

Antipsicóticos, anticonvulsivantes, antiadrenérgicos e outras drogas: o que fazer quando o transtorno do estresse pós-traumático não responde aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina?

Antipsychotics, anticonvulsants, antiadrenergics and other drugs: what to do when posttraumatic stress disorder does not respond to selective serotonin reuptake inhibitors?

William Berger,¹ Carla Marques Portella,¹ Leonardo F Fontenelle,^{1,2}
Gustavo Kinrys,^{3,4} Mauro Vitor Mendlowicz²

Resumo

Objetivos: Nesta revisão narrativa, o objetivo foi descrever as opções farmacológicas para o tratamento do transtorno de estresse pós-traumático nos casos de intolerância, resistência, refratariedade ou impossibilidade de utilizar antidepressivos, especialmente inibidores seletivos da recaptação da serotonina. **Método:** Consulta às bases de dados ISI Web of Science e PubMed em busca de estudos originais sobre o tratamento farmacológico do transtorno de estresse pós-traumático em diferentes cenários clínicos. **Resultados:** Evidências preliminares apontam para a utilidade de drogas como a risperidona, a olanzapina, a lamotrigina e o prazosin como estratégias para o cenário clínico em tela. A escolha do medicamento de segunda linha deve levar em conta não só os sintomas, como também as comorbidades, os tratamentos prévios, as interações farmacológicas, os efeitos colaterais e as condições físicas do paciente. **Conclusões:** Futuros ensaios clínicos randomizados ainda são necessários para estabelecer com clareza alternativas farmacológicas aos antidepressivos para o tratamento do transtorno de estresse pós-traumático.

Descritores: Transtornos de estresse pós-traumáticos; Farmacologia; Protocolos clínicos; Literatura de revisão

Abstract

Objectives: In this narrative review, we aimed to describe different pharmacological strategies for the treatment of patients with post-traumatic stress disorder who display different levels of intolerance, resistance, refractoriness, or who are unable to take antidepressants, especially serotonin reuptake inhibitors. **Method:** We searched the ISI web of science and the PubMed for original studies focusing in the treatment of PTSD in different clinical scenarios. **Results:** Preliminary evidence pointed towards the efficacy of drugs such as risperidone, olanzapine, lamotrigine and prazosin as strategies to be employed in the above mentioned clinical scenarios. The choice of a specific "second line" drug should take into account not only symptoms, but also pattern of comorbidities, previous response to other treatments, pharmacological interactions, side-effects, and patient's physical conditions. **Conclusions:** Future randomized controlled trials should be performed in order to unveil which drugs should be prescribed in the absence of adequate treatment and response to serotonin reuptake inhibitors.

Descriptors: Stress disorders, posttraumatic; Pharmacology; Clinical protocols; Review literature

¹ Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói (RJ), Brasil

³ Programa de Pesquisa de Transtornos de Ansiedade, Cambridge Health Alliance, Cambridge, MA

⁴ Departamento de Psiquiatria, Harvard Medical School, Boston, MA

Financiamento: Este trabalho teve o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do processo 420122/2005-2 (Projeto Milênio, Governo Federal do Brasil).
Conflito de interesses: Inexistente

Correspondência

William Berger
Rua Doutor Satamini, 90, apt. 202 - Tijuca
22270-230 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: wberger@globocom

Introdução

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma grave reação a uma ameaça ou ocorrência real de eventos que envolvem morte ou ferimento grave. O diagnóstico de TEPT é reservado para aqueles indivíduos que reagem a estes eventos com medo, horror ou impotência e apresentam, por pelo menos um mês, ao menos um sintoma de revivescência; três de evitação e entorpecimento emocional; e dois de hipervigilância. Caso os sintomas persistam por mais de três meses, o TEPT é considerado crônico.¹

Embora o emprego de antidepressivos [principalmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)] esteja bem fundamentado no tratamento do TEPT, menos de um terço dos pacientes tratados respondem adequadamente à medicação.² Além disso, ainda existe um número considerável de pacientes que não toleram os efeitos colaterais do ISRS ou possuem transtornos comórbidos que limitam seu uso (p. ex. transtorno bipolar do humor).

Neste estudo, são descritas as principais alternativas farmacoterápicas para aqueles pacientes com TEPT que não respondem satisfatoriamente, que são intolerantes, ou que estão impossibilitados de utilizar antidepressivos.

