

Resistência ao tratamento nos transtornos de ansiedade: fobia social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico

Treatment-resistant anxiety disorders: social phobia, generalized anxiety disorder and panic disorder

Gabriela Bezerra de Menezes,¹ Leonardo F Fontenelle,¹
Sara Mululo,¹ Márcio Versiani¹

Resumo

Objetivos: Os transtornos de ansiedade são condições psiquiátricas prevalentes que determinam importante prejuízo funcional, piora na qualidade de vida do indivíduo e um enorme custo social. Embora diversas medicações eficazes para os transtornos de ansiedade encontrem-se disponíveis, um número significativo de pacientes não responde adequadamente ao tratamento e muitos permanecem com sintomas residuais clinicamente significativos. O objetivo deste estudo é rever aspectos relacionados à resistência ao tratamento e estratégias farmacológicas no manejo dos transtornos de ansiedade resistentes ao tratamento. **Método:** Revisão narrativa. **Resultados:** São discutidos os diversos aspectos conceituais relacionados à resistência ao tratamento, os possíveis preditores de resistência e, finalmente, algumas estratégias a serem utilizadas no manejo dos transtornos de ansiedade (incluindo transtorno de ansiedade social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico) que não respondem às abordagens terapêuticas convencionais. **Conclusão:** A resistência ao tratamento ainda é um desafio para a prática clínica que começa em conceitos não operacionalizados de resposta e resistência e termina na escassez de estudos controlados sobre estratégias de tratamento nesse último cenário clínico.

Descritores: Psicofarmacologia; Transtorno do pânico; Transtorno de ansiedade generalizada; Resistência a drogas; Fobia social

Abstract

Objectives: Anxiety disorders are common psychiatric conditions that cause significant disability, poor quality of life and enormous social cost. Although treatments with demonstrable efficacy are available a great number of patients fail to respond or remains with clinically significant residual symptoms after treatment. The objective of this study is to review aspects related to treatment resistance and pharmacological strategies to deal with anxiety disorders resistant to treatment. **Method:** Narrative review. **Results:** We discuss conceptual aspects related to treatment resistance or refractoriness, predictors of poor treatment outcome, and finally, some strategies to deal with anxiety disorders (including social anxiety disorder, generalized anxiety disorder and panic disorder) that do not respond to standard therapeutic interventions. **Conclusion:** Treatment resistance in anxiety disorders remains a challenge to clinical practice going from non standardized concepts of response and resistance to a paucity of controlled studies concerning therapeutic strategies.

Descriptors: Psychopharmacology; Panic disorder; Generalized anxiety disorder; Drug resistance; Social phobia

¹ Programa de Ansiedade e Depressão, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Financiamento: Inexistente
Conflito de interesses: Inexistente

Correspondência

Gabriela Bezerra de Menezes
Rua Projetada 32-1 - São Francisco
24360-490 Niterói, RJ, Brasil
E-mail: menezesg@globocom

Introdução

Os diferentes transtornos de ansiedade caracterizam-se pela presença de sintomas de ansiedade crônicos clinicamente significativos¹ e constituem o grupo mais prevalente dentre os transtornos psiquiátricos.² No início da década de 90, o *National Comorbidity Survey*³ apontava uma prevalência de transtornos de ansiedade durante a vida de 24,9%, sendo o transtorno de ansiedade social (TAS) o mais freqüente, com uma prevalência durante a vida de 13,3%. Nesse mesmo estudo, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e o transtorno do pânico (TP) apresentavam prevalência durante a vida de 5,1% e 3,5%, respectivamente.³

Os transtornos de ansiedade são responsáveis por importante custo social, tanto em função do sofrimento individual quanto em virtude dos custos sociais indiretos.⁴ Existe um grande impacto no sistema de saúde, não só pelo gasto com o tratamento, mas também pela busca mais freqüente por atendimento médico em decorrência de sintomas físicos resultantes dos sintomas ansiosos.⁵

