UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

ESCITALOPRAM NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL: UM ENSAIO ABERTO

LUCIANO RASSIER ISOLAN

PORTO ALEGRE, MARÇO DE 2007

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA

ESCITALOPRAM NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL: UM ENSAIO ABERTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

LUCIANO RASSIER ISOLAN

ORIENTADORA

PROF^a. DR^a. GISELE GUS MANFRO

CO-ORIENTADOR

PROF. DR. LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE

PORTO ALEGRE, MARÇO DE 2007

Aos meus pais, Augusto e Vera, pelo amor, carinho e dedicação.

Aos meus irmãos, Gustavo e Augusto, pela amizade que nos une.

À Paula, pelo amor, compreensão e carinho constante.

AGRADECIMENTOS

À Gisele Gus Manfro, pelo apoio incondicional ao longo dos anos tanto na minha vida profissional quanto pessoal, e pela orientação, dedicação, incentivos e ensinamentos recebidos em todos os momentos da execução desse trabalho. Os meus mais sinceros agradecimentos.

Ao Luis Augusto Rohde, pelas suas valiosas sugestões para a realização desse trabalho e pela disponibildade constante em ensinar e compartilhar o conhecimento.

Ao Aristides Cordioli, exemplo de profissional e de professor, pelos inestimáveis incentivos na minha vida acadêmica e profissional.

Ao Gabriel Pheula, pela dedicação, entusiasmo e pelo apoio constante durante a realização desse trabalho.

Ao Giovani Salum Jr., pelo interesse, disponibildade e pela ajuda fundamental na análise estatística.

À Carolina Gallois e Sylvia Oswald pela valiosa ajuda na aplicação dos instrumentos diagnósticos.

À equipe de pesquisa do Programa de Transtornos de Ansiedade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, grupo com o qual eu tenho enorme prazer e satisfação em trabalhar junto: Ana Carolina Seganfredo, Andréa Tochetto Osowski, Ana Paula Salgado, Carolina Blaya, Claudia Wachleski, Elizeth Heldt, Giovanni Salum Jr., Jair Segal, Letícia Kipper e Gisele Gus Manfro.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio financeiro para a realização desse estudo.

Às crianças e adolescentes que participaram desse estudo, pois eles representam a finalidade de todos os nossos esforços no desenvolvimento da pesquisa científica.

SUMÁRIO

| LISTA DE ABREVIATURAS | 07 |
|------------------------------------|------|
| LISTA DE FIGURAS | 08 |
| LISTA DE TABELAS | 09 |
| RESUMO | 10 |
| ABSTRACT | 11 |
| INTRODUÇÃO | . 12 |
| 1 REVISÃO DA LITERATURA | . 14 |
| 1.1 CONCEITO E DIAGNÓSTICO | 14 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGIA | 15 |
| 1.3 ETIOLOGIA | 16 |
| 1.3.1 Fatores neuroquímicos | 16 |
| 1.3.2 Fatores temperamentais | 18 |
| 1.3.3 Fatores genéticos familiares | . 21 |
| 1.3.4 Fatores ambientais | 22 |
| 1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | . 23 |
| 1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | . 25 |
| 1.6 COMORBIDADES | 27 |
| 1.7 CURSO E PROGNÓSTICO | . 28 |
| 1.8 TRATAMENTO | 29 |
| 2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 32 |
| 3 OBJETIVOS | 32 |
| 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL | 43 |

| 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS | 43 |
|------------------------------------|-----|
| 4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 43 |
| 5 ARTIGOS | 44 |
| 5.1 ARTIGO 1 (Versão em Português) | 46 |
| 5.2 ARTIGO 1 (Versão em Inglês) | 65 |
| 5.3 ARTIGO 2 (Versão em Português) | 83 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 105 |
| ANEXOS | 106 |

LISTA DE ABREVIATURAS

CGI Impressão Clínica Global

FS Fobia social

HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ISRS Inibidor seletivo da recaptação da serotonina

MS Mutismo seletivo

PROTAN Programa de Transtornos de Ansiedade

SCARED Auto-Relato para Transtornos Relacionados à Ansiedade na Infância

SPAI-C Inventário de Ansiedade e Fobia Social para Crianças

TAS Transtorno de ansiedade social

TCC Terapia cognitivo-comportamental

TE Transtorno de evitação

YQOL-R Instrumento de qualidade de vida de jovens – versão para pesquisa

LISTA DE FIGURAS

| Artigo 1. Versão em Português | |
|-------------------------------|----|
| Figura 1 | 62 |
| | |
| Artigo 1. Versão em Inglês | |
| Artigo 1. Versão em ingles | |
| Figure 1 | 80 |

LISTA DE TABELAS

| Artigo 1. Versao em Portugues | |
|-------------------------------|----|
| Tabela 1 | 63 |
| Tabela 2 | 64 |
| | |
| | |
| Artigo 1. Versão em Inglês | |
| Table 1 | 81 |
| T-11.0 | 00 |

RESUMO

Introdução

O transtorno de ansiedade social (TAS) é um transtorno muito prevalente e incapacitante em crianças e adolescentes. Esse estudo foi delineado para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de um inibidor seletivo da recaptação de serotonina altamente potente, o escitalopram, no tratamento do TAS em crianças e adolescentes.

Métodos

Vinte pacientes ambulatoriais com um diagnóstico principal de TAS foram tratados com escitalopram em um ensaio clínico aberto por 12 semanas. A medida de desfecho primária foi a mudança basal em comparação à final na Clinical Global Impression – Improvement Scale (CGI-I). As medidas de desfecho secundárias foram a CGI – Severity scale (CGI-S), a Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C), a Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) – Child and Parent version, e a The Youth Quality of Life Instument-Research Version (Y-QOL-R).

Resultados

Na escala CGI-I, 13 dos 20 pacientes (65%) tiveram um escore \leq 2, correspondendo a uma resposta ao tratamento. Todas as medidas sintomáticas e de qualidade de vida mostraram melhoras significativas da avaliação basal à semana 12, com grandes tamanhos de efeito, variando de 0.9 a 1.9 (todos p < 0.01). O escitalopram foi geralmente bem tolerado.

Conclusões

Esses resultados sugerem que o escitalopram pode ser um tratamento eficaz e seguro no tratamento do TAS pediátrico. Futuros ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados, fazem-se necessários.

Palavras-chave: transtorno de ansiedade social, fobia social, tratamento, crianças, adolescentes.

ABSTRACT

Introduction

Social anxiety disorder (SAD) is a highly prevalent and disabling disorder in children and adolescents. This study was designed to evaluate the efficacy and safety of a highly potent and selective serotonergic reuptake inhibitor, escitalopram, in the treatment of SAD in children and adolescents.

Methods

Twenty outpatients with a primary diagnosis of SAD were treated in a 12-week open trial with escitalopram. The primary outcome variable was the change from baseline to endpoint in Clinical Global Impression – Improvement scale (CGI-I). Secondary efficacy measures included the CGI – Severity scale (CGI-S), the Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C), the Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) – Child and Parent version, and The Youth Quality of Life Instument-Research Version (Y-QOL-R).

Results

On the CGI-I scale, 13 of 20 patients (65%) had a score \leq 2, meaning response to treatment. All symptomatic and quality of life measures showed improvements from baseline to week-12, with large effect sizes ranging from 0.9 to 1.9 (all p < 0.01). Escitalopram was generally well-tolerated.

Conclusion

These results suggest that escitalopram may be an effective and safe treatment for pediatric SAD. Future placebo-controlled randomized clinical trials are warranted.

Key-words: social anxiety disorder, social phobia, treatment, children, adolescents, escitalopram.

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade social (TAS), ou fobia social, caracteriza-se por um medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho nas quais o indivíduo poderia sentir vergonha. A exposição à situação social ou de desempenho provoca, quase que invariavelmente, uma resposta imediata de ansiedade (APA, 2000). Estudos epidemiológicos e comunitários relataram uma prevalência durante a vida variando de 3 a 13% para o TAS (APA, 2000). Tipicamente, é uma doença que se inicia em uma fase intermediária da adolescência (LAST et al., 1992; SCHNEIER et al., 1992), às vezes emergindo a partir de um histórico de inibição social ou de timidez na infância (APA, 2000).

Alguns estudos epidemiológicos têm encontrado prevalências que variam de 0.9% a 13.1% em crianças e adolescentes (MANCINI et al., 2005). Tais indivíduos podem apresentar declínio no rendimento escolar, fobia escolar, ter déficits em habilidades sociais, apresentar baixa auto-estima ou esquiva de atividades sociais e de amizades adequadas à idade (La GRECA and LOPEZ, 1998; BEIDEL et al., 1999).

O TAS na infância e adolescência tem sido associado com importantes prejuízos sociais, ocupacionais e familiares, além de predispor ao uso de drogas e ao desenvolvimento de depressão e de outros transtornos de ansiedade na vida adulta (PINE et al., 1998; STEIN et al., 2001).

Entre adultos, diversas classes de medicamentos têm se mostrado eficazes no tratamento do transtorno de ansiedade social, sendo que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), devido a sua eficácia e perfil de efeitos colaterais, constituem-se na primeira escolha (POLLACK, 2001; DAVIDSON, 2003). Já em crianças e adolescentes, apesar da elevada prevalência e prejuízos associados, há poucos estudos, randomizados e controlados, avaliando a eficácia de tratamentos farmacológicos no transtorno de ansiedade social (BEIDEL et al., 2001; MANCINI et al., 2005).

Os ISRS, como fluoxetina (FAIRBANKS et al., 1997; BIRMAHER et al., 1994; BIRMAHER et al., 2003), fluvoxamina (RUPP Anxiety Study Group, 2001), sertralina (COMPTON et al., 2001), paroxetina (WAGNER et al., 2004) e citalopram (CHAVIRA and STEIN, 2002) têm sido mais comumentemente estudados no tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade social em crianças e adolescentes. Devido a sua boa tolerabilidade, poucos efeitos colaterais e da não necessidade de monitorização laboratorial, os ISRSs têm sido considerados os fármacos de primeira escolha nesse transtorno.

O escitalopram, um novo ISRS, é um S-enatiômero da droga racêmica citalopram e concentra a inibição de recaptação de serotonina do racemato e, portanto, sua atividade antidepressiva. Como enantiomêro único, é um ISRS altamente seletivo que age pela inibição competitiva e específica do transportador de serotonina na membrana (BURKE, 2002; WAUGH and GOA, 2003). O escitalopram tem demonstrado eficácia em adultos no tratamento do transtorno depressivo maior, no transtorno de ansiedade generalizada, no transtorno do pânico e no TAS (BURKE, 2002; WAUGH and GOA, 2003). O escitalopram é bem tolerado e apresenta um perfil de efeitos adversos leves e transitórios.

Embora o escitalopram tenha se mostrado eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade social no adulto (KASPER et al., 2005; WAUGH and GOA, 2003) e que estudos com citalopram no tratamento do transtorno de ansiedade social em crianças e adolescentes já foram realizados (CHAVIRA and STEIN, 2002), ainda não há estudos avaliando o papel do escitalopram em crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade social.

O objetivo da presente dissertação é avaliar, em um ensaio aberto de 12 semanas de duração, a eficácia e o perfil de tolerabilidade de um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, escitalopram, no tratamento do transtorno de ansiedade social em crianças e adolescentes.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 CONCEITO E DIAGNÓSTICO

O transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social, é um transtorno de ansiedade caracterizado por medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho, onde o indivíduo é exposto a pessoas estranhas ou a possível avaliação por outras pessoas (APA, 2000). O indivíduo teme agir de um modo que lhe seja humilhante ou embaraçoso (APA, 2000).

Nas crianças, para que o diagnóstico seja feito, deve haver evidências da capacidade de relacionamentos sociais adequados para a idade com pessoas familiares e a ansiedade deve ocorrer em ambientes de relacionamento com crianças, e não somente em interações com adultos (APA, 2000).

A exposição à situação social temida, quase que invariavelmente, provoca ansiedade, a qual pode tomar a forma de um ataque de pânico ligado ou predisposto por uma situação (APA, 2000). Nas crianças, a ansiedade pode ser expressa por meio do choro, de acessos de raiva, de um comportamento de indiferença ou de afastamento de situações sociais com pessoas estranhas (APA, 2000). Embora no TAS no adulto, o indivíduo reconheça que o medo é excessivo ou irracional, nas crianças essa característica pode estar ausente (APA, 2000).

As situações sociais ou de desempenho são evitadas ou então suportadas com intensa ansiedade ou sofrimento nos pacientes com diagnóstico de TAS (APA, 2000). Em indivíduos abaixo dos 18 anos, a duração é de, no mínimo, 6 meses.

O TAS apareceu, primeiramente, como entidade diagnóstica no DSM-III (APA, 1980) com critérios semelhantes aos encontrados atualmente no DSM-IV-TR (APA, 1994). Embora o diagnóstico de TAS nunca tenha sido restrito aos adultos, as crianças e os adolescentes com sintomas de ansiedade social eram mais

freqüentemente classificadas, através do DSM-III-R (APA, 1987), como tendo transtorno de evitação (TE), o qual caracterizava-se, principalmente, por medo e evitação em relação a pessoas estranhas. Tendo em vista que os sintomas do TE sobrepunham-se aos do TAS e que as pesquisas não evidenciavam uma diferenciação específica entre esses dois transtornos (FRANCIS et al., 1992; LAST et al., 1992), decidiu-se, a partir do DSM-IV (APA, 1994), excluir o TE como entidade diagnóstica e as crianças e adolescentes com TE passaram a ser diagnosticadas com tendo TAS.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Utilizando os critérios do DSM-III-R, uma prevalência de 2,5% para 3 meses foi encontrada em crianças e adolescentes entre 8 e 17 anos (SIMONOFF et al., 1997). Quando se utilizou uma prevalência para 6 meses, verificou-se que, aproximadamente, 5% dos adolescentes entre 12 e 18 anos apresentavam critérios diagnósticos segundo o DSM-III-R para TAS (COSTELLO et al., 1999; VERHUSLT et al., 1997), sendo que o sexo feminino esteve associado a maiores prevalências.

Dois grandes estudos epidemiológicos realizados na Alemanha (ESSAU et al. 1999; WITTCHEN et al., 1999), utilizando os critérios diagnósticos do DSM-IV para TAS, encontraram prevalências de 0,5% em crianças e de 2% a 4% em adolescentes. Dados de um grande estudo epidemiológico e de seguimento de transtornos psiquiátricos na infância e adolescência, que incluiu os critérios diagnósticos tanto do DSM-III-R quanto do DSM-IV, encontraram prevalências para o TAS de 0,8% para a faixa etária entre 9 e 12 anos e de 1,7% para a faixa etária entre 13 e 17 anos (COSTELLO et al.,1999). Um estudo epidemiológico realizado em Taubaté, no Brasil, com 1251 indivíduos, entre 7 e 14 anos, encontrou uma prevalência para TAS, segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV de 0,7% (BILYC-FLEITLICH; GOODMAN, 2004).

As variadas prevalências encontradas nos diversos estudos, provavelmente devam-se aos diferentes critérios diagnósticos utilizados, à metodologia dos estudos,

às fontes de informação e aos critérios utilizados para determinar significância clínica.

Os dados epidemiológicos sugerem que adolescentes têm maiores prevalências de TAS do que crianças. Essau et al. (1999) têm encontrado prevalências de 0,5% entre 12 e 13 anos e 2% entre 14 e 15 anos. Já Wittchen et al. (1999) encontraram prevalências de 4% entre 14 e 17 anos e 8,7% entre 18 e 24 anos. Similarmente, o estudo longitudinal desenvolvido por Costello et al. (1999) evidenciou que transtornos como ansiedade social, pânico, depressão e uso de substâncias aumentavam com a idade, ao passo que ansiedade de separação e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade tendiam a diminuir.

A média de idade do início do TAS costuma ocorrer durante a adolescência (TURNER et al. 1986; LAST et al., 1992; GRANT et al., 2005); porém, podem ocorrer casos com início mais precoce com 7 ou 8 anos (STRAUSS, LAST; 1993), o que parece estar associado a um pior prognóstico (SCHENEIER et al., 1992).

1.3 ETIOLOGIA

1.3.1 Fatores Neuroquímicos

A neurobiologia do TAS ainda é pouco conhecida, embora alguns estudos, principalmente em adultos, tenham sugerido possíveis anormalidades nas vias serotoninérgicas, noradrenérgicas, gabaérgicas e dopaminérgicas. A principal evidência da disfunção dos neurotransmissores foi demonstrada a partir do efeito dos psicofármacos, como os ISRSs, os β-bloqueadores, os benzodiazepínicos e os inibidores da monoaminoxidase no tratamento do TAS (MATHEW et al., 2001).

O sistema serotoninérgico tem sido investigado em alguns estudos com pacientes com TAS. Tancer et al. (1995) demonstraram que os níveis de cortisol

sérico aumentavam significativamente após a ingestão de fenfluramina, um agente serotoninérgico, em pacientes com TAS e não em controles sadios, achado similar ao encontrado em pacientes com transtorno do pânico. Entretanto, outros estudos utilizando medições plaquetárias como medida indireta de atividade serotoninérgica central, não mostraram diferenças entre pacientes com TAS e controles sadios em relação aos níveis de 3H-imipramina e 3H-paroxetina (STEIN et al., 1995; UHDE et al., 1987).

Visto que sintomas autonômicos como rubor, taquicardia e tremores são sintomas comuns em pacientes com TAS em situações de desempenho, o papel do sistema noradrenérgico também tem sido implicado na etiologia desse transtorno (MATHEW et al., 2001). A utilização dos β-bloqueadores por alguns indivíduos com TAS em situações específicas de desempenho estaria relacionada à capacidade dessas medicações de reduzirem os sintomas autonômicos observados no TAS. Stein et al., (1992) realizaram o teste de desafio de ortostatismo, onde é avaliada a passagem súbita da posição supina para a posição ortostática, e verificaram que os pacientes com TAS apresentavam níveis plasmáticos de noradrenalina, antes e após o desafio, mais alto em comparação a um grupo de pacientes com transtorno do pânico e do que um grupo controle. Posteriormente, outro estudo do mesmo autor (STEIN et al., 1994) demonstrou que pacientes com TAS apresentavam um aumento significativo da tensão arterial após a manobra de Valsava em relação a um grupo controle, porém não houve diferenças nos níveis de noradrenalina após uma série de desafios autonômicos. A alteração da secreção do hormônio do crescimento após a infusão de clonidina tem sido utilizada para avaliar a intregridade do sistema noradrenérgico. Tancer et al. (1993) verificaram uma resposta diminuida à secreção do hormônio do crescimento após a infusão de clonidina, um agonista alfa 2, em pacientes com TAS quando comparados a um grupo de voluntários sadios. A diminuição da resposta do hormônio do crescimento à infusão da clonidina poderia estar representando uma redução do funcionamento dos receptores adrenérgicos pós-sinápticos (MATHEW et al., 2001).

O papel do sistema gabaérgico foi sugerido a partir da utilização dos benzodiazepínicos, ansiolíticos que facilitam a transmissão gabaérgica, e do fato do álcool diminuir a ansiedade e a inibição social, em parte através de um aumento da neurotransmissão gabaérgica (MATHEW et al., 2001).

Alguns estudos sugerem que uma disfunção no sistema dopaminérgico também teria um papel na etiologia do TAS. Um estudo realizado por Schneier et al. (2000) demonstrou que a ligação de marcadores radioativos aos receptores D2 foi significativamente mais baixa no *striatum* de pacientes com TAS generalizada do que em controles normais, refletindo uma redução no potencial de ligação desses receptores. Segundo os autores desse estudo, a redução no potencial de ligação sugeriria uma diminuição na atividade de receptores D2 em detrimento do número ou afinidade desses sítios. Outras evidências que sugerem o papel do sistema dopaminérgico na etiologia desse transtorno é a alta prevalência do TAS encontrada em pacientes com doença de Parkinson (STEIN et al., 1990) e o aumento de sintomas fóbico-sociais em pacientes com transtorno de Tourette após uso do haloperidol (MIKKELSEN et al., 1981).

Estudos que têm examinado os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-tireóide não têm encontrado diferenças significativas entre pacientes com TAS e controles. Também não tem sido encontradas diferenças entre os níveis de interleucina sérica ou do neuropeptídeo Y em pacientes com TAS comparados com controles (MATHEW et al., 2001).

1.3.2 Fatores Temperamentais

A inibição comportamental é um temperamento, originalmente estabelecido em laboratório, caracterizado pela presença de irritabilidade em bebês, timidez e medos excessivos na criança pré-escolar e introversão, dificuldade e constrangimento ao enfrentar novas situações na criança em idade escolar (KAGAN et al., 1988).

A inibição comportamental apresenta componentes comportamentais como o retraimento social e componentes fisiológicos, como o aumento dos níveis de cortisol salivar, dos níveis de catecolaminas urinárias, da freqüência cardíaca e da dilatação pupilar (KAGAN et al., 1988). Estima-se que a prevalência de

comportamento inibido para crianças brancas, entre 2 e 3 anos, seja de 10 a 15% (KAGAN et al., 1988). Estudos familiares, estudos retrospectivos em adultos com transtornos de ansiedade e estudos longitudinais têm demonstrado a associação entre inibição comportamental e o desenvolvimento de TAS (VELTING and ALBANO, 2001).

Estudos familiares têm demonstrado altas prevalências de inibição comportamental entre filhos de pais com transtornos de ansiedade ou depressivos (ROSENBAUM et al., 1988; BIEDERMAN et al, 1990; BATTAGLIA et al., 1997; ROSENBAUM et al, 2000). Estudos posteriores realizados por Rosenbaum et al. (2000) e por Biederman et al. (2001) avaliaram crianças, entre 2 e 6 anos, filhos de pais com transtorno do pânico (N=22), depressão maior (N=49), depressão maior e transtorno do pânico (N=129) e em um grupo controle (N=84) que não apresentava nem depressão maior nem transtorno do pânico. Esses estudos demonstraram que ansiedade social e inibição comportamental na infância foram associadas à depressão maior e/ou transtorno do pânico parental e que inibição comportamental esteve associada ao TAS na infância.

Estudos retrospectivos também demonstram uma associação entre inibição comportamental e TAS. Um estudo avaliou a presença de inibição comportamental retrospectivamente em 38 estudantes universitários com fobia social e/ou ansiedade generalizada e em um grupo controle constituído por 38 estudantes universitários que não apresentavam ansiedade generalizada nem fobia social (MICK and TELCH, 1998). Verificou-se que os estudantes que apresentavam fobia social apresentavam taxas mais elevadas de inibição comportamental quando comparados aos outros grupos, sugerindo que a história de inibição comportamental na infância estaria mais associada com a presença de fobia social na vida adulta do que com outros transtornos de ansiedade. Outro estudo (VAN AMERIGEN et al., 1998) que analisou 225 pacientes com transtornos de ansiedade na vida adulta, verificou que pacientes com fobia social apresentavam taxas mais elevadas de inibição comportamental na infância do que pacientes com transtorno do pânico ou com transtorno obsessivo compulsivo e que a presença desse temperamento na infância estava associada a níveis, significativamente, mais elevados de sintomatologia depressiva, evitação fóbica, ansiedade, desajustamento social e incapacidade.

Isolan et al. (2005) realizaram um estudo avaliando 50 pacientes adultos com TAS, 50 pacientes adultos com transtorno do pânico e 50 controles. Nesse estudo, observou-se que pacientes com TAS apresentavam prevalências de transtornos de ansiedade e de escores de inibição comportamental na infância, significativamente, mais elevados do que controles e do pacientes com transtorno do pânico.