Método

Consulta às bases de dados *ISI Web of Science* e PubMed em busca de estudos originais sobre alternativas aos antidepressivos para o tratamento farmacológico do TEPT em diferentes cenários clínicos.

Resultados

1. Antipsicóticos atípicos

A risperidona foi empregada no tratamento do TEPT em pelo menos cinco ensaios clínicos randomizados.³⁻⁷ Em quatro destes estudos, a risperidona foi superior ao placebo. Na maior parte dos estudos, a risperidona foi adicionada ao esquema terapêutico de pacientes que já se encontravam em uso de outras medicações. A risperidona foi utilizada como monoterapia em apenas um estudo.⁶ Apenas a dimensão de sintomas evitativos/entorpecimento emocional não respondeu adequadamente à risperidona nos estudos acima. Em ensaios abertos, em sua maioria em veteranos de guerras com TEPT crônico, a risperidona se mostrou útil na redução de despertares noturnos e sonhos vívidos relacionados ao trauma, com melhora mais evidente nas três semanas iniciais de tratamento.⁸⁻¹⁰

Os dois ensaios clínicos randomizados com olanzapina no tratamento do TEPT apresentam resultados contraditórios.¹¹⁻¹² Enquanto no estudo de Butterfield et al.¹¹ não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa entre a olanzapina e o placebo no tratamento do TEPT não relacionado a combate, Stein et al.¹² observaram uma superioridade da olanzapina em relação ao placebo já na oitava semana de tratamento de veteranos de guerra com TEPT, principalmente na melhora do sono. Em alguns estudos abertos, as dimensões de sintomas que apresentaram as melhores respostas à olanzapina foram os de evitação e de hiperexcitabilidade.^{13,14}

Embora ensaios clínicos randomizados com a quetiapina no TEPT não tenham sido localizados, a quetiapina foi eficaz na redução de todas as dimensões de sintomas de TEPT, (principalmente os de revivescências) em três ensaios abertos conduzidos com pacientes civis e militares com TEPT.¹⁵⁻¹⁷ Em um destes estudos abertos, foi possível identificar melhora clínica já na segunda semana de tratamento. Em uma série de ca-

sos,¹⁸ a quetiapina se mostrou eficaz na redução de flashbacks em cinco pacientes com TEPT refratário ao tratamento com diversas classes de medicações.

A eficácia da clozapina foi investigada em dois estudos com pacientes com TEPT e transtornos psicóticos comórbidos. Nos dois estudos, o emprego da clozapina se mostrou útil, embora no primeiro, um ensaio aberto com seis adolescentes,¹⁹ nenhum instrumento específico para TEPT tenha sido empregado e, no segundo, apenas um relato de caso com um veterano de guerra tenha sido descrito.²⁰ Finalmente, a administração de aripiprazol a cinco veteranos de guerra com TEPT levou à redução da frequência de pesadelos e melhora do padrão de sono em quatro casos e a uma piora dos sintomas no quinto paciente.²¹

2. Anticonvulsivantes

A lamotrigina é uma droga promissora do tratamento do TEPT, com resultados positivos em um ensaio clínico randomizado. Neste estudo, 11 pacientes civis e militares com TEPT²² foram tratados com lamotrigina ou placebo. O grupo que fez uso da medicação apresentou uma taxa de resposta duas vezes maior que o grupo que fez uso de placebo, com destaque para redução dos sintomas de revivescência e de evitação e entorpecimento emocional.

A utilidade do ácido valpróico no tratamento do TEPT foi avaliada em seis ensaios abertos,²³⁻²⁸ sendo quatro com amostras de veteranos de guerras e dois com a referida droga em monoterapia. Em cinco destes estudos, o ácido valpróico associou-se a uma redução na intensidade das três dimensões de sintomas do TEPT. Por outro lado, em outro ensaio aberto,²⁸ no qual o valproato foi empregado como monoterapia no tratamento de cinco civis com TEPT crônico, não foi observada resposta terapêutica.

A carbamazepina foi utilizada no tratamento do TEPT em três ensaios abertos,²⁹⁻³¹ um dos quais conduzidos em militares. Nestes estudos, a carbamazepina resultou em reduções significativas nos sintomas de TEPT, em especial da impulsividade, da agressividade e das revivescências.

