

Revisão da literatura

Tratamentos farmacológicos para o transtorno de ansiedade social: existem novos parâmetros na atualidade?

Pharmacological treatments for social anxiety disorder: are there new parameters today?

LARISSA FORNI DOS SANTOS¹, FLÁVIA DE LIMA OSÓRIO^{1,2}, SONIA REGINA LOUREIRO^{1,2}, JAIME EDUARDO CECÍLIO HALLAK^{1,2}, JOSÉ ALEXANDRE DE SOUZA CRIPPA^{1,2}

¹ Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

² Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Medicina Translacional.

Recebido: 16/2/2011 – Aceito: 15/4/2011

Resumo

Contexto: O transtorno de ansiedade social (TAS), apesar da baixa taxa de detecção e do alto índice de comorbidades associadas, é considerado uma condição tratável. Apesar da resposta estabelecida a diversas classes de medicamentos, os algoritmos para o tratamento do TAS necessitam de atualização constante. **Objetivo:** Realizar revisão sistemática da literatura no que diz respeito à eficácia dos tratamentos farmacológicos relativos ao TAS, a partir de estudos controlados, conduzidos no período de 2005 a 2010. **Método:** Foram utilizados os indexadores eletrônicos PsycInfo, Lilacs e Medline, utilizando-se as palavras-chave: “social phobia or social anxiety and treatment”. **Resultados:** De acordo com critérios de inclusão adotados, 29 artigos foram incluídos e analisados. Mostram-se eficazes para o tratamento do TAS as seguintes drogas, de acordo com a classe: a) ISRSs: escitalopram, fluvoxamina, citalopram, GR205171 e sertralina; b) ISRSN: venlafaxina; c) IMAOs: fenelzina, moclobemina; d) aminoácidos: d-cicloserina; f) anticonvulsivantes: tiagabina. **Conclusão:** Os ISRSs e os ISRSNs têm seu uso estabelecido e ainda continuam sendo considerados primeira opção de tratamento. Porém, destaca-se o potencial futuro da d-cicloserina e dos anticonvulsivantes, com necessidade de um número maior de estudos controlados que confirmem os achados iniciais. A ação das diferentes drogas em nível neurobiológico, bem como dos tratamentos associados, necessita ainda ser mais explorada.

Forni-Santos L, et al. / Rev Psiq Clín. 2011;38(6):238-46

Palavras-chave: Transtorno de ansiedade, tratamento, psicofarmacologia, fobia social, resposta ao tratamento.

Abstract

Background: Social anxiety disorder (SAD), despite its low detection rates and high level of associated comorbidities, is considered a treatable condition. Although the condition's response to several drug classes is well established, the algorithms for the treatment of SAD require regular updating. **Objective:** To perform a systematic literature review on the efficacy of pharmacological treatments for SAD based on controlled trials published between 2005 and 2010. **Method:** Searches were performed in the electronic databases PsycInfo, Lilacs, and Medline using the search terms “social phobia or social anxiety and treatment”. **Results:** In accordance with the inclusion criteria adopted, 29 articles were included and analyzed. The following drugs, grouped according to class, proved efficient to treat SAD: a) SSRIs: escitalopram, fluvoxamine, citalopram, GR205171, and sertraline; b) SNRI: venlafaxine; c) MAOIs: phenelzine, moclobemide; d) amino acids: f-cycloserine; and (e) anticonvulsants: tiagabine. **Discussion:** The use of SSRIs and SNRIs to treat SAD is well established and these are still considered the first-line treatment for the condition; however, evidence suggests the future potential of D-cycloserine and anticonvulsants, whose efficacy must be confirmed by further controlled trials. The action profiles of the different medications used to treat SAD at the neurobiological level, as well as that of associated treatments, need to be explored in greater depth.

Forni-Santos L, et al. / Rev Psiq Clín. 2011;38(6):238-46

Keywords: Social anxiety disorder, treatment, psychopharmacology, social phobia, treatment response.

Introdução

Relatos a respeito da ansiedade social, bem como tentativas de tratamento e manejo dos sintomas, foram encontrados mesmo antes que ela fosse reconhecida como categoria diagnóstica específica¹. Atualmente, segundo o DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), o transtorno de ansiedade social (TAS) é considerado um transtorno de ansiedade crônico, caracterizado pelo medo persistente ou acentuado de situações sociais nas quais o indivíduo poderia sentir vergonha, levando ao comportamento de esquiva fóbica, por medo de fazer algo ou comportar-se de maneira humilhante ou embaraçosa². Apesar da baixa taxa de detecção, cerca de 3%³, do alto índice de comorbidades e de importante prejuízo no funcionamento social e na qualidade de vida⁴, o TAS é um transtorno tratável⁵.

Antes mesmo de ter sido considerado um transtorno de ansiedade, alguns ensaios experimentais já eram conduzidos para testar a resposta de pacientes com o então transtorno de personalidade esquiva. Foi justamente a percepção de que esses pacientes, com um padrão generalizado de medos e previamente diagnosticados

como portadores de transtorno de personalidade esquiva/evitação pelo DSM-III (1980)⁶, respondiam ao tratamento com inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) que favoreceu a mudança na percepção e classificação dos sintomas hoje associados ao TAS, no DSM-IV (1994)².

Apesar de a resposta dos sujeitos aos IMAOs ter sido um fato importante para tal revisão nos critérios diagnósticos relativos ao TAS, o primeiro estudo sistemático relativo ao tratamento farmacológico para um grupo exclusivo de pacientes com TAS foi realizado em 1985. Foi utilizado o betabloqueador atenolol, tendo sido encontrada eficácia moderada na redução dos sintomas e poucos efeitos colaterais⁷. Estudos posteriores utilizando os betabloqueadores acabaram por desestimular o seu uso no tratamento do TAS⁸, já que esses medicamentos demonstraram-se eficazes apenas para controle de alguns sintomas de ansiedade de desempenho do TAS não generalizado.

Ao longo do tempo, diversos outros estudos foram conduzidos com o objetivo de avaliar a eficácia de diferentes classes de medicações para o tratamento do TAS, por exemplo, IMAOs, tricíclicos, benzodiazepínicos e inibidores seletivos de recaptção de serotonina

(ISRSs)⁹⁻¹², apontando para diferenças quanto a eficácia, efeito colateral, tolerância e segurança^{10,13,14}.

Estudos com IMAOs começaram a ser conduzidos na década de 1970, porém eram utilizados grupos de sujeitos muito heterogêneos. Na década de 1980, essa metodologia foi aprimorada e estudos mais confiáveis foram produzidos¹⁴.

Os medicamentos tricíclicos foram avaliados em estudos abertos entre as décadas de 1970¹⁵ e 1990¹⁶, tendo apresentado pouca eficácia para o tratamento do TAS. Esses resultados podem ter influenciado a ausência de estudos controlados com essa classe de medicamento, assim como os efeitos colaterais conhecidos como tremor fino e sudorese, os quais acabam por agravar os sintomas fisiológicos relativos ao TAS. Assim, essa classe de medicação não vem sendo mais utilizada para o tratamento do TAS¹⁴.

Em relação aos benzodiazepínicos, a partir do ano de 1988, estudos foram conduzidos para avaliar a sua eficácia para o tratamento do TAS¹⁷, apresentando bons resultados em relação à diminuição dos sintomas de ansiedade desencadeados pelo TAS.