Estudos longitudinais vêm demonstrando as evidências mais robustas na associação entre inibição comportamental na infância e o posterior desenvolvimento de TAS. Hayward et al. (1998) realizaram o primeiro estudo prospectivo avaliando o papel da inibição comportamental no desenvolvimento do TAS durante a adolescência. Esse estudo que acompanhou por 4 anos 2242 estudantes, com média de 15 anos na primeira avaliação, demonstrou que, embora história de inibição comportamental nem sempre se torne TAS na adolescência, o risco para o desenvolvimento de TAS na adolescência é possivelmente 4 a 5 vezes maior para aqueles com inibição comportamental. Schwartz et al. (1999), avaliando 79 adolescentes através de uma entrevista clínica semi-estruturada, com média de idade de 13 anos, provenientes de coortes de estudos anteriores, que tinham sido classificados como inibidos ou não inibidos no 2° ano de vida, evidenciaram que a presença de inibição comportamental, principalmente em mulheres, estava associada, significativamente, com TAS generalizada, mas não com fobias específicas, ansiedade de separação ou ansiedade de desempenho na adolescência. Dos indivíduos com inibição comportamental na infância, 61% desenvolveram TAS na adolescência, contrastando com os 27% classificados como não tendo inibição comportamental. Mais recentemente, Goodwin et al. (2004) realizaram um estudo longitudinal de 21 anos (N=1000) e verificaram uma associação entre comportamentos retraídos/ansiosos aos 8 anos com o desenvolvimento de TAS, fobia específica, transtorno do pânico, agorafobia e depressão na adolescência e na vida adulta.

Turner et al. (1996), em uma revisão sobre inibição comportamental, sugeriram que a associação entre comportamento inibido e fobia social está sujeita a diferentes interpretações: (1) poderia ser uma manifestação subsindrômica do TAS; (2) poderia causar prejuízos no desenvolvimento de habilidades sociais, levando a posterior isolamento social e evitação; (3) poderia ser um marcador para um estilo de resposta diferencial a eventos que produzem ansiedade social; (4) poderia ser

uma manifestação de um estilo mais complexo de personalidade que está relacionado ao TAS.

No geral, as evidências sugerem que fatores temperamentais como a timidez e a inibição comportamental podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento de TAS, embora, nem todos os indivíduos que desenvolvam TAS tenham história de inibição comportamental.

1.3.3 Fatores Genéticos/Familiares

Estudos com gêmeos, estudos avaliando familiares de indivíduos com TAS e estudos em pais de crianças com TAS evidenciam o papel dos fatores genéticos no TAS (CHAVIRA and STEIN, 2005). Em um estudo (WARREN et al., 1999) com 326 pares de gêmeos do mesmo sexo (174 monozigóticos e 152 dizigóticos), com 7 anos, foi encontrada uma associação mais alta para sintomas fóbicos sociais entre gêmeos monozigóticos do que entre gêmeos dizigóticos. Esses autores sugeriram que os fatores genéticos seriam responsáveis por um terço dos fatores envolvidos na gênese do TAS. Consistente com esses achados está outro estudo (KENDLER et al., 1992) que avaliou 2163 pares femininos de gêmeos e que também encontrou uma maior concordância para TAS em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos. Esses estudos estão de acordo com outros estudos com gêmeos que avaliaram a herdabilidade de condições similares ao TAS como a inibição comportamental e a timidez (TORGERSEN, 1979; DANIELS and POMIN, 1985; ROBINSON et al., 1992, ELEY et al., 2003).

Estudos avaliando parentes de primeiro grau e filhos de pacientes adultos com TAS demonstram que essa condição costuma estar agregada em famílias (REICH and YATES, 1988; FYER et al., 1993; STEIN et al., 1998; MERIKANGAS et al, 2003). Um estudo realizado com uma amostra de crianças e adolescentes (MANCINI et al., 1996) avaliou a prevalência de transtornos de ansiedade, utilizando os critérios do DSM-III-R, em 47 filhos, entre 4 e 18 anos, de 26 pacientes com TAS

e encontrou prevalências de 30% para ansiedade excessiva, 23% para fobia social, 19% para ansiedade de separação e 13% para fobia simples.

Há evidências que sugerem que o subtipo generalizado apresenta uma tendência mais forte para agregação familiar (STEIN et al., 1998). Além disso, um estudo sugeriu que o TAS tem um componente genético independentemente de estar associado ou não a outros transtornos de ansiedade (FYER et al., 1995).

Estudos que avaliaram pais de crianças com TAS ou com outras condições correlatas, como timidez ou inibição comportamental, também demonstram um possível papel dos fatores genéticos na etiologia do TAS. Um estudo comunitário (COOPER and EKE, 1999), que avaliou 867 crianças com 4 anos de idade, verificou que mães de crianças tímidas apresentavam prevalências mais altas de transtornos de ansiedade, principalmente TAS, do que os grupos controles que eram constituído por mães de crianças com outros problemas (alimentação, medos, conduta) ou sem qualquer problema de comportamento. Estudos avaliando pais de crianças e adolescentes com outros transtornos de ansiedade, além de TAS, também corroboram o papel dos fatores genéticos na etiologia do TAS (LAST et al., 1987; LAST et al., 1991; MARTIN et al, 1999).

Os estudos acima demonstram que fatores genéticos/familiares estão implicados e têm um papel moderado no desenvolvimento do TAS, principalmente o subtipo generalizado, na infância e adolescência.

1.3.4 Fatores Ambientais

Diversos fatores ambientais também têm sido implicados no desenvolvimento do TAS. Relatos retrospectivos de adultos com TAS sugerem que aproximadamente 40 a 60% dos adultos lembram de um episódio traumático que precipitou o início dos sintomas (OST, 1985; STEMBERGER et al, 1995). Todavia, as experiências traumáticas prévias foram, na sua grande maioria, relacionadas ao desenvolvimento de TAS subtipo específico (STEMBERGER et al, 1995). O papel da influência

parental também merece destaque. Diversos estudos retrospectivos demonstraram que adultos com ansiedade social lembram de seus pais como sendo mais controladores, superprotetores, críticos e menos afetivos do que pais de pacientes agorafóbicos ou controles (PARKER, 1979; ARRINDEL et al., 1983; ARRINDEL et al., 1989; CASTER et al., 1999). Comparados com adultos controles ou com agorafobia, pacientes adultos com TAS lembram que seus pais eram mais preocupados acerca das opiniões de outras pessoas, tendiam a manter seus filhos mais isolados e não estimulavam seus filhos a terem interações sociais (BRUCH et al., 1989; BRUCH and HEIMBERG, 1994). Crianças e adolescentes com ansiedade social também descrevem suas famílias como mais restritivas, mais isoladas socialmente e menos afetivas (MESSER and BEIDEL, 1994; CASTER et al., 1999; BOGELS et al, 2001).

Estudos que envolvem a observação da interação dos pais com a criança em brincadeiras, jogos ou tarefas estruturadas demonstraram que os pais de crianças com timidez, ansiedade social ou outros transtornos de ansiedade são mais controladores e intrusivos do que pais de crianças controles (HUDSON and RAPEE, 2001; HUDSON and RAPEE, 2002). Um estudo comunitário prospectivo com adolescentes, entre 14 e 17 anos, verificou que a presença de TAS na adolescência estava associado com TAS e com outros transtornos psiquiátricos nos pais e com superproteção e rejeição parental (Lieb et al., 2000).

Os fatores ambientais, como determinadas características parentais e familiares, têm um papel no desenvolvimento do TAS, porém, devido aos delineamentos utilizados pela maior parte dos estudos, não se pode afirmar se os comportamentos parentais influenciam o desenvolvimento da timidez e do TAS ou se crianças e adolescentes tímidos ou com TAS influenciam determinados comportamentos nos seus pais ou se ambos esses fatores interagem em conjunto na gênese da timidez e do TAS na infância e adolescência.

1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Crianças e adolescentes com TAS frequentemente apresentam ansiedade em falar, ler, escrever ou comer em público. Essa ansiedade ocorre em uma ampla variedade de situações sociais, que incluem, por exemplo: participação em sala de aula, ida a aniversários e reuniões dançantes, participação em atividades esportivas, uso de banheiros na escola e falar com pessoas em posição de autoridade, como professores (BEIDEL et al., 1999; HOFMANN et al., 1999).

Crianças pequenas podem mostrar-se excessivamente tímidas em contextos sociais estranhos, retraindo-se do contato, recusando-se a participar em brincadeiras de grupo, permanecendo tipicamente na periferia das atividades sociais e tentando permanecer próximas a adultos conhecidos (APA, 2000). Ao contrário dos adultos, as crianças, em geral, não têm a opção de evitar completamente as situações temidas e podem ser incapazes de identificar a natureza de sua ansiedade. Embora adolescentes e adultos com esse diagnóstico reconheçam que seu medo é excessivo ou irracional, isto pode não ocorrer com crianças (APA, 2000).

Crianças e adolescentes com TAS podem ter um ou mais medos sociais. O especificador "subtipo generalizado" pode ser atribuído quando os temores estão relacionados à maioria das situações sociais (APA, 2000). Os indivíduos cujas manifestações clínicas não satisfazem a definição de "generalizada" compõem um grupo heterogêneo, que inclui os que temem uma única situação de desempenho, bem como aqueles que temem várias, mas não a maioria das situações sociais (APA, 2000).

Para este diagnóstico ser feito em crianças, deve haver evidências de que elas são capazes de relacionar-se socialmente com pessoas familiares e de que a ansiedade social deve ocorrer em contextos envolvendo seus pares, não apenas em interações com adultos. Em indivíduos com menos de 18 anos, os sintomas devem ter persistido por pelo menos 6 meses antes de se fazer o diagnóstico de TAS (APA, 2000). A exposição às situações temidas podem desencadear sintomas físicos de ansiedade como tonturas, ruborização, palpitação, tremores, sudorese, dores de estômago e, as vezes, tais sintomas podem chegar a um ataque de pânico completo (BEIDEL et al., 1991). Outras manifestações, principalmente em crianças, podem incluir choro, ataques de raiva, imobilidade, comportamento aderente ou

permanência excessiva junto a uma pessoa familiar, podendo a inibição das interações chegar ao ponto de mutismo (APA, 2000).

Um estudo (BEIDEL et al., 1999) demonstrou que, quando comparadas a um grupo controle, crianças com TAS preferiam ficar a sós no recreio, preferiam sentarse isoladas em sala de aula, costumavam brincar sozinhas no recreio e sentiam-se isoladas e solitárias. Dentre essas crianças, 75% não tinham amigos, 50% relataram que não gostavam da escola, 50% não participavam de atividades extracurriculares e 10% evitavam ir à escola regularmente.

Spence et al. (1999) avaliando 27 crianças e adolescentes, entre 7 e 14 anos, com TAS evidenciaram que os indivíduos com TAS descreviam-se a si próprios, e foram descritos pelos seus pais, como sendo menos socialmente competentes. Esse estudo também demonstrou que, quando observados em tarefas de desempenho social, os indivíduos com TAS apresentavam déficits sociais significativos quando comparados a um grupo controle.

Similarmente aos resultados encontrados em adultos (MANNUZZA et al., 1995; KESSLER et al., 1998), o TAS subtipo generalizado na infância e na adolescência está associado a maiores déficits nas habilidades sociais e a maiores prejuízos sociais e ocupacionais do que o subtipo não-generalizado (STEIN and CHAVIRA, 1998; WITTCHEN et al., 1999; CHAVIRA et al., 2004).

Crianças com TAS, principalmente com subtipo generalizado, relatam que experimentam sofrimento em situações sociais quase todos os dias e que essas situações ocorrem basicamente na escola (BEIDEL et al., 1999). Utilizando dados de uma amostra comunitária de 3024 indivíduos entre 14 e 24 anos, Wittchen et al. (1999) demonstrou que pacientes com TAS subtipo generalizado apresentavam início mais precoce dos sintomas, antes dos 12 anos, do que indivíduos com TAS subtipo não-generalizado (50% x 19%). O subtipo generalizado esteve associado a maiores taxas de comorbidades e a maiores prejuízos em termos de atividades profissionais, escolares e domésticas, mas não em atividade de lazer, quando comparados com o subtipo não-generalizado.

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Timidez e ansiedade social transitória são características de vários estágios do desenvolvimento normal. Crianças pequenas geralmente experimentam uma ansiedade frente a estranhos, enquanto que uma preocupação com a avaliação social é típica da adolescência. Apesar de ser aceito que uma ansiedade patológica deva ser uma condição persistente e que cause um prejuízo clinicamente significativo ou sofrimento acentuado, a distinção entre ansiedade social típica do desenvolvimento normal e uma ansiedade clinicamente significativa, muitas vezes, torna-se uma tarefa difícil. Dessa forma, no que tange ao diagnóstico do TAS, na infância e adolescência sempre se deve levar em conta as características desenvolvimentais típicas para cada faixa etária.

Na avaliação diagnóstica, sempre se deve considerar o sintoma cardinal do TAS que é o medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho onde o indivíduo é exposto a pessoas estranhas ou a possível avaliação por outras pessoas. O TAS na infância e na adolescência apresenta-se de forma diferente do transtorno do pânico (onde o foco do medo é o ataque de pânico), do transtorno de ansiedade generalizada (onde há múltiplas preocupações e pode haver preocupações excessivas quanto ao desempenho mesmo quando não se está sendo avaliado), da fobia específica (o foco do medo não é a interação social) e do transtorno de ansiedade de separação (o foco do medo é a separação dos cuidadores primários) (APA, 2000).

Em um transtorno invasivo do desenvolvimento, as situações sociais são evitadas em razão da falta de interesse em relacionar-se com outros indivíduos. Muitas crianças e adolescentes com TAS também podem ser percebidas como opositoras devido à recusa em participarem de interações sociais que seriam adequadas à idade. Os sintomas de ansiedade social podem ser características associadas a muitos outros transtornos (ex: distimia, transtorno depressivo maior, transtorno dismórfico corporal). Se tais sintomas ocorrem apenas durante o curso de um outro transtorno e não forem explicados por esse transtorno, então não se faz o diagnóstico de TAS (APA, 2000).

Uma condição alvo de discussões diagnósticas é o mutismo seletivo (MS). O MS caracteriza-se por um fracasso persistente de falar em situações sociais específicas, apesar de falar em outras situações. Alguns autores (BLACK and UHDE,1992; ANSTENDIG, 2000) têm sugerido que o MS é uma forma precoce e mais grave do TAS, ao invés de um transtorno distinto. Dados que evidenciam essa associação provêm de estudos que avaliam taxas de comorbidades entre os dois transtornos de 90 a 100% (BLACK and UHDE, 1995; DUMMIT III et al., 1997; KRISTENSEN, 2000).

Crianças com MS são frequentemente descritas como tímidas, ansiosas e retraídas, características também presentes em crianças com TAS (STEINHAUSEN and JUZI, 1996). Porém, alguns autores sugerem que considerar o MS como uma forma mais grave de TAS pode ser uma consideração ainda prematura (YEGANEH et al., 2003). Tais autores, avaliando 23 crianças com MS e com TAS e 23 crianças apenas com TAS, verificaram que as crianças que apresentavam as duas condições comórbidas apresentavam escores de ansiedade social, através de medidas clínicas e observacionais, mas não nas medidas auto-aplicativas, mais altos do que o grupo com TAS apenas. O diagnóstico diferencial entre ambos os transtornos é complexo e nos casos onde há uma clara evidência de medos e evitações persistentes de situações sociais e uma recusa em falar em determinadas situações, ambos os diagnósticos devem ser feitos.

1.6 COMORBIDADES

Assim como nos adultos, o TAS na infância e na adolescência está associado a uma alta taxa de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos, principalmente com transtornos de humor e com transtornos de ansiedade (LAST et al., 1987; BEIDEL et al., 1999; VELTING and ALBANO, 2001). Strauss and Last (1993), utilizando os critérios do DSM-III-R, verificaram que 66% das crianças com TAS preenchiam critérios para um outro transtorno de ansiedade e 17% para um transtorno do humor. Beidel et al. (1999), avaliando 50 crianças e adolescentes,

entre 7 e 13 anos, verificaram que 60,1% tinham comorbidade com um outro transtorno psiquiátrico, sendo que desses, 36% apresentavam comorbidade com um outro transtorno de ansiedade.

As prevalências mais altas foram encontradas para transtorno de ansiedade generalizada (10%), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (10%), e fobia específica (10%). MS foi encontrado em 8% da amostra e transtornos de humor estiveram presentes em 6% da amostra. A baixa prevalência encontrada para transtornos de humor, provavelmente, deve-se à baixa faixa etária da amostra estudada. Em um estudo (Chavira et al., 2004) com os pais de 190 crianças e adolescentes com TAS, verificou-se que, após fobia específica (38%), o transtorno depressivo maior foi o diagnóstico comórbido mais freqüente (28%). Na maioria das vezes, o TAS precede o início dos outros transtornos psiquiátricos (Wittchen et al., 1999; Chavira et al., 2004).

1.7 CURSO E PROGNÓSTICO

O TAS tipicamente inicia na infância ou na adolescência com uma média de idade de início de 15 anos. O curso frequentemente é crônico, com aproximadamente 27% dos indivíduos alcançando remissão espontânea (SCHENEIER et al., 1992; DAVIDSON et al., 1993; WITTCHEN et al., 1998, GRANT et al., 2005). Estudos longitudinais com amostras clínicas e comunitárias sugerem que o TAS na infância e adolescência está associado com o desenvolvimento posterior de transtorno de ansiedade, de transtornos de humor, abuso de substância e aumento nas tentativas de suicídio (PINE et al, 1998; STEIN et al., 2001; ESSAU et al., 2002; GOULD et al., 1998).

O TAS na infância e adolescência costuma persistir até a idade adulta, frequentemente, permanece não tratado e está associado a baixa escolaridade, baixa auto-estima e solidão (FORDHAN and STEVENSON-HINDE, 1999; WOODWARD and FERGUSSON, 2001; VAN AMERINGEN et al., 2003).

Um estudo retrospectivo, realizado por Otto et al. (2001), avaliando a prevalência de transtornos psiquiátricos na infância em 100 adultos com diagnóstico principal de TAS verificaram que 80% dos pacientes apresentavam o início do transtorno antes dos 18 anos. Um estudo prospectivo (PINE et al., 1998), com 776 adolescentes, verificou que transtornos de ansiedade e depressivos na adolescência estavam associados a um risco de duas a três vezes maior para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade e depressivos na vida adulta. Esse estudo demonstrou que, embora a maioria dos adolescentes com TAS não desenvolvessem o transtorno na idade adulta, o TAS na adolescência estava associada significativamente a um diagnóstico de TAS na idade adulta.

Stein et al. (2001) utilizando dados de um estudo epidemiológico longitudinal com 2548 indivíduos entre 14 e 24 anos, verificaram que a presença de TAS na avaliação inicial estava associada ao desenvolvimento de transtornos depressivos em um período de seguimento de 34 a 50 meses. Esse mesmo estudo observou que indivíduos que apresentavam, na avaliação inicial, um diagnóstico de TAS comórbido ao transtorno depressivo maior apresentavam um pior prognóstico (maior probabilidade de persistência e de recorrência do transtorno depressivo e maior número de tentativas de suicídio) em comparação aos pacientes deprimidos que não apresentavam TAS.

Newman et al. (1996) verificou que, aproximadamente, 80% dos adultos jovens com TAS apresentavam transtornos de humor ou de ansiedade na adolescência. No estudo de Wittchen et al. (1999) com uma amostra de 3021 indivíduos com idades entre 14 e 24 anos, verificou-se que a prevalência de 12 meses para TAS foi apenas levemente mais baixa do que a prevalência para a vida inteira, sugerindo algumas evidências para a cronicidade desse transtorno.

1.8 TRATAMENTO

Embora o TAS na infância e na adolescência esteja associado à significativa morbidade e a prejuízos sociais, ocupacionais e familiares, ainda há poucos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, avaliando o tratamento de crianças e

adolescentes com TAS. Os ISRSs vêm constituindo-se como a medicação de primeira escolha e têm se mostrado eficazes no tratamento do TAS. Apresentam boa tolerabilidade, sendo os eventos adversos mais observados cefaléia, insônia e sintomas dispépticos (SEIDEL and WALKUP, 2006).

Recentemente, tem havido uma preocupação com o uso de antidepressivos na infância e na adolescência, já que tais medicações poderiam estar associadas a um risco aumentado de ideação e de comportamento suicida (SEIDEL and WALKUP, 2006). Hammad et al. (2006) analisaram os dados referentes a 4582 pacientes provenientes de 24 ensaios clínicos, avaliando 9 drogas antidepressivas. Apesar de não ter havido nenhum episódio de suicídio em todos os estudos analisados, o risco associado aos ISRSs nos estudos com depressão foi de 1.66 (IC95%:1.02-2.68) e o risco associado a todos os antidepressivos em todos os estudos avaliados foi de 1.95 (IC95%: 1.28-2.9). No único estudo analisado com TAS, observou-se que a paroxetina esteve associada a um alto risco de suicidabilidade que foi de 6.62 (IC:0.34-127.14), porém o intervalo de confiança não foi significativo. Os autores concluíram que o uso de antidepressivos em crianças e adolescentes está associado com um modesto aumento no risco de suicidabilidade. Dessa forma, o uso dos ISRSs e de outros antidepressivos pode ser prescrito nessa faixa etária, porém o médico deve estar ciente dos riscos e da suicidabilidade associados a essa classe de medicações, principalmente no início do tratamento. No momento, embora não haja uma associação clara entre suicidabilidade e ISRSs no tratamento do TAS, é recomendável seguir as recomendações, quanto ao desenvolvimento de suicidabilidade, provenientes dos "guidelines" para o tratamento dos transtornos depressivos em crianças e adolescentes.

A terapia cognitiva-comportamental (TCC) vem se mostrando a abordagem psicoterapeutica de escolha no tratamento do TAS na infância e na adolescência. Diversos estudos com diferentes modalidades de TCC, individual ou em grupo, com ou sem participação parental/familiar têm demonstrado a eficácia dessa intervenção psicoterápica no tratamento de crianças e adolescentes com TAS ou com outros transtornos de ansiedade (MANCINI et al., 2005). Uma metánalise recente (JAMES et al., 2005), envolvendo 13 ensaios clínicos randomizados com 498 pacientes e 311 controles, demonstrou que a resposta à TCC para qualquer transtorno de ansiedade foi de 56% comparado com 28,2% para o grupo controle (RR:0.6; IC95%: 0,53-0,69)

e o número necessário para tratar (NNT) encontrado foi de 3 (IC95%: 2,5-4,5). Diferentes formatos de TCC, como individual, grupal, parental ou familiar apresentaram resultados similares.

A TCC provavelmente é o tratamento de escolha para os casos de TAS de leve a moderada intensidade na infância e na adolescência. Em casos mais graves, ou quando não se tem acesso à TCC, a escolha deveria recair sobre o tratamento farmacológico com um ISRS. Em casos muito graves, às vezes, é necessário iniciar a medicação em um primeiro momento e depois instituir o tratamento psicoterápico. Outros componentes fundamentais no tratamento são a educação da família e do paciente a respeito da doença, a comunicação regular com a escola e o adequado diagnóstico e tratamento dos transtornos psiguiátricos comórbidos.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

| AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> . 3th. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1980. |
|---|
| <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> . 3th revised. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1987. |
| <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> . 4th. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994. |
| <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> . 4th. Text Revision. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000. |

AMERINGEN MV, MANCINI C, OAKMAN JM. The relationship of behavioral inhibition and shyness to anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186:425-31.

ANSTENDIG KD. Is selective mutism an anxiety disorder? rethinking its DSM-IV classifications. *J Anxiety disord* 1999; 13:417-34.

ARRINDEL W, KWEE M, METHORST G, VAN DER ENDE J, POL E, MORITIZ B. Perceived parental rearing styles of agoraphobic and socialy phobic in-patients. *Br J Psychiatry* 1989; 155:526-35.

ARRINDEL WA, EMMELKAMP PM, MONSMA A, BRILMAN E. The role of perceived parental rearing practices in the etiology of phobic disorders: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1983; 143:183-7.

BATTAGLIA M, BAJO S, STRAMBI LF, BRAMBILLA F, CASTRONOVO C, VANNI G, et al. Physiological and behavioral responses to minor stressors in offspring of patients with panic disorder. *J Psychiatr Res* 1997; 31:365-76.

BEIDEL DC, CHRIST MAG, LONG PJ. Somatic complaints in anxious children. *J Abnorm Child Psychol* 1991; 19:659-70.

BEIDEL DC, FERRELL BS, ALBANO AC, YEGANEH R. The treatment of childhood social anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24:831-46.

BEIDEL DC, TURNER SM, MORRIS TL. Psychopathology of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:643-50.

