

O que nossos pacientes querem e necessitam saber sobre transtorno de ansiedade generalizada?

What our patients want and need to know about generalized anxiety disorder?

Christer Allgulander¹

Resumo

Pessoas com transtorno de ansiedade generalizada geralmente não procuram tratamento e, se o fazem, é mais devido aos sintomas somáticos (tensão muscular, insônia) ou a uma depressão secundária do que por causa da característica central do transtorno de ansiedade generalizada: preocupação. O aspecto da preocupação torna-se aparente quando se propõe que o paciente tome uma medicação ansiolítica. O clínico terá então que estar preparado para responder a muitas perguntas sobre os riscos e benefícios potenciais de tal medicação. Esses pacientes tendem a ter uma atitude cética, por terem obtido informações em websites que apresentam afirmações que não têm nenhum embasamento científico ou alegações distorcidas, equivocadas e infundadas. Quais são as perguntas freqüentes que os pacientes preocupados colocam ao clínico antes de aceitarem a farmacoterapia ansiolítica? Tendo atendido a pacientes ansiosos em meu consultório por 25 anos, e tendo realizado vários ensaios clínicos com ansiolíticos, reuni neste artigo, em linguagem simples, as respostas baseadas em evidências a essas perguntas.

Descritores: Transtornos de ansiedade; Isolamento social; Avaliação de resultados de intervenções terapêuticas; Farmacoterapia; Psicoterapia

Abstract

Persons with generalized anxiety disorder often do not seek treatment, and if they do, it is more often for the somatic symptoms (muscle tension, insomnia) or for a secondary depression than because of the cardinal feature of generalized anxiety disorder: worry. The worry aspect becomes apparent when the patient is proposed to try anxiolytic medication. The physician will then need to be prepared to answer many questions regarding the potential hazards and benefits of such medication. These patients tend to have a sceptical attitude, having informed themselves on websites that display claims that are based on anything from evidence-based scientific guidelines to distorted, erroneous and unfounded allegations. Which are the frequent questions that worried patients pose to the physician before accepting anxiolytic pharmacotherapy? Having seen anxious patients in my practice during 25 years, and having conducted several clinical trials of anxiolytics I have put together evidence-based answers in plain language to these questions in this paper.

Descriptors: Anxiety disorders; Social isolation; Evaluation of results of therapeutic interventions; Drug therapy; Psychotherapy

¹ Instituto Karolinska, Departamento de Neurociência Clínica, Divisão de Psiquiatria, Estocolmo, Suécia

Financiamento: Inexistente

Conflito de interesses: O autor realizou ensaios clínicos randomizados com venlafaxina, sertralina, e escitalopram em Transtorno de Ansiedade Generalizada e foi consultor da Wyeth, Pfizer, Lundbeck, AstraZeneca e GSK, bem como palestrante patrocinado em várias ocasiões.

Recebido: 15 Agosto 2006

Aceito: 3 Outubro 2006

Correspondência

Christer Allgulander
M57 KUS - Huddinge
SE-141 86 Huddinge, Sweden
Fone: (+46 8) 5858-5797
E-mail: Christer.Allgulander@ki.se

Introdução

Trata-se de uma mulher de 52 anos de idade, separada, que vive com sua filha de 22 anos. Trabalha como funcionária pública em uma agência governamental. Possui doutorado em matemática, não fuma, bebe álcool somente de forma ocasional e não ingere grandes quantidades de bebidas que contêm cafeína. Pratica exercícios regularmente e passou pelos check-ups de saúde recomendados.

Ela respondeu a um anúncio no jornal em busca de voluntários sintomáticos para um estudo de um novo ansiolítico. O anúncio descrevia algumas das características típicas de transtorno de ansiedade generalizada (TAG), incluindo excesso de preocupação, tensão, disfunção cognitiva e insônia. Em uma conversa telefônica com uma enfermeira pesquisadora experiente, ela descreveu, pela primeira vez e de forma anônima, preocupações em relação ao futuro de sua filha que prejudicam sua capacidade de relaxar e focar em assuntos de trabalho importantes. Ainda que ela possua um excelente histórico profissional e uma boa renda, preocupa-se com seus compromissos como mãe e com as perspectivas de sua filha em um mundo de incertezas. Conseqüentemente ao fato de ser incapaz de deixar de se preocupar, ela desenvolveu dificuldades de concentração, tornou-se irritável, inquieta e incapaz de dormir bem. Vai ao trabalho sem se sentir descansada. Seu dentista notou seus maxilares tensos e que ela range os dentes. Uma tendência à dispepsia tem se agravado com suas preocupações. Apesar de fazer exercícios regularmente, sente-se tensa, particularmente nos ombros, e experimenta palpitações quando está em reuniões. Ela agora está em um ponto em que seu funcionamento no trabalho e no lazer está prejudicado por suas preocupações excessivas.

