

Transtornos de ansiedade em mulheres: gênero influencia o tratamento?

Anxiety disorders in women: does gender matter to treatment?

Gustavo Kinrys,^{1,2} Lisa E Wygant^{1,2}

Resumo

Mulheres apresentam um risco significativamente maior comparado com o dos homens para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade ao longo da vida. Além disso, diversos estudos sugerem maior gravidade de sintomas, maior cronicidade e maior prejuízo funcional dos transtornos de ansiedade entre as mulheres. Apesar disso, os motivos que levam a este aumento de risco no sexo feminino são ainda desconhecidos e precisam ser adequadamente investigados. Vários estudos apresentam evidências de que, entre as prováveis causas dessa diferença entre os sexos, estão os fatores genéticos e a influência exercida pelos hormônios sexuais femininos. As diferenças de gênero encontradas nos transtornos de ansiedade em relação ao início e à evolução da doença indicam que é necessário investigar a necessidade de tratamentos diferenciados para homens e mulheres. Entretanto, as evidências de que as diferenças de gênero modifiquem a resposta ao tratamento dos transtornos ansiosos ainda são inconsistentes e amplamente inconclusivas. Este artigo procura rever a literatura existente a respeito da prevalência, epidemiologia e fenomenologia dos transtornos ansiosos entre as mulheres e as implicações destas peculiaridades para a melhor eficácia no seu tratamento.

Descritores: Transtornos da ansiedade/epidemiologia; Transtornos da ansiedade/genética; Transtornos da ansiedade/quimioterapia; Transtorno depressivo; Antidepressivos/uso terapêutico; Identidade de gênero; Saúde da mulher

Abstract

Women have a substantially higher risk of developing lifetime anxiety disorders compared with men. In addition, research evidence has generally observed an increased symptom severity, chronic course, and functional impairment in women with anxiety disorders in comparison to men. However, the reasons for the increased risk in developing an anxiety disorder in women are still unknown and have yet to be adequately investigated. Evidence from various studies has suggested that genetic factors and female reproductive hormones may play important roles in the expression of these gender differences. The significant differences in onset and course of illness observed in men and women diagnosed with anxiety disorders warrants investigations into the need of differential treatment; however, evidence of gender differences in treatment response to different anxiety disorders are varying and remain largely inconclusive. This article reviews the prevalence, epidemiology, and phenomenology of the major anxiety disorders in women, as well as the implications of such differences for treatment.

Keywords: Anxiety disorders/epidemiology; Anxiety disorders/genetics; Anxiety disorders/drug therapy; Antidepressive agents/therapeutic use; Depressive disorder; Disease susceptibility; Gender Identity Women's health

¹ Programa de Pesquisa dos Transtornos de Ansiedade, Cambridge Health Alliance, Cambridge, MA, Estados Unidos

² Departamento de Psiquiatria, Harvard Medical School, Boston, MA, Estados Unidos

Correspondência

Gustavo Kinrys
Cambridge Health Alliance - Harvard Medical School
Department of Psychiatry
1493 Cambridge Street
Cambridge, MA 02139
Tel: (617) 665-3037 Fax: (617) 591-6008
E-mail: gkinrys@challiance.org

Financiamento: Nenhum
Conflito de interesses: Nenhum

Introdução

Transtornos de ansiedade são o grupo de transtornos psiquiátricos mais prevalentes, com uma prevalência estimada ao longo da vida de 28,8% e uma prevalência estimada em 12 meses de 18,1% na população geral.¹⁻² O Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, IV Revisão (DSM-IV), classifica como transtornos de ansiedade: transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno do pânico, agorafobia, fobia social (FS), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), fobias específicas e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).³ Só recentemente os pesquisadores voltaram sua atenção para a ocorrência de transtornos de ansiedade em mulheres. Dados de pesquisa epidemiológica na população geral dos EUA revelaram que as mulheres possuem um risco significativamente mais alto do que os homens de desenvolverem um transtorno de ansiedade ao longo da vida. Dessa forma, é essencial que sejam investigadas as características e as potenciais causas dos transtornos de ansiedade nessa população específica.

De acordo com as pesquisas epidemiológicas da população geral dos EUA, as mulheres têm probabilidade significativamente maior do que os homens de desenvolver transtorno do pânico (7,7% x 2,9%), TAG (6% x 3%) ou TEPT (12,5% x 6,2%) ao longo da vida.⁴ Ainda que de forma menos pronunciada, esses estudos também sugerem uma diferença em termos de gênero no risco de desenvolver TOC durante a vida (3,1% nas mulheres x 2,0% nos homens) e FS (15,5% nas mulheres x 11,1% nos homens). Ainda não se compreende a causa que leva as mulheres a terem um maior risco de desenvolverem um transtorno de ansiedade ao longo da vida. Relativamente, poucos estudos investigaram se as características das mulheres com transtornos de ansiedade diferem das dos homens com os mesmos transtornos.

As análises dos registros de gêmeos femininos têm fornecido insights valiosos quanto aos fatores envolvidos no desenvolvimento de transtornos de ansiedade entre as mulheres. Os dados dessas pesquisas sugerem que os fatores genéticos, em contraste com os ambientais, podem desempenhar um papel no desenvolvimento de transtornos de ansiedade.⁵⁻⁷ Os dados também sugerem que os hormônios sexuais femininos e seu ciclos podem influenciar o desenvolvimento, curso e desfecho de transtornos de ansiedade em mulheres.⁸⁻⁹ Dados previamente publicados mostraram uma diferença de gênero na absorção, biodisponibilidade e distribuição de medicações psicotrópicas. Essa diferença terá um papel importante no desenvolvimento futuro de possíveis métodos de tratamento para mulheres com transtornos de ansiedade.¹⁰⁻¹¹ Finalmente, achados recentes de estudos de neuroimagem sugerem que o córtex anterior do giro do cíngulo é possivelmente maior e mais ativo entre mulheres com alta resposta ao medo e altos escores de evitação de dano em comparação a homens com características semelhantes.¹²⁻¹³ Ainda que esses achados não tenham sido estudados em nenhum transtorno de ansiedade específico e sejam resultados preliminares, eles podem explicar, em parte, a maior suscetibilidade de mulheres aos transtornos de ansiedade. Este artigo tenta revisar essas questões utilizando as evidências disponíveis sobre transtornos de ansiedade em mulheres.

Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

A Pesquisa Nacional de Comorbidades (*National Comorbidity Survey - NCS*) estima uma prevalência de TAG durante a vida de 5,7%.² Essa pesquisa demonstrou que as mulheres têm,

aproximadamente, duas vezes mais probabilidade de terem TAG do que homens na mesma situação, com índices de prevalência total ao longo da vida de 6,6% e 3,6%, respectivamente.¹⁴ O índice de prevalência aumentou para 10,3% entre mulheres com idade igual ou maior que 45 anos, mas permaneceu inalterado entre homens da mesma faixa etária (3,6%).

O TAG caracteriza-se por ansiedade e preocupação excessivas, relacionadas a diversos eventos ou atividades, sendo que esses sintomas devem ocorrer durante mais dias do que não e por pelo menos seis meses.³ A sintomatologia associada a esse transtorno inclui agitação, sentir-se fatigado facilmente, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e/ou transtornos do sono. Mulheres com TAG parecem apresentar várias características clínicas que as distinguem de homens com TAG. Mulheres com diagnóstico de TAG tendem a ter uma idade de início da doença mais precoce do que homens com TAG.¹⁵ Mulheres com TAG parecem ter maior chance de apresentar transtornos psiquiátricos comórbidos, principalmente transtornos depressivos, do que homens com TAG.¹⁶ Dados coletados de três grandes amostras domiciliares sugerem que as mulheres com TAG podem ter maior probabilidade de desenvolverem distímia como comorbidade.¹⁷ O TAG com comorbidade, comparado ao TAG puro, está associado à maior incapacitação e disfunção e tem piores prognóstico e prejuízo.¹⁸ A análise de bancos de dados populacionais de gêmeos sugerem que, entre as mulheres, o TAG possui uma relação genética estreita com o transtorno depressivo maior (TDM).⁵ Formula-se a hipótese de que fatores ambientais relativamente diferentes afetem a expressão de um fenótipo do TAG ou do TDM. Dessa forma, mulheres com TAG têm maior probabilidade de desenvolverem condições comórbidas, como depressão, e assim afetar o curso e gravidade da doença.⁷

Evidências de vários estudos têm revelado que mulheres com TAG relatam freqüentemente a piora dos sintomas de TAG no período pré-menstrual.¹⁹ Um estudo de McLeod et al comparou mulheres somente com TAG, com TAG e síndrome pré-menstrual (SPM) e controles femininos e relatou que mulheres com TAG e SPM tinham mais sintomas do que controles durante ambas as fases do ciclo menstrual e durante o período pré-menstrual.²⁰ Não relatou uma mudança significativa na gravidade do sintoma durante o ciclo menstrual em mulheres somente com TAG.

Evidências de alguns estudos têm sugerido que mulheres com TAG têm maior probabilidade do que homens com TAG de buscar tratamento profissional para o seu transtorno, especialmente se houver também o diagnóstico de um ou mais transtornos comórbidos.²¹ Medicações relatadas como eficazes no tratamento de TAG incluem buspirona, benzodiazepínicos, venlafaxina e antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs).²² Devido às altas taxas de comorbidade com transtornos depressivos, as medicações antidepressivas eficazes são geralmente recomendadas como tratamento de primeira linha para TAG. No entanto, evidências têm mostrado que mulheres com TAG têm maior probabilidade do que homens de receberem prescrição de benzodiazepínicos.²³ Esses achados têm várias implicações importantes. Primeiramente, encontrou-se que mulheres com TAG têm um risco maior de apresentar transtornos depressivos do que homens e isso deve ser levado em conta ao determinar-se as opções de tratamento. Em segundo lugar, modelos animais de ansiedade foram examinados quanto à resposta à medicação ansiolítica e os dados desses estudos têm sugerido que a resposta a essas medicações, em particular aos

benzodiazepínicos, pode ser significativamente influenciada pelo gênero, da mesma forma que pela fase do ciclo menstrual.²⁴ Poucos estudos têm examinado especificamente a relação entre gênero e resposta ao tratamento no TAG, mas os limitados dados disponíveis têm sugerido que não há diferenças significativas de gênero quanto à resposta ao tratamento antidepressivo no TAG.²⁵ Isso inclui resultados de um estudo recente realizado por Steiner et al, que não encontraram interação significativa entre gênero e grupo de tratamento nem uma diferença significativa entre a alteração média na linha de base nos escores das escalas HAM-A e CGI-I entre homens e mulheres.¹⁵

Transtorno do pânico

O NCS estima um índice de prevalência ao longo da vida de 4,7% para transtornos do pânico nos EUA.² Entre a população americana pesquisada que sofria de transtorno do pânico, aproximadamente 70% dos que foram diagnosticados eram mulheres comparados com 30% de homens.²⁶ A análise desses dados revelou que, entre as mulheres entrevistadas com idades entre 15 e 24 anos, o índice de transtorno do pânico era de 2,5%, comparado com 1,3% entre os homens pesquisados.²⁷ Encontrou-se que a diferença por gênero aumentava com a idade. Entre as mulheres pesquisadas com idades de 35 a 44 anos, o índice de transtorno do pânico era de 2,1%, comparado com 0,6% em homens da mesma idade. Além disso, dados de estudos internacionais têm demonstrado que as mulheres possuem índices de prevalência de transtorno do pânico significativamente mais altos em nível mundial.¹⁹