BIEDERMAN J, HIRSHFELD-BECKER DR, ROSENBAUM JF, HEROT C, FRIEDMAN D, SNIDMAN N, et al. Further evidence of association between behavioral inhibition and social anxiety in children. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1673-79.

BIEDERMAN J, ROSENBAUM JF, HIRSHFELD DR, FARAONE SV, BOLDUC EA, GERSTEN M, et al. Psychiatric correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:21-6.

BILYC-FLEITLICH B, GOODMAN R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:727-34.

BIRMAHER B, AXELSON DA, MONK K, KALAS C, CLARK DB, EHMANN M, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:415-23.

BIRMAHER B, WATERMAN S, RYAN N, CULLY M, BALACH L, INGRAN J, et al. Fluoxetine for childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:993-99.

BLACK B, UHDE TW. Case study: elective mutism as a variant of social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1090-4.

_____; _____. Psychiatric characteristics of children with selective mutism: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:847-56.

BOGELS SM, VAN OOSTEN A, MURIS P, SMULDERS D. Familial correlates of social anxiety in children and adolescents. *Behav Res Ther* 2001; 39:273-89.

BRUCH MA, HEIMBERG RG, BERGER P, Social phobia and perceptions of early parental and personal characteristics. *Anxiety Research* 1989; 2:57-65.

BRUCH MA, HEIMBERG RG. Differences in perceptions of parental and personal characteristics between generalized and nongeneralized social phobics. *J Anxiety Disord* 1994; 8:155-68.

BURKE WJ. Escitalopram. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11:1477-86.

CASTER J, INDERBITZEN H, HOPE DA. Relationship between youth and parent perceptions of family environment and social anxiety. *J Anxiety Disord* 1999; 13:237-51.

CHAVIRA D, STEIN M. Combined psychoeducation and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for youth with generalized social anxiety disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:47-54.

| • | . Childhood anxiety disorder: from understa | inding to treatment. Child |
|-----------------|--|----------------------------|
| Adolesc Psych | hiatric Clin N Am 2005; 14:797-818. | • |
| | | |
| : | , BAYLEI K. Comorbidity of generalized so | ocial anxiety disorder and |
| depression in a | a pediatric primary care sample. J Affect Diso | <u> </u> |

COMPTON SC, GRANT PJ, CHRISMAN AK, GAMMON PJ, BROWN VL, MARCH JS. Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:564-71.

COOPER PJ, EKE M. Childhood shyness and maternal social phobia: a community study. *Br J Psychiatry* 1999; 174:439-43.

COSTELLO EJ, ANGOLD A, KEELER GP. Adolescent outcomes of childhood disorders: the consequences of severity and impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:121-8.

DANIELS D, PLOMIN R. Originsof individual differences in infant shyness. *Dev Psychol* 1985; 21:118-21.

DAVIDSON JR, HUGHES DL, GEORGE LK, BLAZER DG. The epidemiology of social phobia: Findings from the Duke Epidemiological Catchment Area study. *Psychol Med* 1993; 23:709-18.

DAVIDSON JR. Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:65-71.

DUMMIT III ES, KLEIN RG, TANCER NK, ASCHE B, MARTIN J, FAIRBANKS JA. Systematic assessment of 50 children with selective mutism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:653-60.

ELEY TC, BOLTON D, OCONNOR TG, PERRIN S, SMITH P, PLOMIN R. A twin study of anxiety-related bahaviours in preschool children. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44:945-60.

ESSAU CA, CONRADT J, PETERMAN F. Frequency and comorbidity of social phobia and social fears in adolescents. *Behav Res Ther* 1999; 37:831-43.

ESSAU CA, CONRADT J, PETERMANN F. Course and outcome of anxiety disorders in adolescents. *J Anxiety Disord* 2002; 16:67-81.

FAIRBANKS JM, PINE DS, TANCER NK, DUMMIT ES III, KENTGEN LM, MARTIN J, et al. Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7:17-29.

FORDHAN K, STEVENSON-HINDE J. Shyness, friendship quality, and adjustment during middle childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40:757-68.

FRANCIS G, LAST CG, STRAUSS CC. Avoidant disorder and social phobia in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1086-89.

FYER AJ, MANNUZA S, CHAPMAN TF, LIEBOWITZ MR, KLEIN DF. A direct interview family study of social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:286-93.

FYER AJ, MANNUZZA S, CHAPMAN TF, MARTIN L, KLEIN D. Specificity in familial agregation of phobic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:564-73.

GOODWIN RD, FERGUSSON DM, HORWOOD LJ. Early anxious/withdrawn behaviors predict later internalizing disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45:874-83.

GOULD MS, KING R, GREENWALD S, FISCHER P, SCHWAB-STONE M, KRAMER R, et al. Psychopathology associated with suicidal ideation and attempts among children and adolescents. *J Am Acad child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:915-23.

GRANT BF, HASIN DS, BLANCO C, STINSON FS, CHOU SP, GOLDSTEIN RB, et al. The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiiologic Survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychaitry* 2005; 66:1351-61.

HAMMAD TA, LAUGHREN T, RACOOSIN J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:332-9.

HAYWARD C, KILLEN JD, KRAEMER HC, TAYLOR CB. Linking self-reported childhood behavioral inhibition to adolescent social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatric* 1998; 37:1308-16.

HOFMANN S, ALBANO AM, HEIMBERG R, TREACEY S, CHORPITA B, BARLOW D. Subtypes of social phobia in adolescents. *Depress Anxiety* 1999; 9:15-8.

HUDSON JL, RAPEE RM. Parent-child interactions and anxiety disorders: an observatioonal study. *Behav Res Ther* 2001; 39:1411-27.

_____. Parent-child interactions in clinically anxious children and their siblings. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2002; 31:548-55.

ISOLAN LR, ZENI CP, MEZZOMO K, BLAYA C, KIPPER L, HELDT E, et al. Rev Bras Psiquiatr 2005; 27:97-100.

JAMES A, SOLER A, WEATHERALL R. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 19 (4):CD004690.

KAGAN J, REZNICK JS, SNIDMAN N. Biological bases of childhood shyness. *Science* 1988; 240:167-71.

KASPER S, STEIN DJ, LOFT H, NIL R: Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry* 2005; 186:222-6.

KENDLER K, NEALE M, KESSLER R, HEATH A, EAVES L. The genetic epidemiology of phobias in women. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:273-81.

KESSLER R, STEIN M, BERGULND P. Social phobia: subtypes in the National Comorbidity Study. *Am J Psychiatry* 1998; 152:1026-32.

KRISTENSEN H. Selective mutism and comorbidity with developmental disorder/delay, anxietydisorder, and elimination disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:249-56.

LA GRECA AM, LOPEZ N. Social anxiety among adolescents: linkages with peer relations and friendships. *J Abnorm Child Psychol* 1998; 26:83-94.

LAST CG, HERSEN M, KAZDIN A, FRANCIS G, GRUBB HJ. Psychiatric ilness in the mothers of anxious children. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1580-3.

LAST CG, HERSEN M, KAZDIN A, ORVASCHEL H, PERRIN S. Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:928-34.

LAST CG, PERRIN S, HERSEN M, KAZDIN AE. DSM-III-R anxiety disorders in children: sociodemographic and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1070-6.

LAST CG, STRAUSS CC, FRANCIS G. Comorbidity among childhood anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175:726-30.

LIEB R, WITTCHEN HU, HOFLER M, FUETSCH M, STEIN MB, MERIKANGAS KR. Parental psychopathology, parenting styles, and the risk of social phobia in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:859-66.

MANCINI C, AMERINGEN MV, SZATMARI P, FUGERE C, BOYLE M. A high-rysk pilot study of the children of adults with social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1511-17.

MANCINI C, VAN AMERINGEN M, BENNETT M, PATERSON B, WATSON C: Emerging treatments for child and adolescent social phobia: A review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:589-607.

MANNUZZA S, SCHNEIER F, CHAPMAN T, LIEBOWITZ M, KLEIN D, FYER A. Generalized social phobia: reability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:230-7.

MARTIN C, CABROL S, BOUVARD MP, LEPINE JP, MOUREN-SIMEONI MC. Anxiety and depressive disorders in fathers and mothers of anxious school-refusing children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:916-22.

MATHEW SJ, COPLAN JD, GORMAN JM. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1558-67.

MERIKANGAS KR, LIEB R, WITTCHEN HU, AVENEVOLI S. Family an high-risk studies of social anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:28-37.

MESSER SC, BEIDEL DC. Psychosocial correlates of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:975-83.

MICK MA, TELCH MJ. Social anxiety and history of behavioral inhibitionin young adults. *J Anxiety Disord* 1998; 12:1-20.

MIKKELSEN EJ, DETLOR J, COHEN DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patientes with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1572-76.

NEWMAN DL, MOFFITT TE, CASPI A, SILVA PA. Comorbid mental disorders: implications for treatment and sample selection. *J Abnorm Psychol* 1998; 107:305-11.

OST LG. Ways of acquiring phobias and outcome of behavioral treatments. *Behav Res Ther* 1985; 23:683-9.

OTTO MW, POLLACK MH, MAKI KM, GOULD RA, WORTHINGTON JJ, SMOLER JW, et al. Childhood history of anxiety disorders among adults with social phobia: rates, correlates, and comparisons with patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2001; 14:209-13.

PARKER G. Reported parental characteristics of agoraphobics and social phobics. *Br J psychiatry* 1979; 135:550-60.

PINE DS, COHEN P, GURLEY D, BROOK J, MA Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:56-64.

POLLACK MH. Comorbidity, neurobiology, and pharmacotherapy of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:24-9.

REICH J, YATES W. Family history of psychiatric disorders in social phobia. *Compr Psychiatry* 1988; 29:72-5.

ROBINSON J, KAGAN J, REZNICK J, CORLEY R. The heritability of inhibited and uninhibited behavior: a twin study. *Dev Psychol* 1992; 20:1030-7.

ROSENBAUM JF, BIEDERMAN J, GERSTEN M, HIRSHFELD D, MEMINGER SR, HERMAN JB, et al. Behavioral inhibition in children of parents with panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:463-470.

ROSENBAUM JF, BIEDERMAN JF, HIRSHFELD-BECKER DR, KAGAN J, SNIDMAN N, FRIEDMAN D, et al. A controlled study of bahavioral inhibition in children of parents with panic disorder and depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:2002-10.

RUPP ANXIETY STUDY GROUP. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Eng J Med* 2001; 344:1279-85.

SCHNEIER FR, JOHNSON J, HORNIG CD, LIEBOWITZ MR, WEISSMA MM. Social phobia: comorbidity and morbidity in an epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:282-8.

SCHNEIER FR, LIEBOWITZ MR, ABI-DARGHAM A, ZEA-PONCE Y, LIN S, LARUELLE M. Low dopamine D2 receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 457-49.

SCHWARTZ CE, SNIDMAN N, KAGAN J, et al. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1008-15.

SEIDEL L, WALKUP JT. Selective serotonin reuptake inhibitor use in the treatment of the pediatric non-obsessive compulsive disorder anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:171-79.

SIMONOFF E, PICKELS A, MEYER JM, SILBERG JL, MAES HH, LOEBER R, et al. The Virginia twin study of adolescente behavioral development: influences of age, sex, and impairment on rates of disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:801-8.

SPENCE SH, DONOVAN C, BRECHMAN-TOUSSAINT M. Social skills, social outcomes, and cognitive features of childhood social phobia. *J Abnorm Psychol* 1999; 108:211-21.

STEIN MB, HEUSER IJ, JUNCOS JL, UHDE TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147:217-220.

STEIN MB, TANCER ME, UHDE TW. Physiologic and plasma norepinephrine responses to orthostasis em patients with panic disorder and social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:311-17.

STEIN MB, ASMUNDSON GJG, CHARTIER M. Autonomic responsivity in generalized social phobia. *J Affect Disord* 1994; 31:211-21.

STEIN MB, DELANEY SM, CHARTIER MJ, KROFT CD, HAZEN AL. Platelet (3H) paroxetine binding in social phobia: comparison to patients with panic disorder and health volunteers. *Biol Psychiatry* 1995; 37:224-8.

STEIN MB, CHARTIER MJ, HAZEN AL, KOZAC MV, TANCER ME, LANDER S, et al. A direct interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:90-7.

STEIN MB, CHAVIRA DE. Subtypes of social phobia and comorbidity with depression and others anxiety disorders. *J Affect Disord* 1998; 50:11-6.

STEIN MB, FUETSCH M, MULLER N, HOFLER M, LIEB R, WITTCHEN HU. Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:251-6.

STEINHAUSEN HC, JUZI C. Elective mutism: an analysis of 100 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:606-14.

STEMBERGER RT, TURNER SM, BEIDEL DC, CALHOUN KS. Social phobia: an analysis of possible developmental factors. *J Abnorm Psychol* 1995; 104:526-31.

STRAUSS CC, LAST CG. Social and simple phobias in children. *J Anxiety Disord* 1993; 1:141-52.

TANCER ME, STEIN MB, UHDE TW. Growth hormone response to intravenenous clonidine in social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1993; 34:591-595.

TANCER ME, MAILMAN RB, STEIN MB, MASON GA, CARSON SW, GOLDEN RN. Neuroendocrine responsivity to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety* 1995; 1:216-223.

TORGERSEN S. The nature and origin of phobic fears. *Brit J Psychiatry* 1979; 134:343-51.

TURNER SM, BEIDEL DC, DANCU CV, KEYS DJ. Psychopathology of social phobia and comparison to avoidant personality disorder. *J Abnorm Psychol* 1986; 95:389-94.

TURNER SM, BEIDEL DC, WOLFF PL. Is behavioral inhibition related to the anxiety disorders? *Clin Psychol Rev* 1996; 16:157-72.

UHDE TW, BERRETTINI WH, ROY-BIRNE PP, BOULENGER JP, POST RM. Platelet (3h) imipramine binding in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1987; 22:52-8.

VAN AMERIGEN M, MANCINI C, FARVOLDEN P. The impact of anxiety disorders on educational achievement. *J Anxiety Disord* 2003; 17:561-71.

VELTING ON, ALBANO AM. Current trends in the understanding and treatment of social phobia in youth. *J Child Psychol* 2001; 42:127-40.

VERHULST FC, VAN DER ENDE J, FERDINAND RF, KASIUS MC. The prevalence of DSM-III-R disorders in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:329-36.

WAGNER KD, BERARD R, STEIN MB, WETHEHOLD E, CARPENTER DJ, PERERA P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1153-62.

WARREN S, SCHIMITZ, EMDE R. Behavioral genetic analyses of self-reported anxiety at seven years of age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1403-08.

WAUGH J, GOA KL. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2003; 17:343-62.

WITTCHEN H, NELSON GB, LACHNER G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998; 28:109-26.

WITTCHEN H-U, STEIN MB, KESSLER RC. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and comorbidity. *Psychol Med* 1999; 29:309-23.

WOODWARD LJ, FERGUSSON DM. Life course outcomes of young people with anxiety disorders in adolescence. *J Am Acad child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:1086-93.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

 Avaliar a resposta e a tolerabilidade do escitalopram no tratamento de crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade social.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do tratamento com escitalopram em crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade social através das escalas CGI-Melhora e CGI-Gravidade;
- Avaliar o efeito do tratamento com escitalopram em crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade social através da SPAI-C;
- Avaliar o efeito do tratamento com escitalopram em crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade social através da SCARED (versão infantil e parental);
- Avaliar o efeito do tratamento com escitalopram na qualidade de vida em crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade social através da YQOL-R.

4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob protocolo de número 04-253.

Todos os pais ou responsáveis e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informação (Anexo 1) antes de participar do estudo.

5 ARTIGOS

5.1 ARTIGO 1

Um ensaio aberto do escitalopram em crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade social **– Versão em Português**

5.2 ARTIGO 1

An open-label trial of escitalopram in children and adolescents with social anxiety disorder – **Versão em Inglês**

5.3 ARTIGO 2

Tratamento do transtorno de ansiedade social na infância e adolescência: uma revisão – **Versão em Português**

47

5.1 ARTIGO 1 - Versão em Português

Um ensaio aberto com escitalopram em crianças e adolescentes com

transtorno de ansiedade social *

Luciano Isolan M.D., 1, Gabriel Pheula M.D., 1, Giovani Salum Jr, 1, Silvia Oswald,

Ph.D.¹, Luis Augusto Rohde, M.D., Ph.D.¹, Gisele Gus Manfro, M.D., Ph.D.¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Universidade

Federal do Rio Grande do Sul e Programa de Transtornos de Ansiedade, Hospital de

Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

O estudo foi auxiliado pela FIPE (Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos) -

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CAPES (Centro de Aperfeiçoamento de

Pessoal do Ensino Superior). A medicação foi fornecida pela Lundbeck – Brasil sem

custos e sem restrições.

Potential conflict of interests: Prof Rohde recebe apoio para pesquisa das seguintes

companhias farmacêuticas:: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, and

Novartis. Prof Rohde é palestrante ou consultor das mesmas companhias e é do

corpo consultivo da Eli Lilly & Company.

Correspondência:

Gisele Gus Manfro, M.D., Ph.D.

Luis Manoel Gonzaga, 630/11 - 90470-280

Porto Alegre, RS, Brasil

e-mail: gmanfro@portoweb.com.br

Artigo submetido para publicação no Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology

Resumo

O transtorno de ansiedade social (TAS) é um transtorno muito prevalente e incapacitante em crianças e adolescentes. Esse estudo foi delineado para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de um inibidor seletivo da recaptação de serotonina altamente potente, o escitalopram, no tratamento do TAS em crianças e adolescentes. Vinte pacientes ambulatoriais com um diagnóstico principal de TAS foram tratados com escitalopram em um ensaio clínico aberto por 12 semanas. A medida de desfecho primária foi a mudança basal em comparação à final na Clinical Global Impression - Improvement Scale (CGI-I). As medidas de desfecho secundárias foram a CGI - Severity scale (CGI-S), a Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C), a Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) - Child and Parent version, e a The Youth Quality of Life Instument-Research Version (Y-QOL-R). Na escala CGI-I, 13 dos 20 pacientes (65%) tiveram um escore ≤ 2, correspondendo a uma resposta ao tratamento. Todas as medidas sintomáticas e de qualidade de vida mostraram melhoras significativas da avaliação basal à semana 12, com grandes tamanhos de efeito, variando de 0.9 a 1.9 (todos p < 0.001). O escitalopram foi geralmente bem tolerado. Esses resultados sugerem que escitalopram pode ser um tratamento eficaz e seguro no tratamento do TAS pediátrico. Futuros ensaios clinicos randomizados, placebo-controlados, fazemse necessários.

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social, é caracterizado por um medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho, nas quais o indivíduo é exposto a pessoas estranhas ou ao possível escrutínio por outras pessoas. O TAS é um transtorno de ansiedade comum em crianças e adolescentes, com prevalências ao longo da vida, de acordo com os critérios do DSM-IV, variando de 0.7% (Bilyc-Fleitlich and Goodman 2004) a 3.5% (Wittchen et al. 1998). A presença do TAS durante a infância e a adolescência está associada com poucas amizades, problemas no desempenho acadêmico, dificuldades com relações íntimas e uso de álcool (Wittchen et al. 1998). Em adolescentes, o TAS tem sido associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de depressão, de outros transtornos de ansiedade, de abuso de substâncias, com comportamento suicída, e com prejuízos educacionais (Pine et al. 1998; Stein et al. 2001; Mancini et al. 2005). Esses indivíduos, quando adultos, frequentemente, têm prejuízos significativos e incapacidade no trabalho e no funcionamento social e redução na qualidade de vida (Kessler, 2003).

Embora o TAS em crianças e adolescentes tenha sido associado com substâncial morbidade e cronicidade, estudos embasando a eficácia e a tolerabilidade de tratamentos farmacológicos são escassos quando comparados com estudos de tratamento do TAS em adultos. Em crianças e adolescentes com TAS, ensaios abertos com sertralina (Compton et al. 2001), citalopram combinado com intervenções psicoeducacionais (Chavira and Stein 2002) e um grande estudo, multicêntrico, randomizado, de 16 semanas, duplo-cego, placebo-controlado, com paroxetina (Wagner et al. 2004) sugerem que tratamentos com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são escolhas eficazes. Ensaios abertos com fluoxetina (Birmaher et al. 1994; Fairbanks et al. 1997) e dois estudos randomizados, placebo-controlados utilizando fluvoxamina (RUPP 2001) e fluoxetina (Birmaher et al. 2003) têm mostrado a eficácia e a tolerabilidade dos ISRSs no tratamento de jovens com diferentes transtornos de ansiedade, incluíndo TAS.

O escitalopram é o enantiomêro terapeuticamente ativo do citalopram racêmico (Hytell et al. 1992). O escitalopram é uma medicação serotoninérgica potente e altamente seletiva que está indicada no tratamento do transtorno depressivo maior (Wade et al. 2002; Burke et al. 2002), no transtorno de ansiedade generalizada (Davidson et al. 2002), no transtorno do pânico (Stahl et al. 2003) e no TAS (Kasper et al. 2005) em adultos. Um ensaio aberto sugeriu que o escitalopram foi eficaz no tratamento de alguns sintomas do transtorno invasivo do desenvolvimento em crianças e adolescentes (Owley et al. 2005). Em um recente estudo, duplo cego, randomizado, controlado com placebo, não houve diferenças significativas de eficácia entre o escitalopram e o placebo no tratamento de crianças e adolescentes com depressão (Wagner et al. 2006). Porém, o escitalopram foi bem tolerado e não houve evidência de que comportamento suicida ocorreu em uma taxa maior no grupo do escitalopram quando comparado com o grupo placebo. Embora os achados para o escitalopram no tratamento dos transtornos de ansiedade e TAS nos adultos sejam encorajadores, mais conhecimento sobre a eficácia e a tolerabilidade do escitalopram em crianças e adolescentes é necessário.

O presente estudo é um ensaio aberto, com 12 semanas de duração, em crianças e adolescentes com TAS. Para o nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a avaliar a utilidade do escitalopram no tratamento de crianças e adolescentes com TAS. Baseados nos achados de estudos em adultos com TAS e estudos nos quais o escitalopram foi usado em crianças e adolescentes, nossa hipótese principal é de que o escitalopram seja eficaz, em um ensaio aberto, em tratar TAS em jovens sem apresentar eventos adversos clinicamente significativos.

METÓDOS

<u>Sujeitos</u>

Os pacientes foram recrutados através de anúncios no jornal e na rádio que descreviam um tratamento farmacológico para crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade social. Os pacientes selecionados foram avaliados no Serviço de Psiguiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre, o qual é o hospital universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul no Brasil. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do nosso Hospital universitário. Consentimento informado foi obtido de todos os pais ou responsáveis e dos pacientes.

Para ser elegível para participar do estudo, os pacientes deveriam ter idades entre 10 e 17 anos e preencher os critérios diagnósticos do DSM-IV para um diagnóstico principal de TAS. Os pacientes deveriam estar sem usar qualquer medicação psiquiátrica por pelo menos quatro semanas antes de entrarem no estudo e deveriam estar em boa saúde física, determinada através da história médica coletada pelo psiquiatra que avaliava o paciente. Os pacientes foram excluídos de participarem do estudo se eles tivessem qualquer outro diagnóstico principal além do TAS ou preenchessem critérios do DSM-IV para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, transtorno de conduta, transtorno desafiante opositivo, transtorno depressivo maior atual, transtorno bipolar, transtorno invasivo do desenvolvimento, retardo mental, esquizofrenia ou outros transtorno psicóticos, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno obsessivo-compulsivo. Critérios de exclusão adicionais incluíam história de anorexia nervosa, bulimia nervosa ou abuso de substância no último ano. Pacientes em idade reprodutiva foram excluídas se não estivessem praticando, ou não desejassem praticar, um método contraceptivo confiável. Os pacientes também foram excluídos se estivessem recebendo medicação psicotrópica ou tratamento psicoterápico concomitante.

Procedimentos diagnósticos

O diagnóstico de TAS com ou sem comorbidades foi realizado através de um processo com três estágios: (1) avaliação com uma entrevista semi-estruturada (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic version |K-SADS-E|) (Orvashel, 1985), modificada para avaliar os critérios do DSM-IV, que era aplicada com os pais por assistentes de pesquisa treinados; (2) revisão de cada diagnóstico derivado através do K-SADS-E em uma reunião clínica chefiada por um psiquiatra da infância e da adolescência com experiência (L.A.R.); (3) avaliação clínica do TAS e das comorbidades utilizando os

critérios do DSM-IV realizadas por dois psiquiatras da infância e da adolescência (L.I. and G.P.) que previamente recebiam os resultados do K-SADS-E.