A tiagabina se mostrou eficaz na redução dos sintomas de TEPT em 26 civis tratados por 12 semanas.³² Porém, em uma segunda fase deste estudo, os pacientes que haviam apresentado melhora com o tratamento (i.e. 18) foram divididos em um grupo que manteve o tratamento com a tiagabina (10 pacientes) e outro que passou a receber placebo (oito pacientes). Curiosamente, a melhora obtida na primeira fase do estudo com tiagabina manteve-se em ambos grupos.

A utilidade do topiramato foi avaliada em um ensaio clínico randomizado³³ com 38 civis com TEPT crônico tratados por 12 semanas. Neste estudo, o número de pacientes que apresentou remissão dos sintomas foi duas vezes maior no grupo que fez uso de topiramato do que no grupo controle. No entanto, o topiramato levou a uma redução estatisticamente significativa dos sintomas gerais de TEPT em apenas uma das quatro escalas aplicadas. O topiramato foi investigado em dois outros trabalhos. Em um estudo com 33 civis com TEPT crônico,³⁴ o tratamento com o anticonvulsivante por quatro semanas levou a uma melhora clinicamente significativa de 77% da amostra. Neste estudo, o grupo de sintomas que apresentou melhor resposta ao tratamento foi o de revivescências. O topiramato também se mostrou útil na redução da sintomatologia geral de TEPT, principalmente nos pensamentos intrusivos e pesadelos em um estudo aberto com 35 pacientes civis com TEPT crônico.³⁵

Outros anticonvulsivantes foram menos estudados no TEPT, incluindo o levitiracetam, a fenitoína e a gabapentina. O levitiracetam foi associado a antidepressivos em 23 civis com TEPT crônico refratário, resultando em redução significativa dos sintomas.³⁶ A fenitoína levou à redução dos sintomas gerais de TEPT, assim como à melhora social e funcional de nove pacientes com TEPT.³⁷ Em uma série retrospectiva de casos,³⁸ a gabapentina mostrou-se eficaz no tratamento de insônia e pesadelos de 30 pacientes com TEPT.

3. Antiadrenérgicos

Em um ensaio clínico randomizado,³⁹ o prazosin mostrou-se significativamente superior ao placebo no tratamento de 10 veteranos de guerra com TEPT crônico refratário, com melhora dos sintomas gerais do transtorno (em especial melhora de pesadelos e dos padrões de sono). Em um ensaio aberto⁴⁰ com 11 civis com TEPT refratário, a associação de prazosin em dose única à noite a suas prescrições originais levou a uma redução significativa nos sintomas gerais de TEPT. Em outra fase do estudo, o prazosin também foi administrado pela manhã, o que levou a uma nova redução dos sintomas do transtorno. Todos os pacientes obtiveram redução de sonhos perturbadores e relacionados ao trauma. De maneira semelhante, o tratamento de oito veteranos de guerra e um sobrevivente do Holocausto com TEPT crônico levou, em oito casos, a uma redução significativa dos sintomas gerais de TEPT, especialmente dos pesadelos relacionados ao trauma.⁴¹ Achados parecidos foram encontrados em um estudo retrospectivo⁴² com 59 veteranos de guerra com TEPT refratário; ou seja, uma redução significativamente maior dos pesadelos nos grupos de pacientes que fizeram uso de prazosin, quando comparados àqueles que não tomaram esta medicação. O uso de prazosin por seis semanas por cinco pacientes com TEPT refratário resultou em uma redução significativa dos sintomas gerais de TEPT e dos pesadelos a ele relacionados.⁴³

Outros antiadrenérgicos, como o propranolol, a guanfacina e a clonidina, foram estratégias menos estudadas no tratamento do TEPT, embora alguns resultados sejam promissores. A administração de propranolol levou à redução significativa dos sintomas de revivências e hiperestimulação em dois estudos, um conduzido com 12 veteranos com TEPT crônico⁴⁴ e outro com 11 crianças com TEPT agudo.⁴⁵ A guanfacina foi investigada em um ensaio clínico randomizado⁴⁶ e sua administração não resultou em melhora significativa dos sintomas de TEPT, quando comparada ao grupo controle. O grupo tratado com o medicamento apresentou um número significativamente superior de efeitos colaterais. Finalmente, o uso de adesivos de clonidina em sete crianças pré-escolares com TEPT levou à melhora de sintomas de labilidade emocional, explosões de raiva, impulsividade, hiperexcitabilidade, ansiedade, hipervigilância, insônia, oposição e pesadelos em cinco crianças cada, além de grande melhora dos sintomas de agressividade em todas as crianças. No entanto, a avaliação foi feita de maneira subjetiva pelos médicos e professores das crianças.⁴⁷