O transtorno do pânico caracteriza-se por ataques de pânico inesperados recorrentes, seguidos por pelo menos um mês de preocupação persistente sobre ter ataques adicionais, preocupação com as implicações do ataque ou suas conseqüências, e/ou alteração significativa no comportamento relacionada aos ataques.³ O transtorno do pânico pode ou não ser acompanhado de agorafobia. Yonkers et al encontraram que mulheres tinham mais probabilidade do que homens de sofrerem de agorafobia concomitante (85% x 75%).²⁸ Também relataram que 55% dos pacientes em sua amostra que tinham transtorno do pânico eram mulheres, assim como 71% dos que tinham transtorno do pânico com agorafobia. Vários estudos também indicam que, além de ocorrer um índice maior de prevalência de transtorno de pânico ao longo da vida entre mulheres, os ataques de pânico também ocorrem com maior freqüência entre mulheres do que entre homens.²⁹

Dados de várias amostras epidemiológicas produziram resultados conflitantes relativos à idade média de início do transtorno do pânico em mulheres e homens.³⁰⁻³¹ Utilizando dados coletados do NCS, Wittchen e Essau relataram que o transtorno do pânico foi mais prevalente entre mulheres com idades entre 25 e 34 anos, ao passo que, nos homens, foi mais prevalente entre 30 e 44 anos.³⁰ No entanto, Clayton et al relataram, em um estudo mais recente, que mulheres com transtorno do pânico tiveram uma idade de início relativamente mais tardia do que homens com o mesmo transtorno.³² Também encontraram que mulheres pós-menopausadas com transtorno do pânico apresentam níveis significativamente menores ($p \leq 0,05$) de ansiedade antecipatória, freqüência de ataques de pânico e gravidade do pânico, e níveis menores, porém não significativos, de evitação e sensibilidade à ansiedade do que mulheres mais jovens.

De acordo com dados do NCS, parece haver uma diferença de gênero na sintomatologia desse transtorno. Especificamente, uma proporção significativamente maior de indivíduos do sexo feminino experimenta sintomas relacionados à respiração (respiração difícil, sentir-se desfalecer e sentir-se sufocado) durante ataques de pânico.²⁶ Em um estudo com pacientes que sofriam de transtorno do pânico com agorafobia, as mulheres relataram evitação agorafóbica mais grave ao se defrontarem sozinhas com situações ou lugares, mais pensamentos catastróficos, mais sensações corporais e maiores escores na escala de pesquisa de medo (*Fear Survey Schedule*).³³ Em uma pesquisa populacional em Edmonton, Canadá, Dick et al relataram que as mulheres que preencheram critérios para transtorno do pânico sofreram subsequentemente de mais sintomas individuais de pânico e níveis significativamente mais altos de evitação fóbica do que homens com transtorno do pânico.³¹ Também relataram que mulheres com transtorno do pânico dependem significativamente mais dos familiares ao enfrentarem situações amedrontadoras e possuem um número significativamente maior de ataques de pânico ativados pelo fato de saírem sozinhas de casa ou de utilizarem transporte público.

Ao examinar a recorrência de sintomas, Yonkers et al relataram que, em três anos, a probabilidade cumulativa de recorrência de sintomas por uma semana para pacientes com transtorno do pânico com ou sem agorafobia era de 0,73 entre mulheres e de 0,43 entre homens; no entanto, essa diferença não era estatisticamente significativa.²⁸ Quando aplicaram uma definição mais rigorosa de recorrência de sintomas e quando a gravidade de sintomas de pânico e de histórico de abuso ou dependência de álcool foi incluída no modelo estatístico, as mulheres mantiveram maior probabilidade de experimentar novamente sintomas de pânico ou de agorafobia.

Vários estudos têm indicado que as mulheres com transtorno do pânico possuem um elevado risco ao longo da vida de desenvolverem comorbidade com transtornos psiquiátricos em geral e com alguns transtornos psiquiátricos em particular quando comparadas aos homens.^{19,28} As mulheres com transtorno do pânico tendem a ter índices mais altos de comorbidade com agorafobia, depressão, TAG, fobia simples e/ou transtorno de somatização em comparação com homens com transtorno do pânico.^{28,34} Turgeon et al relataram que as mulheres com transtorno do pânico e agorafobia apresentam mais freqüentemente comorbidade com fobia social ou transtorno de estresse pós-traumático, em comparação com homens com transtorno do pânico e agorafobia.³³ Finalmente, evidências têm mostrado que as mulheres com transtorno do pânico têm maior probabilidade de apresentar comorbidade com abuso ou dependência de álcool em comparação a mulheres sem transtorno do pânico, sugerindo um possível vínculo genético entre transtorno do pânico e abuso de álcool em mulheres.³⁵⁻³⁶ A maior prevalência de transtornos comórbidos em mulheres com transtorno do pânico pode resultar em um curso mais crônico e grave da doença que entre os homens.