Avaliação das medidas de eficácia e de tolerabilidade

Dois psiquiatras da infância e da adolescência (L.I. e G.P.) realizaram todas as avaliações de eficácia e de tolerabilidade e a avaliação final era um consenso entre ambos.

A melhora foi avaliada utilizando-se a *Clinical Global Impression scale* (CGI) (Guy, 1976). A CGI consiste de duas subescalas, a CGI-S e a CGI-M. A CGI-S é uma escala de avaliação clínica que avalia gravidade e varia de 1 (normal) a 7 (extremamente doente). The CGI-I é uma escala de avaliação clínica que mede a melhora clínica global do indivíduo em relação à avaliação basal e varia de 1 (muitíssimo melhor) a 7 (muitíssimo pior).

A Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C) (Beidel et al. 1995) foi utilizada para avaliar uma variedade de situações sabidamente estressantes para crianças e adolescentes com TAS. A SPAI-C é uma escala autoaplicativa composta de 26 questões. Os escores totais variam de 0 a 52, com escores mais altos significando maior gravidade e freqüência de sintomas de ansiedade social. A SPAI-C tem boa consistência interna e confiabilidade testereteste. A SPAI-C foi traduzida e validada em uma amostra de crianças brasileiras (Gauer et al. 2005).

Os sintomas de ansiedade dos pacientes foram avaliados pelos pacientes e por seus pais utilizando-se a *Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders* (SCARED), *Child* (SCARED-C) e *Parent* (Scared-P), respectivamente (Birmaher et al. 1997; Birmaher et al. 1999). A SCARED é uma escala, auto-aplicativa, composta por 38 itens, que avalia sintomas do DSM-IV de transtorno de ansiedade de separação, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, TAS e fobia escolar. A SCARED possui boa confiabilidade medida através da consistência interna, boa confiabilidade teste-reteste e boa validade discriminatória (Birmaher et al. 1997; Birmaher et al. 1999).

A Youth Quality of Life Instrument-Research Version (Y-QOL-R) (Edwards et al. 2002; Patrick et al. 2002) é uma escala auto-aplicativa utilizado para uma

avaliação genérica multidimensional da qualidade de vida. O YQOL-R consiste de 41 itens perceptuais e 15 itens contextuais. Os itens perceptuais são aqueles conhecidos apenas pelos próprios adolescentes e não podem ser observados pelos outros, enquando os itens contextuais são aqueles que são observados pelos outros. Na validação inicial desse instrumento, o YQOL-R demonstrou boas propriedades psicométricas e comparáveis com outros instrumentos relacionados à qualidade de vida (Patrick et al. 2002). Nesse estudo, nós utilizamos apenas os itens perceptuais.

Em cada visita, os eventos adversos eram inicialmente relatados espontaneamente e após eram avaliados através de uma extensa lista com os possíveis eventos adversos mais comumente associados aos ISRSs. A gravidade dos eventos adversos era pontuada através do relato subjetivo do paciente e na experiência clínica do avaliador. Cada item era pontuado em uma escala de 4 alternativas, com escores mais altos indicando maior gravidade (0= nenhum; 1=leve; 2= moderado; 3= grave). A determinação do peso e dos sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca) era realizada em todas as visitas pelos psiquiatras avaliadores.

<u>Delineamento do estudo</u>

Após a triagem inicial e uma semana de uso de placebo-cego (os pacientes não sabiam que estavam usando placebo), os pacientes eram avaliados para determinar se eles permaneciam elegíveis para participar do estudo. Pacientes que permaneciam com um CGI-I ≥ 4 entraram no estudo.

Esse estudo foi um ensaio aberto com 12 semanas de duração. Escitalopram foi iniciado com 5 mg/dia na primeira semana e aumentado para 10 mg/dia na segunda semana. Durante as visitas subseqüentes, as dosagens poderiam ser aumentadas, baseadas na resposta clínica e na tolerabilidade, em intervalos de 5 mg até uma dose máxima de 20 mg/dia. Os pacientes foram instruídos a tomar a medicação pela manhã e a mesma poderia ser trocada para a noite se preferido. Todas as medidas de eficácia eram realizadas na avaliação basal e nas semanas 2, 4, 8 e 12. A aderência era checada através do retorno das embalagens com as pílulas, quando estas eram contadas.

Análise dos dados

Perdas foram manejadas através da *last observation carried forward* (LOCF) para todos os pacientes que tomaram pelo menos uma dose da medicação do estudo utilizando uma análise *intention to treat* (ITT). A CGI-I, como uma variável dicotômica, foi utilizada como medida de desfecho primário para definir taxa de resposta. Participantes foram considerados respondedores se eles pontuaram 1 ou 2 (muitíssimo melhor ou muito melhor) na semana 12. As mudanças nos escores basais em relação à semana 12 nas outras medidas de desfecho (CGI-S, SCARED-C, SCARED-P, SPAI e YQOL) foram analisadas através da análise de variância para medidas repetidas (ANOVA). Foram utilizadas análises de Post Hoc com correção de Bonferroni para comparações múltiplas entre as médias e detecção das diferenças ao longo do tempo. Teste de Levene e teste de Kolmogorov-Smirnov foram usados para normalidade e homogeneidade das variâncias antes da análise estatística. Tamanhos de efeito para os desfechos do tratamento foram calculados através da fórmula de Cohen (ES= $M_1 - M_2 / \sqrt{SD_1^2 + SD_2^2 - 2 \times r \times SD_1 \times SD_1}$).

Todas as análises foram realizadas utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 14.0 para Windows. Todos os testes estatísticos foram bicaudais com um nível de significância estabelecido de 5 % e um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Dos 20 indivíduos arrolados, 18 (90%) completaram o protocolo de 12 semanas (vide Figura 1). Dos 2 pacientes que não completaram o protocolo, 1 indivíduo estava na quarta semana do tratamento e o outro estava na oitava semana de tratamento. As razões para a saída do estudo foram falta de eficácia (semana 4) e a presença de eventos adversos (tremores na semana 8). Os 20 pacientes foram incluídos na análise ITT de eficácia e na avaliação da tolerabilidade.

A média de idade dos indivíduos foi de 15.0 anos (DP=1.5) e 70% (N=14) eram do sexo feminino. Noventa porcento (N=18) eram caucasianos e 10% (N=2) eram afrodescendentes. A média de idade de início dos sintomas foi de 8.1 anos (DP:3.6) e a média de duração dos sintomas foi de 6.8 anos (DP:3.6). Quarenta porcento da amostra preenchiam critérios apenas para TAS, 35% tinham um diagnóstico comórbido e 25% tinham dois ou mais diagnósticos comórbidos. Os diagnósticos comórbidos mais comuns foram: transtorno de ansiedade generalizada (50%), fobia específica (15%) e transtorno de ansiedade de separação (10%). Quinze porcento dos participantes preenchiam critérios para episódio depressivo maior no passado. Nenhum dos participantes já havia recebido tratamento farmacológico para os sintomas de ansiedade social.

Considerando-se a análise ITT, 13 (65%) dos pacientes apresentavam critérios de resposta na semana 12, segundo os propósitos desse estudo (CGI-I \leq 2). Embora essa resposta indique melhora substancial, os pacientes poderiam ainda apresentar sintomas residuais de TAS. Baseados nos critérios de remissão da CGI-I "muitíssimo melhor" (CGI-I \leq 1), 6 (30%) foram definidos como respondedores (vide Tabela 1).

Todas as medidas sintomáticas, incluindo as auto-aplicativas (SCARED-C and SPAI) e as parentais (SCARED-P), demonstraram diferenças significativas da avaliação basal em relação à semana 8 e essas diferenças tornaram-se maiores em relação à semana 12. O escore total da YQOL-R também mostrou diferenças significativas ao longo do estudo. Tamanhos de efeito desses desfechos da avaliação inicial em relação às avaliações ao final do estudo variaram de 0.9 a 1.9 (vide Tabela 1).

Na avaliação final na semana 12, 12 pacientes (60%) estavam recebendo 10 mg/dia de escitalopram, 4 (20%) estavam recebendo 15 mg/dia e 4 (20%) estavam recebendo 20 mg/dia. A dose média diária do escitalopram ao longo das 12 semanas do ensaio aberto foi de 12.65±2.08 mg/dia e na avaliação final da semana 12 foi de 13±4.1 mg/dia.

A tabela 2 mostra a distribuição dos eventos adversos por gravidade relatados pelos indivíduos ao longo das 12 semanas do ensaio aberto. Os eventos adversos mais comuns foram sonolência (25%), insônia (20%), sintomas gripais

(15%), aumento do apetite (15%) e diminuição do apetite (15%). Todos os eventos adversos foram geralmente transitórios e variaram de intensidade leve a moderada, exceto para o desenvolvimento de tremores que ocorreu em um paciente (5%) na semana 8 do estudo. O escitalopram foi descontinuado nesse período e os seus sintomas cessaram. O paciente não apresentou recorrência dos tremores. Nenhum outro paciente abandonou o estudo por eventos adversos. Nenhum dos pacientes apresentou lablidade emocional, comportamento auto-destrutivo ou ideação suicida. Não ocorreram mudanças clínicas significativas na pressão arterial, freqüêcia cardíaca ou no peso.

DISCUSSÃO

Tratamentos farmacológicos para o TAS em crianças e adolescentes têm aumentado nos últimos anos. Em adultos, os ISRSs, devido a seus grandes tamanhos de efeitos e perfil favorável de eventos adversos, têm sido amplamente utilizados. Em crianças e adolescentes, embora existam poucos estudos controlados, randomizados, duplo-cegos, avaliando o tratamento do TAS, a evidência atual sugere o uso dos ISRSs como medicação de primeira escolha (Seidel and Walkup 2006). Para o nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a avaliar a eficácia e a tolerabilidade do escitalopram em crianças e adolescentes com TAS. Nossos pacientes apresentaram melhoras significativas em todas as medidas de desfecho durantes as 12 semanas do tratamento. Nenhum paciente apresentou piora durante o tratamento, e, de uma forma geral, o escitalopram foi bem tolerado.

A nossa taxa de resposta ao final das 12 semanas do estudo (65%) foi similar àquelas encontradas em ensaios abertos prévios (Compton et al. 2001; Chavira and Stein 2002) e ensaios randomizados (Wagner et al. 2004) de ISRSs no tratamento de TAS na infância e na adolescência. Além do mais, essa resposta foi similar àquelas encontradas em ensaios abertos (Birmaher et al. 1994; Fairbanks et al. 1997), e em ensaios randomizados, duplo-cegos, (RUPP 2001; Birmaher et al. 2003) avaliando os efeitos dos ISRSs em vários transtornos de ansiedade juntos, incluindo TAS. Os tamanhos de efeito encontrados foram grandes e melhoras significativas

nos sintomas foram observadas ao longo do tratamento. Porém, de acordo com a média final da SPAI-C e da SCARED, um número substancial de pacientes ainda permanecia sintomático ao final do estudo. Para alcançar uma diminuição mais robusta dos sintomas, talvez outras abordagens como a associação com terapia cognitivo-comportamental possa ser necessário (Mancini et al. 2005).

A qualidade de vida tem sido uma nova medida de desfecho que tem sido cada vez mais utilizada em ensaios clínicos com adultos para avaliar resposta ao tratamento. Estudos na psiquiatria da infância e da adolescência avaliando qualidade de vida são necessários para avaliar resposta e para verdadeiramente compreender os efeitos do tratamento na saúde das crianças e dos adolescentes (Matza et al. 2004). Todavia, há poucos estudos avaliando a qualidade de vida em crianças e adolescentes, principalmente nos estudos com transtornos de ansiedade. Nesse estudo, nós demonstramos que o escitalopram foi eficaz em melhorar a qualidade de vida em crianças e adolescentes com TAS, apesar dos sintomas residuais de ansiedade social.

Nosso estudo demonstrou que o escitalopram foi, geralmente, bem tolerado. Dos 20 pacientes que participaram do estudo, 15 (75%) apresentaram pelo menos um evento adverso. Todos os eventos adversos tiveram uma intensidade de leve a moderada, com exceção de um paciente que apresentou tremores na oitava semana e foi excluído do estudo. Esse evento adverso resolveu-se rapidamente após a descontinuação do escitalopram. Não houve mudanças clinicamente significativas nos sinais vitais ou no peso. Nenhum paciente desenvolveu labilidade emocional, comportamento auto-destrutivo ou ideação suicida. Porém, é prudente estar alerta à possibilidade de um aumento na suicidabilidade quando utilizar ISRSs em crianças e adolescentes. A inclusão dos pais, tão bem quanto dos pacientes, na discussão dos eventos adversos, principalmente, da suicidabilidade é sempre importante. As potenciais consequências de não medicar o paciente deveria também sempre ser discutido e avaliado contra os riscos de medicar, visto que, as conseqüências de não tratar o TAS pode levar a um aumento de morbidade ao longo da vida (SIMON 2006). No geral, os eventos adversos relatados no nosso estudo foram similares aos encontrados em outros estudos com escitalopram e com outros ISRSs em crianças e adolescentes (Seidel and Walkup 2006; Wagner et al. 2006).

As maiores limitações desse estudo foram o pequeno tamanho da nossa amostra e a ausência de um grupo controle com placebo. Porém, nossos achados são importantes e nos fornecem dados iniciais sugerindo a eficácia do escitalopram em crianças e adolescentes com TAS, o que deveria ser confirmado em ensaios clínicos randomizados. A exclusão das comorbidades, frequentemente associadas ao TAS, como transtorno depressivo maior e transtorno por uso de substâncias podem diminuir a generalização dos resultados. Além disso, um estudo mais longo poderia resultar em melhoras adicionais para os respondedores parciais.

Apesar dessas limitações inerentes a todos os ensaios abertos, os resultados no desse estudo sugerem que o escitalopram pode ser eficaz no tratamento do TAS em crianças e adolescentes. Os achados desse estudo, portanto, sugerem a necessidade de mais estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados para avaliar a eficácia do escitalopram no tratamento do TAS em jovens.

REFERENCES

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed. Washington (DC), American Psychiatric Press, 1994.

Bilyc-Fleitlich B, Goodman R: Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43:727-734, 2004. Birmaher B, Waterman S, Ryan N, Cully M, Balach L, Ingram J, Brodsky M: Fluoxetine for childhood anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33:993-999, 1994.

Birmaher B, Khetarpal S, Brent DA, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM: The Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36: 545-553, 1997.

Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, Bridge J, Monga S, Baugher M: Psychometric properties of the Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38: 1230-1236, 1999.

Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, Bridge J, Heo J, Brent DA: Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. J Am Child Adolesc Psychiatry 42:415-423, 2003.

Burke WJ, Gergel I, Bose A: Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 63:331-336, 2002.

Compton SC, Grant PJ, Chrisman AK, Gammon PJ, Brown VL, March JS: Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. J Am Child Adolesc Psychiatry 40:564-571, 2001.

Chavira DA, Stein MB: Combined psychoeducation and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for youth with generalized social anxiety disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 12:47-54, 2002.

Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H: Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. Depress Anxiety 19:234-240, 2004.

Edwards TC, Huebner CE, Connell FA, Patrick DL: Adolescent quality of life, Part I:conceptual and measurement model. Journal of Adolesc 25:275-286, 2002

Fairbanks JM, Pine DS, Tancer NK, Dummit ES III, Kentgen LM, Martin J, Asche BK, Klein RG: Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 7:17-29, 1997.

Gauer GJ, Picon P, Vasconcellos SJ, Turner SM, Beidel DC: Validation of the Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C) in a sample of Brazilian Child. Braz J Med Biol Res 38: 795-800, 2005.

Guy W: ECDUE Assessment Manual for Psychopharmacology, rev. ed. Rockville (Maryland), National Institute of Mental Health, 1976.

Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, Sanches C: The pharmacological effect of citalopram resides in the (S) – (+) - enantiomer. J Neural Transm Gen Sect 88:157-160, 2003.

Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R: Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. Br J Psychiatry 186:222-226, 2005.

Kessler RC: The impairments caused by social phobia in the general population: Implications for intervention. Acta Psychiatr Scand 108:19-27, 2003.

Mancini C, Van Ameringen M, Bennett M, Paterson B, Watson C: Emerging treatments for child and adolescent social phobia: A review. J Child Adolesc Psychopharmacol 15:589-607, 2005.

Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK: Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. Value Health 7:79-92, 2004..

Owley T, Walton L, Salt J, Gutter SJ Jr, Winnega M, Leventhal BL, Cook EH Jr: An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. J Am Child Adolesc Psychiatry 44:343-348, 2005.

Patrick DL, Edwars TC, Topolski TD: Adolescent quality of life, Part II: initial validation of a new instrument. Journal of Adolesc 25:287-300, 2002.

Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y: The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 55:56-64, 1998.

RUPP Anxiety Study Group: Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. N Eng J Med 344:1279-1285, 2001.

Seidel L, Walkup JT: Selective serotonin reuptake inhibitor use in the treatment of the pediatric non-obsessive-compulsive disorder anxiety disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 16: 171-179, 2006.

Simon G: The antidepressant quandary – considering suicide risk when treating adolescent depression. N Eng J Med 28: 2722-2723, 2006.

Stahl SM, Gergel I, Li D: Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 64:1322-1327, 2003.

Stein MB, Fuetsch M, Muller N, Hofler M Lieb R, Wittchen HU: Social anxiety disorder and the risk of depression: A prospective community study of adolescents and young adults. Arch Gen Psychiatry 58: 251-256, 2001.

Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K: Escitalopram 10 mg/dia is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 17:95-102, 2002.

Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wethehold E, Carpenter DJ, Perera P, Gee M, Davy K, Machin A: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 61:1153-1162, 2004.

Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45:280-288, 2006. Wittchen HU, Nelson GB, Lachner G: Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. Psychol Med 28:109-126, 1998.

Wittchen HU, Stein MB, Kessler RC: Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. Psychol Med 29:309-323, 1999.

ANEXOS

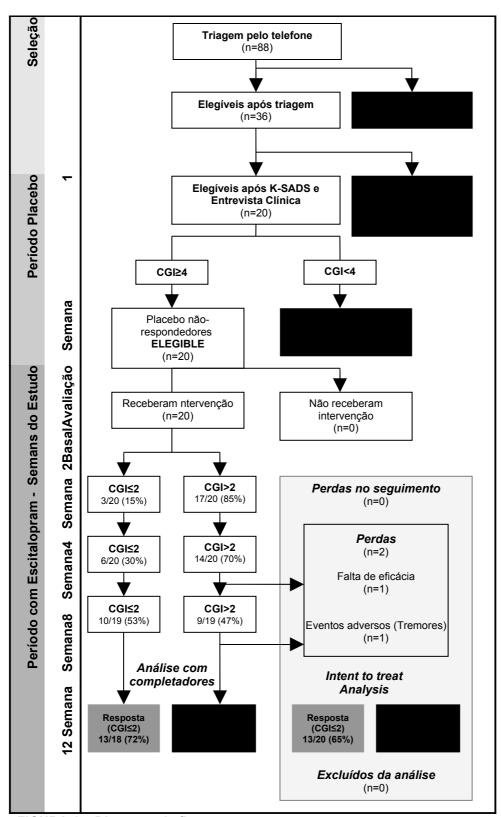


FIGURA 1 - Diagrama de fluxo

TABELA 1

Resposta ao Escitalopram

| Variável | Semana do Estudo n=20 | | | | | Medidas Repetidas | Basal à Semana-12 | |
|-------------|--------------------------|-----------|------------|------------|------------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| | | | | | | | ES | Diferença Média |
| | 0 | 2 | 4 | 8 | 12 | p-value | ES | (Cl95%) |
| SCARED-C | 39.4±9.4 | 34±9.5 | 30±11.1 | 24.5±13.2* | 20.8±12.6* | p<.001 | 1.1 | -18.55 (-10.3 to -26.7) |
| SCARED-P | 40.5±12.9 | 36.2±12.8 | 31.4±13.1* | 27.7±16.3* | 23.4±16.4* | <i>p</i> <.001 | 0.9 | -17.15 (-8.5 to -25.7) |
| SPAI | 33.6±7.8 | 31.2±9.8 | 29.1±12 | 22.6±12.9* | 19.6±12.5* | <i>p</i> <.001 | 1.0 | -13.4 (-7.1 to -20.8) |
| YQOL | 59.1±17 | 63.9±18.5 | 66.4±16.9* | 70.6±17.7* | 71±17.9* | <i>p</i> <.001 | 0.8 | 11.9 (4.9 to 18.9) |
| CGI-S | 5.4±0.7 | 4.8±1.2 | 4±1.3* | 3.5±1.5* | 3±1.5* | <i>p</i> <.001 | 1.9 | -2.4 (-1.8 to -3) |
| CGI-I≤2 (%) | | 3 (15) | 6 (30) | 10 (50) | 13 (65) | | | |
| CGI-I≤1 (%) | | 0 | 0 | 2 (10) | 6 (30) | | | |

Nota: Valores representam média ± DP.

Abreviações: ES, Tamanho de efeito (Formula de Cohen); SCARED, Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders, childrated (C) and parent-rated (P); SPAI, Social Phobia & Anxiety Inventory for Children; YQOL, Youth quality of life instrument-research version; CGI, Clinical Global Impressions scale, gravidade (S) e melhora (I);

* Análise Post Hoc (Bonferroni), diferenças do basal.

TABELA 2Freqüência de Eventos Adversos Agrupados por Gravidade

| Evento Adverso | Nenhum (%) | Leve (%) | Moderado (%) | Grave (%) |
|-----------------------|---------------|-------------|-----------------|--------------|
| Hipotensão Postural | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Dor abdominal | 18 (90) | 0 | 2 (10) | 0 |
| Náusea | 16 (80) | 3 (15) | 1 (5) | 0 |
| Diarréia | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Diminuiçao do apetite | 17 (85) | 2 (10) | 1 (5) | 0 |
| Insônia | 16 (80) | 4 (20) | 0 | 0 |
| Tontura | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Sonolência | 15 (75) | 5 (25) | 0 | 0 |
| Cefaléia | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Tremores | 18 (90) | 1 (5) | 0 | 1(5) |
| Nervosismo | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Sintomas Gripais | 17 (85) | 2 (10) | 1 (5) | 0 |
| Aumento do apetite | 17 (85) | 2 (10) | 1 (5) | 0 |

Nota: Valores representam número absoluto (porcento).

66

5.2 ARTIGO 1 - Versão em Inglês

An open-label trial of escitalopram in children and adolescents with social

anxiety disorder *

Luciano Isolan M.D., 1, Gabriel Pheula M.D., 1, Giovani Salum Jr, 1, Silvia Oswald,

Ph.D.¹, Luis Augusto Rohde, M.D., Ph.D.¹, Gisele Gus Manfro, M.D., Ph.D.¹

¹ Post-Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do

Rio Grande do Sul and Anxiety Disorders Program, Hospital de Clínicas de Porto

Alegre, Porto Alegre, Brazil

The study was supported by FIPE (Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos) -

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CAPES (Centro de Aperfeiçoamento de

Pessoal do Ensino Superior). Medication was provided by Lundbeck – Brazil at no

cost and without restrictions.

Potential conflict of interests: Prof Rohde receives research support from the

following pharmaceutical companies: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag,

and Novartis. Prof Rohde is on the speakers' bureau or is a consultant for the same

companies and is on the advisory board for Eli Lilly & Company.

Corresponding Author

Gisele Gus Manfro, M.D., Ph.D.