Tanto os ISRSs quanto os inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs) são classes medicamentosas que tiveram seus estudos iniciados na década 1990, sendo atualmente as classes de drogas consideradas de primeira escolha para o tratamento do TAS, devido à comprovação de sua eficácia por meio de estudos controlados, assim como a boa tolerância e a baixa incidência de efeitos colaterais¹⁸⁻²⁰. Em estudo de revisão, Davidson (2006)⁸ salienta que, entre os ISRSs disponíveis, os que apresentam eficácia estabelecida são: paroxetina, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina e escitalopram. Porém, não existe estudo clínico comparativo entre tais drogas para definir qual seria a mais efetiva no tratamento do TAS, assim como a determinação da dosagem ideal²⁰. A venlafaxina, ISRSN, também tem se consolidada como uma opção de primeira escolha para o tratamento do TAS^{8,21,22}, porém com menor número de estudos atestando sua eficácia quando comparada aos ISRSs exclusivamente.

No final da década de 1990, alguns antiepiléticos e antipsicóticos atípicos começaram a ser testados em pacientes com transtornos de ansiedade: os primeiros, por terem ação ligada ao ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo este um provável agente associado ao comportamento de ansiedade, e os segundos, por ter sido observado efeito ansiolítico em pacientes que faziam uso de tais medicamentos^{23,24}. Em relação aos antiepiléticos, os estudos têm apontado na direção de serem efetivos para tratamento do TAS, mas devem ser adotados com cautela por causa dos efeitos colaterais^{8,14}, especialmente hematológicos e de interação farmacológica. Já os antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina), além de apresentarem muitos efeitos colaterais, como sedação e aumento de peso, não têm apresentado resultados positivos no tratamento do TAS⁸.

No momento, novas drogas surgem como promissoras no tratamento do TAS, caso da d-cicloserina, ocitocina e duloxetine. Tais drogas têm apresentado resultado positivo em relação à melhora dos sintomas do TAS e boa tolerabilidade, porém poucos estudos foram conduzidos até então, apontando para a necessidade de ensaios controlados para comprovar sua eficácia em relação ao placebo e a outras drogas já utilizadas^{13,22}.

Assim, considerando-se o panorama descrito, os algoritmos de tratamento farmacológico do TAS, têm-se como primeira escolha os ISRSs ou venlafaxina²⁵.

Como monoterapia ou associadas ao tratamento farmacológico, as psicoterapias têm-se mostrado uma possibilidade terapêutica para o TAS, sobretudo as terapias cognitivo-comportamentais (TCCs)^{26,27}. Recentes estudos de revisão^{22,27} concluem que as intervenções feitas por meio de TCCs têm apresentado resultados significativamente superiores ao placebo e *wait-lists*. A combinação dos tratamentos (TCC + farmacoterapia) ainda é pouco discutida e os resultados são limitados, com escassas evidências de que essa modalidade terapêutica é superior à monoterapia (TCC ou farmacoterapia isoladamente) para o tratamento do TAS^{22,27}.

Considerando que esse campo de conhecimento está em evolução constante e que as revisões de literatura encontradas sobre o tema abrangem o período de 1966 a 2006, propõe-se como objetivo do presente estudo realizar uma nova revisão sistemática da literatura no

que diz respeito à eficácia dos tratamentos farmacológicos relativos ao transtorno de ansiedade social, a partir de estudos controlados, conduzidos no período de 2005 a 2010.

Metodologia

Procedeu-se a uma busca sistemática nos indexadores eletrônicos PsycInfo, Lilacs e Medline, utilizando-se as palavras-chave: “*social phobia or social anxiety and treatment*”. Adotaram-se como critérios de inclusão de artigos: a) idiomas: inglês e português; b) estudos com humanos com idade superior a 18 anos; c) estudos clínicos controlados referentes ao tratamento farmacológico do TAS. Os critérios de exclusão utilizados foram: a) estudos relativos a ensaios terapêuticos *não controlados* de tratamentos farmacológicos do TAS; b) estudos relativos a ensaios terapêuticos de tratamentos *não* farmacológicos do TAS; c) estudos relativos a qualquer tratamento do TAS com comorbidade psiquiátrica; d) estudos genéticos, clínicos e/ou epidemiológicos relativos ao TAS ou relativos a outros transtornos psiquiátricos; e e) estudos com amostras de idade inferior a 18 anos.

Resultados

Utilizando-se os indexadores eletrônicos PubMed, PsycInfo e Lilacs e as palavras-chave citadas, encontrou-se um total de 925 artigos. A partir daí, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 29 artigos, os quais foram avaliados, independentemente, quanto à pertinência de sua inclusão, por duas psicólogas e um psiquiatra, pesquisadores da área de ansiedade social e psicofarmacologia, tendo sido objeto de análise nesta revisão.

A maioria dos estudos foi conduzida nos Estados Unidos (N = 13), com amostras variando de 7 a 619 sujeitos (mediana 84), com idades entre 18 e 75 anos (média de 30 a 35). Na maior parte dos estudos, foram utilizadas amostras clínicas^{18,19,27-33} ou amostras provenientes da população geral^{23,34-41}, e em quatro estudos^{9,42-44} foram incluídas amostras mistas. Os demais estudos^{20,45-50} não descreveram a procedência da amostra utilizada.

Em relação aos critérios de inclusão dos sujeitos nos estudos, destaca-se que o diagnóstico de TAS foi realizado seguindo os critérios do DSM-IV, em todos os estudos, e em 18 deles foi realizado exclusivamente mediante avaliação clínica seguindo tais critérios, por especialistas. Nos demais 11 estudos, além da avaliação clínica, foi utilizado roteiro de entrevista clínica semiestruturado, a saber: SCID (N = 4), MINI (N = 3), ADIS (N = 2), SCID e MINI (N = 1). Apenas um estudo não relatou o modo como foi feito o diagnóstico de TAS.

Alguns estudos consideraram ainda como critério de inclusão: a) a presença de TAS com intensidade moderada a grave (N = 19), sendo essa avaliação feita a partir de escalas de auto e heteroavaliação, a saber: *Liebowitz Social Anxiety Scale* (N = 12)⁵¹, *Clinical Global Impressions* (N = 6)⁵² e *Brief Social Phobia Scale* (N = 2)⁵³; b) presença de medo de falar em público avaliada por autorrelato ou avaliação clínica; e c) presença de alto prejuízo social, avaliado por meio da *Sheehan Disability Scale* (SDS)⁵⁴ (N = 1).

Os critérios de exclusão de sujeitos foram: a) pacientes com comorbidades de Eixo I – DSM-IV (N = 29); b) pacientes com comorbidades de Eixo II – DSM-IV (N = 11); c) presença de outras condições clínicas envolvendo gravidez, puerpério, doenças neurológicas, doenças somáticas (N = 16); d) tratamento prévio para o TAS, seja farmacológico ou psicoterápico (N = 20); e) uso crônico de outras medicações (N = 14); f) alergia à droga testada (N = 4); g) risco de suicídio (N = 10).

No total, nove classes de drogas foram testadas. As drogas e dosagens utilizadas, assim como o número de estudos conduzidos com elas, podem ser vistas na tabela 1.

Para controle dos ensaios terapêuticos, nos estudos, utilizou-se em sua maioria placebo (N = 21). Quatro outros estudos utilizam outro psicofármaco (citalopram x moclobemida¹⁸; GR205171 x citalopram¹⁹; LY686017 x paroxetina²⁷; venlafaxina x paroxetina⁴⁶), três compararam o grupo estudado com um grupo controle de indivíduos saudáveis^{24,43,45} e um utilizou como comparação o tratamento combinado, exclusivamente²⁸.