As diferenças de gênero na etiologia e fisiopatologia do transtorno do pânico ainda têm que ser extensamente investigadas.¹⁹ Os dados dos estudos de gêmeos femininos realizados por Kendler et al sugerem que os fatores genéticos ou familiares representam um papel modesto no transtorno do pânico.^{6,37} Os resultados de uma pesquisa populacional dirigida por Stein et al sugerem a associação entre abuso sexual na infância e o desenvolvimento de transtorno do pânico em mulheres adultas.³⁸

Vários estudos têm indicado que é considerável o impacto dos ciclos dos hormônios sexuais femininos no curso clínico do transtorno do pânico entre as mulheres. Estudos retrospectivos têm relatado que as mulheres com transtorno do pânico vivenciam um aumento nos sintomas de ansiedade e de pânico durante a fase lútea ou pré-menstrual do ciclo menstrual,³⁹⁻⁴⁰ talvez devido ao declínio drástico nos níveis de estrogênio e progesterona que ocorrem nesse período. No entanto, esses resultados divergem dos resultados de estudos prospectivos, que não conseguiram descobrir um vínculo entre a fase do ciclo menstrual e a gravidade dos sintomas de pânico em mulheres com transtorno do pânico.⁴¹⁻⁴² Outros estudos demonstraram evidências de que a retirada súbita de estrogênio, como ocorre em mulheres perimenopáusicas e mulheres que tomam pílulas para o controle da natalidade ou que recebem implantes de progesterona, podem ser associados com a emergência de transtorno do pânico em mulheres.⁴³⁻⁴⁴ Mais recentemente, um estudo demonstrou que o transtorno do pânico pode sobrevir e piorar com a menopausa, em correlação com a maior gravidade da síndrome do climatério em seus sintomas físicos e psicológicos.⁴⁵ Northcott e Stein relataram a influência amplamente variável da gravidez no curso de transtorno do pânico em mulheres, estimando que 40-45% das mulheres com transtorno do pânico pré-existente não vivenciam alteração em seus sintomas, 30-35% vivenciam uma melhoria em seus sintomas e 20-30% vivenciam uma piora dos sintomas durante o curso da gravidez.⁴⁶ Finalmente, Sholomskas et al sugeriram a associação entre o período pós-parto da gravidez e um risco aumentado para o início do transtorno do pânico em mulheres, estimando que 11-29% das mulheres com transtorno do pânico relatam o início da doença durante o período pós-parto.⁴⁷

Hoje em dia, poucas informações estão disponíveis em relação ao potencial impacto do gênero na resposta ao tratamento do transtorno do pânico. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (ATC) e medicações benzodiazepínicas de alta potência demonstraram eficácia no tratamento do transtorno do pânico.⁴⁸ Os resultados de alguns estudos preliminares sugeriram uma possível diferença de gênero na resposta ao tratamento do transtorno do pânico;^{32,49} entretanto ainda são necessários mais estudos focalizados na resposta ao tratamento em mulheres com transtorno do pânico.

Fobia social (FS)

O NCS calcula que exista um índice de prevalência de FS ao longo da vida de 12,1%.² O NCS demonstrou que a FS é o transtorno de ansiedade mais comum e o terceiro transtorno psiquiátrico mais comum, somente superado na prevalência ao longo da vida pela depressão maior (16,6%) e abuso de álcool (13,2%). Uma versão anterior do NCS demonstrou que as mulheres têm uma probabilidade 1,5 vezes maior do que os homens de terem ansiedade social, com índices totais de prevalência ao longo da vida de 15,5% e 11,1%, respectivamente.⁴

A FS caracteriza-se por um medo marcado e persistente a uma ou mais situações sociais ou de desempenho em que a pessoa é exposta a pessoas desconhecidas ou a um exame minucioso por outras pessoas.¹ Dois subtipos principais desse transtorno foram classificados, o generalizado e o não generalizado. O subtipo generalizado da FS inclui indivíduos com um amplo espectro de medos sociais, ao passo que o subtipo não generalizado envolve a ansiedade limitada a situações específicas.

Um estudo realizado por Turk et al examinou diferenças específicas de gênero entre pacientes com FS. Eles relataram que mulheres exibiam medos sociais mais graves do que homens, segundo a indexação de vários instrumentos de avaliação.⁵⁰ Além disso, as diferenças de gênero foram evidentes em relação à gravidade do medo em situações específicas. As mulheres relataram medo significativamente maior do que homens ao falar com uma autoridade; exercer alguma atividade, atuar, ministrar uma palestra perante uma audiência; trabalhar enquanto é observado(a); entrar em uma sala quando outros já estão sentados; ser o centro das atenções; falar em uma audiência; expressar desacordo ou desaprovação a pessoas que não conhece muito bem; apresentar um relato a um grupo ou dar uma festa. Os homens relataram significativamente mais medo do que mulheres em relação a urinar em banheiros públicos e devolver mercadorias em uma loja. Esse estudo não demonstrou evidências de diferenças de gênero na prevalência do tipo generalizado ou do não generalizado da FS, na ocorrência de transtornos comórbidos ou no curso clínico da doença.

Outros estudos, no entanto, demonstraram diferenças de gênero na epidemiologia da FS. Yonkers et al examinaram dados do Programa de Pesquisa sobre Ansiedade de Harvard/Brown, e relataram que, em média, mulheres com FS tinham mais doenças psiquiátricas comórbidas do que os homens (2,4 doenças psiquiátricas comórbidas em comparação com 1,9; $t = 2,05$, $gl = 161$, $p < 0,4$).⁵¹ Encontraram que as doenças que tinham maior probabilidade de co-ocorrência entre mulheres eram agorafobia (50% das mulheres e 28% dos homens; $p < 0,005$) e fobia simples (24% de mulheres e 9% de homens; $p < 0,017$). Encontraram também que uma proporção ligeiramente maior de mulheres do que homens tinha fobia social generalizada (56% x 47%) e que uma proporção menor de mulheres tinha a forma específica de fobia social (44% x 53%); no entanto, nenhuma diferença foi estatisticamente significativa. Essas diferenças de gênero podem explicar o curso mais crônico, com maior gravidade de sintomas e maior prejuízo funcional, observado em mulheres com FS.