Luis Manoel Gonzaga, 630/11

90470-280 - Porto Alegre, RS, Brazil

e-mail: gmanfro@portoweb.com.br

Artigo submetido para publicação no Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology

ABSTRACT

Social anxiety disorder (SAD) is a highly prevalent and disabling disorder in children and adolescents. This study was designed to evaluate the efficacy and safety of a highly potent and selective serotonergic reuptake inhibitor, escitalopram, in the treatment of SAD in children and adolescents. Twenty outpatients with a primary diagnosis of SAD were treated in a 12-week open trial with escitalopram. The primary outcome variable was the change from baseline to endpoint in Clinical Global Impression - Improvement scale (CGI-I). Secondary efficacy measures included the CGI - Severity scale (CGI-S), the Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C), the Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) - Child and Parent version, and The Youth Quality of Life Instument-Research Version (Y-QOL-R). On the CGI-I scale, 13 of 20 patients (65%) had a score ≤ 2, meaning response to treatment. All symptomatic and quality of life measures showed improvements from baseline to week-12, with large effect sizes ranging from 0.9 to 1.9 (all p < 0.001). Escitalopram was generally well-tolerated. These results suggest that escitalopram may be an effective and safe treatment for pediatric SAD. Future placebo-controlled randomized clinical trials are warranted.

INTRODUCTION

Social anxiety disorder (SAD), also known as social phobia, is characterized by a marked and persistent fear of one or more social or performance situations in which the person is exposed to unfamiliar people or to possible scrutiny by others (APA 1994). SAD is a common anxiety disorder in children and adolescents, with lifetime prevalence rates, according to DSM-IV criteria, ranging from 0.7% (Bilyc-Fleitilich and Goodman 2004) to 3.5% (Wittchen et al. 1998). The presence of SAD during childhood and adolescence is associated with few friends, disturbances in academic functioning, difficulties with intimate relationships, and alcohol use (Wittchen et al. 1998). In adolescents, SAD has been linked with an increased risk for the development of depression, other anxiety disorders, substance abuse, suicidal behavior, and educational underachievement (Pine et al. 1998; Stein et al. 2001; Mancini et al. 2005). These individuals, as adults, frequently have significant impairment and disability in work and social functioning and reduced quality of life (Kessler, 2003).

Although SAD in children and adolescents has been associated with substantial morbidity and chronicity, studies supporting the effectiveness and safety of pharmacological treatments for youths are scarce when compared with treatment of SAD in adults. In children and adolescents with SAD, open-label trials with sertraline (Compton et al. 2001), citalopram combined with psychoeducation interventions (Chaivra and Stein 2002) and one large, multicenter, randomized, 16 -week, double-blind, placebo-controlled trial with paroxetine (Wagner et al. 2004) suggest that treatments with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are effective choices. Open-label trials with fluoxetine (Birmaher et al. 1994; Fairbanks et al. 1997) and two randomized, placebo-controlled, trials using fluvoxamine (RUPP 2001) and fluoxetine (Birmaher et al. 2003) have been shown the effectiveness and safety of SSRIs in the treatment of youths with different anxiety disorders, including SAD.

Escitalopram is the therapeutically active enantiomer of racemic citalopram (Hytell et al. 1992). Escitalopram is a highly selective and potent serotoninergic

medication that is indicated for the treatment of major depressive disorder (Wade et al. 2002; Burke et al. 2002), generalized anxiety disorder (Davidson et al. 2002),

panic disorder (Stahl et al. 2003), and SAD (Kasper et al. 2005) in adults. An open-label trial suggested that escitalopram was useful in the treatment of some symptoms of pervasive developmental disorders in children and adolescents (Owley et al. 2005). In a recent double-blind, randomized placebo-controlled trial, there were no significant differences between escitalopram and placebo in efficacy in children and adolescents with depression (Wagner et al. 2006). However, escitalopram was well tolerated and there was no evidence that suicidal behavior occurred at higher rate in the escitalopram group as compared to the placebo group. Although the findings for escitalopram in the treatment of adult anxiety disorders and SAD are encouraging, further knowledge about the safety and efficacy of escitalopram in children and adolescents is needed.

The present study is a 12-week, open-label trial of escitalopram in children and adolescents with SAD. To our knowledge this is the first study to examine the usefulness of escitalopram in the treatment of children and adolescent with SAD. Based on findings from trial in adults with SAD and trials where escitalopram was used in children and adolescents, our main hypothesis was that escitalopram would be efficacious to treat SAD in youths without presenting clinically significant adverse events in an open trial.

METHODS

<u>Subjects</u>

The patients were recruited through newspaper and radio advertisements describing a pharmacological treatment for children and adolescents with social anxiety disorder. The selected patients were assessed at the Child and Adolescent Psychiatric Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, which is the university hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. This study was approved by the institutional review board of our university hospital. Written informed consent was obtained from all parents or guardians, and assent was obtained from all patients.

To be eligible to participate in the study, patients should have age ranging between 10 and 17 years old, and met DSM-IV criteria for a primary diagnosis of social anxiety disorder. Patients should be free of any psychiatric medication for at least 4 weeks prior to starting the study. In addition, patients had to be in good physical health, as determined by medical history assessed by the treating psychiatrist. Patients were excluded from participation if they had any primary psychiatric diagnosis other than social anxiety disorder, or met DSM-IV criteria for attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, oppositional defiant disorder, current major depressive disorder, bipolar disorder, pervasive developmental mental retardation, schizophrenia or other psychotic disorders, disorder. posttraumatic stress disorder, and obsessive-compulsive disorder. Additional exclusion criteria included history of anorexia nervosa, bulimia nervosa, or substance abuse within the past year. Females of childbearing potential were excluded if not practicing, or not willing to practice a reliable contraceptive method. Patients were also excluded if they were receiving concomitant psychotropic medication and/or psychosocial treatment.

Diagnostic procedures

The diagnosis of SAD with or without comorbidity was achieved through a three-stage process: (1) evaluation with a semistructured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic version [K-SADS-E]) (Orvashel, 1985), modified to assess DSM-IV criteria, and applied to parents by trained research assistants; (2) review of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee chaired by an experienced child psychiatrist (L.A.R.); (3) clinical evaluation of social anxiety disorder and comorbid conditions using DSM-IV criteria perfomed by two child psychiatrists (L.I. and G.P.) who previously received the results of the K-SADS-E.

Assessment of efficacy and safety measures

Two child psychiatrists (L.I. and G.P.) conduct all efficacy assessments, and the final evaluation reported was a consensus between them.

Improvement was assessed using the Clinical Global Impression scale (CGI) (GUY, 1976). The CGI (Guy, 1976) consists of two subscales, the CGI-S and the CGI-I. The CGI-S is a clinician rating of severity and ranges from 1 (normal) to 7 (extremely ill). The CGI-I is a clinician rating that measures the subject's overall clinical improvement relative to baseline and ranges from 1(very much improved) to 7 (very much worse).

The Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C) (Beidel et al. 1995) was used to evaluate the range of situations known to be distressful to youths with social anxiety disorder. The SPAI-C is a 26-item self-report measure. The total score ranges form 0 to 52, with higher scores reflecting greater severity and frequency of social anxiety symptoms. The SPAI-C has good internal consistency and test-retest reliability (Beidel et al 1995). The SPAI-C was translated and validated in a sample of Brazilian children (Gauer et al. 2005).

The child's anxiety symptoms were ascertained by children and parents using the Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED), Child (SCARED-C) and parent (Scared-P), respectively (Birmaher et al. 1997; Birmaher et al. 1999). The SCARED is a 38-item self-report measure that assesses DSM-IV symptoms of separation anxiety disorder, generalized anxiety disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and school phobia. The SCARED has good reliability as measured by internal consistency and test-retest reliability and good discriminant validity (Birmaher et al. 1997; Birmaher et al. 1999).

The Youth Quality of Life Instrument-Research Version (Y-QOL-R) (Edwards et al. 2002; Patrick et al. 2002) is a self-report questionnaire used to assess multidimentionally the generic quality of life. The YQOL-R consists of 41 perceptual and 15 contextual items. Perceptual items are those known only to the adolescent themselves, and cannot be observed by others, while contextual items are those that are observed by others. In the initial validation of the instrument, the YQOL-R showed good psychometric properties comparable with others health-related quality of life instruments (Patrick et al. 2002). In this study, we used only the perceptual items.

At each visit, adverse events were initially elicited spontaneously and later assessed using an extensive list of possible adverse events commonly associated

with SSRIs. Severity of adverse events was rated based on the patient's subjective report and the evaluator's clinical experience. Each item was scored on a 4-point scale, with higher scores indicating greater distress (0= none; 1= mild; 2= moderate; 3= severe). Vital signs determination (blood pressure and pulse) and weight were assessed in all visits by the treating psychiatrists.

Study design

Following the screening visit and a 1-week, single-blind placebo lead-in period, patients were evaluated at a baseline visit to determine whether they remained eligible to participate. Patients who remained with CGI-I ≥ 4 entered in the study.

This was a 12-week open label trial. Escitalopram was started with 5 mg/d in the first week and increased to 10 mg/d in the second week. During subsequents visits, dosages were increased at 5 mg intervals to a maximum of 20 mg escitalopram per day based on the clinical response and tolerability. Patients were instructed to take their dose each morning but could switch to evening dosing if preferred. All outcome measures were assessed at baseline and at weeks 2, 4, 8, and 12. Compliance was checked by returning the blister packs used each week, when pills were counted.

Data analysis

Missing data were handled by using the last observation carried forward (LOCF) for all subjects who had taken at least one dose of the study medication using an intention to treat (ITT) analysis. The CGI-I, as a dichotomous variable, was used as the primary efficacy measure to define response rate. Participants were considered responders if they scored 1 or 2 (i.e., very much improved or much improved) at week-12. Changes in baseline scores to week-12 on the other outcome measures (CGI-S, SCARED-C, SCARED-P, SPAI and YQOL) were analyzed by repeated-measures analysis of variances (ANOVA). Post Hoc analyses with Bonferroni's correction was used for multiple comparations between means and for detection of differences. Levene's test and Kolmogorov-Smirnov test were used for normality and homogeneity of variances prior to any statistical analysis. Effect size

for treatment outcome was calculated with the Cohen formula (ES= $M_1 - M_2 / \sqrt{SD_1^2} + SD_2^2 - 2 x r x SD_1 x SD_1$).

All analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 14.0 version for Windows. All statistical tests were two-tailed with a 5% significance level and a 95% Confident Interval accepted.

RESULTS

Of the 20 subjects enrolled, 18 (90%) completed the 12-week protocol (see Figure 1). Of the 2 noncompleters, 1 subject had 4 weeks of treatment and 1 have 8 weeks of treatment. The reasons for withdrawal were lack of efficacy (4-week) and presence of adverse effects (trembles in the 8 week). The 20 patients were included in the ITT analyses of efficacy and in the evaluation of safety.

The mean age of subjects was 15.0 years (SD=1.5) and 70% (N=14) were female 9. Ninety percent (N=18) were caucasians and 10% (N=2) were afrodescendents. The mean age at onset of the symptoms was 8.1 years (SD=3.6) and the mean of duration of the symptoms was 6.8 years (SD=3.6). Forty percent of the sample met criteria for social anxiety disorder only, 35% had one comorbid diagnosis and 25% had two or more comorbid diagnosis. The most common comorbid diagnosis was generalized anxiety disorder (50%), specific phobia (15%) and separation anxiety disorder (10%). Fifteen percent met criteria for major depressive episode in the past. None of the participants had ever received pharmacological treatment for their social anxiety symptoms.

Considering ITT analysis, 13 (65%) achieved response criteria for the purposes of this study at week-12 (CGI-I \leq 2). Although this indicates marked improvement, patients might have residuals symptoms of SAD. Based on remission criteria of CGI-I "very much improvement" (CGI-I \leq 1), 6 (30%) patients are defined as remitters (see Table 1).

All symptomatic measures, including self-report (SCARED-C and SPAI) and parent-report scales (SCARED-P), show significant difference from baseline over the

evaluations in 8-week and this difference became greater at 12-week. The YQOL total score showed significant difference over the time. Effect size of these outcomes from the baseline to the endpoint assessments ranged from 0.9 to 1.9 (see Table 1).

By the 12-week study endpoint, 12 patients (60%) were receiving 10 mg/day of escitalopram, four (20%) were receiving 15 mg/day and 4(20%) were receiving 20 mg/day. The mean daily dosage of escitalopram over the 12-week open label was 12.65±2.08 and at 12-week endpoint was 13±4.1.

Table 2 shows the distribution of adverse events by severity reported by subjects during the 12-week open trial. The most common adverse events were somnolence (25%), insomnia (20%), flue symptoms (15%), appetite increase (15%), and appetite decrease (15%). All adverse events were generally transitory and well-tolerated and rated in the mild and moderated range, except for development of trembles in one patient (5%) at 8-week of the trial. Escitalopram was discontinued at this time and his symptoms resolved. He did not experience a recurrence of this symptom. No other patients dropped out of the trial because of side effects. None of the patients showed emotional liability, self-harm behavior or suicidal ideation. No clinically significant changes in blood pressure, pulse, or weight were found.

DISCUSSION

Pharmacological treatments for SAD in children and adolescents have been increasing in the last years. In adults, the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), given the relatively large effect sizes and the favorable profile of event adverses, have been largely used. In children and adolescents, although there have been few double-blind, randomized, placebo-controlled studies evaluating the treatment of SAD, current evidence support the use of SSRIs as first - line medication treatment (Seidel and Walkup 2006). To our knowledge, this is the first study to assess the efficacy and tolerability of escitalopram in child and adolescent with SAD. Our patients showed significant improvements in all outcome measures

during the 12-week treatment. No patients became worse during the treatment, and overall escitalopram was well tolerated.

Our response rate in the end of the 12-week trial (65%) was similar to those achieved in previous pharmacological open trials (Compton et al. 2001; Chavira and Stein 2002) and randomized (Wagner et al. 2004) studies of SSRIs in SAD during childhood and adolescence. In addition, it was similar to those found in open trials (Birmaher et al. 1994; Fairbanks et al. 1997), and randomized placebo-controlled studies (RUPP 2001; Birmaher et al. 2003) evaluating effects of SSRIs in a mixture of childhood anxiety disorders, including SAD. Effect sizes were large and significant improvements in symptoms were observed during the course of treatment. However, according to the mean final score of SPAI-C and SCARED, a substantial number of patients remained symptomatic in the end of the trial. To achieve a more robust symptom decrease, other approaches such as an augmentation with cognitive—behavioral therapy might be needed (Mancini et al. 2005).

Quality of life has been a new valuable measure increasing used in adult clinical trials to evaluate treatment response. Child and adolescent psychiatry studies evaluating quality of life are necessary to examine outcomes and provide a truth understanding of the effects of treatment on children's health status (Matza et al. 2004). However, there is a paucity of studies evaluating quality of life in clinical trials enrolling children and adolescents, mainly in trials assessing anxiety disorders. In this study we showed that escitalopram is effective in improving quality of life in children and adolescents with SAD despite of the residual symptoms of social anxiety.

Our study demonstrated that escitalopram was generally well tolerated. Of the 20 patients participating in this study, 15 (75%), reported at least one adverse event. All adverse events ranged from mild to moderate in intensity, except for one patient that developed trembles at the 8th week of the trial and was discontinued of the study. This adverse event resolved easily after the discontinuation of the escitalopram. There were no clinically significant changes in vital signs, or weight. No patient developed emotional liability, self-harm behavior or suicidal ideation. However, it is prudent keeping in mind the possibility of suicidality when using SSRIs in children and adolescents. The inclusion of parents as well as the patients in discussions of the adverse events, mainly the potential risk of suicidality, is always

important. The potential consequences of not providing medication should also be discussed and weighed against risks, since the consequences of not treating SAD may increase morbidity throughout life (Simon 2006). Overall, the adverse events reported in our study were similar to those reported by others studies of escitalopram and by others studies of SSRIs in children and adolescents (Seidel and Walkup 2006; Wagner et al. 2006).

The major limitations of this study are the small sample size, and the absence of a placebo control group. However, our findings are important to generate initial data supporting the effect of escitalopram in SAD in children and adolescents that should be confirmed in randomized clinical trials. The exclusion of comorbid conditions frequently associated with SAD such as major depressive disorder, and substance abuse might also decrease the generalizability of our results. In addition, a longer trial could have resulted in further improvement for partial responders.

Despite these limitations inherent to all open-label studies, the results of this trial suggest that escitalopram may be an effective treatment for SAD in children and adolescents. Findings from this study, however, suggest the need of more rigorous randomized, double-blind, placebo-controlled trial to access the efficacy of escitalopram in the treatment of SAD in youths.

REFERENCES

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed. Washington (DC), American Psychiatric Press, 1994.

Bilyc-Fleitlich B, Goodman R: Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43:727-734, 2004. Birmaher B, Waterman S, Ryan N, Cully M, Balach L, Ingram J, Brodsky M: Fluoxetine for childhood anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33:993-999. 1994.

Birmaher B, Khetarpal S, Brent DA, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM: The Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36: 545-553, 1997.

Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, Bridge J, Monga S, Baugher M: Psychometric properties of the Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38: 1230-1236, 1999.

Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, Bridge J, Heo J, Brent DA: Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. J Am Child Adolesc Psychiatry 42:415-423, 2003.

Burke WJ, Gergel I, Bose A: Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 63:331-336, 2002.

Compton SC, Grant PJ, Chrisman AK, Gammon PJ, Brown VL, March JS: Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. J Am Child Adolesc Psychiatry 40:564-571, 2001.

Chavira DA, Stein MB: Combined psychoeducation and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for youth with generalized social anxiety disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 12:47-54, 2002.

Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H: Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. Depress Anxiety 19:234-240, 2004.

Edwards TC, Huebner CE, Connell FA, Patrick DL: Adolescent quality of life, Part I:conceptual and measurement model. Journal of Adolesc 25:275-286, 2002

Fairbanks JM, Pine DS, Tancer NK, Dummit ES III, Kentgen LM, Martin J, Asche BK, Klein RG: Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 7:17-29, 1997.

Gauer GJ, Picon P, Vasconcellos SJ, Turner SM, Beidel DC: Validation of the Social Phobia and Anxiety Inventory for Children (SPAI-C) in a sample of Brazilian Child. Braz J Med Biol Res 38: 795-800, 2005.

Guy W: ECDUE Assessment Manual for Psychopharmacology, rev. ed. Rockville (Maryland), National Institute of Mental Health, 1976.

Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, Sanches C: The pharmacological effect of citalopram resides in the (S) – (+) - enantiomer. J Neural Transm Gen Sect 88:157-160, 2003.

Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R: Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. Br J Psychiatry 186:222-226, 2005.

Kessler RC: The impairments caused by social phobia in the general population: Implications for intervention. Acta Psychiatr Scand 108:19-27, 2003.

Mancini C, Van Ameringen M, Bennett M, Paterson B, Watson C: Emerging treatments for child and adolescent social phobia: A review. J Child Adolesc Psychopharmacol 15:589-607, 2005.

Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK: Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. Value Health 7:79-92, 2004.

Owley T, Walton L, Salt J, Gutter SJ Jr, Winnega M, Leventhal BL, Cook EH Jr: An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. J Am Child Adolesc Psychiatry 44:343-348, 2005.

Patrick DL, Edwars TC, Topolski TD: Adolescent quality of life, Part II: initial validation of a new instrument. Journal of Adolesc 25:287-300, 2002.

Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y: The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 55:56-64, 1998.

RUPP Anxiety Study Group: Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. N Eng J Med 344:1279-1285, 2001.

Seidel L, Walkup JT: Selective serotonin reuptake inhibitor use in the treatment of the pediatric non-obsessive-compulsive disorder anxiety disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 16: 171-179, 2006.

Simon G: The antidepressant quandary – considering suicide risk when treating adolescent depression. N Eng J Med 28: 2722-2723, 2006.

Stahl SM, Gergel I, Li D: Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 64:1322-1327, 2003.

Stein MB, Fuetsch M, Muller N, Hofler M Lieb R, Wittchen HU: Social anxiety disorder and the risk of depression: A prospective community study of adolescents and young adults. Arch Gen Psychiatry 58: 251-256, 2001.

Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K: Escitalopram 10 mg/dia is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 17:95-102, 2002.

Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wethehold E, Carpenter DJ, Perera P, Gee M, Davy K, Machin A: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 61:1153-1162, 2004.

Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45:280-288, 2006.

Wittchen HU, Nelson GB, Lachner G: Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. Psychol Med 28:109-126, 1998.

Wittchen HU, Stein MB, Kessler RC: Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. Psychol Med 29:309-23, 1999.

ANEXOS

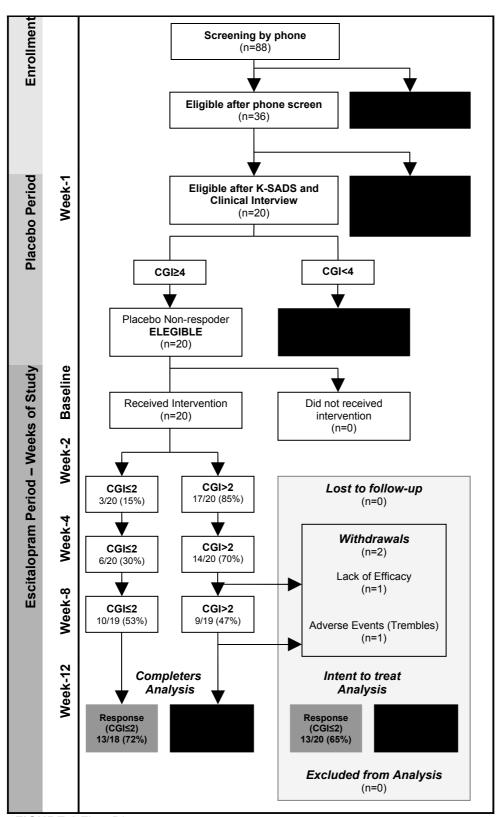


FIGURE 1 Flow Diagram

TABLE 1 Response to Escitalopram

| Variable | | Week of Stu | Repeated Measures p-value | Baseline to Week-12 | | | | |
|-------------|-----------|--------------|---------------------------------|---------------------|-----------------|----------------|-----|-------------------------|
| | | <i>n</i> =20 | | ES | Mean Difference | | | |
| | 0 | 2 | 4 | 8 | 12 | p value | | (CI95%) |
| SCARED-C | 39.4±9.4 | 34±9.5 | 30±11.1 | 24.5±13.2* | 20.8±12.6* | <i>p</i> <.001 | 1.1 | -18.55 (-10.3 to -26.7) |
| SCARED-P | 40.5±12.9 | 36.2±12.8 | 31.4±13.1* | 27.7±16.3* | 23.4±16.4* | p<.001 | 0.9 | -17.15 (-8.5 to -25.7) |
| SPAI | 33.6±7.8 | 31.2±9.8 | 29.1±12 | 22.6±12.9* | 19.6±12.5* | p<.001 | 1.0 | -13.4 (-7.1 to -20.8) |
| YQOL | 59.1±17 | 63.9±18.5 | 66.4±16.9* | 70.6±17.7* | 71±17.9* | p<.001 | 0.8 | 11.9 (4.9 to 18.9) |
| CGI-S | 5.4±0.7 | 4.8±1.2 | 4±1.3* | 3.5±1.5* | 3±1.5* | p<.001 | 1.9 | -2.4 (-1.8 to -3) |
| CGI-I≤2 (%) | | 3 (15) | 6 (30) | 10 (50) | 13 (65) | | | |
| CGI-I≤1 (%) | | 0 | 0 | 2 (10) | 6 (30) | | | |

Note: Values represent mean ± SD.

Abbreviations: ES, Effect Size Cohen's formula); SCARED, Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders, child-rated (C) and parent-rated (P); SPAI, Social Phobia & Anxiety Inventory for Children; YQOL, Youth quality of life instrument-research version; CGI, Clinical Global Impressions scale, severity (S) and improvement (I);

* Post Hoc analyses(Bonferroni), differences from baseline.

TABLE 2Frequency of Adverse Events Grouped by Severity

| Adverse Event | None (%) | Mild (%) | Moderate (%) | Severe (%) |
|----------------------|----------|----------|-----------------|---------------|
| Postural hypotension | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Abdominal pain | 18 (90) | 0 | 2 (10) | 0 |
| Nausea | 16 (80) | 3 (15) | 1 (5) | 0 |
| Diarrhea | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Appetite decrease | 17 (85) | 2 (10) | 1 (5) | 0 |
| Insomnia | 16 (80) | 4 (20) | 0 | 0 |
| Dizziness | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Somnolence | 15 (75) | 5 (25) | 0 | 0 |
| Headache | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Trembles | 18 (90) | 1 (5) | 0 | 1(5) |
| Nervousness | 18 (90) | 1 (5) | 1 (5) | 0 |
| Flue Symptoms | 17 (85) | 2 (10) | 1 (5) | 0 |
| Appetite increase | 17 (85) | 2 (10) | 1 (5) | 0 |

Note: Values represent count (percent).

