

Tratamento farmacológico do transtorno de estresse pós-traumático

Pharmacological treatment of posttraumatic stress disorder

Márcio Bernik^a, Marcionilo Laranjeiras^b e Fábio Corregiari^c

^aDepartamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. ^bDepartamento de Psiquiatria da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Resumo Os autores apresentam uma revisão de literatura sobre a farmacoterapia do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Poucos ensaios clínicos controlados já foram feitos nesta área, mas o interesse no transtorno é crescente. Os antidepressivos, especialmente aqueles com atividade serotoninérgica, parecem ser tratamentos farmacológicos eficazes no TEPT, seja como tratamento primário ou em associação com a psicoterapia.

Descritores Transtorno de estresse pós-traumático. Tratamento farmacológico. Antidepressivos. Lítio. Anticonvulsivantes.

Abstract *The authors present a review of pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder (PTSD). Only a few controlled clinical trials have been carried out on PTSD, but there is a growing interest on this topic. Antidepressants, specially those with serotonergic activity, appear to provide effective pharmacotherapy for PTSD, as having either a primary therapeutic effect or in association with psychotherapy.*

Keywords *Posttraumatic stress disorder. Pharmacological treatment. Antidepressants. Lithium. Anticonvulsants.*

Introdução

Nossa sociedade tem assistido a uma exposição crescente a eventos que podem se associar a trauma psicológico. Embora uma parte dessa exposição advinha do aumento da violência urbana e de acidentes, não pode ser menosprezado o papel da mídia, pois ela pode amplificar o número de sujeitos sintomáticos entre as chamadas vítimas secundárias. Mesmo sem estar fisicamente presente, é possível que a reexposição repetida a imagens violentas possa levar aos mesmos sintomas, em pessoas vulneráveis.

Desde os primeiros relatos entre veteranos de guerra, e da sua introdução como categoria diagnóstica independente em 1980, os estudos sobre a prevalência, fenomenologia, neurobiologia e tratamento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) têm crescido, principalmente na última década, com ênfase na chamada população não-militar. Estudos mostraram que a prevalência do transtorno ao longo da vida na população civil urbana, é de 10 % nos homens e de 18% nas mulheres.¹

O DSM-IV descreve o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) como uma resposta anormal a um evento traumático significativo, no qual a vítima passa a sofrer com pensamentos intrusivos e/ou pesadelos relacionados ao evento, passando a evitar situações que lembrem o trauma e mostrando persistente hiperexcitação. Esses sintomas deverão permanecer por pelo

menos um mês após a ocorrência do evento traumático e causar significativo sofrimento psíquico e disfunção ocupacional, vocacional e social ao sujeito.²

O fato de que o TEPT é basicamente definido no contexto de uma reação a um evento vivencial especial torna-o heterogêneo e complexo, mesmo dentre os demais transtornos de ansiedade e requer um tratamento multifacetado focado no perfil sintomático do cliente. O tratamento deve incluir, além da psicofarmacoterapia, psicoeducação, suporte e mudanças em estilo de vida.

A história dos tratamentos físicos nas fobias traumáticas, fobias de guerra ou neurose de guerra mostra que foram usados vários agentes psicofarmacológicos testados nos últimos cem anos, incluindo desde ópio, barbitúricos, insulina até psicoestimulantes, eletroconvulsoterapia, entre outros.

Felizmente, crescentes evidências têm mostrado o papel das mudanças na neurobiologia cerebral após um trauma significativo,³ provendo uma base racional para intervenções psicofarmacológicas.

Metas da farmacoterapia do transtorno de estresse pós-traumático

Os sintomas de TEPT representam respostas biológicas e

psicológicas a um específico agente estressor. As diversas apresentações de sintomas de TEPT e a grande quantidade de sistemas neurobiológicos que podem ser afetados representam um intenso desafio para as pesquisas de um efetivo tratamento psicofarmacológico.

Duas categorias de sintomas alvo respondem aos medicamentos: sintomas nucleares e sintomas secundários.⁴ Os sintomas nucleares são os sintomas que definem o transtorno: reexperimentação intrusiva do trauma; esquiva de estímulos eliciadores de reexperimentação; e ansiedade generalizada e hiperexcitação. Os sintomas secundários incluem disfunção ocupacional, vocacional e social; baixa resistência ao estresse; e condições comórbidas como depressão ou alcoolismo.