Há relativamente poucos dados disponíveis em relação às diferenças de gênero na resposta ao tratamento da FS. Embora as mulheres tenham demonstrado ter um risco maior ao longo da vida de desenvolverem FS, as evidências de dois estudos indicaram que os homens têm maior probabilidade de procurar tratamento para o transtorno.⁵² Em um ensaio clínico controlado com placebo que investigou a eficácia da paroxetina no tratamento da FS, Stein et al relataram que não houve diferenças de gênero nos índices de resposta de mulheres e homens com FS que recebiam tratamento com paroxetina.⁵³ O mesmo grupo também publicou recentemente um estudo duplo-cego controlado por placebo de escitalopram para FS, no qual os efeitos do tratamento com escitalopram foram independentes do gênero.⁵⁴ De qualquer forma, o impacto dos hormônios sexuais femininos no curso e na gravidade de ansiedade social ainda tem que ser cuidadosamente investigado.

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

O NCS estima um índice de prevalência ao longo da vida de 1,6% de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).² No entanto, os resultados do estudo *Epidemiologic Catchment Area* (ECA) e do *Cross-National OCD Collaborative Group Study* estimam um índice de prevalência relativamente maior de TOC

(2% a 3%) nos EUA.⁵⁵ Essas mesmas pesquisas indicam que as mulheres têm uma probabilidade 1,5 vezes maior do que os homens de desenvolverem TOC durante a vida. No entanto, a idade do início parece diferir entre homens e mulheres, já que há dados que sugerem que meninos pré-púberes têm probabilidade três vezes maior de receber o diagnóstico de TOC do que meninas pré-púberes.⁵⁶ A idade média de início de TOC entre homens e mulheres é de 20 e de 25 anos, respectivamente.⁵⁷ Após a menarca, o índice de prevalência de mulheres com TOC aumenta muito, sugerindo um possível papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento do transtorno.

O TOC caracteriza-se por obsessões descritas como pensamentos, impulsos ou imagens persistentes que são vivenciados, em algum momento durante o transtorno, de forma intrusiva e inapropriada e que causam marcada ansiedade ou sofrimento, assim como pelos comportamentos ou atos mentais repetitivos que a pessoa se sente impulsionada a fazer em resposta a uma obsessão, ou de acordo com regras que devem ser aplicadas rigidamente.³ Há algumas evidências de que o curso do TOC pode ser mais episódico e menos grave em mulheres do que em homens e que mulheres com TOC podem ter um início mais agudo do transtorno do que homens.⁵⁸

Vários estudos têm indicado que os mecanismos fisiopatológicos do TOC parecem diferir por gênero. Castle et al relataram que mulheres com TOC tinham maior probabilidade de estarem casadas e terem filhos do que homens nas mesmas condições.⁵⁹ Também encontraram que as mulheres tinham uma probabilidade ligeiramente maior de terem um histórico de transtorno alimentar ou depressão, ao passo que os homens tinham uma probabilidade maior de terem um histórico de traços de personalidade ansiosos ou meticulosos. Lensi et al também encontraram diferenças de gênero na apresentação da doença.⁶⁰ Eles relataram que as mulheres tinham índices mais altos de ataques de pânico após o início do TOC e uma maior frequência de obsessões de agressão no início de sua doença. Valleni-Basile et al relataram que, em adolescentes com TOC, os sintomas dos indivíduos do sexo feminino eram caracterizados por rituais compulsivos, ao passo que os do sexo masculino tinham maior probabilidade de terem pensamentos obsessivos.⁶¹

Com base em dados de estudos clínicos envolvendo os agonistas serotoninérgicos como fenfluramina e clomipramina, há algumas evidências de mecanismos serotoninérgicos no TOC, especialmente em mulheres.⁶²⁻⁶³ Isso também se apóia nos achados de que mulheres com TOC parecem ter um maior risco ao longo da vida de terem comorbidade com transtornos vinculados à desregulação da serotonina, incluindo depressão, transtorno de pânico, TEPT e transtornos alimentares.¹⁹ Alguns estudos também têm sugerido a existência de possíveis diferenças de gênero na suscetibilidade genética ao TOC.⁶⁴⁻⁶⁶ Com relação à resposta ao tratamento, dados de dois ensaios clínicos de TOC tratado com clomipramina e fluoxetina não demonstraram evidências de diferenças de gênero na resposta à medicação.⁶⁷

Vários relatos forneceram evidências de uma possível relação entre o ciclo menstrual e o aumento da gravidade dos sintomas de TOC em mulheres.⁶⁸⁻⁷⁰ No maior desses estudos, Williams e Koran relataram que cerca de metade de sua amostra (42% de 57 mulheres com TOC) experimentou piora pré-menstrual dos sintomas de TOC.⁷⁰ Eles também relataram seus achados em relação ao curso do TOC durante a gravidez, o período pós-parto e o período pré-menstrual, revelando que em sua amostra de mulheres com TOC pré-existente, 69% não expe-

rimentaram uma alteração significativa, 17% tiveram uma piora significativa e 14% tiveram uma melhora nos sintomas de TOC durante a gravidez. Encontraram também que a gravidez estava associada com o início do TOC em 13% das pacientes e que a piora dos sintomas pós-parto do TOC ocorreu em 29% das mulheres com TOC pré-existente.⁷⁰ Um estudo mais recente também obteve achados similares, já que em um número substancial de pacientes o início ou piora do TOC foi relacionado a eventos do ciclo reprodutivo, especialmente à menarca e ao pós-parto.⁷¹ Esses resultados fornecem fortes evidências de que ocorrência, gravidade, curso e desfecho do TOC em mulheres estão substancialmente influenciados pelos ciclos dos hormônios sexuais femininos.

Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)

Dos muitos indivíduos submetidos a um trauma, um em cada quatro desenvolverão transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).⁴ O NCS avalia que exista um índice de 6,8% de prevalência de TEPT ao longo da vida nos EUA.¹ Dados de tais pesquisas populacionais têm sugerido que as mulheres possuem duas vezes mais probabilidade do que os homens de desenvolverem TEPT ao longo da vida (prevalência ao longo da vida de 12,5% em mulheres e de 6,2% entre homens).⁷²

O TEPT caracteriza-se por memórias persistentes do trauma, pela evitação persistente dos estímulos associados ao evento traumático, insensibilidade a estímulos gerais e sintomas persistentes de aumento da excitação.⁴ Vários estudos demonstraram evidências no sentido da existência de uma diferença de gênero nos tipos de trauma que levam ao desenvolvimento de TEPT. Enquanto a causa mais comum de TEPT em homens é a exposição ao combate, sua causa mais comum em mulheres são: ataque sexual, molestamento sexual ou abuso físico quando crianças.⁷² As evidências também mostraram a importância da "ameaça pressentida" na formação de TEPT em mulheres ou a percepção pela vítima de que o evento traumático é uma ameaça à vida ou que é improvável conseguir escapar, ao invés de avaliações mais objetivas ou realistas de eventos que ameaçam a vida.¹⁹

Homens veteranos das forças armadas recebem diagnóstico de TEPT em índices muito superiores que mulheres veteranas; no entanto, vários estudos indicaram que esses dados podem ser enganadores. Pereira examinou veteranos masculinos e femininos expostos a níveis similares de estresse de combate e encontrou que homens e mulheres tinham probabilidade igual de exibirem sintomas de TEPT.⁷³ Kimberling et al examinaram TEPT em veteranas da guerra do Vietnã e encontraram que havia uma relação significativa entre sintomas de TEPT e os problemas de saúde relatados nas mulheres com exposição prévia a trauma⁷⁴ e sugeriu-se que os altos índices de doença clínica crônica podem ser uma das consequências adversas de não conseguir identificar e diagnosticar TEPT em veteranas das forças armadas.¹⁹ Os resultados desses estudos talvez indiquem que as mulheres têm de fato um risco similar ao dos homens de ter TEPT após exposição ao trauma relacionado a combates; elas simplesmente têm menos probabilidade de receberem um diagnóstico de TEPT do que os homens.

Vários estudos também indicaram uma diferença de gênero na sintomatologia do TEPT. Fullerton et al examinaram a ocorrência de TEPT em homens e mulheres após acidentes graves com veículos e encontraram que as mulheres tinham cinco vezes mais probabilidade de preencherem o critério geral de evitação/insensibilidade e quase quatro vezes mais pro-

habilidade de preencherem o critério de excitação generalizada do TEPT.⁷⁵ Também encontraram que os sintomas dissociativos no momento do acidente estavam associados a um risco significativamente maior de TEPT agudo em mulheres do que em homens. Magdol et al encontraram que as mulheres vitimizadas por violência doméstica têm mais probabilidade de desenvolver sintomas de ansiedade, ao passo os homens têm mais probabilidade de desenvolver transtornos de uso de substâncias psicoativas.⁷⁶ Além disso, as mulheres que sofrem de abuso sexual recorrente ou crônico podem ter maior probabilidade de ter sintomas de ansiedade e fobia e de desenvolver um transtorno de ansiedade.⁷⁷

As evidências de vários estudos têm sugerido que mulheres com TEPT podem ter maior risco de certas complicações na gravidez. Seng et al descobriram que mulheres com TEPT possuem *odds ratios* significativamente maiores de gravidez ectópica, aborto espontâneo, hiperemese, contrações pré-termo e crescimento excessivo do feto comparadas a um grupo controle de mulheres.⁷⁸ Atualmente, no entanto, há poucas informações disponíveis sobre o possível impacto do ciclo reprodutivo em mulheres com TEPT pré-existente.

Há algumas evidências de uma diferença de gênero na resposta ao tratamento de TEPT. A sertralina e a fluoxetina demonstraram maior efetividade no tratamento de sintomas de evitação/insensibilidade e excitação em comparação aos sintomas de rememoração.⁷⁹⁻⁸⁰ O fato de que as mulheres tenham mais probabilidade de vivenciarem sintomas de evitação/insensibilidade e excitação do que os homens⁸¹ poderia explicar o efeito e diferença de gênero observados nesses ensaios multicêntricos. Um ensaio multicêntrico que investigou a paroxetina no tratamento de TEPT não produziu evidências de diferenças de gênero ou de resposta diferencial nos grupos de sintomas de TEPT.⁸²

Discussão

Dados de várias amostras epidemiológicas têm sugerido que as mulheres possuem uma probabilidade duas vezes maior de preencherem os critérios para transtorno de pânico, TAG e TEPT ao longo da vida e de aproximadamente uma vez e meia maior de preencherem critérios para TOC e FS ao longo da vida. As evidências na literatura também mostraram que, além de ocorrer uma maior prevalência de transtornos de ansiedade nas mulheres, as diferenças de gêneros também existem na apresentação clínica e nas características de tais transtornos e na prevalência de comorbidade com transtornos psiquiátricos. Mulheres com transtornos de ansiedade relatam maior gravidade dos sintomas e tendem a apresentar com mais frequência uma ou mais comorbidades psiquiátricas em comparação aos homens. Essas diferenças podem servir para explicar os transtornos e podem resultar em um curso mais crônico da doença e em maior prejuízo funcional entre as mulheres. Evidências de vários estudos têm sugerido que os fatores genéticos e os hormônios sexuais femininos podem desempenhar papéis importantes na expressão dessas diferenças de gênero. Apesar dessas diferenças, há escassez de dados relativos à resposta ao tratamento entre mulheres com transtornos de ansiedade em comparação aos homens e as limitadas evidências disponíveis são variáveis e amplamente inconclusivas no atual momento. Futuros estudos genéticos e de neuroimagem podem ajudar a elucidar a base neurobiológica das diferenças epidemiológicas e de apresentação clínica observadas entre mulheres e homens. Mais estudos investigando as diferenças de gênero na resposta ao

tratamento a várias intervenções farmacológicas e psicossociais utilizadas para tratar a ansiedade nas mulheres são necessários.