Tabela 1. Caracterização das classes e drogas testadas nos ensaios clínicos para o transtorno de ansiedade social

Classe	Droga	Dosagem/dia	N de estudos
Inibidor seletivo de recaptação de serotonina	Escitalopram	10 a 20 mg	2
	Nefazodona	300 a 600 mg	2
	Citalopram	20 a 225 mg	1
	Fluvoxamina	50 a 300 mg	1
	GR205171	5 mg	1
	LY686017	50 mg	1
	Sertralina	50 a 200 mg	1
Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e de noradrenalina	Venlafaxina	75 a 225 mg	3
Inibidor da monoamina oxidase	Fenelzina	15 a 90 mg	1
	Erva-de-são-joão	300 a 1.800 mg	1
	Moclobemida	600 mg	1
Antagonista alfa-2 e 5HT _{2A/C}	Mirtazapina	30 a 50 mg	2
Benzodiazepínico	Clonazepam	0,5 a 2 mg	1
Aminoácido	D-cicloserina	50 mg	2
	Triptofano	25 mg	1
Anticonvulsivante	Levetiracetam	250 a 3.000 mg	3
	Tiagabina	2 a 16 mg	2
Neuroléptico atípico	Quetiapina	25 a 400 mg	2
Hormônio	Ocitocina	24 UI	1

Para avaliação dos resultados associados à eficácia dos ensaios terapêuticos, os estudos, em sua totalidade, utilizaram-se de escalas de auto e heteroavaliação que tinham por objetivo avaliar: a) aspectos específicos do TAS [mais utilizadas: *Liebowitz Social Anxiety Scale*⁵¹ (N = 18), *SDS*⁵⁴ (N = 9) e *Social Phobia Inventory*⁵⁵ (N = 8)]; b) sintomas gerais de ansiedade [*Subjective Units of Distress Scale*⁵⁶ (N = 4), *Beck Anxiety Inventory*⁵⁷ (N = 2), *State-Trait Anxiety Inventory*⁵⁸ (N = 2)]; c) sintomas de depressão [*Hamilton Depression Rating Scale*⁵⁹ (N = 4)]; d) qualidade de vida [*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey – SF-36*⁶⁰ (N = 2)]; e) avaliação geral de sinais e sintomas psiquiátricos [*CGI*⁵² (N = 17)].

Nove estudos, além das avaliações acima citadas, também realizaram exames clínicos, tais como aferição de pressão arterial e batimentos cardíacos, e quatro também fizeram exames laboratoriais, como exames de sangue para avaliar função hepática e renal, sendo estes realizados para avaliação de possíveis efeitos colaterais.

Cinco estudos utilizaram também exames de neuroimagem como parâmetro de comparação, quatro optaram pela tomografia por emissão de pósitrons (PET)^{19,27,45,47} e um, por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)¹⁸.

A duração dos diferentes ensaios clínicos variou de 1 (N = 1) a 28 semanas (N = 1), tendo a maioria duração de 12 semanas (N = 8). As avaliações relativas à ação das drogas foram feitas pré e pós-tratamento, com tempo variável entre elas (semanal, quinzenal ou mensal).

De modo geral, todos os estudos objeto desta análise apresentaram desenhos experimentais apropriados, com adequados critérios para inclusão e exclusão dos sujeitos e excelente controle metodológico, fatores que validam os resultados obtidos.

Do total de estudos selecionados, 15 também apresentaram resultados referentes a tolerância, segurança e padrão de efeitos colaterais das diferentes drogas e, com exceção ao levetiracetam, o qual foi considerado droga de moderada tolerabilidade, todas as demais apresentaram segurança e tolerabilidade adequadas. Os estudos não foram específicos quanto aos critérios utilizados para avaliação desses parâmetros, mas no geral utilizaram-se dos valores da taxa de abandono e de efeitos colaterais. Os principais efeitos colaterais podem ser visualizados na tabela 2, os quais serão analisados posteriormente em função de cada classe medicamentosa.

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs)

Conforme observado na tabela 3, seis, dos nove estudos que usaram os ISRSs (escitalopram^{32,36}, fluvoxamina³⁷, citalopram¹⁸, GR205171¹⁹ e sertralina²⁰) para o tratamento do TAS, demonstraram diferenças significativas, em relação ao placebo. Por outro lado, o estudo conduzido com a paroxetina⁴⁸ mostrou resultados parciais, apresentando melhora significativa em relação ao placebo apenas nos escores das subescalas de medo e evitação da LSAS, o que não foi observado no escore total.

O estudo conduzido com a nefazodona³⁸, droga que, além de inibir a recaptação da serotonina, também apresenta uma ação antagonista do 5HT_{2A}, não apresentou diferença de eficácia em relação ao placebo no que diz respeito aos sintomas de ansiedade. Da mesma forma, o LY686017²⁷ não se mostrou superior ao placebo, bem como o citalopram não se mostrou superior à moclobemida¹⁸. Porém, quando se avaliou a melhora de sintomas gerais de ansiedade, denotou-se que o citalopram produziu redução significativa deles, porém em intensidade próxima à da moclobemida, o que não foi evidenciado em relação ao LY686017, paroxetina e placebo²⁷.

Do ponto de vista da melhora clínica, avaliada pela escala CGI, escitalopram^{32,36}, citalopram¹⁸, fluvoxamina³⁷ e GR205171¹⁹ apresentaram eficácia superior à do placebo, o que não ocorreu com a nefazodona^{38,45}. O citalopram apresentou resultados equivalentes aos da moclobemida¹⁸.

Destaca-se ainda que, no estudo conduzido conjuntamente com o citalopram e o GR205171, o primeiro demonstrou maior melhora da *performance* em falar em público, em relação ao último, e ambos foram superiores em relação ao grupo placebo^{18,19}.

Tabela 2. Efeitos colaterais, segurança e tolerabilidade das drogas testadas

Classe	Droga	N estudos	Principais efeitos colaterais
Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e de noradrenalina	Venlafaxina	3	Náusea, sonolência, anorexia, astenia, problemas de ereção, orgasmo e transpiração
Inibidor seletivo de recaptação de serotonina	Escitalopram	1	Dor de cabeça, náusea, aumento na sudorese, efeitos colaterais sexuais
	Nefazodona	1	Dor de cabeça, fadiga, tontura, náusea/vômito, sonolência, boca seca, indigestão
	Fluvoxamina	1	Sonolência, náusea, mal-estar, nasofaringite, constipação, <i>retching</i> , sede, dor de cabeça, tontura, anorexia, desconforto estomacal, diarreia, fadiga muscular, insônia
Inibidor da monoamina oxidase	Fenelzina	1	Insônia, sensação de cabeça vazia, boca seca, ganho de peso, constipação, anorgasmia, nervosismo
	Erva-de-são-joão	1	Desconforto gastrointestinal, infecção respiratória superior, tontura
Anticonvulsivante	Levetiracetam	2	Dor de cabeça, fadiga, sonolência
	Tiagabina	1	Sonolência, tontura, insônia, náusea
Neuroléptico atípico	Quetiapina	2	Boca seca, vertigem
Benzodiazepínico	Clonazepam	1	Diminuição da libido
Antagonista alfa-2 e 5HT _{2A/C}	Mirtazapina	1	Boca seca, tontura, sedação, aumento de apetite e ganho de peso

Tabela 3. Eficácia dos ensaios terapêuticos que utilizaram inibidores seletivos de recaptação de serotonina em função dos diferentes parâmetros de avaliação