Os pacientes portadores de transtornos de ansiedade apresentam redução significativa da qualidade de vida, com menor produtividade, maior morbidade e mortalidade, e maiores taxas de comorbidade.⁶ Parte desses enormes custos sociais diretos e indiretos pode ser agravada por tratar-se de um grupo de transtornos tipicamente subdiagnosticado, subavaliado e, com freqüência, inadequadamente tratado.⁴ Apesar da disponibilidade de uma série de estratégias terapêuticas direcionadas para os transtornos de ansiedade, o manejo dos pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento é ainda um desafio na prática clínica. Alguns autores compararam a queda de produtividade e qualidade de vida de pacientes com transtornos de ansiedade graves ou resistentes àquelas de pacientes com esquizofrenia.⁵ Estudos estruturados a respeito da resistência nos transtornos de ansiedade, no entanto, ainda são raros e pouco conclusivos.

No presente artigo, pretendemos rever 1) os diversos aspectos conceituais relacionados à resistência ao tratamento; 2) os possíveis preditores de resistência; e 3) as estratégias farmacológicas no manejo do TAS, do TAG e do TP resistentes ao tratamento.

Resistência ao tratamento

Diversos ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, placebo controlados⁷ e estudos de meta-análises comprovam a eficácia de antidepressivos no TAS,⁸ no TP⁹ e no TAG.¹⁰ Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) são considerados os tratamentos de primeira escolha para os três transtornos em algoritmos e *guidelines* clínicos. Inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, benzodiazepínicos de alta potência e alguns agentes anticonvulsivantes também têm demonstrado eficácia.⁷ Nos ensaios clínicos, são descritas taxas de resposta de 40 a 70% e taxas de remissão de 20 a 47%.¹¹ A resistência ao tratamento farmacológico (i.e. resposta ausente ou insuficiente) atinge aproximadamente um em cada três pacientes com transtornos de ansiedade.

Embora os transtornos de ansiedade resistentes ao tratamento sejam foco de um número crescente de estudos, muitas questões permanecem indefinidas, a começar pelo próprio conceito de resistência terapêutica. Se no campo dos transtornos depressivos ainda há debates no que concerne às definições ideais de resposta, remissão e resistência ao tratamento¹² (ver artigo de Vieira-Machado e Soares nesse número), nos transtornos de ansiedade essa é uma questão ainda mais

complexa. Isto porque redução ou ausência de ansiedade não significam necessariamente resposta ou remissão dos sintomas, como observamos em pacientes que evitam, de forma efetiva, os estímulos fóbicos. Tampouco a presença de ansiedade é sinônimo de resistência ou refratariedade, podendo refletir tratamento inadequado ou uma resposta normal a um fator estressor ambiental.⁵

Em diversos trabalhos, os critérios que caracterizam a resistência ao tratamento do sujeito com TAS, TP ou TAG não são mencionados¹³ ou são muito imprecisos, incluindo ausência de resposta a um ensaio "adequado",¹⁴ à "mais de um ensaio",¹³ a "vários ensaios",¹⁵ a "agentes de primeira linha",¹⁶ ou a "agentes ansiolíticos estabelecidos".¹⁷ De maneira semelhante, o conceito de ensaio adequado ou não é descrito² ou é muito heterogêneo, incluindo a administração de uma medicação de primeira escolha por quatro,¹⁸ seis,¹⁹ oito^{13,16,17} ou até mesmo 12 semanas.¹⁴ A variedade e a ausência de operacionalização dos critérios de resistência são apenas mais um fator limitante na compreensão dos achados, já escassos, sobre o tratamento dos transtornos de ansiedade resistentes.

O bom senso diz que a avaliação tanto da resposta quanto da remissão deve ser multidimensional, incluindo sintomas de ansiedade, parâmetros funcionais e comorbidades.^{5,11,20} Pollack et al. propõem que o conceito de resposta ao tratamento nos transtornos de ansiedade deve incluir remissão ou importante melhora dos sintomas ansiosos centrais, do prejuízo funcional e dos sintomas depressivos comórbidos.¹¹ Isso envolveria redução de diferentes magnitudes em escalas específicas para a avaliação desses parâmetros, como a *Hamilton Rating Scale for Anxiety*, para os sintomas de ansiedade; a *Panic Disorder Severity Scale*, para os sintomas do TP; a *Liebowitz Social Anxiety Scale*, para os sintomas da FS; a *Sheehan Disability Scale*, para avaliação funcional; e a *Hamilton Rating Scale for Depression*, para os sintomas depressivos associados.¹¹ Ver Tabela 1.