4. Antagonistas opióides

O uso de nalmeferm em 18 veteranos de guerra com TEPT crônico resultou em melhora do entorpecimento emocional, dos flashbacks, dos pesadelos, dos pensamentos intrusivos, da raiva e da resposta de sobressalto exagerada em oito pacientes.⁴⁸ O uso de naltrexona por duas semanas em sete pacientes com TEPT crônico levou a uma melhora clínica pouco satisfatória dos sintomas de pensamentos intrusivos e hiperexcitabilidade. Todos os pacientes apresentaram efeitos colaterais importantes,

o que impediu a administração de doses mais elevadas do medicamento.⁴⁹

5. Outras drogas

O tratamento de 16 pacientes com TEPT com ciproheptadina por uma semana não resultou em melhora do padrão de sono e da frequência de pesadelos e foi mal tolerado pelos participantes.⁵⁰ Em outro estudo aberto, o emprego da dehidroepiandrosterona em cinco mulheres com TEPT crônico grave resultou em melhora de uma ampla gama dos sintomas, incluindo sintomas dissociativos, da evitação, do entorpecimento emocional, das revivências, da hiperestimulação, da raiva, do humor triste ou lábil e da insônia, além do aumento da libido.⁵¹ O uso de lítio em um ensaio aberto⁵² com cinco veteranos com TEPT refratário também levou à redução da ansiedade, da irritabilidade, da raiva e da insônia em todos os pacientes, embora em um deles tenha sido necessária a associação com propranolol. Apesar de promissores, os resultados dos estudos com dehidroepiandrosterona e lítio também devem ser considerados preliminares na ausência de ensaios clínicos controlados.

Discussão

Os antidepressivos, em particular os ISRS, são considerados os medicamentos de primeira escolha para o tratamento do TEPT. No entanto, na ausência de algoritmos definitivos para o tratamento do TEPT, uma questão que permanece sem resposta clara é: o que fazer quando os ISRS não funcionam, não são tolerados, ou não podem ser administrados? De acordo com os dados aqui revisados, existem evidências preliminares a favor da utilização de drogas como a risperidona, a olanzapina, a lamotrigina e o prazosin como estratégias a serem utilizadas neste cenário clínico.

Os antipsicóticos atípicos têm demonstrado utilidade no tratamento da sintomatologia geral do TEPT, especialmente na insônia, nos pesadelos e flashbacks e nos sintomas psicóticos algumas vezes associados ao TEPT. Deve-se ressaltar, no entanto, que os antipsicóticos não são drogas inócuas, mas associadas a complicações potencialmente graves, como a discinesia tardia e a síndrome metabólica. Portanto, estas substâncias não devem ser prescritas regularmente para pacientes com TEPT, apenas para aqueles pacientes com resistência ou intolerância aos tratamentos convencionais. Além disso, o clínico deve se preocupar com a monitorização adequada do paciente, de forma a identificar e tratar as complicações destas drogas prontamente.

Embora um número relativamente maior de estudos sobre a eficácia dos anticonvulsivantes no tratamento do TEPT resistente tenha sido publicado, sua qualidade metodológica é inferior à dos antipsicóticos. A maioria dos estudos relatou melhora dos sintomas quando os anticonvulsivantes foram associados às medicações tradicionais. A gabapentina parece ser particularmente eficaz para o tratamento de pesadelos e flashbacks.

O prazosin é o único antagonista adrenérgico com resultados positivos em um ensaio clínico randomizado com pacientes com TEPT refratário. Neste estudo, o prazosin foi eficaz no tratamento dos sintomas de revivência, de comportamento evitativo, de entorpecimento emocional e de hiperestimulação. Os autores destacam a especial efi-

cácia do prazosin no tratamento de pesadelos e de alterações do sono.

Cabe aqui um comentário acerca da metodologia utilizada nos diversos estudos revisados. Existe uma despreocupação na literatura quanto à operacionalização de conceitos como remissão total, remissão parcial, resistência e refratariedade do TEPT aos tratamentos em geral. Por exemplo, enquanto a resposta tem sido definida de forma global como redução maior ou igual a 30% no escore total da CAPS (uma das escalas para rastreamento e avaliação de gravidade de TEPT), os conceitos de resistência e refratariedade têm sido inadequadamente tratados como sinônimos.