Droga [R]	Sintomas de ansiedade social	Sintomas de ansiedade geral	Impressão clínica	Falar em público	Neuroimagem
Escitalopram ^(A) x placebo ^(B) [32,36]	(A): ↓ (B): ∅	---	(A): ↑ (B): ∅	---	---
Nefazodona ^(A) x placebo ^(B) [38]	(A) e (B): ∅	(A) e (B): ∅	(A) e (B): ∅	---	---
Nefazodona ^(A) x placebo ^(B) [45]	(A): ↓ (B): ∅	---	---	---	Atividade cerebral: ↓ (A) córtex pré-frontal medial, dorso lateral, córtex cingulado anterior dorsal, mesencéfalo
Citalopram ^(A) x moclobemida ^(B) [18]	(A) e (B): ↓	(A) e (B): ↓	(A) e (B): ↑	---	Perfusão: (A) e (B): ↓ cíngulo posterior
Fluvoxamina ^(A) x placebo ^(B) [37]	(A): ↓ (B): ∅	---	(A): (B): ∅	---	---
GR205171 ^(A) x citalopram ^(B) x placebo ^(C) [19]	(A): ↓ (B): ↓↓ (C): ∅	---	(A): ↑ (B): ↑↑ (C): ∅	Performance (A): ↑ (B): ↑↑ (C): ∅	Fluxo sanguíneo: (A) e (B) ↓ lobo temporal medial
LY686017 ^(A) x paroxetina ^(B) x placebo ^(C) [27]	(A) e (C): ∅ (B): *↓	(A), (B), (C): ∅	---	---	---
Sertralina ^(A) x placebo ^(B) [20]	(A): ↓ (B): ∅	---	---	---	---

[R]: número da referência; ∅: sem alteração; ↑↑: aumento acentuado; ↑: aumento; ↓: diminuição; ↓↓: diminuição acentuada; *↓: diminuição parcial.

Quatro estudos usaram técnicas de neuroimagem para investigar possíveis alterações cerebrais associadas à eficácia do tratamento para o TAS. Tauscher *et al.*²⁷, por meio de PET, verificaram que os pacientes que fizeram uso do LY686017 apresentaram o receptor NK1 mais ocupado em áreas do córtex pré-frontal e estriado, e o aumento da ocupação desse sítio demonstrou um padrão dose-resposta. Apesar disso, não foi observada melhora dos sintomas de TAS.

Por meio de técnica de PET, Kilts *et al.*⁴⁵ observaram que os pacientes que foram responsivos ao uso de nefazodona apresentaram diminuição da atividade cerebral no córtex pré-frontal medial, dorso lateral, córtex cingulado anterior dorsal e mesencéfalo.

Usando a técnica de SPECT, Warwick *et al.*¹⁸ encontraram correlação significativa entre a resposta ao tratamento com citalopram ou moclobemida e a diminuição do fluxo sanguíneo no cíngulo. Já Furmark *et al.*¹⁹ evidenciaram por meio da técnica de PET que a resposta ao GR205171 e citalopram associou-se à diminuição significativa do fluxo sanguíneo no lobo temporal medial.

Três estudos, conforme apontado previamente na tabela 2, avaliaram especificamente a segurança, a tolerância e os efeitos colaterais do escitalopram³⁶, fluvoxamina³⁷, nefazodona³⁸, com bons resultados. Os efeitos colaterais mais comuns foram os mesmos já relatados em estudos anteriores com as referidas drogas, como dor de cabeça, sonolência e náusea.

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs)

Foram encontrados, seguindo a tabela 4, três estudos que utilizaram os ISRSNs, e em todos a venlafaxina foi a droga avaliada^{31,48,49}.

Em um desses estudos⁴⁸, o objetivo foi avaliar a eficácia desse ISRSN em relação ao placebo e à paroxetina e, nos outros dois^{31,49}, em relação somente ao placebo. Em todos esses ensaios, a venlafaxina apresentou melhora significativa dos sintomas do TAS, e a melhora no grupo que fez uso de venlafaxina foi superior à melhora apresentada pelos sujeitos do grupo placebo e pelo grupo que fez uso de paroxetina⁴⁸, porém, em relação à última, essa melhora ocorreu apenas nas duas primeiras semanas, sendo o resultado equivalente entre as drogas no decorrer do acompanhamento (24 semanas).

No estudo conduzido por Stein *et al.*⁴⁹ foi avaliada também a melhora dos sintomas em relação à dosagem administrada (75 mg/dia, 150 mg/dia e 225 mg/dia), sendo que não foi encontrada diferença significativa entre elas e a melhora apresentada.

Aspectos relativos a segurança, tolerabilidade e efeitos colaterais foram analisados nos três estudos, sendo ela considerada segura e com boa tolerância, tendo o maior pico de incidência de efeitos colaterais nas primeiras semanas de tratamento. Alguns desses efeitos foram: náusea, sonolência, anorexia e astenia.

Tabela 4. Eficácia dos ensaios terapêuticos que utilizaram inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina, inibidores da monoamina oxidase e antagonistas alfa-2 e 5-HT_{2A/C}, em relação aos diferentes parâmetros de avaliação

Classe	Droga (R)	Sint. ansiedade social	Sint. ansiedade geral	Impressão clínica
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina	Venlafaxina ^(A) x paroxetina ^(B) x placebo ^(C) [31,48,49]	(A): ↓↓ (B): ↓ (C): ∅	---	(A): ↑↑ (B): ↑ (C): ∅
Inibidores da monoamina oxidase	Fenelzina ^(A) x TCC ^(B) x TCC + fenelzina ^(C) x placebo ^(D) [42]	(A), (B): ↓ (C): ↓↓ (D): ∅	---	(A), (B), (C): ↑ (D): ∅
	Erva-de-são-joão ^(A) x placebo ^(B) [50]	(A), (B): ↓	---	---
	Moclobemida ^(A) x moclobemida + placebo ^(B) x TCC + moclobemida ^(C) [30]	(A): ↓ (B), (C): ↓↓	(A): ↓↓ (B) e (C): ↓	(A), (B), (C): ↑
Antagonistas alfa-2 e 5HT _{2A/C}	Mirtazapina ^(A) x placebo ^(B) [33]	(A): ↓ (B): ∅	---	(A): ↑ (B): ∅
	Mirtazapina ^(A) x placebo ^(B) [44]	(A): ↓ (B): ↓	---	(A): ↓ (B): ↓

[R]: número da referência; ∅: sem alteração; ↑↑: aumento acentuado; ↑: aumento; ↓: diminuição; ↓↓: diminuição acentuada.

Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)

Três estudos, de acordo com a tabela 4, foram conduzidos com os IMAOs – respectivamente, fenelzina⁴², moclobemida³⁰ e erva-de-são-joão (Hipericum)⁵⁰ – objetivando avaliar a eficácia deles em relação ao placebo.

Com exceção ao estudo de Kobak *et al.*⁵⁰, conduzido com a erva-de-são-joão, os demais se utilizaram, além do grupo placebo, para comparação de resultados, grupos com tratamentos combinados com terapia cognitivo-comportamental.

Em relação aos sintomas de ansiedade social, todas as drogas reduziram sintomas do TAS, porém apenas a fenelzina⁴² demonstrou melhora estatisticamente significativa em relação ao placebo, quando utilizada em monoterapia. Considerando os tratamentos combinados, tanto a fenelzina⁴² quanto a moclobemida associada à TCC apresentaram melhora significativamente superior à monoterapia (apenas fenelzina ou moclobemida).