Preditores de resistência

Em estudos nos quais são analisados preditores de resistência ao tratamento, algumas variáveis clínicas têm sido sistematicamente identificadas, como maior gravidade da doença, presença de comorbidades do eixo I e de transtornos de personalidade, e fatores como diagnóstico incorreto, uso inadequado de antidepressivos e não utilização de técnicas de terapia cognitivo-comportamental.²¹⁻²³

Em revisões recentes, Bystritsky e Pollack listaram alguns desses fatores e os dividiram como aspectos relacionados à doença, ao paciente, ao tratamento ou a fatores "externos" aos três primeiros.^{5,11} Diversas variáveis listadas por Bystritsky e Pollack apresentam uma certa superposição conceitual, e outras tantas são, até o momento, apenas impressões clínicas que necessitam de confirmação em estudos futuros.^{5,11}

Tabela 1 - Critérios propostos para remissão nos transtornos de ansiedade

Escalas de avaliação	Pontos de corte
Hamilton Rating Scale for Anxiety	≤ 7
Sheehan Disability Scales	≤ 1
Hamilton Rating Scale for Depression	≤ 7
Panic Disorder Severity Scale*	< 7
Liebowitz Social Anxiety Scale**	≤ 30

* para avaliação do transtorno do pânico

** para avaliação do transtorno de ansiedade social

Alguns preditores de resistência ao tratamento somente podem ser corrigidos com iniciativas mais amplas e em longo prazo, como o treinamento de profissionais acerca do diagnóstico e tratamento de transtornos de ansiedade, a minimização de estressores externos e a manutenção de um sistema de saúde funcional, que possa prover aos pacientes tratamento médico e psicológico regular. No que concerne ao psiquiatra, a realização de diagnósticos mais precisos, tanto dos transtornos de ansiedade quanto de possíveis transtornos comórbidos, para que o tratamento possa ser conduzido de forma correta e eficaz, é fundamental para a obtenção de melhores taxas de resposta. Esforços no sentido de avaliar o tratamento implementado e otimizar a adesão do paciente ao tratamento devem ser realizados antes de considerar o paciente refratário. Além disso, estratégias de enfrentamento e exposição devem ser estimuladas e auxílio psicoterápico deve ser oferecido, principalmente no caso da identificação de fatores estressores proeminentes,¹¹ visando minimizar o risco de resistência.

Manejo dos transtornos de ansiedade resistentes

Uma questão clínica que se impõe é qual seria a melhor intervenção farmacológica no caso de resistência ao tratamento dos transtornos de ansiedade, uma vez que o número de estudos controlados a respeito ainda é muito escasso.⁴ Até o momento, nenhuma droga tem a aprovação do *Food and Drugs Administration* para o tratamento da ansiedade resistente, e a maioria das estratégias farmacológicas utilizadas baseia-se em número restrito de estudos, muitas vezes pequenos e abertos.¹¹

Embora algumas revisões sugiram que o aumento da dose é uma estratégia eficaz no manejo da resistência,⁵ não há estudos controlados que respaldem essa conduta no TAG, no TP ou no TAS resistentes ao tratamento. Ao contrário, estudos controlados avaliando diferentes doses fixas de medicações sabidamente eficazes não comprovam uma relação entre a dose e a resposta no tratamento desses três transtornos.

