relatos e séries de casos clínicos.

D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Fornecer orientações sobre o diagnóstico e tratamento dos Transtornos da Ansiedade.

DIAGNÓSTICO:

TRANSTORNO DE PÂNICO¹⁻³(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 uma 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)^{2,3}(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, 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, 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 torna-se 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^{2,3}(D)

Obsessões são pensamentos, imagens, 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, contagem. O paciente toma dez, trinta banhos por dia, de acordo com um esquema pré-determinado. 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^{2,3}(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, sudorese, etc.

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-comportamental^{1,4,5}(A).

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. Muitas vezes, a resolução de certos sintomas, mesmo os considerados principais, não resultam em melhora significativa. Nem sempre o bloqueio dos ataques de pânico resolve a agorafobia¹(D).

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 dificuldade^{1,6}(A).

Os pacientes precisam ser educados sobre os 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 comprimido^{1,6-9}(A).

TRANSTORNO DE PÂNICO

Antidepressivos Tricíclicos

A imipramina (150 – 250 mg/dia)^{8,10-12}(A), e a clomipramina (30 – 60 mg/dia)^{13,14}(A) têm eficácia comprovada no tratamento do Transtorno de Pânico.

Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSS)

A sertralina¹⁵⁻¹⁷(A) e a paroxetina^{14,18,19}(A), têm eficácia bem demonstrada no tratamento do Transtorno de Pânico.

Nos estudos com diferentes doses fixas, as doses de 50, 100 e 200 mg/dia de sertralina

foram comparavelmente eficazes e todas superiores ao placebo¹⁵(A). No estudo de eficácia de doses fixas com a paroxetina com 10, 20 e 40 mg/dia, a dose de 40 mg/dia foi superior às outras¹⁹(A).

Benzodiazepínicos de Alta Potência

O alprazolam (3 – 6 mg/dia)^{10,20}(A) e o clonazepam (1.5 – 4.0 mg/dia)^{21,22}(A) têm eficácia demonstrada no tratamento do Pânico.

TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL (FOBIA SOCIAL)

Inibidor da Monoaminoxidase Reversível (RIMA)

A moclobemida foi superior ao placebo em dois estudos^{23,24}(A). As doses de moclobemida empregadas nesses estudos variaram entre 600 e 900 mg/dia.

Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSS)

A sertralina (100 – 200 mg/dia)^{25,26}(A) e a paroxetina (40 – 60 mg/dia)^{18,27}(A) têm eficácia comprovada no tratamento do Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social).

Benzodiazepínicos

Em um único estudo foi demonstrada a eficácia do clonazepam (3 – 6 mg/dia)²⁸(A) no tratamento da Fobia Social.

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).

Em duas meta-análises foram avaliados os resultados obtidos até 1994 em estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados, no tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo. 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^{29,30}(A).

Nos estudos com comparações diretas entre a clomipramina e os outros IRSs, contudo, não foram encontradas diferenças quanto à eficácia^{5,31}(A).

A paroxetina, um outro IRS, foi comparavelmente eficaz à clomipramina no tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado³¹(A).

TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)

Pacientes com as manifestações do TAG são tratados há três décadas principalmente com os benzodiazepínicos. Somente um medicamento de 2ª geração tem eficácia comprovada no TAG, a venlafaxina^{32,33}(A). A imipramina, um tricíclico convencional, tem eficácia demonstrada no TAG³⁴(A).

A ESCOLHA DO MEDICAMENTO

A escolha do medicamento deve recair sobre um composto com eficácia determinada em ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados^{7,8,25,27,29,33}(A). 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, 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 perigosas³⁵(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 super doses os tricíclicos induzem um quadro gravíssimo de intoxicação, freqüentemente letal³⁵(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 quando da suspensão, especialmente se abrupta, pode ocorrer uma síndrome de abstinência com sintomas como tremores, ansiedade acentuada, sudorese, câimbras, hipersensibilidade sensorial, inquietude, insônia, cefaléia e, até, convulsões³⁵(D).

Apesar de induzirem vários efeitos indesejáveis, os Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSs) são, no presente, considerados

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

uma opção melhor quanto à tolerabilidade do que os tricíclicos ou os benzodiazepínicos^{7,14,29,30}(A)^{35,36}(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 nestas 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.

Nesse algoritmo, os medicamentos são ordenados como de 1ª ou 2ª 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.

ALGORITMO				
Transtornos	1ª linha	mg/dia	2ª linha	mg/dia
Pânico	IRSs sertralina paroxetina	50	BZDs Clonazepam Alprazolam Tricíclicos: Imipramina Clomipramina	2 - 4 2 - 4 150 - 200 100 - 150
		40		
Ansiedade Social	IRS paroxetina sertralina	40 - 60 100 - 200	BZD Clonazepam RIMA: Moclobemida	3 - 6 750 - 900
Obsessivo-Compulsivo	IRSs sertralina paroxetina fluvoxamina fluoxetina clomipramina	200 60 300 60 300	Combinações IRS + antipsicótico ³⁷ (A)	
Ansiedade Generalizada	venlafaxina XR	75 - 150	BZDs Bromazepam Clonazepam Cloxazolam IRSs Sertralina Paroxetina Tricíclicos; Imipramina	9 - 18 2 - 4 3 - 6 50 - 100 40 - 60 150 - 250

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 Pânico⁷(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 seguimento¹¹(A).

Quanto ao Transtorno de Ansiedade Social, há um estudo aberto mostrando que o índice de recidiva é muito grande, de mais de 50%, após quatro anos de tratamento medicamentoso bem sucedido³⁸(B), e um estudo controlado mostrando recidiva de 40% no grupo com placebo em seis meses de continuação²⁶(A).

Estudos controlados mostram que os IRSs mantêm seus efeitos terapêuticos em pacientes com o Transtorno Obsessivo-Compulsivo durante dois anos de tratamento³⁹(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 seguimento⁹(B).

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 remissão³⁶(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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*; 155 (May suppl). Disponível em URL: http://www.psych.org/clin_res/pg_panic.cfm.
2. Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM-IV (1994). Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
3. 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, Edusp, 1997.
4. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:1133-41.
5. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 136:205-16.
6. Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depress Anxiety* 1999; 10:89-98.
7. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P, et al. Follow-up on the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a quantitative review. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186:414-9.
8. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, et al. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic related disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 17:2529-36.
9. Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, et al. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:346-51.
10. 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.
11. Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:821-7.
12. Mavissakalian MR, Perel JM. Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: dose-ranging and plasma levels relationships. *Am J Psychiatry* 1995; 152:673-82.
13. Caillard V, Rouillon F, Viel JF, et al. Comparative effects of low and high doses of clomipramine and placebo in panic disorder: a double-blind controlled study. French University Antidepressant Group. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:51-8.

14. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, et al. 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.
15. Lønborg PD, Wolkow R, Smith WT, 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. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, et al. R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:1010-6.
17. 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.
18. Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, et al. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry* 1999; 175:120-6.
19. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, et al. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155:36-42.
20. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, 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. 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.
24. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, et al. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992; 161:353-60.
25. Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, et al. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158:275-81.
26. Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, 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.
27. Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, et al. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:708-13.

28. Davidson JR, Potts N, Richichi E, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:423-8.
29. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:53-60.
30. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, et al. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166:424-43.
31. 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.
32. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:3082-8.
33. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, et al. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:968-74.
34. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:884-95.
35. Hardaman JG, Limbird LE, editors. Goodman, Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
36. Schatzberg AF. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl. 11:9-17.
37. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:794-801.
38. 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.
39. Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, et al. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12:309-16.