As medicações podem ter diferentes papéis no tratamento: regular a resposta ao estresse e permitir ao indivíduo um retorno às suas atividades de vida normal; permitir uma melhor resolução da experiência traumática, em conjunto com o tratamento psicoterápico; controlar sintomas de ansiedade generalizada, hiperexcitação autonômica, psicoses breves, descontrole de impulsos e insônia; e evitar recaídas de condições comórbidas.

Revisão da literatura no tratamento farmacológico do TEPT

A partir da década de 80 várias medicações têm sido testadas em estudos controlados com metodologia apropriada. Vários medicamentos interessantes foram testados apenas em estudos abertos e relatos de caso – mas não podem ser descartados, assim como medicamentos mais antigos que, por serem de domínio público há muitos anos, não atraem esforço de pesquisa por parte de empresas farmacêuticas. Assim, nas populações não-militares, os ISRS tem sido o único grupo de medicamentos largamente testado em estudos clínicos controlados.

Antidepressivos tricíclicos

A desipramina, a imipramina e a amitriptilina foram estudadas em três estudos controlados com placebo em veteranos de guerra.⁵⁻⁷

Analisada com desenho *crossover*⁷ em 18 sujeitos, em um período de quatro semanas, a desipramina não mostrou diferença em relação ao placebo. A curta duração do estudo, o pequeno poder estatístico da amostra e as doses relativamente baixas empregadas (100-200 mg/dia) podem ter contribuído para o resultado negativo.

A imipramina foi comparada com fenelzina e placebo.⁶ As duas drogas ativas foram superiores ao placebo, mas a fenelzina se mostrou superior a imipramina em medidas importantes de eficácia como na subescala de sintomas intrusivos.

Já a amitriptilina foi estudada em uma amostra de 46 pacientes,⁸ posteriormente ampliada com mais 16 pacientes.⁵ As doses variaram de 50 a 300 mg por dia e os resultados mostraram-se superiores ao placebo tanto nos sintomas depressivos e ansiosos, como nos sintomas nucleares. Entretanto, muitos pacientes permaneceram com sintomas residuais ao fim das oito semanas do estudo, sendo que 45% do grupo tratado com amitriptilina e 74% do grupo placebo ainda preenchiam critério para TEPT.

Em uma avaliação retrospectiva, a desipramina e a nortriptilina foram comparadas com sertralina, fluoxetina e fenelzina em 72 veteranos de guerra com TEPT e depressão.⁹ Os antidepressivos

predominantemente serotoninérgicos (sertralina e fluoxetina) foram associados com resultado melhor do que os antidepressivos predominantemente noradrenérgicos (nortriptilina e desipramina).

Inibidores seletivos de recaptura de serotonina

Os ISRS são amplamente utilizados nos transtornos de ansiedade, incluindo o TEPT, tendo sido avaliados em estudos abertos e controlados. É o grupo de medicamentos mais estudado em pacientes civis.

Fluoxetina

Dois estudos abertos e cinco controlados foram publicados sobre o assunto. Em um dos abertos, com 19 pacientes sem história de combate, a fluoxetina foi administrada em doses de 20 a 80 mg/dia¹⁰, sendo eficaz em reduzir sintomas nucleares do TEPT, como reexperimentação e esquiva. O mesmo grupo, posteriormente,¹¹ relatou resultados negativos em estudo duplo-cego realizado com veteranos de guerra, sendo que os autores sugerem ser essa a população mais resistente ao tratamento.

Confirmando essa hipótese, Van der Kolk et al,¹² em um estudo duplo-cego comparando fluoxetina e placebo, observaram uma resposta melhor entre não-veteranos do que em veteranos de guerra. Na análise *"intent-to-treat"*, a fluoxetina se mostrou superior ao placebo a partir da quinta semana entre os não-veteranos, principalmente a respeito de sintomas nucleares como hipervigilância e anestesia afetiva.

Esses resultados se confirmaram posteriormente. Connor et al¹³ compararam fluoxetina e placebo em 53 civis com TEPT em um estudo com 12 semanas de duração. A fluoxetina se mostrou superior ao placebo na maioria das medidas de gravidade. Em outro estudo controlado com veteranos de guerra,¹⁴ a fluoxetina não se mostrou superior ao placebo.