No TAG, por exemplo, estudos envolvendo o escitalopram²⁴ e a venlafaxina²⁵ estabelecem que doses maiores dessas medicações, i.e. acima de 10 mg e 75 mg, respectivamente, não resultam em melhor resposta ao tratamento. No TAS, estudos nos quais são comparadas doses fixas da venlafaxina²⁶ e de paroxetina²⁷ também não foram capazes de estabelecer uma relação significativa entre a dose e a resposta. Nos estudos envolvendo o TP, o cenário não é diferente. Estudos que avaliam a eficácia de doses distintas de sertralina concluem que doses superiores a 50 mg ao dia não significam aumento de eficácia.^{28,29}

Para o manejo do transtorno de ansiedade resistente, há diversas opções disponíveis, embora nem sempre adequadamente testadas. Estas abordagens dependem do cenário clínico em questão, por exemplo, se há ausência ou apenas insuficiência de resposta ao tratamento. A potencialização, ou seja, o acréscimo de uma segunda droga de mecanismo de ação distinto estaria indicada em pacientes com resposta parcial aos ISRS/inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRN).⁷ Em pacientes com ausência de resposta aos ISRS/ISRN, a estratégia mais apropriada seria sua troca por uma medicação com outro mecanismo de ação.

Potencialização: A estratégia de potencialização é amplamente respaldada pela literatura que sugere o envolvimento de múltiplos sistemas de neurotransmissão nos transtornos de ansiedade,⁷ incluindo dopamina, noradrenalina e GABA.^{30,31} A associação de ISRS com antipsicóticos atípicos como a risperidona,¹⁸ o aripiprazole³² e a olanzapina¹⁹ no tratamento dos transtornos de ansiedade resistentes tem sido alvo de recente atenção^{33,34} e se

mostrado efetiva em estudos controlados.^{18,35} O uso de benzodiazepínicos como o clonazepam,³⁶ embora controverso e não respaldado por ensaios clínicos controlados em todos transtornos de ansiedade aqui revisados, tem sido apontado como uma possível abordagem nos pacientes resistentes, uma vez considerados os possíveis riscos e efeitos adversos, como a sedação e potencial para desenvolvimento de dependência.⁵

Troca: A eficácia de diferentes ISRS (e.g. citalopram e escitalopram) em pacientes que não responderam às drogas da mesma classe foi demonstrada em alguns estudos abertos.^{37,38} A monoterapia com antipsicóticos atípicos (e.g. olanzapina) ou agentes gabaérgicos (como a tiagabina e a pregabalina), por exemplo, foi utilizada com sucesso em alguns relatos de caso.^{39,40} Com uma maior segurança em relação ao risco de causar dependência e com uma menor ação ansiolítica, essas últimas substâncias carecem de estudos complementares que validem sua utilização de forma mais ampla.⁵ Os inibidores da enzima monoamina oxidase (IMAO), que têm sua eficácia consagrada em diversos transtornos de ansiedade, muitas vezes são descritos em livros-textos e em revisões como uma alternativa eficaz frente à ausência de resposta às drogas de primeira linha. Relatos de caso nos quais a fenelzina é utilizada em pacientes com TP⁴¹ e TAS⁴² resistentes ao tratamento demonstraram a eficácia dessas substâncias de forma preliminar. No entanto, não há estudos controlados avaliando a eficácia dos IMAO nos transtornos de ansiedade resistentes, sendo necessários novos ensaios clínicos para que essas drogas possam ser descritas como alternativa na ausência de resposta.

Em função das estratégias aqui revisadas e da alta ocorrência de comorbidade, a utilização da polifarmácia se constitui uma realidade freqüente e inevitável, apesar dos riscos de aumento de efeitos adversos.⁷ Embora não haja evidências científicas que validem sua utilização, diversos autores defendem que esta prática representa uma solução efetiva para um problema clínico complexo.⁵

1. Transtorno de ansiedade social

Ensaio clínicos randomizados, duplo-cego e placebo-controlados têm demonstrado com clareza a eficácia de diversas classes de medicação no tratamento de pacientes com TAS “virgens” de tratamento.^{43,44} No entanto, informações baseadas em estudos controlados ainda são necessárias para definir a melhor abordagem para os pacientes que não respondem às terapias de primeira linha.²³

A potencialização com antipsicóticos atípicos foi investigada em dois estudos abertos, o primeiro avaliando retrospectivamente a associação do aripiprazol a ISRS por 12 semanas³² e o segundo associando risperidona a ISRS ou benzodiazepínicos por oito semanas.¹⁷ Nos dois casos, as estratégias de potencialização se mostraram eficazes, sugerindo a necessidade de estudos controlados que confirmem estas observações. Em estudo aberto conduzido por Van Ameringen et al.,⁴⁵ a potencialização de ISRS com a bupirona em pacientes fóbico-sociais com resposta inadequada ao tratamento também foi eficaz na melhoria dos sintomas.