Conclusões

O TEPT é um transtorno psiquiátrico de difícil tratamento, principalmente quando o paciente não tolera ou não responde adequadamente aos antidepressivos, especialmente aos ISRS. De acordo com os estudos aqui revisados, existem evidências preliminares a favor da utilização de drogas como a risperidona, a olanzapina, a lamotrigina e o prazosin como estratégias a serem utilizadas neste cenário clínico. Os sintomas de TEPT são heterogêneos, podendo responder de maneira específica às diversas medicações. A escolha do medicamento de segunda linha deve levar em conta não só os sintomas, como também as comorbidades, os tratamentos prévios, as interações farmacológicas, os efeitos colaterais e as condições físicas do paciente.

Referências

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Press; 1994.
- Zohar J, Amital D, Miodownik C, Kotler M, Bleich A, Lane RM, Austin C. Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(2):190-5.
- Bartzokis G, Lu PH, Turner J, Mintz J, Saunders CS. Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57(5):474-9.
- Hammer MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, Huber MG, Arana GW. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18(1):1-8.
- Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, Keane T. Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(2):193-6.
- Padala PR, Madison J, Monnahan M, Marcil W, Price P, Ramaswamy S, Din AU, Wilson DR, Petty F. Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(5):275-80.
- Reich DB, Winternitz S, Hennen J, Watts T, Stanculescu C. A preliminary study of risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder related to childhood abuse in women. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(12):1601-6.
- David D, De Faria L, Lapeyra O, Mellman TA. Adjunctive risperidone treatment in combat veterans with chronic PTSD. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(5):556-9.
- David D, De Faria L, Mellman TA. Adjunctive risperidone treatment and sleep symptoms in combat veterans with chronic PTSD. *Depress Anxiety.* 2006;23(8):489-91.
- Kozaric-Kovacic D, Pivac N, Muck-Seler D, Rothbaum BO. Risperidone in psychotic combat-related posttraumatic stress disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(7):922-7.
- Butterfield MI, Becker ME, Connor KM, Sutherland S, Churchill LE, Davidson JR. Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16(4):197-203.
- Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002;159(10):1777-9.
- Petty F, Brannan S, Casada J, Davis LL, Gajewski V, Kramer GL, Stone RC, Teten AL, Worchel J, Young KA. Olanzapine treatment for post-traumatic stress disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16(6):331-7.
- Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D. Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;175(4):451-6.
- Ahearn EP, Mussey M, Johnson C, Krohn A, Krahn D. Quetiapine as an adjunctive treatment for post-traumatic stress disorder: an 8-week open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(1):29-33.
- Hammer MB, Deitsch SE, Brodrick PS, Ulmer HG, Lorberbaum JP. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(1):15-20.
- Stathis S, Martin G, McKenna JG. A preliminary case series on the use of quetiapine for posttraumatic stress disorder in juveniles within a youth detention center. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(6):539-44.
- Filteau MJ, Leblanc J, Bouchard RH. Quetiapine reduces flashbacks in chronic posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry.* 2003;48(4):282-3.
- Wheatley M, Plant J, Reader H, Brown G, Cahill C. Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and psychotic symptoms. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(2):167-73.
- Hamner MB. Clozapine treatment for a veteran with comorbid psychosis and PTSD. *Am J Psychiatry.* 1996;153(6):841.
- Lambert MT. Aripiprazole in the management of post-traumatic stress disorder symptoms in returning Global War on Terrorism veterans. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(3):185-7.
- Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, Davidson JR. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1226-9.
- Clark RD, Canive JM, Calais LA, Qualls CR, Tuason VB. Divalproex in posttraumatic stress disorder: An open-label clinical trial. *J Trauma Stress.* 1999;12(2):395-401.
- Davis LL, Ambrose SM, Newell JM, Waldrop E, Cates M, Ward LC. Divalproex for the treatment of posttraumatic stress disorder: a retrospective chart review. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2005;9(4):278-83.
- Fesler FA. Valproate in combat-related posttraumatic-stress-disorder. *J Clin Psychiatry.* 1991;52(9):361-4.
- Goldberg JF, Cloitre M, Whiteside JE, Han H. An open-label pilot study of divalproex sodium for posttraumatic stress disorder related to childhood abuse. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2003;64(1):45-54.
- Petty F, Davis LL, Nugent AL, Kramer GL, Teten A, Schmitt A, Stone RC. Valproate therapy for chronic, combat-induced posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(1):100-1.
- Otte C, Wiedemann K, Yassouridis A, Kellner M. Valproate monotherapy in the treatment of civilian patients with non-combat-related posttraumatic stress disorder: an open-label study. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(1):106-8.
- Lipper S, Davidson JR, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Mahorney SL, Cavenar JO Jr. Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder. *Psychosomatics.* 1986;27(12):849-54.
- Looff D, Grimley P, Kuller F, Martin A, Shonfield L. Carbamazepine for PTSD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(6):703-4.
- Wolf ME, Alavi A, Mosnaim AD. Posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans clinical and EEG findings - possible therapeutic effects of carbamazepine. *Biol Psychiatry.* 1988;23(6):642-4.
- Connor KM, Davidson JR, Weisler RH, Zhang W, Abraham K. Tiagabine for posttraumatic stress disorder: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;184(1):21-5.

33. Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, Thompson J, Wu SC, Capece JA, Rosenthal NR. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(2):201-6.
34. Berlant J. Prospective open-label study of add-on and monotherapy topiramate in civilians with chronic nonhallucinatory posttraumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*. 2004;4:24.
35. Berlant J, Van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(1):15-20.
36. Kinrys G, Wygant LE, Pardo TB, Melo M. Levetiracetam for treatment-refractory posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):211-4.
37. Douglas Bremner J, Mletzko T, Welter S, Siddiq S, Reed L, Williams C, Heim CM, Nemeroff CB. Treatment of posttraumatic stress disorder with phenytoin: an open-label pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(11):1559-64.
38. Hamner MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Ann Clin Psychiatry*. 2001;13(3):141-6.
39. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, Dobie DJ, Hoff D, Rein RJ, Straits-Troster K, Thomas RG, McFall MM. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):371-3.
40. Taylor FB, Lowe K, Thompson C, Mcfall MM, Peskind ER, Kanter ED, Allison N, Williams J, Martin P, Raskind MA. Daytime prazosin reduces psychological distress to trauma specific cues in civilian trauma posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(7):577-81.
41. Peskind ER, Bonner LT, Hoff DJ, Raskind MA. Prazosin reduces trauma-related nightmares in older men with chronic posttraumatic stress disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurology*. 2003;16(3):165-71.
42. Raskind MA, Thompson C, Petrie EC, Dobie DJ, Rein RJ, Hoff DJ, McFall ME, Peskind ER. Prazosin reduces nightmares in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(7):565-8.
43. Taylor F, Raskind MA. The alpha 1-adrenergic antagonist prazosin improves sleep and nightmares in civilian trauma posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):82-5.
44. Kolb LC, Burris B, Griffiths S. Propranolol and clonidine in the treatment of chronic posttraumatic stress of war. Posttraumatic stress disorder: Psychological and biological sequelae. Washington DC: American Psychiatric Press; 1984. p. 97-107.
45. Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type. A pilot study. *Am J Dis Child*. 1988;142(11):1244-7.
46. Neylan TC, Lenoci M, Samuelson KW, Metzler TJ, Henn-Haase C, Hierholzer RW, Lindley SE, Otte C, Schoenfeld FB, Yesavage JA, Marmar CR. No improvement of posttraumatic stress disorder symptoms with guanfacine treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2186-8.
47. Harmon RJ, Riggs PD. Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(9):1247-9.
48. Glover H. A preliminary trial of nalmeferone for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993;30(4):255-63.
49. Lubin G, Weizman A, Shmushkevitz M, Valevski A. Short-term treatment of post-traumatic stress disorder with naltrexone: an open-label preliminary study. *Hum Psychopharmacol*. 2002;17(4):181-5.
50. Clark RD, Canive JM, Calais LA, Qualls C, Brugger RD, Vosburgh TB. Cyproheptadine treatment of nightmares associated with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(5):486-7.
51. Sageman S, Brown RP. 3-acetyl-7-oxo-dehydroepiandrosterone for healing treatment-resistant posttraumatic stress disorder in women: 5 case reports. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):493-6.
52. Kitchner I, Greenstein R. Low dose lithium carbonate in the treatment of post traumatic stress disorder: brief communication. *Mil Med*. 1985;150(7):378-81.