Sua atitude em aceitar a farmacoterapia é cética. Possui uma opinião definida sobre o fato de os remédios causarem dependência e sua filha lhe diz para ela "se resolver", e não medicalizar seus problemas.

Os pacientes normalmente encontram alívio quando recebem um diagnóstico. Com relação ao transtorno de ansiedade generalizada (TAG), no entanto, uma questão que em geral aparece é a de quais são os limites entre as reações de ansiedade normais e os diagnósticos psiquiátricos.

Um estudo notável com recém-nascidos neozelandeses monitorados até a idade de 26 anos revela que os genes que regulam o *turnover* da serotonina no cérebro podem proteger ou colocar em risco uma pessoa em relação ao desenvolvimento de depressão relacionada à adversidade social.¹ Do mesmo modo, estudos de gêmeos indicam que algumas pessoas possuem um risco inato de desenvolverem ansiedade patológica, incluindo TAG, independentemente da adversidade social.²⁻³

A serotonina tem um papel chave na regulação do humor e da ansiedade. Em estudos experimentais com voluntários saudáveis no Reino Unido, os medicamentos que modulam o *turnover* da serotonina (inibidores seletivos de recaptção da serotonina - ISRSs) modificaram diretamente a forma como os sinais de ameaça eram percebidos.⁴ Este achado indica que a medicação afeta, inicialmente, como percebemos o perigo e, como conseqüência, nossa reatividade emocional em termos de ansiedade. Em um estudo, os genes que regulam no cérebro o transporte de serotonina e de seu precursor (triptofano) apresentaram uma configuração distinta em pacientes chineses com TAG quando comparados a indivíduos sem TAG.⁵

A preocupação que é típica da ansiedade generalizada resulta em uma capacidade ruim de tomar decisões, relacionamentos disfuncionais, diminuição da performance no trabalho e tendência ao isolamento social. O TAG aumenta o risco de depressão e abuso de álcool subsequentes e, possivelmente, de doença cardiovascular.⁶⁻⁷ Dessa forma, não há dúvidas de que o TAG deve ser tratado com medicamentos ou psicoterapia, ou ambos.

O TAG grave o suficiente para justificar tratamento foi encontrado em 3% dos adultos nos EUA.⁸ Os participantes dessa pesquisa com componente étnico hispânico e negro apresentaram freqüências menores de TAG e de outros transtornos psiquiátricos que os brancos não hispânicos.⁹ Um estudo com gêmeos suecos, com idades de 55 a 74 anos, encontrou que 3% tinham tido TAG durante a vida e que cerca de um quarto do risco era inato.¹⁰ A prevalência de TAG na vida, encontrada em uma amostra da comunidade em São Paulo, de acordo com os critérios CID-10 da Organização Mundial de Saúde (OMS), que são um pouco menos restritivos do que os do DSM-IV americano, foi de 4,2%.¹¹

Outra questão levantada pelos pacientes é com relação ao melhor tratamento para transtorno de ansiedade: psicofarmacológico e/ou psicoterapia. É importante discutir as opções com os pacientes, explicando as evidências do benefício de cada tratamento.

A psicoterapia, comprovadamente eficaz por meio de uma investigação científica minuciosa, emergiu nos anos 60 com o desenvolvimento da terapia cognitivo-comportamental (TCC). Um estudo interessante mostrou que tanto TCC como medicação funcionam: na Suécia, em pacientes com fobia social, demonstrou-se, por meio de exames de imagem cerebral, que a ansiedade provocada por um estímulo social pode ser bloqueada tanto por TCC como por uma medicação específica (ISRS).¹²

A TCC pode melhorar a forma de pensar sobre problemas e questões sem resposta.¹³ Adrian Wells, na Universidade de Manchester, desenvolveu um tipo promissor de TCC focada na espécie de preocupações que são típicas do TAG.¹⁴⁻¹⁵ Os pacientes, na prática, em geral preferem primeiro tentar a medicação e depois passar por algumas sessões de TCC, se necessário. Parece que isso funciona muito bem.