Estudos abertos e relatos de caso com drogas em monoterapia também têm demonstrado eficácia preliminar no TAS resistente ao tratamento. Observaram-se resultados positivos quando do uso do escitalopram⁷ e do citalopram⁴⁶

em ensaios abertos avaliando a eficácia em pacientes que não responderam a outros ISRS. Em estudos abertos descrevendo o uso de agentes antidepressivos diferentes dos ISRS em pacientes fórbico-sociais resistentes ao tratamento (como a fenelzina⁴² e a venlafaxina⁴⁷), também foi observada resposta terapêutica favorável. Estudos positivos iniciais com antipsicóticos atípicos (e.g. olanzapina⁴⁸) e anticonvulsivantes (e.g. topiramato⁴⁹ e ácido valpróico⁵⁰) como monoterapia no TAS não resistente abrem novas perspectivas de tratamento de pacientes resistentes ao tratamento.

Estratégias de potencialização têm sido sugeridas de forma preliminar.^{17,45} No único ensaio clínico randomizado, placebo-controlado envolvendo TAS resistente ao tratamento, Stein et al. avaliaram a associação do pindolol à paroxetina em 14 pacientes fórbico-sociais resistentes à paroxetina administrada por um período de 12 semanas. Esta associação não demonstrou eficácia superior ao placebo.⁵¹

2. Transtorno de ansiedade generalizada

Mais da metade dos pacientes com TAG apresenta sintomatologia crônica e persistente. No entanto, o manejo ideal do TAG resistente ao tratamento ainda não está bem estabelecido e há poucos estudos avaliando possíveis estratégias para lidar com a resistência ao tratamento no TAG.

Há um estudo aberto sugerindo a eficácia da ziprasidona usada como monoterapia (dose média de 40 mg ao dia) por sete semanas em pacientes resistentes.³⁷ O aripiprazol^{32,52} e a risperidona¹⁷ em associação a outros tratamentos foram avaliados de forma preliminar em estudos abertos, demonstrando-se eficazes no TAG resistente. Relatos de caso sugerem de forma preliminar a eficácia de agentes gabaérgicos, incluindo a gabapentina¹⁵ e a tiagabina.⁴⁰

A eficácia das estratégias de potencialização com antipsicóticos atípicos também foi comprovada em dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados em pacientes com TAG resistente ao tratamento.⁷ No primeiro estudo, pacientes que permaneciam sintomáticos após o uso da fluoxetina eram randomizados para que a esse tratamento fosse associada a olanzapina (dose média de 8,7 mg) ou o placebo. A potencialização com olanzapina resultou em sintomas de ansiedade generalizada significativamente menos graves.⁵³ Esse achado foi replicado por Brawman-Mintzer et al. em estudo de cinco semanas com a risperidona. Nesse ensaio clínico, pacientes que não haviam respondido ao tratamento convencional para o TAG e tinham a risperidona (dose entre 0,5 e 1,5 mg) associada ao seu tratamento inicial apresentavam melhora significativa dos sintomas.⁵⁴

3. Transtorno do pânico

Apesar de diversas medicações terem se demonstrado eficazes no tratamento do TP em ensaios clínicos controlados, um percentual significativo de pacientes permanece sintomático após período adequado de tratamento.

De maneira semelhante ao TAS e ao TAG, o manejo da resistência no TP ainda é pouco estudado e não há consenso em relação ao que fazer diante da ausência de resposta.