São discrepantes os resultados de Martenyi et al¹⁵ em estudo multicêntrico com civis e veteranos de guerra. Ele encontrou efetividade e boa tolerância em pacientes, utilizando-se de altas doses de fluoxetina.

Sertralina

Brady et al¹⁶ estudaram 187 pacientes com TEPT em um estudo multicêntrico, duplo-cego de 12 semanas de duração. Compararam sertralina (50-200 mg/dia) e placebo. A sertralina se mostrou superior ao placebo em uma ampla gama de medidas de eficácia.

Davidson et al¹⁷ encontrou uma ação de largo espectro em sintomas de TEPT, com efeitos precoces sobre sintomas emocionais, como modulação de raiva e tristeza.

Rapaport et al¹⁸ em um estudo de qualidade de vida e disfunção, associado aos 359 pacientes com TEPT usando Sertralina ou placebo, encontraram taxas de remissão de em torno de 50%, com remissão posterior em mais 10% dos pacientes após seis meses de tratamento. A descontinuação da medicação antes de um ano levou a uma recidiva dos sintomas e da disfunção social.

Mais uma vez em veteranos de guerra, Zohar et al,¹⁹ em um estudo controlado com placebo, encontrou melhora em 53%

dos sujeitos tratados com sertralina e 20% com placebo. Nessa população, mais uma vez, a medicação é menos eficaz do que na população civil.

Paroxetina

Marshall et al²⁰ conduziram um estudo aberto que avaliou o uso de paroxetina no TEPT com resultados bastante interessantes. Trata-se de um estudo de 12 semanas de duração, com 17 sujeitos. A paroxetina foi eficaz nos três grupamentos de sintomas nucleares (reexperimentação, esquiva e hiperexcitação). Onze dos 17 pacientes (65%) foram classificados como melhor ou muito melhor na escala de impressão clínica global (CGI).

Fluvoxamina

Existem quatro estudos abertos com fluvoxamina na literatura. Dois deles^{21,22} mostraram boa resposta e boa tolerabilidade, enquanto De Bôer et al²³ mostraram benefícios pequenos.

Em resumo, os ISRS parecem ser, de fato, os medicamentos de primeira escolha no TEPT em civis. Possíveis diferenças entre esses medicamentos precisariam ser avaliadas em estudos duplo-cegos comparativos entre eles – que não existem e, provavelmente, não vão ser realizados, uma vez que nos próximos anos, diversos desses fármacos terão sua patente expirada. Fato que diminuirá o interesse em se realizar pesquisas dispendiosas nessa classe de medicamentos.

Nefazodona

Hertzberg et al²⁴ avaliou a eficácia da nefazodona no TEPT em um estudo de seguimento com cinco anos de duração. Os resultados sugeriram que os benefícios obtidos no tratamento de curto prazo se mantêm no tratamento de manutenção – o que é sumamente importante em patologias crônicas como o TEPT. Além disso, a medicação foi bem tolerada, a adesão ao tratamento foi alta e os pacientes apresentaram benefícios adicionais com o passar dos anos.

Inibidores na monoamino oxidase

Fenelzina

Existem apenas três estudos com fenelzina publicados. Apesar da grande expectativa de eficácia, devido ao seu efeito em outros transtornos de ansiedade, os resultados foram negativos.

Em um estudo aberto,²⁵ feito com ex-combatentes israelenses com TEPT de longa duração, 23 dos pacientes ainda preenchi- am critério para TEPT após as 18 semanas do trabalho.

O estudo conduzido por Kosten et al⁶ comparando fenelzina, imipramina e placebo já foi comentado acima com resultados superiores para a fenelzina.

Shestatzky et al²⁶ acompanharam 13 pacientes que receberam fenelzina ou placebo por cinco semanas em um estudo *crossover*. Não foram observadas diferenças entre a droga ativa e o placebo. No entanto, o curto período de tratamento e o tamanho extremamente reduzido da amostra podem ter influenciado os resultados.

Ansiolíticos

Benzodiazepínicos

Três estudos abertos com alprazolam ou clonazepam foram

conduzidos em TEPT.²⁷⁻²⁹ O único estudo controlado³⁰ comparou placebo e alprazolam em um grupo de ex-combatentes. Embora tenha ocorrido alguma redução na ansiedade, não houve alteração dos sintomas nucleares.