Quanto aos resultados referentes aos sintomas de ansiedade geral, o uso exclusivo da moclobemida demonstrou-se mais eficaz na redução desses sintomas, quando comparado ao tratamento combinado e com TCC ou associado desta última com placebo.

A impressão clínica global mostrou-se melhorada nos grupos de monoterapia quando utilizados fenelzina, moclobemida e TCC, assim como nas terapias combinadas de fenelzina ou moclobemida associadas à TCC, tendo sido evidenciada diferença significativa em relação ao placebo apenas para a fenelzina.

Tanto a erva-de-são-joão quanto a fenelzina apresentaram boa segurança e tolerabilidade, e os efeitos colaterais relatados foram os mesmos frequentemente observados no uso dessa classe de drogas.

Antagonistas alfa-2 e recaptção e 5HT2A/C

Foram localizados, conforme já apontado na tabela 4, dois estudos utilizando essa classe de drogas, ambos referindo-se ao uso da mirtazapina^{33,44}, e os resultados encontrados não foram convergentes.

No estudo realizado por Muehlbacher *et al.*³³, observou-se melhora significativa no grupo que fez uso desse medicamento, em relação ao grupo placebo, tanto para os sintomas de ansiedade social quanto na avaliação clínica global realizada por meio do CGI, enquanto Schutters *et al.*⁴⁴ observaram melhora em ambos os grupos, droga e placebo, sem diferença significativa.

A segurança e a tolerabilidade da mirtazapina foram consideradas adequadas, sendo os efeitos colaterais mais comuns: boca seca, tontura, sedação, aumento de apetite e ganho de peso³³.

Benzodiazepínicos

Essa classe de medicamentos foi avaliada por meio de um único estudo, no qual foi administrado o clonazepam isoladamente e em associação com tratamento de psicoterapia de orientação psicodinâmica²⁸, conforme aponta a tabela 5.

Considerando os resultados referentes aos sintomas de TAS, foi percebida melhora em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles. Porém, em relação à avaliação clínica global, o grupo de terapia combinada (clonazepam + psicoterapia) apresentou melhores resultados. A tolerância e a segurança do clonazepam foram consideradas adequadas, sendo o efeito colateral mais relatado a diminuição de libido.

Tabela 5. Eficácia dos ensaios terapêuticos que utilizaram benzodiazepínicos, aminoácidos, anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos e hormônios, em função dos diferentes parâmetros de avaliação

Classe	Droga [R]	Sint. ansiedade social	Sint. ansiedade geral	Impressão clínica	Cognições	Falar em público	Neuroimagem
Benzodiazepínicos	Clonazepam x psicoterapia ^(A) + clonazepam ^(B) [28]	(A) e (B): \emptyset	---	(A): \uparrow (B): \emptyset	---	---	---
Aminoácidos	D-ciclosorina + terapia de exposição ^(A) x placebo ^(B) [29,35]	(A): \downarrow (B): \emptyset	---	(A): \uparrow (B): \emptyset	(A): \uparrow cognições disfuncionais (B): \emptyset	Performance (A): \uparrow (B): \emptyset	---
	Triptofano ^(A) x placebo ^(B) [40]	---	(A) e (B): \emptyset (A): tendência à \downarrow ansiedade subjetiva	---	---	---	---
Anticonvulsivantes	Levetiracetam ^(A) x placebo ^(B) [41,42]	(A): \emptyset (B): \emptyset	---	(A): \emptyset (B): \emptyset	---	---	---
	Levetiracetam ^(A) x placebo ^(B) [24]	(A): \downarrow (B): \emptyset	---	(A): \uparrow (B): \emptyset	---	---	(A): Aumento do GABA e glutamina no tálamo. Aumento de glutamato e glutamina no cérebro como um todo
	Tiagabina ^(A) x placebo ^(B) [46,47]	(A): \downarrow (B): \emptyset	---	(A): \uparrow (B): \emptyset	---	---	Metabolismo de glicose: (A): córtex pré-frontal, ventral e medial
Antipsicóticos atípicos	Quetiapina ^(A) x placebo ^(B) [23,39]	(A) e (B): \emptyset	(A) e (B): \emptyset	---	---	(A) e (B) \emptyset	---
Hormônios	Ocitocina + terapia de exposição ^(A) x placebo ^(B) [34]	(A) e (B): \emptyset	---	(A) e (B): \emptyset	Representações (+) (A): \uparrow (B): \emptyset	---	---

[R]: número da referência; \emptyset : sem alteração; \uparrow : aumento acentuado; \uparrow : aumento; \downarrow : diminuição; \downarrow : diminuição acentuada.

Aminoácidos

Os aminoácidos avaliados, segundo a tabela 5, foram a d-cicloserina (N = 2)^{29,35} e o triptofano (N = 1)⁴⁰, sendo a primeira associada à terapia de exposição.

O tratamento utilizando d-cicloserina + terapia de exposição apresentou resultados significativamente superiores ao do placebo quanto a melhora dos sintomas de ansiedade social, impressão clínica global e *performance* na atividade de falar em público. Também foi observada diminuição de cognições disfuncionais, ou seja, redução de pensamentos desadaptativos do indivíduo sobre a atividade de falar em público, como o medo de ser humilhado.

No estudo relativo ao triptofano, foi observada diminuição do estado de ansiedade geral, porém sem diferença significativa com o placebo. Entretanto, no grupo que fez uso de triptofano, foi observada tendência à diminuição da ansiedade subjetiva, o que não ocorreu no grupo placebo.

Anticonvulsivantes

Conforme apresentado na tabela 5, foram localizados cinco estudos que usaram anticonvulsivantes no tratamento do TAS, sendo três com o levetiracetam^{24,41,43} e dois com a tiagabina^{46,47}. A tiagabina apresentou-se eficaz quanto à melhora dos sintomas de ansiedade social em relação ao placebo.

Os estudos realizados com levetiracetam apresentaram resultados contraditórios. Em apenas um deles²⁴, os resultados foram positivos quanto à eficácia, em outros dois^{41,42} não foram observadas diferenças quanto ao placebo.

Os resultados relativos aos exames de neuroimagem⁴⁷, por meio de PET, apontaram para o aumento no metabolismo da glicose no córtex pré-frontal, medial e ventral, áreas relacionadas à resposta de medo condicionado, entre os sujeitos que fizeram uso de tiagabina em relação ao placebo.

A tiagabina apresentou boa segurança e tolerabilidade, sendo os efeitos colaterais mais comuns apresentados: sonolência, tontura, insônia e náusea. A tolerância e a segurança do levetiracetam foram consideradas regulares, porém os efeitos colaterais mais presentes não foram relatados⁴⁶.

Antipsicóticos atípicos

Os estudos avaliando efeitos terapêuticos dos antipsicóticos atípicos foram realizados apenas com a quetiapina. Conforme dados da tabela 5, nos dois estudos avaliados^{23,39}, a quetiapina não apresentou melhora tanto nos sintomas específicos do TAS, como nos sintomas de ansiedade geral ou melhora na *performance* de falar em público, se comparado ao placebo, apontando ausência de eficácia.

Apesar dos achados apontados, apresentou adequada segurança e tolerabilidade, e os efeitos colaterais mais frequentes foram boca seca e vertigem^{23,39}.

Hormônios

A ocitocina foi avaliada em associação à terapia de exposição quanto à sua eficácia para o tratamento para o TAS, porém não foi percebida melhora nos sintomas de ansiedade social ou em relação à avaliação clínica global³⁴. O único resultado de eficácia observado foi o aumento das representações positivas sobre si próprio em relação à tarefa de falar em público.