A combinação de medicamentos tem sido sugerida em estudos anedotais. A associação de imipramina e moclobemida,⁵⁵ de tricíclicos e imipramina,⁵⁶ de benzodiazepínicos e valproato de sódio⁵⁷ ou d-fenfluramina⁵⁸ e de carbonato de lítio e clomipramina⁵⁹ foram descritos em relatos de caso como resultados preliminares positivos. Casos de resposta positiva com a potencialização com fenelzina, tiagabina e gabapentina também foram relatados por Buch, Schwartz e Pollack, respectivamente.^{15,40,42}

Algumas substâncias foram descritas como eficazes em monoterapia no TP resistente ao tratamento. Relatos de caso sugerem a eficácia da trimipramina,⁶⁰ da tiagabina⁶¹ e do clonazepam.³⁶ Em estudo aberto com a reboxetina (8 mg ao dia) por seis semanas, houve melhora significativa dos sintomas nos pacientes anteriormente resistentes ao tratamento.⁶² Em estudo conduzido por Baetz et al. com pacientes com TP e instabilidade do humor, o divalproato se mostrou eficaz no tratamento dos sintomas do TP.⁶³

A exemplo dos demais transtornos de ansiedade resistentes, o uso de antipsicóticos atípicos tem sido alvo crescente de atenção, com estudos abertos demonstrando a eficácia do aripiprazol³² e da risperidona¹⁷ associados a ISRS ou benzodiazepínicos, e relatos de caso nos quais a associação da olanzapina à paroxetina^{37,64} ou ao tratamento anteriormente utilizado⁶⁵ mostra-se eficaz. Em um estudo aberto, Sepede et al. obtiveram resultados favoráveis ao tratar, com 5 mg de olanzapina por 12 semanas, 31 pacientes que não haviam respondido a tratamento anterior com ISRS.¹⁹ A olanzapina também se mostrou eficaz em monoterapia em um estudo aberto conduzido por Hollifield³⁹ com 10 pacientes que fizeram uso de dose média de 12,3 mg por oito semanas.

O único ensaio clínico duplo-cego, randomizado e placebo-controlado envolvendo estratégias de potencialização no TP resistente ao tratamento avaliou a associação do beta bloqueador pindolol a ISRS. O pindolol (7,5 mg por dia) associado à fluoxetina (20 mg por dia) por um período de quatro semanas foi efetivo na redução da gravidade dos sintomas do TP em comparação ao placebo.¹³

Tabela 2 – Fatores associados a pouca resposta ao tratamento nos transtornos de ansiedade

Fatores associados a pouca resposta segundo Bystritsky	Fatores associados a pouca resposta segundo Pollack
Relacionados à patologia Desconhecimento da fisiopatologia; participação de múltiplos neurotransmissores; sistema diagnóstico impreciso; limitação dos tratamentos biológicos	Relacionados ao paciente Comorbidade; pouca adesão ao tratamento
Relacionados ao paciente Gravidade; comorbidades clínicas e psiquiátricas; não adesão ao tratamento; fatores culturais	Relacionados ao tratamento Diagnóstico incompleto; intervenção inadequada; dose e duração de medicação insuficiente
Relacionados ao profissional Falta de conhecimento no atendimento primário; falta de treinamento em terapia cognitivo-comportamental; limitação na relação médico-paciente pelo custo do tratamento	Relacionados à logística Escassez de treinamento dos profissionais; sistemas de saúde inadequados
Relacionados ao ambiente Estressores graves ou persistentes; estressores na infância; ciclos vitais	

Conclusão

Os transtornos de ansiedade, além de prevalentes, estão associados a importantes prejuízos funcionais. Apesar de avanços recentes no manejo e na compreensão desses transtornos, o tratamento da ansiedade ainda constitui um desafio para a prática clínica. Diversas intervenções têm se mostrado eficazes na redução dos sintomas ansiosos; no entanto, muitos pacientes continuam a apresentar sintomas e limitações.