Na prática clínica, os benzodiazepínicos são comumente utilizados como adjuvantes. No entanto, devem ser usados com muito cuidado em pacientes com TEPT, especialmente naqueles que apresentarem pouco controle de impulsos.

Buspirona

A buspirona mostrou alguma eficácia em estudos abertos.^{31,32} Entretanto, foi utilizada, muitas vezes, em associação com outros psicotrópicos.

Estabilizadores do humor

Este é um grupo de medicamentos muito útil em manifestações comportamentais comuns em pacientes com crises de ira, irritabilidade e agressividade, além de sintomas dissociativos e comportamento desorganizado.

Lítio

Observações de estudos abertos e relatos de caso³³⁻³⁴ sugerem que o lítio é útil no tratamento de pacientes com irritabilidade, crises de ira e episódios de agressividade.

Carbamazepina

Dois estudos abertos com veteranos de guerra com TEPT e abuso de substâncias mostraram melhora com a carbamazepina.^{35,36} Observou-se atenuação dos sintomas intrusivos e da agitação psicomotora.

Ácido valpróico

Um estudo aberto³⁷ mostrou melhora dos sintomas de hipervigilância, porém todos os pacientes receberam outras medicações concomitantemente.

Lamotrigina

Hertzberg et al³⁸ conduziram um pequeno estudo controlado com esse medicamento. Em relação ao placebo, houve melhora nos sintomas nucleares do TEPT, como de reexperimentação e evitação, além dos já referidos sintomas comportamentais. Dessa forma, a lamotrigina parece ser uma droga especialmente promissora, aguardando avaliação em estudos controlados.

Antipsicóticos tradicionais e atípicos

Embora possam ser utilizados sintomaticamente, não há estudos com neurolépticos tradicionais. Apenas dois estudos abertos avaliaram a utilização de antipsicóticos atípicos no TEPT.

Hamner et al³⁹ mostraram benefícios da associação de quetiapina em ex-combatentes com TEPT, usando outros medicamentos.

Hamner et al⁴⁰ também avaliaram a risperidona como tratamento coadjuvante, em um estudo controlado, e mostraram melhora significativa em diversos sintomas.

A olanzapina, em um estudo controlado com 15 pacientes, não se mostrou superior ao placebo.⁴¹

Tendências futuras da farmacoterapia do transtorno de estresse pós-traumático

Diversos fatores afetam o desfecho do tratamento farmacoterápico no TEPT, com muitos aspectos que merecem ser melhores estudados:

Há uma alta frequência de diagnósticos comorbidos. Kessler et al⁴² encontraram 79% a 88% de outros diagnósticos em indivíduos com TEPT.

Grande parte dos estudos de farmacoterapia do TEPT envolveu veteranos de guerras, em sua imensa maioria homens. Porém, as mulheres são mais afetadas pelo transtorno.⁴³

Não há estudos transculturais, pois a maioria deles foi realizada nos EUA, em poucos países europeus ou em Israel – quando sabemos que países emergentes não são privados de sua cota de violência.

Ainda boa parte da literatura se refere a veteranos, enquanto pacientes civis, que são mais afetados, têm respostas clínicas diferentes dos primeiros.

Sabe-se que adultos com traumas infantis não responderam bem à paroxetina (Marshall et al, 1998), como também outras formas de trauma mais graves estão relacionados à má resposta à amitriptilina.⁵

Conclusão

Os antidepressivos parecem prover a mais efetiva farmacoterapia no TEPT, sendo a medicação de primeira escolha neste momento – embora anticonvulsivantes como a lamotrigina e mesmo neurolépticos atípicos deverão ser mais utilizados no futuro. Infelizmente, existem poucas evidências sobre a magnitude de sua eficácia, ou seja, sobre a capacidade de levar a mudanças reais de qualidade de vida. Portanto, a psicofarmacoterapia deve ser complementada por abordagens psicossociais. Desse modo, a relação entre a melhora dos sintomas e a melhora no funcionamento social, ocupacional e vocacional, além de fatores preditivos de prognóstico, precisam ser mais estudados.