Medicações ansiolíticas ajudam a maioria dos pacientes com TAG e foram aprovadas por autoridades reguladoras e por psiquiatras acadêmicos.¹⁶ Atualmente, as principais medicações escolhidas são os ISRSs e os inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSNs), devido às suas propriedades ansiolíticas e antidepressivas combinadas e pela sua eficácia sustentada no longo prazo. Os benzodiazepínicos são úteis no caso de uma eventual exacerbação da ansiedade e, algumas vezes, são utilizados em conjunto com os ISRSs/IRSNs durante as primeiras (uma a quatro) semanas de tratamento, a fim de aliviar a tensão muscular ou a insônia. Uma nova medicação foi recentemente aprovada pela autoridade reguladora na Europa: a pregabalina, verificando-se ser eficaz em pacientes com TAG.¹⁷

Os pacientes são expostos a uma variedade de informações sobre os efeitos colaterais das medicações psiquiátricas. Uma questão freqüentemente suscitada por eles refere-se ao potencial efeito de algumas drogas de provocarem dependência.

As aparições na mídia sobre as medicações psiquiátricas são raramente positivas e o estigma de se ter um problema psiquiátrico é ainda evidente, ainda que em menor medida. É contraditório que os jornalistas e os defensores da nova era não questionem a utilidade da insulina para o diabetes ou da vitamina B12 para a anemia perniciosa, mas descrevam as medicações psicoativas como imorais e arriscadas.

Os médicos que tratam de pacientes com ansiedade sabem que se pode esperar benefícios ansiolíticos do tratamento com ISRSs/IRSNs em três de cada quatro pacientes, no prazo de dois a quatro meses. Após esse alívio nos sintomas, os pacientes relatam uma melhora na capacidade de tomar decisões, de priorizar tarefas, de gerenciar riscos e de sociabilizar com os pares e com a família.¹⁸ No período de 4 a 12 meses, os pacientes geralmente relatam uma melhora notável nos relacionamentos e no funcionamento do trabalho.

Dependentes de drogas ilegais ou indivíduos dependentes de álcool com comportamento de busca de drogas para experimentar efeitos eufóricos ou estimulantes não utilizam ISRSs/IRSNs. Essas medicações não têm potencial de causar dependência.

Os efeitos colaterais, especialmente os mais comuns, devem também ser discutidos com os pacientes.

No período até a segunda semana de tratamento, os pacientes podem experimentar alguma náusea, sudorese ou sonolência e, raramente, alguma ansiedade aumentada. Deve-se começar com uma dose baixa, que é aumentada a uma velocidade estipulada pelo paciente, geralmente a cada três a cinco dias. O paciente necessita ter o controle sobre a medicação. O médico deve explicar que ele não deve esperar obter uma redução imediata da ansiedade e que é necessário esperar pelo menos dois meses antes de decidir se continua ou não com o tratamento.

A enfermagem deve ser treinada a cuidar de pacientes com ansiedade e deve ajudar a responder às suas perguntas e certificar-se de que sejam marcadas consultas de retorno e que os pacientes recebam acompanhamento. Os pacientes devem também receber folhetos e outras fontes de informação, descrevendo as características típicas do TAG, as opções de tratamento e os casos típicos. Outra estratégia importante poderia ser a de grupos de pacientes com sessões semanais nas quais possam compartilhar suas experiências. Os estudos demonstram que esse tipo de atenção médica global aumenta as chances de melhora.¹⁹

Os pacientes podem experimentar alguns efeitos adversos contínuos também quando sua ansiedade tiver sido reduzida. Podem apresentar um desejo sexual diminuído (ou às vezes aumentado) e os orgasmos podem ser retardados ou não serem atingidos. Os homens, por vezes, se sentem melhor se não consumirem álcool antes de terem relações sexuais e podem considerar benéfica a utilização de drogas do estilo do sildenafil. Sudorese excessiva pode ocorrer. Alguns experimentam perda de peso, ao passo que outros têm ganho de peso, provavelmente devido a diferentes níveis de atividade. Raramente, um paciente experimenta lassitude, i.e. sensação de distanciamento das emoções. Se isso ocorrer, o médico deve reavaliar os sintomas e alterar a medicação ou então encaminhar para TCC.

Se os pacientes esquecerem de tomar sua dose diária, algumas medicações (paroxetina e venlafaxina, em particular) são conhecidas por causarem náusea e sonolência, sintomas que desaparecem duas ou três horas após uma nova dose.