Referências

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):617-27.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-IV. 4 th ed. Washington, DC: APA; 1994.
4. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
5. Kendler KS. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments-revisited. *Br J Psychiatry*. 1996;Suppl 30:68-75.
6. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(5):374-83.
7. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Generalized anxiety disorder in women. A population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(4):267-72.
8. Shear MK. Anxiety disorders in women: gender-related modulation of neurobiology and behavior. *Semin Reprod Endocrinol*. 1997;15(1):69-76.
9. Redmond G. Mood disorders in the female patient. *Int J Fertil Womens Med*. 1997;42(2):67-72.
10. Jenvold M, Halbreich U, Hamilton J, eds. Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1996.
11. Pollock BG. Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33(2):235-41.
12. Pujol J, Lopez A, Deus J, Cardoner N, Vallejo J, Capdevila A, et al. Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *Neuroimage*. 2002;15(4):847-55.
13. Butler T, Pan H, Epstein J, Protopopescu X, Tuescher O, Goldstein M, et al. Fear-related activity in subgenual anterior cingulate differs between men and women. *Neuroreport*. 2005;16(11):1233-6.
14. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety*. 2002;16(4):162-71.
15. Steiner M, Allgulander C, Ravindran A, Kosar H, Burt T, Austin C. Gender differences in clinical presentation and response to sertraline treatment of generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(1):3-13.
16. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(5):355-64.
17. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD Jr, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(10):949-58.
18. Bakish D. The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 6:20-4.
19. Pigott TA. Anxiety disorders in women. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(3):621-72.
20. McLeod DR, Hoehn-Saric R, Foster GV, Hipsley PA. The influence of premenstrual syndrome on ratings of anxiety in women with generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;88(4):248-51.
21. Fagioli-Petrillo L, Viguera A, Kennen J, Cohen L. Utilization of health care services by obstetric patients with psychiatric disorders [abstract]. In: 13° Annual Meeting of American Psychiatric Association 2002; Philadelphia, 18-23 May.