5.3 ARTIGO 2 - Versão em Português

Tratamento do transtorno de ansiedade social na infância e adolescência: uma

revisão *

Luciano Isolan¹, Gabriel Pheula², Gisele Gus Manfro³

¹ Médico Psiquiatra. Mestrando em Psiquiatria pela Universidade Federal do Rio

Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Médico Psiquiatra.

³ Médica Psiquiatra do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre. Professora do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da

Universidade Federal do Rio Grande do sul (UFRGS) e do Programa de Pós-

Graduação em Psiquiatria, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência:

Luciano Isolan

Rua Ramiro Barcelos 2171/31

CEP:90035-007 - Porto Alegre - RS

E-mail: isolan@cpovo.net

Artigo aceito para publicação na Revista de Psiquiatria Clínica

RESUMO

Contexto: Transtorno de ansiedade social é um transtorno incapacitante e altamente prevalente em crianças e adolescentes com prevalências ao longo da vida, de acordo com os critérios do DSM-IV, variando de 0.7% a 3.5%. Se não tratado, pode interferir no funcionamento emocional, social e escolar. Objetivos: Avaliar a evidência atual para a eficácia e efetividade de intervenções farmacológicas e psicoterápicas no tratamento do transtorno de ansiedade social na infância e na adolescência. Métodos: Pesquisas foram realizadas através do PUBMED, LILACS, PsychINFO e Cochrane Library até agosto de 2006 usando os termos "social anxiety disorder "OR "social phobia" AND "child*" AND "adolesc*". Resultados: Várias modalidades de tratamento. incluindo tratamentos psicoterápicos e farmacológicos têm sido propostos para o tratamento desse transtorno. Terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia, principalmente com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, são o tratamento de escolha para o transtorno de ansiedade social nessa idade. Conclusões: Embora vários tratamentos tenham sido propostos, estudos adicionais são necessários para melhorar os desfechos em crianças e adolescentes afetados com transtorno de ansiedade social.

Palavras-chave: transtorno de ansiedade social, fobia social, crianças, adolescentes, tratamento.

ABSTRACT

Background: Social anxiety disorder is a debilitating, highly prevalent disorder in children and adolescents with lifetime prevalence rates, according to DSM-IV criteria, ranging from 0.7% to 3.5%. If left untreated, it can interfere with emotional, social, and school functioning. **Objective**: To evaluate the current evidence for efficacy and effectiveness of pharmacological and psychotherapeutic interventions in

the treatment of social anxiety disorder in children and adolescents. **Methods**: Searches were undertaken through PUBMED, LILACS, PsychINFO and Cochrane Library until august 2006, using the terms "social anxiety disorder "OR "social phobia" AND "child*" AND "adolesc*". **Results**: Several treatment modalities, including psychotherapeutic and pharmacological treatments have been proposed for the treatment of this disorder. Cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy, mainly with selective serotonin reuptake inhibitors, are the treatments of choice for social anxiety disorder in this age. **Conclusion**: Although several treatments have been proposed, further studies are necessary to improve outcomes in affected children and adolescents with social anxiety disorder.

Key-words: social anxiety disorder, social phobia, children, adolescents, treatment.

INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social, é um transtorno de ansiedade caracterizado por medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho, nas quais o indivíduo é exposto a pessoas estranhas ou ao possível escrutínio por outras pessoas (APA, 2000). O indivíduo teme agir de um modo que lhe seja humilhante ou embaraçoso e as situações fóbicas são evitadas ou enfrentadas com intensa ansiedade e sofrimento (APA, 2000).

O TAS apareceu primeiramente como entidade diagnóstica no DSM-III (APA, 1980) com critérios semelhantes aos encontrados atualmente no DSM-IV-TR. Embora o diagnóstico de TAS nunca tenha sido restrito aos adultos, as crianças e os adolescentes com sintomas de ansiedade social eram mais freqüentemente classificadas, pelo DSM-III-R (APA, 1987), como tendo transtorno de evitação (TE), o qual se caracterizava, principalmente, por medo e evitação em relação a pessoas estranhas. Tendo em vista que os sintomas, tanto do TE como do TAS, se sobrepunham e que as pesquisas não evidenciavam uma diferenciação específica entre esses dois transtornos (Francis et al., 1992; Last et al., 1992), decidiu-se, a partir do DSM-IV (APA, 1994), excluir o TE como entidade diagnóstica e as crianças e adolescentes com TE passaram a ser diagnosticadas com tendo TAS.

Utilizando-se os critérios do DSM-III-R, uma prevalência de 2,5% para TAS em 3 meses foi encontrada em crianças e adolescentes entre 8 e 17 anos (Simonoff et al., 1997). Quando se utilizou uma prevalência para 6 meses, verificou-se que, aproximadamente, 5% dos adolescentes entre 12 e 18 anos apresentavam critérios diagnósticos segundo o DSM-III-R para TAS (Costello et al., 1999; Verhuslt et al., 1997), sendo que o sexo feminino esteve associado a maiores prevalências. Dois grandes estudos epidemiológicos realizados na Alemanha (Essau et al. 1999; Wittchen et al., 1999), utilizando os critérios diagnósticos do DSM-IV para TAS, encontraram prevalências de 0,5% em crianças e de 2% a 4% em adolescentes. Dados de um grande estudo epidemiológico e de seguimento de transtornos psiquiátricos na infância e adolescência que incluiu os critérios diagnósticos tanto do DSM-III-R quanto do DSM-IV encontrou prevalências de 0,8% para a faixa etária

entre 9 e 12 anos e de 1,7% para a faixa etária entre 13 e 17 anos (Costello et al.,1999). Um estudo epidemiológico realizado em Taubaté, no Brasil, com 1251 indivíduos, entre 7 e 14 anos, encontrou uma prevalência para TAS, segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV de 0,7% (Bylic-Fleitilich and Goodman, 2004). As diferentes prevalências encontradas nos diversos estudos provavelmente se devem aos diferentes critérios diagnósticos utilizados, à metodologia dos estudos, às fontes de informação e aos critérios utilizados para determinar significância clínica.

Os dados epidemiológicos sugerem que adolescentes têm maiores prevalências de TAS do que crianças. Essau et al. (1999) têm encontrado prevalências de 0,5% entre 12 e 13 anos e 2% entre 14 e 15 anos. Já Wittchen et al. (1999) encontraram prevalências de 4% entre 14 e 17 anos e 8,7% entre 18 e 24 anos. Similarmente, o estudo longitudinal desenvolvido por Costello et al. (1999) evidenciou que transtornos como ansiedade social, pânico, depressão e uso de substâncias aumentavam com a idade, ao passo que o transtorno de ansiedade de separação e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade tendiam a diminuir com a idade. O início do TAS costuma ocorrer durante a adolescência (Turner et al. 1986; Last et al., 1992; Grant et al., 2005); porém, podem ocorrer casos com início mais precoce, ao redor dos 7 ou 8 anos (Strauss and Last; 1993), o que parece estar associado a um pior prognóstico (Scheneier et al., 1992).

O TAS é um transtorno psiquiátrico comum na infância e na adolescência, com algumas características peculiares nessa faixa etária e tem sido associado com importantes prejuízos sociais, ocupacionais e familiares, além de predispor ao uso de drogas e ao desenvolvimento de depressão e de outros transtornos de ansiedade (Pine et al., 1998; Stein et al., 2001). Diversas modalidades de tratamento tanto psicoterápicas quanto farmacológicas vêm sendo utilizadas no tratamento do TAS na infância e na adolescência.

O objetivo desta revisão é avaliar as diferentes abordagens terapêuticas, tanto psicoterápicas quanto farmacológicas, utilizadas nesse transtorno. Para isso, foi feita uma revisão bibliográfica via base de dados PUBMED, LILACS, PsychINFO e Cochrane Library, até junho de 2006, utilizando os termos "social anxiety disorder " OR "social phobia" AND "child*" AND "adolesc*". Também foram revisados as referências bibliográficas dos principais artigos encontrados e livros textos especializados.

TRATAMENTO

Tratamento farmacológico

O papel da farmacoterapia no tratamento do TAS em adultos tem sido bem estabelecido. Diversas classes de medicações antidepressivas, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e outras classes de antidepressivos, assim como benzodiazepínicos e determinados anticonvulsivantes têm-se mostrado eficazes no tratamento do TAS no adulto (Stein et al., 2004; Muller et al., 2005). Porém, comparando-se com a literatura encontrada em adultos, ainda há poucos estudos bem delineados que avaliem o uso de medicações no tratamento do TAS em crianças e adolescentes. Tendo em vista que o TAS nessa faixa etária, frequentemente, é comórbido, e que os sintomas se sobrepõem a outros transtornos de ansiedade, como transtorno de ansiedade de separação e transtorno de ansiedade generalizada, há alguns estudos que avaliam esses três transtornos em conjunto e que serão incluídos nesta revisão.

Estudos abertos e relatos de caso têm demonstrado a eficácia de diversas classes de medicações no tratamento dos transtornos de ansiedade, incluindo TAS, na infância e adolescência (Beidel et al., 2001; Seidel and Walkup, 2006). Estudos avaliando antidepressivos como fluoxetina (Birmaher et al., 1994; Fairbanks et al., 1997), sertralina (Compton et al., 2001), citalopram (Kosieradzki, 2001; Chavira and Stein, 2002) e séries de caso utilizando diferentes fármacos como paroxetina, sertralina e nefazodona (Mancini et al., 1999), têm demonstrado a eficácia dos antidepressivos no tratamento do TAS nessa faixa etária. Um estudo aberto realizado por Simeon e Fergurson (1987) em 12 crianças e adolescentes demonstrou a eficácia do benzodiazepínico alprazolam no tratamento do transtorno de ansiedade excessiva e/ou transtorno evitativo. Os IMAOs não têm sido utilizados no tratamento de crianças e adolescentes com TAS, porém há uma série de 5 casos com mutismo seletivo que respondeu a fenelzina (Golwyn and Weinstock, 1990).

Alguns ensaios clínicos aleatorizados também vêm sendo realizados no tratamento do TAS na infância e adolescência com diferentes classes de medicações e com resultados diversos. Simeon et al. (1992) realizaram um estudo

com alprazolam, em 30 pacientes, no tratamento de ansiedade excessiva e/ou transtorno evitativo e não encontraram diferenças em relação ao placebo ao final de 4 semanas. Tratou-se de um estudo com uma curta duração de tratamento, que não utilizou critérios diagnósticos padronizados e cujas avaliações de eficácia e de efeitos adversos não foram feitas por avaliadores independentes.

Um estudo multicêntrico (RUPP, 1998) avaliou o uso da fluvoxamina por 8 semanas, em crianças e adolescentes, entre 6 e 17 anos, com um diagnóstico principal de transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade de separação e TAS. Após uma avaliação basal, os pacientes foram submetidos a uma terapia de apoio psicoeducacional de 3 semanas. Os 128 pacientes não respondedores a essa intervenção foram então randomizados para o grupo da fluvoxamina (50-300 mg/dia) (n=63) ou para o grupo placebo (n=65). Após 8 semanas de tratamento, os pacientes do grupo da fluvoxamina apresentavam melhoras significativas nas duas medidas de desfecho primário. Os pacientes do grupo da fluvoxamina tinham uma diminuição média (± DP) de 9,7 ± 6,9 pontos nos sintomas de ansiedade na Pediatric Anxiety Rating Scale, comparada com uma diminuição média de 3,1 ± 4,8 dos pacientes do grupo placebo (p < 0.001). Na CGI-M, 48 dos 63 pacientes do grupo da fluvoxamina (76%) apresentaram CGI < 4, comparados com 19 dos 65 pacientes (29%) do grupo placebo (P< 0.001). Cinco pacientes do grupo da fluvoxamina descontinuaram por efeitos adversos em comparação com apenas um paciente do grupo placebo. Os efeitos adversos que ocorreram com uma frequência significativamente superior ao placebo foram desconforto abdominal (49% x 28%) e aumento da atividade motora (27% x 12%). Algumas limitações a esse estudo foram a breve duração do estudo, a falta de avaliadores independentes na aferição das medidas de eficácia e dos efeitos adversos e a exclusão de pacientes que apresentassem outros transtornos psiquiátricos comórbidos, além dos três transtornos de ansiedade em questão. Posteriormente, a partir dos dados desse estudo, esse mesmo grupo realizou um ensaio aberto de 6 meses de duração (RUPP, 2002) e verificou que 33 dos 35 (94%) respondedores à fluvoxamina continuavam apresentando critérios de resposta (CGI-I < 4), 10 dos 14 (71%) pacientes não respondedores à fluvoxamina e que foram trocados para fluoxetina apresentaram resposta e que 27 dos 48 (56%) não respondedores a placebo apresentaram resposta à fluvoxamina. Apesar de um tamanho de amostra considerável para um estudo de seguimento, uma limitação desse estudo é que não avaliou o seguimento dos pacientes que não receberam a medicação.

Um ensaio clínico randomizado com 12 semanas de duração, o qual avaliou a eficácia da fluoxetina, foi realizado por Birmaher et al. (2003), com 74 crianças e adolescentes, entre 7 e 17 anos, que apresentavam transtorno de ansiedade generalizada, TAS ou transtorno de ansiedade de separação. Os pacientes foram randomizados para fluoxetina ou placebo e eram examinados a cada duas semanas por enfermeiras que avaliavam a eficácia e os efeitos adversos. Oitenta e um porcento da amostra completaram as 12 semanas de tratamento. Utilizando uma análise "intention to treat", observou-se, utilizando como critério de resposta um escore de CGI-M ≤ 2, que 61% (22/36) do grupo da fluoxetina versus 35% (13/37) do grupo placebo foram considerados respondedores (p=0,03). Quando diagnósticos específicos foram analisados separadamente, pacientes que apresentavam TAS e que utilizaram fluoxetina apresentavam respostas de 76% versus 21% dos que utilizaram placebo (p=0,001). Nesse estudo, a fluoxetina foi bem tolerada, exceto por cefaléias e sintomas gastrointestinais leves e transitórios. Algumas limitações desse estudo foram que esse estudo excluiu transtornos psiquiátricos comuns como transtorno depressivo, transtorno obsessivo- compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático. Outras limitações foram que os avaliadores não eram independentes para avaliar desfechos e efeitos adversos e que o estudo não permitiu o uso de doses de fluoxetina maiores do que 20 mg/dia. Esse mesmo grupo realizou um estudo de seguimento de um ano de duração com 42 pacientes em uso de fluoxetina e em 10 pacientes sem medicação, provenientes desse estudo (Clarck et al., 2005). Ao término do seguimento, observou-se que os pacientes que utilizaram fluoxetina, quando comparados ao grupo que não usou medicação, apresentavam melhores respostas tanto em medidas de desfecho clínicas e parentais quanto em medidas auto-aplicativas.

Um grande ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, com 16 semanas de duração, avaliou o uso da paroxetina em 322 crianças e adolescentes, entre 8 e 17 anos, com TAS (Wagner et al., 2004). Ao final das 16 semanas, observou-se resposta, utilizando como critério um CGI-M ≤ 2, em 77,6% (125/161) no grupo da paroxetina versus uma resposta de 38,3% (59/154) no

grupo placebo (p<0.001). A paroxetina também apresentou melhoras significativas em relação ao placebo em todas as outras 5 medidas de desfecho secundárias. A maioria dos efeitos adversos foi de intensidade leve a moderada. Os efeitos adversos considerados associados ao tratamento (incidência ≥ 5% e pelo menos duas vezes a do placebo) foram insônia, diminuição do apetite e vômitos. Em relação à descontinuação do tratamento, 5,5% (9/163) dos pacientes do grupo da paroxetina comparados com 1,3% (2/156) do grupo placebo descontinuaram o estudo por efeitos adversos. Labilidade emocional ocorreu em 2,5% (4/163) pacientes no grupo da paroxetina e em 1,3% (2/156) no grupo placebo. Ideação suicida não foi observada nos pacientes com labilidade emocional no grupo placebo, mas foi observada em todos os quatro pacientes do grupo da paroxetina, sendo que um desses pacientes apresentou comportamento auto-mutilatório. Algumas limitações desse estudo foram a exclusão de outros diagnósticos comórbidos comuns ao TAS o que poderia limitar a generalização dos achados. Outras limitações foram as instruções comportamentais para a exposição às situações fóbicas contidas no material psicoeducativo fornecido no início do estudo, a falta de medidas de confiabilidade entre os diferentes centros e o uso de avaliadores não independentes na avaliação dos desfechos e dos efeitos adversos.

Tratamento psicoterápico

Há uma grande quantidade de estudos avaliando o papel da psicoterapia, comparado com os estudos com psicofármacos, em crianças e adolescentes com transtornos de ansiedade. Entretanto, estudos bem delineados avaliando abordagens psicoterápicas específicas no TAS na infância e adolescência ainda são escassos quando comparados aos estudos em adultos. As abordagens psicoterápicas utilizadas no tratamento dos transtornos de ansiedade, incluindo TAS, na infância e na adolescência incluem a psicanálise, a psicoterapia de orientação analítica, a terapia cognitivo-comportamental (TCC), a terapia familiar, a psicoterapia de apoio e outras formas de psicoterapia. Dentre essas, a TCC é a que tem demonstrado maior eficácia em estudos controlados.

Kendall (1994) realizou o primeiro ensaio clínico controlado com (TCC) em crianças e adolescentes com transtorno de ansiedade. Nesse estudo, 47 crianças e

adolescentes, entre 9 e 13 anos de idade, com transtorno de ansiedade excessiva, transtorno de ansiedade de separação e transtorno evitativo foram randomizados para TCC ou para uma lista de espera de 8 semanas. A TCC, chamada nesse estudo de Coping Cat Program, consistia em ensinar ao paciente a reconhecer seus sintomas de ansiedade, modificar as suas cognições negativas em situações ansiogênicas, desenvolver um plano para lidar com a ansiedade, estimular a exposição gradual às situações temidas e o auto-reforço. Após as 16 semanas de tratamento, além da melhora observada nas avaliações auto-aplicativas e parentais, 66% dos pacientes randomizados para TCC não mais preenchiam critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade, comparados com apenas 5% do grupo da lista de espera. Tais resultados mantiveram-se por um período de um ano. Em uma avaliação de seguimento, após 2 a 5 anos (média 3,5 anos), foram reavaliados 36 desses pacientes e as melhoras nas medidas auto-aplicativas, parentais e nos critérios diagnósticos mantinham-se (Kendall and Southam-Gerow. Posteriormente, Kendall et al. (1997) realizaram um estudo similar ao seu primeiro estudo e encontraram resultados compatíveis. Especificamente, 53% dos pacientes tratados com TCC não preenchiam mais critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade, comparados com 6% dos pacientes da lista de espera.

Barret et al. (1996) avaliaram a eficácia da TCC, através do Coping Cat Program, associado a uma abordagem familiar, em 79 crianças e adolescentes, entre 7 e 14 anos, com transtornos de ansiedade. Dezenove (27%) desses pacientes tinham TAS. Os pacientes foram randomizados para TCC, TCC + abordagem familiar e para uma lista de espera. Após as 12 semanas, ambos os tratamentos ativos foram superiores à lista de espera, porém o tratamento que continha a abordagem familiar foi significativamente superior ao tratamento com TCC apenas. Observou-se que 84% dos pacientes que participaram da TCC + abordagem familiar não preenchiam mais critérios diagnósticos, comparados com 57% do grupo que participou da TCC e 26% do grupo da lista de espera. Tais ganhos mantiveram-se em avaliações 6 e 12 meses após o tratamento. Entre os pacientes com TAS, 61,5% dos que participaram dos tratamentos ativos estavam sem o diagnóstico ao final do estudo. Em um seguimento de 6 anos, com 52 pacientes da amostra original, os resultados foram mantidos. Cerca de 85% dos pacientes que receberam tratamento ativo não preenchiam critérios para transtorno

de ansiedade e não houve diferença significativa entre os tratamentos ativos (Barret et al., 2001).

Diversos outros estudos com diferentes modalidades de TCC, individual ou em grupo, com ou sem participação parental/familiar também têm demonstrado a eficácia dessa intervenção psicoterápica no tratamento de crianças e adolescentes com transtornos de ansiedade (Flannery-Schroeder, Kendall, 2000; Barret, 1998; Silverman et al., 1999; Mendlowitz et al., 1999; Short et al., 2001; Manassis et al., 2002; Nauta et al., 2003; Bernestein et al., 2005; Wood et al., 2006). Uma metánalise recente (James et al., 2005), envolvendo 13 ensaios clínicos randomizados com 498 pacientes e 311 controles, demonstrou que a resposta à TCC para qualquer transtorno de ansiedade foi de 56% comparado com 28,2% para o grupo controle (RR:0.6; IC95%: 0,53-0,69) e o número necessário para tratar (NNT) encontrado foi de 3 (IC95%: 2,5-4,5). Diferentes formatos de TCC, como individual, grupal, parental ou familiar apresentaram resultados similares.

Embora os estudos até aqui descritos tenham implicações no tratamento do TAS na infância e adolescência, tais resultados devem ser vistos com cautela, tendo em vista que tais amostras não eram constituídas apenas com pacientes com TAS e que raramente eram utilizados instrumentos específicos na avaliação dos sintomas de ansiedade social.

Albano et al. (1995) desenvolveram o primeiro programa de TCC específico para o tratamento do TAS na adolescência. Essa intervenção foi chamada de Group Cognitive-Behavioral Treatment for Adolescents (GCBT-A) e consistia de psicoeducação, treinamento de habilidades sociais, resolução de problemas, treinamento de assertividade, reestruturação cognitiva e terapia de exposição às situações ansiogênicas. Cinco adolescentes entre 13 e 17 anos foram tratados por um período de 3 meses, com tratamento parental em algumas sessões. Ao final do tratamento, quatro adolescentes não mais apresentavam critérios diagnósticos para TAS e tais resultados se mantiveram um ano após. Apesar dos bons resultados, esse estudo tinha uma amostra muito pequena e estudos controlados e com amostras maiores são necessários. A eficácia do GCBT-A foi avaliada posteriormente em um estudo controlado desenvolvido por Hayward et al. (2000) com 35 adolescentes, do sexo feminino, com média de idade de 15,5 anos, com TAS. Após o tratamento, 45% das adolescentes que foram tratadas não

apresentavam mais critérios diagnósticos para TAS, comparados com apenas 4% das adolescentes que não receberam tratamento. Porém, após um ano de seguimento, não havia diferenças significativas entre os grupos tanto na freqüência de pacientes sem diagnóstico quanto nos escores médios de sintomas fóbicos avaliados através da Social Phobia Anxiety Inventory (SPAI).

Beidel and Turner (2000) também desenvolveram um programa chamado de Social Effectiveness Therapy for Children (SET-C) para o tratamento de crianças com TAS. Esse tratamento cognitivo-comportamental incluía treinamento de habilidades sociais em grupos, exposição às situações ansiogências e treinamento de generalização com pares no qual crianças da comunidade interagiam com crianças com TAS e serviam como modelos para essas crianças aprenderem comportamentos sociais apropriados. O primeiro ensaio clínico randomizado que utilizou essa modalidade de tratamento (Beidel and Turner, 2000) avaliou 67 crianças entre 8 e 12 anos de idade, que foram randomizadas para o SET-C ou para uma intervenção ativa não-específica. O tratamento consistia de duas sessões semanais (uma individual e uma em grupo) e tinha duração de 3 meses. Ao final do tratamento, 67% do grupo que participou do SET-C não preenchia mais critérios diagnósticos para TAS comparado com 5% do grupo que recebeu a intervenção não-específica. Após 6 meses de tratamento, 85% das crianças que participaram do SET-C não apresentavam mais critérios para TAS. Os resultados desse estudo foram muito encorajadores visto que, além da diferença de resposta entre ambos os grupos, a intervenção (SET-C) foi comparada com um tratamento ativo nãoespecífico. Posteriormente, esses mesmos autores (Beidel et al., 2005) avaliaram a eficácia do SET-C no TAS, após três anos de seguimento, em 29 crianças e adolescentes, dos 32 que participaram do protocolo de tratamento inicial. Esse estudo demonstrou que, após um seguimento de três anos, a grande maioria dos pacientes havia mantido os ganhos com o tratamento e que 72% dos pacientes permaneciam sem apresentar critérios para TAS.