Referências

- Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and post-traumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:626-32.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4rd ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
- Charney DS, Deutch AY, Krystal JH, Southwick SM, Davis M. Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:294-302.
- Davidson JRT. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 9):29-32.
- Davidson JR, Kudler HS, Saunders WB, Erickson L, Smith RD, Stein RM et al. Predicting response to amitriptyline in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1024-9.
- Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller EL Jr. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:336-70.
- Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, DeMet EM, Chicz-DeMet A, Nelson JN. A controlled study of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:513-6.
- Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:259-66.
- Dow B, Kline N. Antidepressant treatment of posttraumatic stress disorder and major depression in veterans. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:1-5.
- Nagy LM, Morgan CA 3rd, Southwick SM, Charney DS. Open prospective trial of fluoxetine for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:107-13.
- Nagy LM, Southwick SM, Charney DS. Placebo-controlled trial of fluoxetine in PTSD. Poster presented at the annual meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies, San Francisco, CA, November; 1996.
- van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz R, Fislser R, Saxe G. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55:517-22.
- Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:17-22.
- Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Kudler HS, Davidson JR. Lack of efficacy for fluoxetine in PTSD: a placebo controlled trial in combat veterans. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12(2):101-5.
- Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Prakash A, Koke SC. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):199-206.
- Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, Farfel GM. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder. *JAMA* 2000;283:1837-44.
- Davidson JR, Landerman LR, Farfel GM, Clary CM. Characterizing the effects of sertraline in post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 2002;32(4):661-70.
- Rapaport MH, Endicott J, Clary CM. Posttraumatic stress disorder and quality of life: results across 64 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63(1):59-65.
- 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.
- Marshall RD, Schneier FR, Fallon BA, Knight CB, Abbate LA, Goetz D et al. An open trial of paroxetine in patients with noncombat-related, chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;18:10-8.
- Marmar CR, Schoenfeld F, Weiss DS, Metzler T, Zatzick D, Wu R et al. Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 8):66-72.
- Davidson JR, Weisler RH, Malik M, Tupler LA. Fluvoxamine in civilians with posttraumatic stress disorder (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:93-5.
- De Boer M, Op den Velde W, Falger PJ, Hovens JE, De Groen JH, Van Duijn H. Fluvoxamine treatment for chronic PTSD: a pilot study. *Psychother Psychosom* 1992;57:158-63.
- Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Moore SD, Davidson JR. Three- to four-year follow-up to an open trial of nefazodone for combat-related posttraumatic stress disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14(4):215-21.

25. Lerer B, Bleich A, Kotler M, Garb R, Hertzberg M, Levin B. Posttraumatic stress disorder in Israeli combat veterans. Effect of phenelzine treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:976-81.
26. Shestatzky M, Greenberg D, Lerer B. A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 1988;24:149-55.
27. Dunner FJ, Edwards WP, Copeland PC. Clinical efficacy of alprazolam in PTSD patients, in 1985 New Research Program and Abstracts, American Psychiatric Association 138th Annual Meeting, Los Angeles, CA, May 1985. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1985.
28. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996;57:390-4.
29. Lowenstein RJ, Hornstein N, Farber B. Open trial of clonazepam in the treatment of posttraumatic stress symptoms of multiple personality disorder. *Dissociation* 1988;1:3-12.
30. Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51:236-8.
31. Duffy JD, Malloy PF. Efficacy of buspirone in the treatment of posttraumatic stress disorder: an open trial. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:33-7.
32. Fichtner CG, Crayton JW. Buspirone in combat-related posttraumatic stress disorder (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:79-81.
33. Forster PL, Schoenfeld FB, Marmar CR, Lang AJ. Lithium for irritability in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1995;8:143-9.
34. Kitchner I, Greenstein R. Low dose lithium carbonate in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Mil Med* 1985;150:378-81.
35. 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;27:849-54.
36. Wolf ME, Alavi A, Mosnaim AD. Posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans: clinical and EEG findings; possible therapeutic effects of carbamazepine. *Biol Psychiatry* 1988;23:642-4.
37. Fesler FA. Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:361-4.
38. 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;45:1226-9.
39. Hamner 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.
40. Hamner 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.
41. 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;16:1-7.
42. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
43. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson EL, Schultz LR. Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1044-8.

Correspondência: Márcio Bernik

Ambulatório de Ansiedade do Ipq-HC

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n 05403-010 São Paulo, SP, Brasil