Entre as questões que devem ser consideradas com medicações serotoninérgicas estão os efeitos teratogênicos e

comportamentais agudos e de longo prazo nas crianças. Uma revisão de estudos sobre o tema foi publicada em 2005.²⁰ De acordo com o Registro Médico de Nascimentos Sueco, que avaliou 4.000 mães expostas a ISRSs/IRSNs durante a gravidez, e de acordo com 15 estudos com outras 2.600 mães, não há risco aparente de efeitos teratogênicos em doses terapêuticas. Casos de distúrbios agudos de adaptação no recém-nascido devido à hiperatividade da serotonina têm sido relatados e é aconselhável que um bebê exposto a ISRSs/IRSNs intra-útero seja monitorado por 48 horas para observar sintomas como tônus muscular aumentado, irritabilidade, nervosismo, respiração anormal e petéquias.²¹

Todos os ISRSs/IRSNs são excretados no leite, mas não foram relatadas reações adversas no bebê. De acordo com um estudo prospectivo de longo prazo de crianças expostas intra-útero a medicações psicotrópicas, os níveis de depressão, ansiedade e retraimento social não diferem significativamente entre as crianças expostas e as que não foram expostas.²²

Por outro lado, sabe-se também que a ansiedade da mãe durante a gravidez afeta adversamente o bem-estar materno e fetal. Vários estudos concluem que as mulheres grávidas com ansiedade e depressão devem ser vigorosamente examinadas e tratadas para reduzir o risco da mãe e do bebê.²³⁻²⁵

Uma questão adicional colocada pelos pacientes é a de por quanto tempo terão que tomar a medicação.

“Rejuvenescido” é de fato a palavra que os pacientes às vezes utilizam para descrever os efeitos da medicação; outros expressam que têm sofrido durante anos de uma “deficiência” que foi corrigida com o tratamento. Alguns pacientes assumem o risco de recair na ansiedade em vez de suportarem uma medicação em longo prazo, mas não por causa dos efeitos adversos, mas porque se contrapõem ao conceito de medicações que alteram o pensamento. Outros insistem em um tratamento em longo prazo e não desejam novamente arriscar-se a serem infelizes.

Especialistas aconselham tomar a medicação por pelo menos um ano, dado o notável alívio ansiolítico que ocorre nos primeiros dois meses, porque o funcionamento do paciente continua melhorando e a maioria dos pacientes relata ter se recuperado totalmente.²⁶ Além disso, não existem dados que indiquem uma acumulação de eventos adversos; e.g., a ocorrência de Alzheimer ou câncer. Pelo contrário, os grandes riscos em TAG (depressão secundária, abuso de álcool, doença cardiovascular, incapacitação para o trabalho, isolamento social) são conseqüentes à ansiedade não tratada.

Se algum paciente escolher descontinuar a medicação, isso pode ser feito pela diminuição gradual da dose durante pelo menos três semanas. Mesmo com a redução gradual, os pacientes podem experimentar tontura e, às vezes, sensações de formigamento na pele. Isso pode prosseguir por uma ou duas semanas. Muitas outras medicações (cortisona, anti-hipertensivos, antiasmáticos) podem também causar sintomas de descontinuação.

Uma recaída na ansiedade sobrevém normalmente após três ou quatro meses. O risco de tal recaída em geral é difícil de ser estimado. Em estudos controlados de prevenção de recaídas, existe um risco quatro vezes maior de

recaída em pacientes que passam a receber placebo depois de terem primeiro respondido a um ISRSs quando comparados aos pacientes que continuam recebendo ISRSs.²⁷

Deve-se prestar atenção aos subgrupos específicos com TAG.

Em pesquisas populacionais, em geral e na prática psiquiátrica, e nos ensaios clínicos de drogas ansiolíticas, há duas vezes mais mulheres do que homens com TAG. As razões disso são desconhecidas. Os homens aparentemente possuem um “limiar social” maior para buscar tratamento do que as mulheres e tendem a estar em uma condição pior quando marcam uma consulta. Os estudos com medicações ansiolíticas estão começando a observar as diferenças na resposta ao tratamento. De acordo com um desses estudos, não há uma diferença mensurável quanto à eficácia e à segurança do tratamento entre homens e mulheres.²⁸

Pessoas idosas são diferentes em muitos aspectos, no sentido de que sobreviveram a muitos “riscos concorrentes” ao longo de suas vidas. Elas então estão expostas a doenças somáticas, solidão, perda, mobilidade restrita e alterações neurodegenerativas devido a acidentes vasculares cerebrais e demência, que confundem a avaliação da ansiedade. Talvez necessitemos de critérios de diagnóstico geriátrico e focar nos sintomas presentes mais do que nos passados.²⁹ As medicações ansiolíticas atuais parecem ser tão seguras e efetivas entre os idosos quanto entre os mais jovens, de acordo com as análises de subgrupo em estudos controlados, mas não há bases sólidas para diretrizes. Da mesma forma, parece razoável assumir que a saúde mental entre os idosos pode ser mantida pela prevenção (e.g. combatendo a solidão, engajando-se em atividades estimulantes, atividade física e mantendo uma boa nutrição).