Spence et al. (2000) também desenvolveram um programa cognitivocomportamental em grupo para crianças e adolescentes com TAS chamado Social Skills Training: Enhancing Social Competence in Children and Adolescents (SST) que enfatizava o treinamento de habilidades sociais e a exposição, mas que também incluía psicoeducação, reestruturação cognitiva e técnicas de relaxamento. Um ensaio clínico (Spence et al., 2000) avaliou 50 crianças entre 7 e 14 anos que foram randomizadas para TCC com envolvimento parental, TCC sem envolvimento parental ou para lista de espera. Nesse estudo, o envolvimento parental consistia em ensinar e estimular os pais a reforçarem as habilidades sociais adquiridas pelos seus filhos e a encorajarem a participação dos filhos em atividades sociais fora das sessões. Ao final de 3 meses de tratamento, 87,5% das crianças que participaram da TCC com envolvimento parental e 58% das crianças que participaram da TCC sem envolvimento parental não apresentavam mais o diagnóstico de TAS comparados com 7% do grupo da lista de espera. Apesar de haver uma tendência para maior melhora no grupo da TCC com envolvimento parental, não houve diferença significativa com o grupo sem envolvimento parental. Esses resultados se mantiveram em seguimentos 6 e 12 meses após o término do estudo.

Gallagher et al. (2004) realizaram um ensaio clínico randomizado avaliando uma forma abreviada de TCC em grupo (3 sessões, uma vez por semana, com cerca de três horas de duração) para 23 crianças, entre 8 e 11 anos, e verificaram que após 3 semanas de tratamento as crianças que participaram do grupo da TCC apresentavam melhoras significativas dos sintomas fóbico-sociais em medidas clínicas, auto-aplicativas e parentais comparadas ao grupo de crianças da lista de espera. Após o término do tratamento, observou-se também que as crianças que participaram da TCC em grupo apresentaram uma diminuição dos diagnósticos de TAS comparados ao grupo que não recebeu a intervenção. Trata-se de um estudo promissor que utilizou uma técnica abreviada da TCC com resultados satisfatórios em um curto período de tempo, porém algumas limitações desse estudo foram o pequeno tamanho amostral e a não utilização de um controle ativo.

Masia et al. (2001), realizando um trabalho inovador, utilizaram o protocolo adaptado do SET-C, que chamaram de Skills for Academic and Social Success (SASS) para o uso em ambientes escolares. Foram tratados 6 adolescentes com TAS em 14 sessões em grupo. Ao final do tratamento, 3 dos 6 adolescentes não mais preenchiam critérios diagnósticos para TAS. Posteriormente, esse mesmo grupo (Masia et al., 2005) realizou um ensaio clínico utilizando essa mesma abordagem em 35 adolescentes e verificou que, além da melhora significativa nos sintomas fóbico-sociais, 67% dos pacientes tratados não apresentavam mais critérios de TAS comparados com 6% dos pacientes da lista de espera. Tais

achados são muito importantes já que muitos dos adolescentes com TAS não procuram atendimento e intervenções realizadas em ambientes escolares poderiam ter um alcance maior no tratamento desses pacientes.

Mais recentemente, Garcia-Lopez et al. (2006) avaliaram a eficácia da TCC, após um seguimento de cinco anos, no TAS em adolescentes que foram tratados originalmente em estudos controlados com o CGBT-A, ou com o Social Effectiveness Therapy for Adolescents – Spanish Version (SET-Asv) ou com o Intervencion en Adolescentes com Fobia Social (IAFS). Vinte e três pacientes puderam ser avaliados 5 anos após a intervenção. Os resultados demonstraram que as melhoras obtidas com o tratamento inicial e após um ano mantinham-se 5 anos após o seguimento. Algumas limitações desse estudo foram o tamanho reduzido da amostra e a não utilização de medidas parentais.

Em relação a outras modalidades psicoterápicas, além das abordagens cognitivo-comportamentais, não foram encontrados estudos controlados que avaliassem a eficácia de tais tratamentos, bem como também não se encontrou estudos comparativos avaliando diferentes formas de psicoterapias entre si.

CONCLUSÕES

Durante os últimos anos, o TAS na infância e na adolescência tem sido descrito como um transtorno psiquiátrico prevalente, incapacitante e associado com prejuízos importantes ao longo do desenvolvimento do indivíduo.

Embora existam poucos ensaios clínicos controlados avaliando o tratamento farmacológico em crianças e adolescentes com TAS, os dados atuais amparam o uso dos ISRSs como o tratamento farmacológico de primeira escolha nessa condição. Recentemente, tem havido uma preocupação com o uso de antidepressivos na infância e na adolescência, já que tais medicações poderiam estar associadas a um risco aumentado de ideação e de comportamento suicida (suicidabilidade). Hammad et al. (2006) analisaram os dados referentes a 4582 pacientes provenientes de 24 ensaios clínicos, avaliando 9 drogas antidepressivas.

Dezesseis estudos avaliaram pacientes com transtorno depressivo maior, 4 com transtorno obsessivo-compulsivo, 2 com transtorno de ansiedade generalizada, 1 com TAS e 1 com transtorno de déficit de atenção-hiperatividade. Apesar de não ter havido nenhum episódio de suicídio em todos os estudos analisados, o risco associado aos ISRSs nos estudos com depressão foi de 1.66 (IC95%:1.02-2.68) e o risco associado a todos os antidepressivos em todos os estudos avaliados foi de 1.95 (IC95%: 1.28-2.9). No único estudo analisado com TAS, observou-se que a paroxetina esteve associada a um alto risco de suicidabilidade que foi de 6.62 (IC:0.34-127.14), porém o intervalo de confiança não foi significativo. Os autores concluíram que o uso de antidepressivos em crianças e adolescentes está associado com um modesto aumento no risco de suicidabilidade. Dessa forma, o uso dos ISRSs e de outros antidepressivos pode ser prescrito nessa faixa etária, porém o médico deve estar ciente dos riscos e da suicidabilidade associados a essa classe de medicações, principalmente no início do tratamento. Os pais dos pacientes também devem ser instruídos desse potencial evento adverso e devem ser ensinados a identificar sintomas associados à suicidabilidade.

Estudos futuros deveriam avaliar o tempo ideal de tratamento e se o tratamento farmacológico seria capaz de mudar o curso da doença e de prevenir o surgimento de outros transtornos psiquiátricos. A utilização de medidas padronizadas para avaliar suicidabilidade também deveria fazer parte de estudos futuros. Ensaios clínicos que avaliassem outras classes de medicamentos como, por exemplo, o uso de anticonvulsivantes e de antipsicóticos, também são necessários tendo em vista as preocupações atuais com o uso dos ISRSs em crianças e adolescentes.

Dentre as diferentes formas de psicoterapia, a TCC é a que vem apresentando maiores evidências de eficácia. Os estudos com TCC têm apresentado diversas qualidades metodológicas como a utilização de entrevistas estruturadas, avaliadores independentes, protocolos padronizados de tratamento e múltiplas medidas de desfecho. Algumas questões ainda permanecem em aberto como, por exemplo, quais os componentes específicos dos protocolos de TCC que seriam mediadores de resposta. Outras questões que também precisam ser melhor elucidadas são a presença ou não dos pais no tratamento e a forma de tratamento, se individual ou em grupo. Estudos com TCC avaliando amostras maiores ainda são

necessários, bem como estudos em ambientes não especializados como em centros de atenção primária, em ambulatórios de pediatria e em escolas, o que propiciaria uma maior disseminação dessa abordagem psicoterápica. Estudos avaliando outras formas de psicoterapia também se fazem necessários.

No momento, ainda não há estudos comparando psicofarmacoterapia com TCC. É difícil de fazermos comparações entre essas duas intervenções tendo em vista que os estudos com TCC utilizam, na maior parte das vezes, controles com lista de espera e nas análises costumam avaliar apenas os que completaram os estudos ao invés de avaliar a população "intention to treat". Apesar de se ter poucos dados quanto à descontinuação dos psicofármacos, os pacientes que foram tratados com TCC costumam manter seus ganhos com o tratamento no seguimento. A TCC é, provavelmente, o tratamento de primeira escolha para casos de TAS na infância e adolescência de intensidade leve à moderada. Em casos mais graves, ou quando não é possível uma abordagem cognitivo-comportamental, o médico deve iniciar um ISRS. Em casos muito graves, às vezes, é necessário iniciar a medicação em um primeiro momento e depois instituir o tratamento psicoterápico. Outros componentes importantes no tratamento são a educação da família a respeito da doença, a comunicação regular com a escola e o adequado diagnóstico e tratamento dos transtornos psiquiátricos comórbidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Albano, A.M.; Marten, P.A.; Holt, C.S. et al. Cognitive-behavioral group treatment for social phobia in adolescents: a preliminary study. J Nerv Ment Dis 183:649-656.1995.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1980.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition revised. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1987.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.
- 6. Barret, P.M.; Dadds, M.R.; Rapee, R.M. Family treatment of childhood anxiety disorders: a controlled trial. J Consult Clin Psychol 63:333-342,1996.
- 7. Barret, P.M. Evaluation of cognitive-behavioral group treatments for childhood anxiety disorders. J Clin Child Psychol 27:459-468,1998.
- 8. Barret, D.M.; Duffy, A.L.; Dadds, M.R. et al. Cognitive-behavioral treatment of anxiety disorders in children: Long-term (6 years) follow-up. J Consult Clin Psychol 69:134-141, 2001.
- 9. Beidel, D.C.; Turner, S.M.; Morris, T.L. Psychopathology of childhood social phobia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38:643-650, 1999.
- 10. Beidel, D.C.; Turner, S.M.; Morris, T.L. Behavioral treatment of childhood social phobia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 68:1072-1080, 2000.
- 11. Beidel, D.C.; Ferrell, B.S.; Albano, A.C. et al. The treatment of childhood social anxiety disorder. Psychiatr Clin North Am 24:831-846, 2001.
- 12. Beidel, D.C.; Turner, S.M.; Young, B. et al. A. Social effectiveness therapy for children: three-year follow-up. J Consult Clin Psychol 73:721-725, 2005.

- 13. Birmaher, B.; Waterman, S.; Ryan, N. et al. Fluoxetine for childhood anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33:993-999. 1994.
- 14. Birmaher, B; Axelson, D.A.; Monk, K. et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. J Am Child Adolesc Psychiatry 42:415-423, 2003.
- 15. Bilyc-Fleitlich, B.; Goodman, R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43:727-734, 2004.
- 16. Chavira, D.A.; Stein, M.B. Combined psychoeducation and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for youth with generalized social anxiety disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 12;47-54, 2002.
- 17. Clark, D.B.; Birmaher, B.; Axelson, D. et al. Fuoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders: open-label, long term extension to a controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44:1263-1270, 2005.
- 18. Compton, S.C.; Grant, P.J.; Chrisman, A.K. et al. Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. J Am Child Adolesc Psychiatry 40:564-571, 2001.
- 19. Costello, E.J.; Angold, A.; Burns, B.J. et al. The Great Smoky Mountains Study of Youth: goals, desing, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. Arch Gen Psychiatry 53:1129-1136, 1996.
- 20. Costello, E.J.; Angold, A.; Keeler, G.P. Adolescent outcomes of childhood disorders: the consequences of severity and impairment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38:121-128, 1999.
- 21. Essau, C.A.; Conradt, J.; Peterman, F. Frequency and comorbidity of social phobia and social fears in adolescents. Behav Res Ther 37:831-843, 1999.
- 22. Fairbanks, J.M.; Pine, D.S.; Tancer, N.K. et al. Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 7:17-29, 1997.
- 23. Flannery-Schroeder, E.C.; Kendal, P.C. Group and individual cognitive-bahavioral treatments for youth with anxiety disorders: a randomized clinical trial. Cogn Ther Res 24:251-278, 2000.
- 24. Francis, G.; Last, C.G.; Strauss, C.C. Avoidant disorder and social phobia in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 31:1086-1089, 1992.

- 25. Gallagher, H.M.; Rabian, B.A.; Mc Closkey, M.S. A brief group cognitive-behavioral intervention for social phobia in childhood. J Anxiety Disord 18:459-479, 2004.
- 26. Garcia-Lopez, L.J.; Olivares, J.; Beidel, D.C. et al. Efficacy of three treatment protocols for adolescents with social anxiety disorder: a 5-year follow-up assessment. J Anxiety Disord 20:175-191, 2006.
- 27. Golwyn, D.H.; Weinstock, R.C. Phenelzine treatment of elective mutism: a case report. J Clin Psychiatry 51:384-385, 1990.
- 28. Grant, B.F.; Hasin, D.S.; Blanco, C. et al. The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiiologic Survey on alcohol and related conditions. J Clin Psychaitry 66:1351-1361, 2005.
- 29. Hammad, T.A.; Laughren, T.; Racoosin, J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 63:332-339, 2006.
- 30. Hayward, C.; Varady, S.; Albano, A.M. et al. Cognitive-behavioral group therapy for female socially phobic adolescents: results of a pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 39:721-726, 2000.
- 31. James, A.; Soler, A.; Weatherall, R. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev, 19 (4):CD004690, 2005.
- 32. Kendall, P.C. Treating anxiety disorders in children: Results of a randomized controlled trial. J Consult Clin Psychol 62:100-110, 1994.
- 33. Kendall, P.C.; Southam-Gerow, M.A. Long-term follow-up of a cognitive behavioral therapy for anxiety disordered youth. J Consult Clin Psychol 64:724-730, 1996.
- 34. Kendal, P.C.; Flannery-Schroeder, E.; Panichelli-Mindel, SM. et al. Therapy for youth with anxiety disorders: a second randomized clinical trial. J Consult Clin Psychol 65:366-380, 1997.
- 35. Kosieradzki, PH. Citalopram in social phobia. J Am Child Adolesc Psychiatry 40:1126-1127, 2001.
- 36. La Greca, A.M.; Lopez, N. Social anxiety among adolescents: linkages with peer relations and friendships. J Abnorm Child Psychol 26:83-94, 1998.
- 37. Last, C.G.; Perrin, S.; Hersen, M. DSM-III-R anxiety disorders in children: sociodemographic and clinical characteristics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 31:1070-1076, 1992.

- 38. Manassis, K.; Mendlowitz, S.L.; Scapillato, D. et al. Group and individual cognitive-behavioral treatment for chidlhood anxiety disorders: a randomized controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 41:1423-1430, 2002.
- 39. Mancini, C.; Van Ameringen, M.; Oakman, J.M. Serotonergic agents in the treatment of social phobia in children and adolescents: a case series. Depress Anxiety 10:33-39, 1999.
- 40. Masia, C.L.; Klein, R.G.; Storch, E.A. School-based behavioral treatment for social anxiety disorder: results of a pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40:780-786, 2001.
- 41. Masia-Warner, C.; Klein, R.G.; Dent, H.C. et al. School-based intervention for adolescents with social anxiety disorder: results of a controlled study. J Abnor Child Psychol 33:707-722, 2005.
- 42. Mendlowitz, S.L.; Manassis, K.; Bradley, S et al. Cogntive-behavioral group treatments in childhood anxiety disorders: the role of parental involvement. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38:1223-1229, 1999.
- 43. Muller, J.E.; Koen, L.; Seedat, S. et al. Social anxiety disorder: current treatment recommendations. CNS Drugs 19:377-391, 2005.
- 44. Nauta, M.H.; Scholing, A.; Emmelkamp, P.M. et al. Cognitive-behavioral therapy for children with anxiety disorders in a clinical setting: no additional effect of a cognitive parent training. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42:1270-1278, 2003.
- 45. Pine, D.S.; Cohen, P.; Gurley, D. et al. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 55:56-64, 1998.
- 46. RUPP Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. N Eng J Med 344:1279-1285, 2001.
- 47. RUPP Anxiety Study Group. Treatment of pediatric anxiety disorders: an open label extension of The Research Units on Pediatric Psychopharmacologic Anxiety Study. J Child Adolesc Psychopharmacol 12; 175-188, 2002.
- 48. Schneier, F.R.; Johnson, J.; Hornig, C.D.; et al. Social phobia: comorbidity and morbidity in an epidemiological study. Arch Gen Psychiatry 49:282-288, 1992.

- 49. Seidel, L.; Walkup, J.T. Selective serotonin reuptake inhibitor use in the treatment of the pediatric non-obsessive compulsive disorder anxiety disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 16:171-179, 2006.
- 50. Shortt, A.L.; Barret, P.M.; Fox, T.L. Evaluating the FRIENDS program: a cognitve-behavioural group treatment for anxious children and their parents. J Clin Child Psychol 30:525-535, 2001.
- 51. Silverman, W.K.; Kurtines, W.M.; Ginsburg, GS. Et al. Treating anxiety disorders in children with group cognitive-behavioral therapy: a randomized clinical trial. J Consult Clin Psychol 67:993-1003, 1999.
- 52. Simeon, J.G.; Ferguson, H.B. Alprazolam effects in children with anxiety disorders. Can J Psychiatry 32:570-574, 1987.
- 53. Simeon, J.G.; Ferguson, H.B.; Knott, V. et al. Clinical cognitive, and neuropsychological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious disorder and avoidant disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 31:29-33, 1992.
- 54. Simonoff, E.; Pickels, A.; Meyer, J.M. et al. The Virginia twin study of adolescente behavioral development: influences of age, sex, and impairment on rates of disorder. Arch Gen Psychiatry 54:801-808, 1997.
- 55. Spence, S.H.; Donovan, C.; Brechman-Toussaint, M. The treatment of childhood social phobia: the effectiveness of social skills training-based, cognitive-behavioral intervention with and without parental involvement. J Child Psychol Psychiatry 41:713-726, 2000.
- 56. Stein, M.B.; Fuetsch, M.; Muller, N. et al. Social anxiety disorder and the risk of depression: a prospective community study of adolescents and young adults. Arch Gen Psychiatry 58:251-256, 2001.
- 57. Stein, D.J.; Ipser, J.C.; Balkom, A.J. Pharmacotherapy for social phobia. Cochrane Database Syst Rev 8(4):CD001206, 2004.
- 58. Strauss, C.C.; Last, C.G. Social and simple phobias in children. J Anxiety Disord 1:141-152, 1993.
- 59. Turner, S.M.; Beidel, D.C.; Dancu, C.V. et al. Psychopathology of social phobia and comparison to avoidant personality disorder. J Abnorm Psychol 95:389-394, 1986.

- 60. Verhulst, F.C.; Van der Ende, J.; Ferdinand, R.F. et al. The prevalence of DSM-III-R disorders in a national sample of Dutch adolescents. Arch Gen Psychiatry 54:329-336, 1997.
- 61. Wagner, K.D.; Berard, R.; Stein, M.B. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 61:1153-1162, 2004.
- 62. Wittchen, H-U.; Stein, M.B.; Kessler, R.C. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. Psychol Med 29:309-323, 1999.
- 63. Wood, J.J.; Piancetini, J.C.; Southam-Gerow, M. et al. Family-cognitive behavioral therapy for child anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45:314-321, 2006.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- O TAS na infância e adolescência é um transtorno altamente prevalente e tem sido associado a importantes prejuízos sociais, ocupacionais e familiares, além de predispor ao uso de drogas e ao desenvolvimento de depressão e de outros transtornos de ansiedade na vida adulta. Sendo assim, fazem-se necessários estudos avaliando intervenções terapêuticas desse transtorno em crianças e adolescentes.
- Os resultados obtidos com o presente estudo sugerem que o escitalopram pode ser uma medicação eficaz no tratamento do TAS na infância e na adolescência.
- O escitalopram mostrou-se eficaz na redução dos sintomas de TAS tanto através de medidas de desfechos clínicas quanto por medidas autoaplicativas e parentais.
- O escitalopram mostrou-se eficaz na melhora da qualidade de vida em crianças e adolescentes com TAS.
- O escitalopram foi uma medicação bem tolerada por grande parte dos pacientes, sendo que a maioria dos eventos adversos observados foi transitória e de intensidade leve à moderada.
- Estudos posteriores randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados são necessários para a confirmação dos nossos achados.

ANEXO 1
Termo de Consentimento Pós-Informação

Hospital de Clínicas de Porto Alegre Serviço de Psiquiatria Programa de Transtornos de Ansiedade (PROTAN)

Termo de Consentimento Pós-Informação

O Servico de Psiguiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está desenvolvendo um projeto de pesquisa que busca avaliar a resposta ao escitalopram no tratamento do transtorno de ansiedade social em crianças e adolescentes, entre 10 e 17 anos. O escitalopram é um antidepressivo amplamente utilizado no tratamento da depressão e de outros transtornos de ansiedade, porém ainda não há estudos, ao contrário de outros antidepressivos similares, nessa faixa etária. Para participar da pesquisa você e seus pais serão convidados a responder perguntas e escalas referentes aos sintomas do transtorno de ansiedade social, sintomas gerais de ansiedade e questões sobre a sua qualidade de vida.

Para o tratamento do transtorno de ansiedade social você receberá tratamento medicamentoso com escitalopram, na dose inicial de 5 mg/dia, uma vez por dia, que será ajustada para 10 mg. uma vez por dia, na segunda semana. A avaliação constará de uma entrevista no início do estudo, de cerca de uma hora e de avaliações nas semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 12. O escitalopram é bem tolerado e os efeitos adversos são, geralmente, leves e transitórios. Os efeitos adversos mais comumentemente encontrados com o uso do escitalopram em estudos foram: cefaléia, náusea, insônia, diarréia, sonolência, boca seca e cansaço. Em qualquer momento, o medicamento poderá ser descontinuado sem prejuízo no seguimento do seu tratamento. Os pesquisadores se comprometem em fornecer a medicação durante o período do estudo

| dempremetem em terricost a medicação durante o portodo do octado. |
|--|
| Esse estudo não é patrocinado pelo Laboratório do escitalopram, o qual apenas se comprometeu em fornecer as amostras do medicamento. |
| Eu,, fui informado dos objetivos acima descritos e da justificativa da pesquisa para a qual estão sendo utilizadas as escalas de forma clara e detalhada. Sei que poderei solicitar novos esclarecimentos e que, a qualquer momento, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa. |
| O (a) pesquisador(a)certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e no caso de divulgação serão sem identificação e unicamente para fins de pesquisa. |
| Porto Alegre,dede |
| Assinatura do Voluntário: |
| Assinatura do Responsável: |
| Assinatura do Pesquisador: |
| |

Contato com pesquisador: Luciano Isolan - Fone: 99473997 ou 21018272-

Ambulatório HCPA – Zona 7

Impressão Clínica Global Gravidade e Melhora (CGI-S e CGI-I)

| Nome do paciente: |
|--|
| Data: |
| Número da avaliação: |
| |
| CGI - Gravidade |
| 1. () Normal, ausência de sintomas; |
| 2. () Transtorno leve, duvidoso, prejuízo funcional leve; |
| 3. () Sintomas leves, prejuízo funcional leve; |
| 4. () Sintomas moderados, desempenha com esforço; |
| 5. () Moderada, sintomas intensos, desempenho limitado; |
| () Sintomas intensos, consegue desempenhar praticamente só com assistência; |
| 7. () Sintomas extremamente graves, desempenho completamente comprometido. |
| CGI - Melhora Global |
| 1. () Muitíssimo melhor |
| 2. () Muito melhor |
| 3. () Um pouco melhor |
| 4. () Sem alteração |
| 5. () Um pouco pior |
| 6. () Muito pior |
| 7. () Muitíssimo pior |

Inventário de Fobia Social e

Ansiedade para Crianças (SPAI-C)

Auto-Relato para Transtornos Relacionados à Ansiedade na Infância (Formulário Infantil e Parental) (SCARED-C e SCARED-P)

Auto-relato para Transtornos Relacionados à Ansiedade na Infância (SCARED) Formulário infantil

| (8 anos e | mais | velh | 10* |
|-----------|------|------|-----|
|-----------|------|------|-----|

| Nome: | Data: |
|-----------|----------|
| MOME: | Data |
| I TOILIG. | Data |

Abaixo está uma lista de itens que descrevem como se sentem as pessoas. Para cada item que descreve você, por favor circule o 2 se o item é bastante verdadeiro ou freqüentemente verdadeiro para você. Circule o 1 se o item é algo ou às vezes verdadeiro para você. Se o item não é verdadeiro para você, por favor circule o 0. Por favor, responda todos os itens tão bem quanto puderes, mesmo se algum não pareça se aplicar a você.