Tratamentos combinados

Como já citado anteriormente, foram realizados tratamentos combinados de psicoterapia (orientação psicodinâmica, cognitivo-comportamental, terapia de exposição) e drogas específicas como clonazepam, fenelzina, moclobemida, d-cicloserina e ocitocina.

A combinação do tratamento com moclobemida e TCC apresentou melhores resultados do que a monoterapia medicamentosa.

Porém, em um dos estudos, o grupo tratado apenas com TCC demonstrou melhora significativamente superior à do grupo de terapia combinada e à do grupo que fazia uso apenas de moclobemida³⁰. O tratamento combinado entre clonazepam e terapia de orientação psicodinâmica apresentou melhor resultado, em comparação ao grupo de monoterapia medicamentosa, em relação à impressão global, avaliada por meio do CGI. A intensidade dos sintomas de ansiedade social não apresentou diferença em ambos os grupos²⁸.

Nos estudos realizados com d-cicloserina³⁵ e ocitocina³⁴ não havia grupo de monoterapia para comparação dos resultados, apenas grupo placebo, sendo os resultados considerados adequados.

Discussão

Com base nos dados apresentados, é possível dizer que os ISRSs escitalopram, fluvoxamina, GR205171, citalopram, sertralina e paroxetina mostraram-se eficazes para o tratamento do TAS, enquanto a nefazodona apresentou resultados contraditórios e o LY686017 não foi eficaz. O citalopram demonstrou também correlato neural na perfusão sanguínea no cíngulo medial/superior, região em que se concentram altos níveis de transportadores de 5HT, quando comparado com a moclobemida.

Estudos anteriores^{8,10,11,14,22} já apontavam para o fato de que o ISRSs devem ser considerados o tratamento de primeira escolha para o TAS. Entretanto, estudos que venham a comparar a eficácia e a tolerância das diferentes drogas dessa mesma classe ainda são necessários.

Os achados dos exames de neuroimagem relativos à eficácia da nefazodona, GR205171, levetiracetam e tiagabina são concordantes com dados prévios da literatura no que diz respeito ao funcionamento cerebral e ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade⁶¹, uma vez que as diferenças encontradas foram observadas em áreas ligadas ao controle de ansiedade e de manifestação de medo, mais especificamente, em regiões do complexo amígdalo-hipocampal e do córtex orbitofrontal.

A venlafaxina, um ISRSN, também demonstrou bons resultados de eficácia e tem sido considerada como tratamento de primeira escolha para o TAS, graças à boa eficácia além de tolerabilidade e segurança adequadas. Porém, Liebowitz *et al.*⁴⁸, em estudo comparando a venlafaxina com a paroxetina, encontraram resultados muito semelhantes entre as duas drogas, levantando, então, a questão de que os mecanismos de recaptção de noradrenalina possam estar pouco envolvidos no TAS, uma vez que o resultado apresentado foi similar ao do ISRS exclusivamente. Assim, novos estudos devem ser conduzidos com a finalidade de avaliar questões referentes ao papel da noradrenalina nos sinais e sintomas relativos ao TAS.

Os IMAOs, fenelzina e moclobemida, foram considerados eficazes para o tratamento do TAS. Por outro lado, erva-de-são-joão não apresentou resultados tão eficazes. O tratamento combinado de fenelzina e TCC mostrou-se bastante eficaz para o tratamento do TAS, inclusive com resultados superiores aos encontrados apenas com a administração da fenelzina e com uma menor taxa de recaída⁴². O tratamento combinado moclobemida e TCC apresentou melhor efeito no curto prazo, e no longo prazo sua eficácia foi semelhante à da monoterapia³⁰. Apesar disso, os autores do estudo sugerem que o tratamento combinado pode ser mais efetivo, pois poderia exercer efeito aditivo ou sinérgico no tratamento do TAS, além dos efeitos de qualquer monoterapia isolada³⁵. Apesar dos bons resultados obtidos com IMAOs, até mesmo nos estudos anteriores^{8-10,14} destaca-se que o grande número e a gravidade de efeitos colaterais podem inviabilizar o uso contínuo em longo prazo, sobretudo pelo risco de desenvolvimento de problemas cardíacos e de crises hipertensivas^{10,14}, não sendo indicado como tratamento de primeira escolha.

A mirtazapina³³ apresentou bons resultados referentes à tolerância e à segurança, além de poucos efeitos colaterais associados ao seu uso, mas os resultados em relação à eficácia não foram convergentes entre os dois estudos analisados^{33,44}. De qualquer modo, não foram encontrados relatos anteriores de estudos controlados, duplo-cegos,

com o objetivo de testá-la no tratamento do TAS, sendo, assim, necessários maiores estudos para verificação dos resultados apresentados.

O clonazepam²⁸, apesar de bem tolerado e seguro, não apresentou resultados positivos em relação ao tratamento do TAS quando administrado isoladamente. Quando realizado tratamento combinado com psicoterapia de orientação psicodinâmica, apresentou melhora na avaliação clínica global. Em estudo de revisão, Westenberg²² apontou que, em relação aos benzodiazepínicos, os resultados dos estudos são bastante contraditórios, embora alguns pesquisadores considerem essa classe de medicamentos como uma opção de segunda linha no tratamento para o TAS. Estudos anteriores^{10,20} ressaltam que é necessário ter certa precaução para prescrição dos benzodiazepínicos, uma vez que apresentam risco de abuso/dependência, com possibilidade de induzir alteração nas funções cognitivas na vigência de seu uso.

O tratamento combinado de d-cicloserina e terapia de exposição mostrou-se eficaz para o tratamento do TAS^{29,35}, sendo esses os primeiros estudos que verificaram a eficácia dessa droga para transtornos de ansiedade. A d-cicloserina começou a ser utilizada com essa finalidade após estudos com animais mostrarem que sua ação facilita a extinção do medo aprendido quando administrados imediatamente antes ou logo após o treino de extinção. Esse fato fundamentou a proposição de sua associação às terapias de exposição⁶². Mesmo com os primeiros resultados positivos quanto à sua eficácia, maiores estudos devem ser conduzidos com o fim de comprovarem essa eficácia, em amostras maiores e com desenhos experimentais mais sofisticados.

Os efeitos ansiolíticos do triptofano foram demonstrados em modelos animais e humanos há longa data, porém os estudos envolvendo o uso do triptofano no tratamento do TAS são mais recentes. No estudo conduzido por Hudson *et al.*⁴⁰, os resultados evidenciados não foram muito satisfatórios. Em virtude da ausência de estudos anteriores com o mesmo objetivo, sugere-se a necessidade de maiores estudos para confirmação dos resultados encontrados.

Dentre os anticonvulsivantes, a tiagabina mostrou-se eficaz para o tratamento do TAS e também apresentou baixa incidência de efeitos colaterais, podendo ser considerada segura e bem tolerada. Tendo em vista os resultados dos exames de neuroimagem e as avaliações clínicas, os achados foram convergentes. Em relação ao levetiracetam, foram encontrados três estudos, mas em apenas um foi observada eficácia para o tratamento do TAS²⁴. Em seu estudo, Pollack *et al.*²⁴ relacionam a melhora do quadro clínico com a redução de glutamina e evidências do aumento de GABA evidenciado após o tratamento, em pacientes com TAS. Estudos de revisão destacam que a gabapentina, outro tipo de anticonvulsivante com perfil semelhante ao da tiagabina, também apresenta bons resultados⁸. Dado o perfil farmacológico da tiagabina, esses achados sugerem que seus efeitos terapêuticos podem ter relação com o papel do GABA no TAS⁶². Considerando os achados contraditórios, destaca-se a necessidade de novos estudos utilizando todas essas medicações no tratamento do TAS, tendo em vista a escassez de trabalhos publicados sobre o tema.