Finalmente, é essencial expressar aos pacientes que todas as questões e preocupações que eles possam ter devem ser discutidas com o clínico. As questões devem ser meticolosamente discutidas, porque as crenças dos pacientes sobre a medicação e a psicoterapia têm um impacto substancial nas chances de eles se recuperarem.³⁰ Os médicos precisam dedicar tempo a isso. Os pacientes têm o direito de tomar decisões conscientes sobre a utilização dos diferentes tratamentos.

Referências

- Caspi, A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
- Middeldorp CM, Cath DC, van Dyck R, Boomsma DI. The comorbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychol Med*. 2005;35(5):611-24.
- Hettema JM, Neale MC, Myers JM, Prescott CA, Kendler KS. A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):857-64.
- Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB, Cowen PJ, Goodwin GM. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry*. 2006;59(9):816-20.
- You SJ, Hu SY, Chen B, Zhang HG. Serotonin transporter and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in Chinese patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatr Genet*. 2005;15(1):7-11.
- Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, June Ruan W, Goldstein RB, Smith SM, Saha TD, Huang B. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Psychol Med*. 2005;35(12):1747-59.
- Bruce SE, Yonkers MA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M, Shea MT, Keller MB. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1179-87.
- Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(2):115-23.
- Breslau J, Aguilar-Gaxiola S, Kendler KS, Su M, Williams D, Kessler RC. Specifying race-ethnic differences in risk for psychiatric disorder in a USA national sample. *Psychol Med*. 2006;36(1):57-68.
- Mackintosh MA, Gatz M, Wetherell JL, Pedersen NL. A twin study of lifetime Generalized Anxiety Disorder (GAD) in older adults: genetic and environmental influences shared by neuroticism and GAD. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9(1):30-7.
- Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(7):316-25.
- Fredrikson M, Furmark T. Amygdaloid regional cerebral blood flow and subjective fear during symptom provocation in anxiety disorders. *Ann NY Acad Sci*. 2003;985:341-7.
- Haby MM, Donnelly M, Corry J, Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a meta-regression of factors that may predict outcome. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(1):9-19.
- Wells A. A cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behav Modif*. 1999;23(4):526-55.
- Wells A, King P. Metacognitive therapy for generalized anxiety disorder: an open trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2006;37(3):206-12.
- Baldwin DS, Polkinghorn C. Evidence-based pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharm*. 2005;8(2):293-302.
- Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2006;20(8):685-93.
- Allgulander C, Cloninger CR, Przybeck TR, Brandt L. Changes on the Temperament and Character Inventory after paroxetine treatment in volunteers with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(2):165-6.
- Vergouwen AC, Bakker A, Katon WJ, Verheij TJ, Koerselman F. Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(12):1415-20.
- Hallberg P, Sjöblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(1):59-73.
- Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(2):173-6.
- Misri S, Reebye P, Kendrick K, Carter D, Ryan D, Grunau RE, Oberlander TF. Internalizing behaviors in 4-year-old children exposed in utero to psychotropic medications. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1026-32.
- Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, Talati A, Wisniewski SR, Fava M, Hughes CW, Garber J, Malloy E, King CA, Cerda G, Sood AB, Alpert JE, Trivedi MH, Rush AJ. Remissions in maternal depression and child psychopathology. A STAR*D-Child report. *JAMA*. 2006;295(12):1389-98. Erratum in: *JAMA*. 2006;296(10):1234.
- Rondo PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(2):266-72.
- Pinheiro SN, Laprega MR, Furtado EF. Psychiatric morbidity and alcohol use by pregnant women in a public obstetric service. *Rev Saude Publica*. 2005;39(4):593-8.

26. Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, Pollack MH, Stein DJ, Swinson RP. World Council of Anxiety recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectr*. 2003;8(8 Suppl 1):53-61.
27. Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(5):495-505.
28. 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.
29. Pachana NA, Byrne GJ, Siddle H, Koloski N, Harley E, Arnold E. Development and validation of the Geriatric Anxiety Inventory. *Int Psychogeriatr*. 2006;29:1-12.
30. Bystritsky A, Wagner AW, Russo JE, Stein MB, Sherbourne CD, Craske MG, Roy-Byrne PP. Assessment of beliefs about psychotropic medication and psychotherapy: development of a measure for patients with anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(5):313-8.