- 0 = Não verdadeiro ou dificilmente alguma vez verdadeiro
- 1 = Algo verdadeiro ou algumas vezes verdadeiro
- 2 = Muito verdadeiro ou freqüentemente verdadeiro

| 1 | Quando eu me sinto amedrontado, é difícil respirar. | 0 | 1 | 2 |
|----|--|---|---|---|
| 2 | Eu sinto dores de cabeça na escola | 0 | 1 | 2 |
| 3 | Eu não gosto de estar com pessoas que eu não conheço bem. | 0 | 1 | 2 |
| 4 | Eu fico assustado, se eu durmo fora de casa. | 0 | 1 | 2 |
| 5 | Eu me preocupo que outras pessoas gostem de mim. | 0 | 1 | 2 |
| 6 | Quando eu fico amedrontado, eu me sinto como se fosse morrer. | 0 | 1 | 2 |
| 7 | Eu sou nervoso. | 0 | 1 | 2 |
| 8 | I sigo minha mãe ou pai onde eles vão. | 0 | 1 | 2 |
| 9 | As pessoas me dizem que eu pareço nervoso. | 0 | 1 | 2 |
| 10 | Eu me sinto nervoso com pessoas que eu não conheço bem. | 0 | 1 | 2 |
| 11 | Eu sinto dores de barriga na escola. | 0 | 1 | 2 |
| 12 | Quando eu fico amedrontado, eu me sinto como se eu estivesse ficando | 0 | 1 | 2 |
| | louco. | | | |
| 13 | Eu me preocupo de dormir sozinho. | 0 | 1 | 2 |
| 14 | Eu me preocupo sobre ser tão bom como as outras crianças. | 0 | 1 | 2 |
| 15 | Quando eu fico amedrontado, eu sinto como se as coisas não fossem reais. | 0 | 1 | 2 |
| 16 | Eu tenho pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com meus pais. | 0 | 1 | 2 |
| 17 | Eu me preocupo para ir a escola. | 0 | 1 | 2 |

Por favor complete a próxima página

- 0 = Não verdadeiro ou dificilmente alguma vez verdadeiro
- 1 = Algo verdadeiro ou algumas vezes verdadeiro
- 2 = Muito verdadeiro ou freqüentemente verdadeiro

| 18 | Quando eu fico amedrontado, o meu coração bata rápido. | 0 | 1 | 2 |
|----|---|---|---|---|
| 19 | Eu fico trêmulo. | 0 | 1 | 2 |
| 20 | Eu tenho pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo comigo. | 0 | 1 | 2 |
| 21 | Eu me preocupo que as coisas funcionem para mim. | 0 | 1 | 2 |
| 22 | Quando eu fico amedrontado, eu suo bastante. | 0 | 1 | 2 |
| 23 | Eu sou um cara preocupado. | 0 | 1 | 2 |
| 24 | Eu fico realmente amedrontado sem nenhuma razão de fato. | 0 | 1 | 2 |
| 25 | Eu me sinto assustado de ficar sozinho dentro de casa. | 0 | 1 | 2 |
| 26 | É difícil para eu falar com pessoas que eu não conheço bem. | 0 | 1 | 2 |
| 27 | Quando eu fico amedrontado, eu sinto com se estivesse me sufocando. | 0 | 1 | 2 |
| 28 | As pessoas me dizem que eu me preocupo demais. | 0 | 1 | 2 |
| 29 | Eu não gosto de estar longe da minha família. | 0 | 1 | 2 |
| 30 | Eu me sinto assustado de ter ataques de ansiedade (ou pânico). | 0 | 1 | 2 |
| 31 | Eu me preocupo que algo ruim possa acontecer com os meus pais. | 0 | 1 | 2 |
| 32 | Eu me sinto tímido com pessoas que eu não conheço bem. | 0 | 1 | 2 |
| 33 | Eu me preocupo com o que está para acontecer no futuro. | 0 | 1 | 2 |
| 34 | Quando eu fico amedrontado, eu me sinto com vontade de vomitar. | 0 | 1 | 2 |
| 35 | Eu me preocupo sobre quão bem eu faço as coisas. | 0 | 1 | 2 |
| 36 | Eu estou com medo de ir a escola. | 0 | 1 | 2 |
| 37 | Eu me preocupo com coisas que já aconteceram. | 0 | 1 | 2 |
| 38 | Quando eu fico amedrontado, eu me sinto tonto. | 0 | 1 | 2 |
| 39 | Eu me sinto nervoso quando eu estou com outras crianças ou adultos e eu | 0 | 1 | 2 |
| | tenho que fazer alguma coisa enquanto eles me olham (por exemplo: ler | | | |
| | em voz alta, falar, jogar um jogo, praticar um esporte). | | | |
| 40 | Eu me sinto nervoso para ir a festas, reuniões dançantes, ou qualquer lugar | 0 | 1 | 2 |
| | onde irão pessoas que eu não conheço bem. | | | |
| 41 | Eu sou tímido. | 0 | 1 | 2 |

^{*} Para crianças de 8 a 11 anos, é recomendável que o clínico explique todas as questões, ou que a criança responda o questionário sentada com um adulto no caso delas terem qualquer questão.

Desenvolvida por: Boris Birmaher, M.D., Suneeta Khetarpal, M.D., Marlene Cully, M.Ed., David A Brent, M.D., and Sandra McKenzie, Ph.D., Western Institute and Clinic, University of Pgh. (10/95). E-mail: birmaherb@msx.upmc.edu

Auto-relato para Transtornos Relacionados à Ansiedade na Infância (SCARED)

Formulário parental

| Nome da criança: | Data: |
|------------------|-------|
| Nome do pai/mãe: | |

Abaixo está uma lista de itens que descrevem como se sentem as pessoas. Para cada item que descreve seu filho, por favor circule o 2 se o item é bastante verdadeiro ou freqüentemente verdadeiro para seu filho. Circule o 1 se o item é algo ou às vezes verdadeiro para seu filho. Se o item não é verdadeiro para seu filho por favor circule o 0. Por favor, responda todos os itens tão bem quanto puderes, mesmo se algum não pareça se aplicar ao seu filho.

- 0 = Não verdadeiro ou dificilmente alguma vez verdadeiro
- 1 = Algo verdadeiro ou algumas vezes verdadeiro
- 2 = Muito verdadeiro ou freqüentemente verdadeiro

| 1. Quando meu filho se sente amedrontado, é difícil para ele respirar. 2. Meu filho sente dores de cabeça quando ele está na escola. 3. Meu filho não gosta de estar com pessoas que ele não conheça bem. 4. Meu filho fica assustado, se ele dorme fora de casa. 5. Meu filho se preocupa que outras pessoas gostem dele. 6. Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se fosse morrer. 7. Meu filho é nervoso. 8. Meu filho me segue onde eu vou (ele é como minha "sombra"). 9. As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. 10. Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11. Meu filho sente dores de barriga na escola. 12. Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse 13. Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14. Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 15. Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 16. Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 17. Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 18. Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 19. 10. 12. 12. 12. 13. 12. 13. 13. 13. 13. 13. 13. 13. 13. 13. 13 | | | | | |
|--|----|--|---|---|---|
| 3. Meu filho não gosta de estar com pessoas que ele não conheça bem. 4. Meu filho fica assustado, se ele dorme fora de casa. 5. Meu filho se preocupa que outras pessoas gostem dele. 6. Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se fosse morrer. 7. Meu filho é nervoso. 8. Meu filho me segue onde eu vou (ele é como minha "sombra"). 9. As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. 10 Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11 Meu filho sente dores de barriga na escola. 12 Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 1. | Quando meu filho se sente amedrontado, é difícil para ele respirar. | 0 | 1 | 2 |
| 4. Meu filho fica assustado, se ele dorme fora de casa. 5. Meu filho se preocupa que outras pessoas gostem dele. 6. Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se fosse morrer. 7. Meu filho é nervoso. 8. Meu filho me segue onde eu vou (ele é como minha "sombra"). 9. As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. 10 Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11 Meu filho sente dores de barriga na escola. 12 Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse of 1 2 ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não of sossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus of 1 2 | 2. | Meu filho sente dores de cabeça quando ele está na escola. | 0 | 1 | 2 |
| 5. Meu filho se preocupa que outras pessoas gostem dele. 6. Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se fosse morrer. 7. Meu filho é nervoso. 8. Meu filho me segue onde eu vou (ele é como minha "sombra"). 9. As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. 10. Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11. Meu filho sente dores de barriga na escola. 12. Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse ficando louco. 13. Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14. Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15. Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não fossem reais. 16. Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 3. | Meu filho não gosta de estar com pessoas que ele não conheça bem. | 0 | 1 | 2 |
| 6. Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se fosse morrer. 7. Meu filho é nervoso. 8. Meu filho me segue onde eu vou (ele é como minha "sombra"). 9. As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. 10. Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11. Meu filho sente dores de barriga na escola. 12. Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse 13. Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14. Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15. Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 16. Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 17. O 1 2 2 3 2 2 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 | 4. | Meu filho fica assustado, se ele dorme fora de casa. | 0 | 1 | 2 |
| 7. Meu filho é nervoso. 8. Meu filho me segue onde eu vou (ele é como minha "sombra"). 9. As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. 10 Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11 Meu filho sente dores de barriga na escola. 12 Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não o 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus o 1 2 | 5. | Meu filho se preocupa que outras pessoas gostem dele. | 0 | 1 | 2 |
| 8. Meu filho me segue onde eu vou (ele é como minha "sombra"). 9. As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. 10 Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11 Meu filho sente dores de barriga na escola. 12 Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse 0 1 2 ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 0 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 6. | Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se fosse morrer. | 0 | 1 | 2 |
| 9. As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. 10 Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11 Meu filho sente dores de barriga na escola. 12 Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse 0 1 2 ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 0 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 7. | Meu filho é nervoso. | 0 | 1 | 2 |
| 10 Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. 11 Meu filho sente dores de barriga na escola. 12 Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse 0 1 2 ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 0 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 8. | Meu filho me segue onde eu vou (ele é como minha "sombra"). | 0 | 1 | 2 |
| 11 Meu filho sente dores de barriga na escola. 12 Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse 0 1 2 ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 0 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 9. | As pessoas dizem para meu filho que ele parece nervoso. | 0 | 1 | 2 |
| 12 Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente como se estivesse 0 1 2 ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 0 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 10 | Meu filho se sente nervoso com pessoas que ele não conheça bem. | 0 | 1 | 2 |
| ficando louco. 13 Meu filho se preocupa de dormir sozinho. 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 0 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 11 | Meu filho sente dores de barriga na escola. | 0 | 1 | 2 |
| 14 Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 0 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 12 | | 0 | 1 | 2 |
| 15 Quando meu filho fica amedrontado, ele sente como se as coisas não 0 1 2 fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 13 | Meu filho se preocupa de dormir sozinho. | 0 | 1 | 2 |
| . fossem reais. 16 Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus 0 1 2 | 14 | Meu filho se preocupa sobre ser tão bom como as outras crianças. | 0 | 1 | 2 |
| | 15 | | 0 | 1 | 2 |
| . pais. | 16 | Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com seus pais. | 0 | 1 | 2 |
| 17 Meu filho se preocupa para ir a escola. 0 1 2 | 17 | | 0 | 1 | 2 |

Por favor complete a próxima página

- 0 = Não verdadeiro ou dificilmente alguma vez verdadeiro
 1 = Algo verdadeiro ou algumas vezes verdadeiro
 2 = Muito verdadeiro ou freqüentemente verdadeiro

| 18 | Quando meu filho fica amedrontado, o seu coração bate rápido. | 0 | 1 | 2 |
|----|---|---|---|---|
| 19 | Meu filho fica trêmulo. | 0 | 1 | 2 |
| 20 | Meu filho tem pesadelos sobre alguma coisa ruim acontecendo com ele. | 0 | 1 | 2 |
| 21 | Meu filho se preocupa que as coisas funcionem para ele. | 0 | 1 | 2 |
| 22 | Quando meu filho fica amedrontado, ele sua bastante. | 0 | 1 | 2 |
| 23 | Meu filho é um cara preocupado. | 0 | 1 | 2 |
| 24 | Meu filho fica realmente amedrontado sem nenhuma razão de fato. | 0 | 1 | 2 |
| 25 | Meu filho está assustado de ficar sozinho dentro de casa. | 0 | 1 | 2 |
| 26 | É difícil para meu filho falar com pessoas que ele não conhece bem. | 0 | 1 | 2 |
| 27 | Quando meu filho fica amedrontado, ele sente com se estivesse se sufocando. | 0 | 1 | 2 |
| 28 | As pessoas dizem para meu filho que ele se preocupa demais. | 0 | 1 | 2 |
| 29 | Meu filho não gosta de estar longe da sua família. | 0 | 1 | 2 |
| 30 | Meu filho se sente assustado de ter ataques de ansiedade (ou pânico). | 0 | 1 | 2 |
| 31 | Meu filho se preocupa que algo ruim possa acontecer com os seus pais. | 0 | 1 | 2 |
| 32 | Meu filho se sente tímido com pessoas que ele não conhece bem. | 0 | 1 | 2 |
| 33 | Meu filho se preocupa com o que está para acontecer no futuro. | 0 | 1 | 2 |
| 34 | Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente com vontade de vomitar. | 0 | 1 | 2 |
| 35 | Meu filho se preocupa sobre quão bem ele faz as coisas. | 0 | 1 | 2 |
| 36 | Meu filho está com medo de ir a escola. | 0 | 1 | 2 |
| 37 | Meu filho se preocupa com coisas que já aconteceram. | 0 | 1 | 2 |

| 38 | Quando meu filho fica amedrontado, ele se sente tonto. | 0 | 1 | 2 |
|----|---|---|---|---|
| 39 | Meu filho se sente nervoso quando ele está com outras crianças ou adultos e tem que fazer alguma coisa enquanto eles lhe olham (por exemplo: ler em voz alta, falar, jogar um jogo, praticar um esporte). | 0 | 1 | 2 |
| | Meu filho se sente nervoso para ir a festas, reuniões dançantes, ou qualquer lugar onde irão pessoas que ele não conheço bem. | 0 | 1 | 2 |
| 41 | Meu filho é tímido. | 0 | 1 | 2 |

Desenvolvida por: Boris Birmaher, M.D., Suneeta Khetarpal, M.D., Marlene Cully, M.Ed., David A Brent, M.D., and Sandra McKenzie, Ph.D., Western Institute and Clinic, University of Pgh. (10/95).

E-mail: <u>birmaherb@msx.upmc.edu</u>

Instrumento de Qualidade de Vida de Jovens – Itens de Percepção (YQOL-R)

Instrumento de Qualidade de Vida de Jovens –Itens de percepção Versão para pesquisa (YQOL-R)

Versão Brasileira Marcelo Pio de Almeida Fleck, MSc, PhD Luis Augusto Rohde , MSc, PhD

Universidade Federal do Rio Grande do Sul Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal Rua Ramiro Barcelos 2350, 4º andar 900035-003 – Porto Alegre – RS – Brasil

Fone: (51) 3316-8413 Fax: (51) 3316-8294

E-mail: mfleck.voy@zaz.com.br

Irohde@terra.com.br

Versão original (inglês)
Donald Patrick, PhD, MSPH
Todd C Edwards, PhD
Tari Topolski, PhD

University of Washington
Department of Health Services
146 North Canal Street, Suite 313
Seatle, WA 98103-8652

Phone: (206) 685-7260

Fax: (206) 616-3135

E-mail: yqol@u.washington.edu

Website: http://deps.Washington.Edu/yqol/

A seguir são apresentadas algumas afirmações que você poderia fazer a respeito de você mesmo(a). Por favor, FAÇA UM CÍRCULO em torno do número da escala que melhor descreve até que ponto a afirmação se aplica a você EM GERAL. Não existem respostas certas ou erradas, nós estamos apenas interessados em saber como você se sente em relação a sua vida.

| 1. Eu fico tentando, mesmo que no início eu não tenha sucesso | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|---------|--------|---------|--------|----------|---------|--------|--------|---------|--------|-------|-----------------|
| De NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte |
| 2. | Eu consig | o lidar | com a | maiori | a das | dificuld | lades o | que ap | arecen | n no m | eu can | ninho | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 3. Eu consigo fazer a maioria das coisas tão bem quanto eu quero | | | | | | | | | | | | | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 4. | Eu me sin | to bem | em re | lação | a mim | mesm | 0 | | | | | | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 5. | Eu sinto q | ue sou | impor | tante p | ara os | outros | 5 | | | | | | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte |
| 6. | Eu me sin | to conf | ortáve | l com r | neus s | entime | entos e | comp | ortame | entos s | exuais | | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 7. Eu tenho energia suficiente para fazer as coisas que eu quero fazer | | | | | | | | | | | | | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |

8. Eu estou satisfeito com a minha aparência

| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
|---|-----------|---------|---------------------|----------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|-----------------|
| 9. Eu me sin | to berr | n com a | a quan | tidade | de est | resse (| proble | mas) e | em min | ha vida | a | |
| De MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 10. Eu sinto que não tem problema se eu cometer erros | | | | | | | | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 11. Eu sinto q | ue min | ha vid | a tem s | sentido |) | | | | • | • | • | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 12. As coisas | que el | ı acred | lito (mi | nhas c | renças | s pesso | oais) m | e dão | força | | | |
| De MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte |
| 13. Eu sinto q | ue a m | naioria | dos ad | lultos r | ne trat | am de | forma | justa | • | • | • | • |
| De MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 14. Eu sinto q | ue est | ou rece | ebendo | atenç | ão na | medida | a certa | por pa | arte de | minha | família | a |
| De MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 15. Eu me sin | to ente | endido | pelos ı | neus p | ais ou | respo | nsávei | s | • | • | | |
| De MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Completamente |
| 16. Eu me sin | to útil e | e impo | rtante _l | para m | inha fa | amília | | | • | • | • | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte |
| 17. Eu sinto q | ue min | ha fan | nília se | impor | ta com | igo | • | • | • | • | • | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte |
| 18. A minha fa | amília (| encora | ja-me | a fazer | o mel | hor qu | e poss | 0 | • | - | - | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte |
| | • | • | • | • | • | • | • | • | | | | • |

| 19. Eu sinto que estou me dando bem com meus pais ou responsáveis | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|----------|--------|-------|---------|---------|---|---|---|---|---|----|-----------------|---------------|--|
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Comple | COMPLETAMENTE | |
| 20. Eu sinto que meus pais ou responsáveis permitem que eu participe das decisões importantes que afetam a minha vida | | | | | | | | | | | | | | | |
| De NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE | | |
| 21. Eu me sinto sozinho em minha vida | | | | | | | | | | | | | | | |
| De NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte | | |
| 22. Eu tento ser um modelo (exemplo) para os outros | | | | | | | | | | | | | | | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | A _ | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte | | |
| 23. Eu posso dizer aos meus amic como cealmente me sinto | | | | | | | | | | | | | | | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 _ | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE | | |
| 24. Eu estou feliz com os amigos que tenho | | | | | | | | | | | | | | | |
| De NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE | | |
| 25. | Eu estou s | satisfei | to com | a min | ha vida | a socia | I | | | | | | | • | |
| De NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE | | |
| 26. | 26. Eu sinto que posso participar das mesmas atividades que os outros da minha idade | | | | | | | | | | | | | | |
| De NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE | | |
| 27. As pessoas da minha idade tratam-me com respeito | | | | | | | | | | | | | | | |
| De NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE | | |
| 28. Eu sinto que me deixam de lado em razão de quem sou (do meu jeito) | | | | | | | | | | | | | | | |
| DE NENHUMA | MANEIRA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | EM GRANDE PARTE | | |

| 29. Eu sinto que a minha vida está cheia de coisas interessantes para fazer | | | | | | | | | | | | |
|---|----------|---------|----------|---------------|---------|--------|---------|---------|-------------|--------|----|-----------------|
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | EM GRANDE PARTE |
| 30. Eu gosto de tentar coisas novas | | | | | | | | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | EM GRANDE PARTE |
| 31. Eu gosto do local (região) onde eu vivo | | | | | | | | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | EM GRANDE PARTE |
| 32. Eu espero o futuro com expectativa | | | | | | | | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | EM GRANDE PARTE |
| 33. A minha f | amília i | tem dir | nheiro : | suficier 3 | nte par | a vive | r uma v | vida ac | lequad 8 | a 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| De MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 34. Eu me sir | nto seg | uro qua | ando e | stou e | m casa | 1 | • | • | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 35. Eu sinto d | que est | ou tend | do uma | a boa e | ducaç | ão (na | escola | 1) | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 36. Eu sei co | mo con | seguir | as info | ormaçõ | ões que | e nece | ssito | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |
| 37. Eu gosto de aprender coisas novas | | | | | | | | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte |
| 38. Eu me sinto seguro quando estou na escola | | | | | | | | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE |

| 39. Eu aprove | ito a vi | ida | | | | | | | | | | | |
|--|----------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---------------------------------|--|
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Em grande parte | |
| 40. Eu estou satisfeito com o modo como minha vida está agora | | | | | | | | | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE | |
| 41. Eu sinto que a vida vale a pena | | | | | | | | | | | | | |
| DE MANEIRA NENHUMA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | COMPLETAMENTE | |
| 42. Comparado com outros da minha idade, eu sinto que a minha vida é | | | | | | | | | | | | | |
| M UITO PIOR QUE A DE OUTROS | 0 | 1 | 2 | 3 | | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | MUITO MELHOR QUE A DE OUTROS | |

ANEXO 6
Lista de Eventos Adversos

Eventos Adversos

- 1. Hipotensão postural: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 2. Visão anormal: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 3. Dor abdominal: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 4. Náuseas: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 5. Vômitos: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 6. Boca seca: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 7. Diarréia: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 8. Diminuição do apetite: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 9. Insônia: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 10. Tonturas: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 11. Fadiga: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 12. Sonolência: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 13. Reações anafiláticas: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 14. Artralgia: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 15. Mialgia: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 16. Tremores: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 17. Convulsões: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 18. Alucinações: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 19. Mania: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 20. Ansiedade: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 21. Nervosismo: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 22. Retenção urinária: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 23. Disfunção sexual: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 24. Rash cutâneo: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 25. Prurido: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 26. Sudorese: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 27. Rinite: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 28. Sinusite: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo
- 29. Sintomas gripais: ()nenhum ()leve ()moderado ()severo

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

| <u>Baixar</u> | livros | de | Adm | <u>iinis</u> | tra | ção |
|---------------|--------|----|-----|--------------|-----|-----|
| | | | | | | |

Baixar livros de Agronomia

Baixar livros de Arquitetura

Baixar livros de Artes

Baixar livros de Astronomia

Baixar livros de Biologia Geral

Baixar livros de Ciência da Computação

Baixar livros de Ciência da Informação

Baixar livros de Ciência Política

Baixar livros de Ciências da Saúde

Baixar livros de Comunicação

Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE

Baixar livros de Defesa civil

Baixar livros de Direito

Baixar livros de Direitos humanos

Baixar livros de Economia

Baixar livros de Economia Doméstica

Baixar livros de Educação

Baixar livros de Educação - Trânsito

Baixar livros de Educação Física

Baixar livros de Engenharia Aeroespacial

Baixar livros de Farmácia

Baixar livros de Filosofia

Baixar livros de Física

Baixar livros de Geociências

Baixar livros de Geografia

Baixar livros de História

Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura

Baixar livros de Literatura de Cordel

Baixar livros de Literatura Infantil

Baixar livros de Matemática

Baixar livros de Medicina

Baixar livros de Medicina Veterinária

Baixar livros de Meio Ambiente

Baixar livros de Meteorologia

Baixar Monografias e TCC

Baixar livros Multidisciplinar

Baixar livros de Música

Baixar livros de Psicologia

Baixar livros de Química

Baixar livros de Saúde Coletiva

Baixar livros de Serviço Social

Baixar livros de Sociologia

Baixar livros de Teologia

Baixar livros de Trabalho

Baixar livros de Turismo