O primeiro estudo publicado sobre o uso da quetiapina no tratamento do TAS³⁹ teve sua hipótese ligada à evidência de que pacientes com TAS teriam menor potencial de ligação nos receptores de dopamina do tipo D2 e menor recaptção dopaminérgica em áreas cerebrais como o *striatum*⁶³. Assim, os antagonistas das vias dopaminérgicas (como antipsicóticos) poderiam ser potencialmente úteis no tratamento do TAS. Buscando uma análise comparativa, pode-se destacar que o estudo piloto controlado utilizando a olanzapina⁶⁴, droga com perfil semelhante ao da quetiapina, mostrou eficácia no tratamento com antipsicóticos atípicos para o TAS, apresentando diminuição significativa dos sintomas de ansiedade social em relação ao grupo placebo. Apesar disso, a quetiapina não apresentou eficácia para tratamento do TAS nos dois estudos analisados^{23,39}.

Em relação aos hormônios, a ocitocina, sabidamente envolvida na redução de resposta da amígdala ante estímulos sociais, demonstrou no único estudo controlado em pacientes com TAS³⁴ não ser eficaz para o tratamento desse transtorno. Entretanto, foi certificado recentemente que a ocitocina atenua a reação da amígdala em relação

ao medo em pacientes com TAS, porém esse trabalho não abordou essa relação com a melhora clínica⁶⁵. Estudos prévios envolvendo a ocitocina foram realizados com objetivos outros que não o tratamento para o TAS, tais como aspectos de neuroimagem, reconhecimento de faces com pacientes com TAS e os níveis de ocitocina no organismo de pacientes e população geral^{66,67}.

Em estudo de revisão, Heinrichs *et al.*⁶⁷ concluem que a ocitocina está ligada à resposta do indivíduo perante situações sociais, por exemplo, sua liberação ocorre em desafios sociais em resposta a interações sociais positivas, agindo com efeito ansiolítico especial na amígdala.

Em síntese, os estudos aqui analisados buscaram consolidar os achados prévios envolvendo o potencial terapêutico dos ISRSs, IMAOs e benzodiazepínicos, e os resultados encontrados seguem a mesma direção da literatura prévia^{8,13,14,21,22}. Do mesmo modo, foram analisados estudos com novas drogas como LY686017 e GR205171. Destaca-se, ainda, o futuro potencial da d-cicloserina e dos anticonvulsivantes, tendo como ressalva a grande incidência de efeitos colaterais desses últimos, o que impede que possam vir a ser considerados como de primeira escolha de tratamento.

De modo geral, nem sempre a análise dos aspectos referentes à tolerância e à segurança das drogas estudadas foi realizada. Acredita-se que isso tenha ocorrido pelo fato de a maioria das drogas estudadas já possuir sólidos estudos prévios quanto a esses aspectos, uma vez que já apresentam seu uso referendado para o tratamento de outros transtornos psiquiátricos que não TAS, sem a necessidade de estudos nesse sentido.

Foram encontrados poucos estudos que explorassem aspectos de neuroimagem para verificar o impacto do tratamento na atividade cerebral do paciente com TAS. Novas pesquisas envolvendo essa avaliação merecem ser realizadas, tendo em vista a evolução das neurociências e sua importância na definição de aspectos neurobiológicos envolvidos nos transtornos mentais. Além disso, faz-se necessária maior investigação da eficácia das medicações em aspectos específicos do TAS, tais como os aspectos cognitivos e atividade de falar em público, principal medo que envolve essa condição.

Destacam-se, ainda, os escassos estudos de comparação entre as diferentes drogas de mesma classe, no caso dos ISRSs, e também entre as diversas classes. Isso ajudaria a determinar, com melhor precisão, qual seria a droga mais eficaz no tratamento do TAS. Igualmente, foram pouco encontrados estudos que avaliavam a mesma droga em diferentes dosagens, sendo esse tipo de estudo necessário para definição da melhor taxa de dose-resposta e otimização do tratamento.

Outra questão importante que merece atenção em estudos posteriores é referente aos tratamentos combinados, especialmente droga e psicoterapia. Os estudos sobre tratamento combinados são, na maioria, sobre tratamento farmacológico associado a tratamento psicoterápico, mas os resultados encontrados são muito divergentes, provavelmente por causa da diversidade de metodologias empregadas^{68,69}. Os tratamentos combinados entre diferentes tipos de drogas para o TAS são bastante raros e merecem atenção por poderem vir a se constituir como alternativa aos pacientes não respondentes com resposta parcial ao tratamento inicial²².

Conclusão

Conclui-se que o tratamento para o TAS é um tema bastante discutido e estudado, apresentando alguns parâmetros já consolidados, como o uso de ISRSs como primeira opção de tratamento. Porém, ainda existem muitos aspectos a serem avaliados, podendo se destacar a necessidade da realização de estudos futuros que visem definir as melhores relações entre as dosagens administradas e a taxa de resposta ao tratamento, o tratamento ideal para o TAS e os efeitos dos tratamentos na atividade cerebral avaliados mediante técnicas de neuroimagem. Também se faz necessário acompanhamento do desenvolvimento de ensaios clínicos controlados realizados com drogas que surgem como promissoras no tratamento do TAS, como d-cicloserina. Assim, este parece ser um campo aberto no qual mais estudos são desejáveis e oportunos.