22. Ballenger JC. Overview of different pharmacotherapies for attaining remission in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatr.* 2001;62(Suppl 19):11-9.
23. van der Waals FW, Mohrs J, Foets M. Sex differences among recipients of benzodiazepines in Dutch general practice. *BMJ.* 1993;307(6900):363-6.
24. Fernandez-Guasti A, Picazo O. The actions of diazepam and serotonergic anxiolytics vary according to the gender and the estrous cycle phase. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990;37(1):77-81.
25. Burnham D, Iyengar M, Gellew K, et al. Paroxetine: effective treatment for GAD regardless of patient gender, race, or GAD severity? [abstract]. In: 12^o Annual Meeting American Psychiatric Association 2001; New Orleans, 5-10 May.
26. Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF. Gender differences in panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry.* 2002;159(1):55-8.
27. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry.* 1994;151(3):413-20.
28. Yonkers KA, Zlotnick C, Allsworth J, Warshaw M, Shea T, Keller MB. Is the course of panic disorder the same in women and men? *Am J Psychiatry.* 1998;155(5):596-602.
29. Reed V, Wittchen HU. DSM-IV panic attacks and panic disorder in a community sample of adolescents and young adults; how specific are panic attacks? *J Psychiatr Res.* 1998;32(6):335-45.
30. Wittchen HU, Essau CA. Epidemiology of panic disorder: progress and unresolved issues. *J Psychiatr Res.* 1993;27(Suppl 1):47-68.
31. Dick CL, Bland RC, Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Panic disorder. *Acta Psychiatr Scand. Suppl.* 1994;376:45-53.
32. Clayton A, Stewart R, Clary C. Panic in women across the life cycle: clinical presentation and response to sertraline [abstract]. In: 12^o Annual Meeting American Psychiatric Association 2001; New Orleans, 5-10 May.
33. Turgeon L, Marchand A, Dupuis G. Clinical features in panic disorder with agoraphobia: a comparison of men and women. *J Anxiety Disord.* 1998;12(6):539-53.
34. Marshall J. Comorbidity and its effects on panic disorder. *Bull Menninger Clin.* 1996;60(2 Suppl A):A39-53.
35. Cox BJ, Swinson RP, Shulman ID, Kuch K, Reichman JT. Gender effects and alcohol use in panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther.* 1993;31(4):413-6.
36. Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, O'Neil CA, Rosenbaum JF. Alcohol dependence in panic disorder patients. *J Psychiatr Res.* 1992;26(1):29-38.
37. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Panic disorder in women: a population-based twin study. *Psychol Med.* 1993;23(2):397-406.
38. Stein MB, Walker JR, Anderson G, Hazen AL, Ross CA, Eldridge G, et al. Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry.* 1996;153(2):275-7.
39. Cameron OG, Kuttlesch D, McPhee K, Curtis GC. Menstrual fluctuation in the symptoms of panic anxiety. *J Affect Disord.* 1988;15(12):169-74.
40. Sigmon ST, Dorhofer DM, Rohan KJ, Hotovy LA, Boulard NE, Fink CM. Psychophysiological, somatic, and affective changes across the menstrual cycle in women with panic disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68(3):425-31.
41. Stein MB, Schmidt PJ, Rubinow DR, Uhde TW. Panic disorder and the menstrual cycle: panic disorder patients, healthy control subjects, and patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry.* 1989;146(10):1299-303.
42. Cook BL, Noyes R Jr, Garvey MJ, Beach V, Sobotka J, Chaudhry D. Anxiety and the menstrual cycle in panic disorder. *J Affect Disord.* 1990;19(3):221-6.
43. Van-der F, Cornelis C. Hot flashes resistant to hormone replacement in menopausal women: panic disorder? *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143(6):281-4.
44. Wagner KD, Berenson AB. Norplant-associated major depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(11):478-80.
45. Claudia P, Andrea C, Chiara C, Stefano L, Giuseppe M, Vincenzo de L, et al. Panic disorder in menopause: a case control study. *Maturitas.* 2004;48(2):147-54.
46. Northcott C, Stein M. Panic disorder in pregnancy. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(12):539-42.
47. Sholomskas DE, Wickamaratne PJ, Dogolo L, O'Brien DW, Leaf PJ, Woods SW. Postpartum onset of panic disorder: a coincidental event? *J Clin Psychiatry.* 1993;54(12):476-80.
48. Sheehan DV. Current concepts in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 18:16-21.
49. Frank E, Shear MK, Rucci P, Cyranowski JM, Endicott J, Fagiolini A, et al. Influence of panic-agoraphobic spectrum symptoms on treatment response in patients with recurrent major depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(7):1101-7.
50. Turk CL, Heimberg RG, Orsillo SM, Holt CS, Gitow A, Street LL, et al. An investigation of gender differences in social phobia. *J Anxiety Disord.* 1998;12(3):209-23.
51. Yonkers KA, Dyck IR, Keller MB. An eight-year longitudinal comparison of clinical course and characteristics of social phobia among men and women. *Psychiatr Serv.* 2001;52(5):637-43.
52. Solyom L, Ledwidge B, Solyom C. Delineating social phobia. *Br J Psychiatry.* 1986;149:464-70.
53. Stein D, Stein MB, Goodwin W, Kumar R, Hunter B. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and in less generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;158(3):267-72.
54. Stein DJ, Kasper S, Andersen EW, Nil R, Lader M. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: analysis of efficacy for different clinical subgroups and symptom dimensions. *Depress Anxiety.* 2004;20(4):175-81.
55. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(12):1094-9.
56. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry.* 1994;55 Suppl:5-10.
57. Neziroglu FA, Yaryura Tobias JA, Lemli JM, Yaryura RA. Demographic study of obsessive compulsive disorder. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat.* 1994;40(3):217-23.
58. Bogetto F, Venturello S, Albert U, Maina G, Ravizza L. Gender-related differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry.* 1999;14(8):434-41.
59. Castle DJ, Deale A, Marks IM. Gender differences in obsessive compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 1995;29(1):114-7.
60. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry.* 1996;169(1):101-7.
61. Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, Waller JL, McKeown RE, Addy CL, et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adol Psychiatry.* 1994;33(6):782-91.
62. Monteleone P, Catapano F, Tortorella A, Maj M. Cortisol response to d-fenfluramine in patients with OCD and in healthy subjects: evidence for a gender-related effect. *Neuropsychobiology.* 1997;36(1):8-12.
63. Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L. Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: is gender a predictive variable? *Biol Psychiatry.* 1999;45(3):290-4.
64. Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, et al. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAO-A on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1178-89.
65. Schindler KM, Richter Ma, Kennedy JL, Pato MT, Pato CN. Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder. *Am J Med Genet.* 2000;9(6):721-4.
66. Camarena B, Cruz C, de la Fuente JR, Nicolini H. A higher frequency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet.* 1998;8(4):255-7.

67. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A. Clinical characteristics of response to fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(3):185-92.
68. Dillon K, Brooks D. Unusual cleaning behavior in the luteal phase. *Psychol Rep.* 1992;70:35-9.
69. Yaryura Tobias JA, Neziroglu FA, Kaplan S. Self-mutilation, anorexia, and dysmenorrhea in obsessive-compulsive disorder. *Int J Eat Disord.* 1995;17(1):33-8.
70. Williams KE, Koran LM. Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium, and the premenstruum. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(7):330-4; quiz 335-6.
71. Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalas C, Jimenez S, Vallejo J. Female reproductive cycle and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(4):428-35; quiz 546.
72. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(12):1048-60.
73. Pereira A. Combat trauma and the diagnosis of post-traumatic stress disorder in female and male veterans. *Mil Med.* 2002;167(1):23-7.
74. Kimerling R, Clum GA, Wolfe J. Relationships among trauma exposure, chronic posttraumatic stress disorder symptoms, and self-reported health in women: replication and extension. *J Trauma Stress.* 2000;13(1):115-28.
75. Fullerton CS, Ursano RJ, Epstein RS, Crowley B, Vance K, Kao TC, et al. Gender differences in posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Am J Psychiatry.* 2001;158(9):1486-91.
76. Magdol L, Moffitt TE, Caspi A, Newman DL, Fagan J, Silva PA. Gender differences in partner violence in a birth cohort of 21-year-olds: bridging the gap between clinical and epidemiological approaches. *J Consult Clin Psychol.* 1997;65(1):68-78.
77. Hutchings PS, Dutton MA. Symptom severity and diagnoses related to sexual assault history. *J Anxiety Disord.* 1997;11(6):607-18.
78. Seng JS, Oakley DJ, Sampsel CM, Killion C, Graham-Bermann S, Liberzon I. Posttraumatic stress disorder and pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 2001;97(1):17-22.
79. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the women reproductive system: clinical implications. *Ann Intl Medicine.* 1998;129(3):229-40.
80. Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(5):485-92.
81. 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.
82. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2001;158(12):1982-8.