A resistência ao tratamento tem especial relevância nos transtornos de ansiedade. Isto porque essas condições clínicas estão associadas a maiores taxas de mortalidade e morbidade, pior qualidade de vida e grande custo social em um grande contingente de indivíduos. Há diversos fatores envolvidos na ausência de resposta ao tratamento e a compreensão adequada desse fenômeno é fundamental para o auxílio aos pacientes. Embora a relevância do tema seja indiscutível, há poucos estudos que investigam de forma sistematizada a resposta inadequada ao tratamento nos transtornos de ansiedade. O desenvolvimento de novas e efetivas estratégias para lidar com esta problemática é fundamental. Novas abordagens terapêuticas e estratégias claras, baseadas em evidências, podem significar maiores taxas de resposta e menores prejuízos associados a esses transtornos.

Referências

- Ballenger JC. Anxiety and depression: optimizing treatments. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000;2(3):71-9.
- Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, Wang P, Wells KB, Zaslavsky AM. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2515-23.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
- Stein DJ, Seedat S. Unresolved questions about treatment-resistant anxiety disorders. *CNS Spectr*. 2004;9(10):715.
- Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2006;11(9):805-14.
- Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology, patterns of comorbidity, and associated disabilities of social phobia. *Psychiatr Clin N Am*. 2001;24(4):617-41.
- Ipser JC, Carey P, Dhansay Y, Fakier N, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005473.
- Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):141-50.
- Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord*. 2005;88(1):27-45.
- Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, Blanco-Jerez C, Marshal RD, Sanchez-Lacay A, Liebowitz MR. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2003;18(1):29-40.
- Pollack MH, Otto MW, Roy-Byrne PP, Coplan JD, Rothbaum BO, Simon MN, Gorman JM. Novel treatment approaches for refractory anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2007; [Epub ahead of print].
- Keller MB. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl 8):5-12.
- Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, Dolberg OT, Zohar J, Grunhaus L. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(5):556-9.
- Pallanti S, Quercioli L. Resistant social anxiety disorder response to Escitalopram. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:35.
- Pollack MH, Matthews J, Scott EL. Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1998;155(7):992-3.
- Snyderman SH, Rynn MA, Rickels K. Open-label pilot study of ziprasidone for refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):497-9.
- Simon NM, Hoge EA, Fischmann D, Worthington JJ, Christian KM, Kinrys G, Pollack MH. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):381-5.
- Brawman-Mintzer O, Knapp R, Nietert P. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1321-5.
- Sepede G, De Berardis D, Gambi F, Campanella D, La Rovere R, D'Amico M, Cicconetti A, Penna L, Peca S, Carano A, Mancini E, Salerno RM, Ferro FM. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(1):45-9.
- Bandelow B, Baldwin D, Dolberg O, Andersen HF, Stein DJ. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry*. 2006;67(9):1428-34.
- Pollack MH, Meoni P, Otto MW, Simon N, Hackett D. Predictors of outcome following venlafaxine extended-release treatment of DSM-IV generalized anxiety disorder: a pooled analysis of short- and long term studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):250-9.
- Katerndahl DA. Predictors and outcomes in people told that they have panic attacks. *Depress Anxiety*. 2003;17(2):98-100.
- Van Ameringen M, Mancini K, Pipe B, Bennet M. Optimizing treatment in social phobia: a review of treatment resistance. *CNS Spectr*. 2004;9(10):753-62.
- Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Lyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749-56.
- Baldwin DS, Huusom AK, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry*. 2006;189:264-72.
- Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;177(3):280-8.
- Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(1):66-74.
- Londborg PD, Wolkow R, Smith WT, DuBoff E, England D, Ferguson J, Rosenthal M, Weise C. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry*. 1998;173:54-60.
- Sheikh JI, Londborg P, Clary CM, Fayyad R. The efficacy of sertraline in panic disorder: combined results from two fixed-dose studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15(6):335-42.
- Robinson HM, Hood SD, Bell CJ, Nutt DJ. Dopamine and social anxiety disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(4):263-4.
- Johnson MR, Marazziti D, Brawman-Mintzer O, Emmanuel NP, Ware MR, Morton WA, Rossi A, Cassano GB, Lydiard RB. Abnormal peripheral benzodiazepine receptor density associated with generalized social phobia. *Biol Psychiatry*. 1998;43(4):306-9.
- Worthington JJ 3rd, Kinrys G, Wygant LE, Pollack MH. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(1):9-11.
- Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl 8):30-40.
- Nemeroff CB. Use of atypical antipsychotic in refractory depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl 8):13-21.
- Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, Worthington J, Hoge EA, Mick E, Kinrys G, Oppenheimer J. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):211-5.