Referências

1. Fumark T. Social phobia – from epidemiology to brain function [dissertation]. Uppsala: Uppsala University; 2000.
2. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Martín-Santos R, Crippa Jas. Trastornos de ansiedad en atención primaria. In: Solá VP (Org.). Abordaje de los problemas de salud mental en el ámbito extrahospitalario. Barcelona: Profármaco; 2003. p. 17-31.
4. Santos-Filho A, Hetem LAB, Ferrari MCF, Trzesniak C, Martín-Santos R, Borduqui T, et al. Social anxiety disorder: what are we losing with the current diagnostic criteria? *Acta Psychiatr Scand.* 2009;121(3):1-11.
5. Menezes GB, Fontenelle LF, Mululo S, Versiani M. Resistência ao tratamento nos transtornos de ansiedade: fobia social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno do pânico. *Rev Psiq Clín.* 2007;29:S55-60.
6. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
7. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Campeas R, Klein DF. Treatment of social phobia with atenolol. *J Clin Psychopharmacol.* 1985;5:298-301.
8. Davidson JR. Pharmacotherapy for social anxiety disorder: what does the evidence tell us? *J Clin Psychiatry.* 2006;67:21-6.
9. Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Biological Psychiatry.* 2002;51:109-20.
10. Davidson JR. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(Suppl 17):47-51.
11. Gorman JM, Gorman LK. Drug treatment of social phobia. *J Affect Disord.* 1987;13:183-92.
12. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Campeas R, Levin AP, Sandberg D, et al. Pharmacotherapy of social phobia: an interim report of a placebo controlled comparison of phenelzine and atenolol. *J Clin Psychiatry.* 1988;49:252-7.
13. Jørastad-Stein EC, Heimberg RG. Social phobia: an update on treatment. *Psychiatr Clin N Am.* 2009;32:641-63.
14. Nardi AE. O tratamento farmacológico da fobia social. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999;21:249-57.
15. Beaumont G. A large open multicenter trial of clomipramine in the management of phobic disorders. *J Med Res.* 1977;5:116-23.
16. Simpson HB, Schneier FR, Campeas RB, Marshall RD, Fallon BA, Davies S et al. Imipramine in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharm.* 1998;18:132-5.
17. Lydiard RB, Laraia MT, Howell EF, Ballenger JC. Alprazolam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychiatry.* 1988;49:17-9.
18. Warwick JM, Carey P, Van Der Linden, G, Prinsloo C, Niehaus D, Seedat S, et al. A comparison of the effects of citalopram and moclobemide on resting brain perfusion in social anxiety disorder. *Metab Brain Dis.* 2006;21:241-52.
19. Furmark T, Appel L, Michelgård A, Wahlstedt K, Ahs F, Zancan S, et al. Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biol Psychiatry.* 2005;58:132-42.
20. Connor KM, Davidson JRT, Chung H, Yang R, Clary CM. Multidimensional effects of sertraline in social anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2006;23:6-10.
21. Stein DJ, Ipser JC, Balkom AJ. Pharmacotherapy for social anxiety disorder. *The Cochrane Library, Issue 7, Art. No. CD001206.* DOI: 10.1002/14651858.CD001206.pub4. 2010.
22. Westenberg HGM. Recent advances in understanding and treating social anxiety disorder. *CNS Spectr.* 2009;14:24-33.
23. Donahue CB, Kushner MG, Thuras PD, Murphy TG, Van Demark JB, Adson DE. Effect of quetiapine vs. placebo on response to two virtual public speaking exposures in individuals with social phobia. *J Anxiety Disord.* 2009;23:362-8.
24. Pollack MH, Jensen JE, Simon NM, Kaufman RE, Renshaw PF. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam. *Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:739-43.
25. Cordioli AV (Org.). *Psicofármacos: consulta rápida.* 4^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
26. Mululo SCC, Menzes GB, Fontenelle LF, Versiani M. Terapias cognitivo-comportamentais, terapias cognitivas e técnicas comportamentais para o transtorno de ansiedade social. *Rev Bras Psiquiat.* 2009;36:221-8.
27. Tauscher J, Kielbasa W, Iyengar S, Vandenhende F, Peng X, Mozley D, et al. Development of the 2nd generation neurokinin-1 receptor antagonist LY686017 for social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20:80-7.
28. Knijnik DZ, Blanco C, Salum GA, Moraes CU, Mombach C, Almeida E, et al. A pilot study of clonazepam versus psychodynamic group therapy plus clonazepam in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Eur Psychiatry.* 2008;23:567-74.
29. Hofmann SG, Meuret AE, Smits JAJ, Simon NM, Pollack MH, Eisenmenger K, et al. Augmentation of exposure therapy with d-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:298-304.
30. Prasko J, Dockery C, Horáček J, Houbová P, Kosová J, Klaschka J, et al. Moclobemide and cognitive behavioral therapy in the treatment of social phobia. A six-month controlled study and 24 months follow up. *Neuroendocrinol Lett.* 2006;27:473-81.
31. Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Anisn G. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:238-47.
32. Montgomery SA, Nil R, Dürr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1270-8.
33. Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, Kettler C, Lahmann C, Pedrosa Gil F, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:580-3.
34. Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, Mitchell P, Carson DS. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:917-23.
35. Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, Rapee RM, Gaston JE, Mitchell P, et al. A randomized controlled trial of d-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry.* 2008;63:544-9.
36. 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.
37. Asakura S, Tajima O, Koyama T. Fluvoxamine treatment of generalized social anxiety disorder in Japan: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Intern J of Neuropsych.* 2007;10:263-74.
38. Van Ameringen M, Mancini C, Oakman J, Walker J, Kjernisted K, Chokka P, et al. Nefazodone in the treatment of generalized social phobia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:288-95.
39. Vaishnavi S, Alamy S, Zhang W, Connor KM, Davidson JR. T. Quetiapine as monotherapy for social anxiety disorder: a placebo-controlled study. *Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1464-9.
40. Hudson C, Hudson S, Mackenzie J. Protein-source tryptophan as an efficacious treatment for social anxiety disorder: a pilot study. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007;85:928-32.
41. Stein MB, Ravindran LN, Simon NM, Liebowitz MR, Khan A, Brauman-Mintzer O, et al. Levetiracetam in generalized social anxiety disorder: a double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(5):627-31.
42. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H, Turk CL, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch of Gen Psychiatry.* 2010;67:286-95.
43. Zhang W, Connor KM, Davidson JRT. Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study. *J Psychopharmacol.* 2005;19:551-3.
44. Schutters SIJ, Van Megen HJGM, Van Veen JF, Denys DAJP, Westenberg HGM. Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(5):302-4.
45. Kilts CD, Kelsey JE, Knight B, Ely TD, Bowman FD, Gross RE, et al. The neural correlates of social anxiety disorder and response to pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:2243-53.
46. Dunlop BW, Papp L, Garlow SJ, Weiss PS, Knight BT, Ninan PT. Tiagabine for social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2007;22:241-4.
47. Evans KC, Simon NM, Dougherty DD, Hoge EA, Worthington JJ, Chow C, et al. A PET study of tiagabine treatment implicates ventral medial

- prefrontal cortex in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008;34:390-8.
48. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs. placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:190-8.
 49. Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology*. 2005;177:280-8.
 50. Kobak KA, Taylor LVH, Warner G, Futterer R. St. John's wort versus placebo in social phobia: results from a placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:51-8.
 51. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1987;22(1):147-73.
 52. Guy W. Clinical global impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976. 218-22.
 53. Davidson JR, Potts NL, Richichi EA, Ford SM, Krishnan KR, Smith RD, et al. The Brief Social Phobia Scale. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl):48-51.
 54. Sheehan DV. The anxiety disease. New York: Scribner's; 1983.
 55. Connor KM, Davidson JR, Churchill LE, Sherwood A, Foa E, et al. Psychometric properties of Social Phobia Inventory (SPIN). *Br J Psychiatry*. 2000;176:379-86.
 56. Wolpe J. The practice of behavior therapy. New York: Pergamon Press; 1969.
 57. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. The Beck Anxiety Inventory. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-7.
 58. Spielberger CD, Vagg PR, Barker LR, Donham GW, Westberry LG. The factor structure of the State-Trait Anxiety Inventory. In: Sarason IG, Spielberger CD (Eds.). *Stress and anxiety*; 7:95-109. New York: Hemisphere/Wiley; 1980.
 59. Hamilton M. A rating for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
 60. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36 item Short-Form Healthy Survey (SF-36). 1. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
 61. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(3):549-75.
 62. Davis M, Myers KM. The role of glutamate and gamma-aminobutyric acid in fear extinction: clinical implications for exposure therapy. *Biol Psychiatry*. 2002;52:998-1007.
 63. Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin S-H, Laruelle M. Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry*. 2000;157:457-9.
 64. Barnett S, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, Davidson JR. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol*. 2002;16(4):365-8.
 65. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacol*. 2010;35:2403-13.
 66. Ross HE, Young LY. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrin*. 2009;30(3):534-47.
 67. Heinrichs M, Dawans B, Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrin*. 2009;30(3):548-57.
 68. Rowa K, Antony MM. Psychological treatments for social phobia. *Can J Psychiatry*. 2005;50:308-16.
 69. Black DW. Efficacy of combined pharmacotherapy and psychotherapy versus monotherapy in the treatment of anxiety disorders. *CNS Spectr*. 2006;11(10 Suppl 12):29-33.