36. Tesar GE, Rosenbaum JF. Successful use of clonazepam in patients with treatment-resistant panic disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1986;174(8):477-82.
37. Khaldi S, Kornreich C, Dan B, Pelc I. Usefulness of olanzapine in refractory panic attacks. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(1):100-1.
38. Pallanti S, Quercioli L. Resistant social anxiety disorder response to Escitalopram. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006;2:35.
39. Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, Uhlenhuth EH. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety.* 2005;21(1):33-40.
40. Schwartz TL. The use of tiagabine augmentation for treatment-resistant anxiety disorders: a case series. *Psychopharmacol Bull.* 2002;36(2):53-7.
41. Buch S, Wagner M. Successful use of phenelzine in treatment-resistant panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(2):335-6.
42. Aarre TF. Phenelzine efficacy in refractory social anxiety disorder: a case series. *Nord J Psychiatry.* 2003;57(4):313-5.
43. Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (Review). *The Cochrane Library.* 2005, Issue 3.
44. Versiani M. A review of 19 double-blind placebo-controlled studies in social anxiety disorder (social phobia). *World J Biol Psychiatry.* 2000;1(1):27-33.
45. Van Ameringen M, Mancini C, Wilson C. Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. *J Affect Disord.* 1996;39(2):115-21.
46. Simon NM, Korbly NB, Worthington JJ, Kinrys G, Pollack MH. Citalopram for social anxiety disorder: an open-label pilot study in refractory and nonrefractory patients. *CNS Spectr.* 2002;7(9):655-7.
47. Altamura AC, Pioli R, Vitto M, Mannu P. Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999;14(4):239-45.
48. Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, Davidson JR. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol.* 2002;16(4):365-8.
49. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Oakman J, Bennett M. An open-label trial of topiramate in the treatment of generalized social phobia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(12):1674-8.
50. Kinrys G, Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Nardi AE, Versiani M. Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18(3):169-72.
51. Stein MB, Sareen J, Hami S, Chao J. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry.* 2001;158(10):1725-7.
52. Menza MA, Dobkin RD, Marin H. An open-label trial of aripiprazole augmentation for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(2):207-10.
53. Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, Worthington JJ, Hoge EA, Mick E, Kinrys G, Oppenheimer J. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry.* 2006;59(3):211-5.
54. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietzer PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(10):1321-5.
55. Boerner RJ. Treatment refractory panic disorder -success of a combined treatment with imipramine, moclobemide and behavior therapy. *Psychiatr Prax.* 1995;22(1):30-2.
56. Tiffon L, Coplan JD, Papp LA, Gorman JM. Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(2):66-9.
57. Ontiveros A, Fontaine R. Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 1992;17(2):78-80.
58. Hetem LA. Addition of d-fenfluramine to benzodiazepines produces a marked improvement in refractory panic disorder—a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(1):77-8.
59. Courmoyer J. Rapid response of a disorder to the addition of lithium carbonate: panic resistant to tricyclic antidepressants. *Can J Psychiatry.* 1986;31(4):335-8.
60. Cerra D. Trimipramine for refractory panic attacks. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):548.
61. Zwanzger P, Baghai TC, Schule C, Minov C, Padberg F, Moller HJ, Rupprecht R. Tiagabine improves panic and agoraphobia in panic disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(8):656-7.
62. Dannon PN, Iancu I, Grunhaus L. The efficacy of reboxetine in the treatment-refractory patients with panic disorder: an open label study. *Hum Psychopharmacol.* 2002;17(7):329-33.
63. Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry.* 1998;43(1):73-7.
64. Chao IL. Olanzapine augmentation in panic disorder: a case report. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(5):239-40.
65. Etxebeste M, Aragues E, Malo P, Pacheco L. Olanzapine and panic attacks. *Am J Psychiatry.* 2000;157(4):659-60.