

EFICIENȚA UNEI PLATFORME WEB VALIDATE EMPIRIC PENTRU REDUCEREA ANXIETĂȚII LA COPII ȘI ADOLESCENȚI: iDARE

RAPORT ȘTIINȚIFIC

Rezumatul etapei

Proiectul iDARE: obiective și prezentarea progresului realizat până în prezent

Obiectivul principal al acestui proiect este construirea și testarea unei platforme web menită să ofere informații științifice adresate copiilor și adolescenților, părinților și profesorilor într-un limbaj de interfață. În plus, scopul nostru este să oferim servicii de psihoterapie computerizată adresate persoanelor din comunitate (copii și adolescenți care suferă de tulburări de anxietate, ca și părinților acestora). Protocolul de psihoterapie cognitiv-comportamentală computerizată pe care dorim să-l implementăm este gândit să includă elemente inovative: o componentă de intervenție adresată părinților (pe lângă componenta adresată copiilor) și o componentă de modificare a procesărilor implicite de informație.

Activitățile realizate în prima etapă (august-decembrie 2012) de implementare a proiectului au inclus:

- (1) Constituirea echipei de cercetare, incluzând recrutarea membrilor echipei care nu au fost trecuți nominal în aplicația inițială. Echipa constă acum din cadre universitare, psihologi clinicieni, psihoterapeuți, medici psihiatrii și studenți doctoranzi cu specializare în psihologie clinică și psihoterapie.
- (2) Asigurarea infrastructurii tehnice și administrative necesare derulării proiectului în condiții optime.
- (3) Analiză comprehensivă a literaturii de specialitate în domeniul intervențiilor cognitiv-comportamentale adresate copiilor și adolescenților cu tulburări de anxietate. Parte a acestei analize este reflectată în prezentul raport științific. Pe baza acestei analize au fost identificați factorii care vor contribui la inovarea protocolului de intervenție. În plus, pe baza acestei analize au fost identificate și selectate studiile clinice controlate pe baza cărora va fi realizată meta-analiza cantitativă.
- (4) Evaluarea fezabilității implementării platformei iDARE, în termeni de factori care trebuie avuți în vedere în procesul de construire a conținutului și formei platformei, astfel încât aceasta să-și atingă scopul. În acest sens, am construit un instrument pentru evaluarea atitudinilor și cunoștințelor medicilor psihiatrii români care lucrează cu copii și adolescenți în ceea ce privește fezabilitatea, utilitatea percepută și disponibilitatea de a folosi o astfel de platformă. Au fost colectate date preliminare de la un eșantion de 21 de medici psihiatrii. Am tradus și adaptat, de asemenea, un instrument pentru evaluarea

atitudinilor și cunoștințelor psihologilor clinicieni și psihoterapeuților români vis-a-vis de o astfel de platformă (Stallard, Richardson, and Velleman, 2010). În plus, am tradus și adaptat un instrument destinat evaluării percepțiilor utilizatorilor finali – copii/adolescenți și părinți – vis-a-vis de platformă (Carper, McHugh, Murray, & Barlow, 2012).

- (5) Construirea prototipului unei aplicații computerizate inovative care va fi utilizată în protocolul de intervenție pentru modificarea distorsiunilor atenționale ale copiilor și adolescenților cu tulburări de anxietate, suplimentând astfel intervenția clasică de tip cognitiv-comportamental.
- (6) Realizarea site-ului proiectului.
- (7) Acțiuni de diseminare a proiectului, atât în cadrul unei manifestări științifice (Conferința „Diaspora în cercetarea științifică și învățământul superior din România”, București, 25-28 septembrie 2012), în cadrul unei conferințe de presă referitoare la Platforma de realitate virtuală din cadrul Departamentului de Psihologie Clinică și Psihoterapie al Universității Babeș-Bolyai, care găzduiește desfășurarea acestui proiect. Conferința de presă s-a desfășurat în data de 29 noiembrie 2009 respectiv în cadrul unei conferințe internaționale și a unui workshop național. Diseminarea s-a realizată astfel:

Dobrea, A. (2012). *Computer based psychological interventions in anxiety for children* Conferința "Diaspora in Cercetarea Stiintifica si Invatamantul Superior din Romania" Bucuresti, 25-28 Septembrie 2012.

Predescu, E., Șipoș, R., Dobrea, A., David, D. (2012) *Evaluarea strategiilor de reglare emoțională la copiii cu tulburări anxioase*. A IX-A Conferință Națională de Sănătate Mintală a Copilului și Adolescentului, Bucuresti, 19-20 Octombrie 2012.

Dobrea, A. (2012). *Psihoterapii validate științific în tulburările anxioase la copii și adolescenți*. Simpozionul „Tratamente bazate pe dovezi științifice în Psihiatria copilului și adolescentului”, Cluj-Napoca, 6 Decembrie 2012.

Predescu, E., Șipoș, R., (2012). *Tratamente farmacologice validate științific în tulburările anxioase la copii și adolescenți*. Simpozionul „Tratamente bazate pe dovezi științifice în Psihiatria copilului și adolescentului”, Cluj-Napoca, 6 Decembrie 2012.

Ce sunt și de ce merită abordate tulburările de anxietate la copii?

Tulburările de anxietate denotă frici și/sau îngrijorări extreme/neobișnuite sub aspectul duratei, intensității, conținutului sau frecvenței lor, care se asociază cu afectarea funcționării persoanei în viața de zi cu zi (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000). Ele se pot manifesta sub diferite forme, de la tulburare de panică și fobii specifice, până la tulburare de stres posttraumatic, tulburare obsesiv-compulsivă sau tulburare de anxietate generalizată, ca să amintim doar câteva dintre tulburările de anxietate. Acest tip de tulburări se numără printre cele mai frecvent diagnosticate tulburări de sănătate mintală, atât în rândul adulților, cât și în rândul copiilor. Se estimează că, în medie, una din șase persoane este afectată pe parcursul vieții de o tulburare de anxietate (Somers, Goldener, Waraich, & Hsu, 2006). Costurile sociale ale anxietății se ridică până la 500 de milioane de dolari pe an (DuPont et al., 1996; Greenberg et al., 1999). În Europa, tulburările de anxietate ocupă locul 1 în topul celor mai prevalente tulburări mentale (Andlin-Sobocki & Wittchen, 2005).

Indiferent de tipul lor, un element comun al tulburărilor de anxietate este că tind să aibă o instalare timpurie, cele mai multe dintre ele instalându-se înaintea vârstei de 16 ani (Andlin-Sobocki & Wittchen, 2005). De altfel, tulburările de anxietate sunt cele mai frecvent diagnosticate tulburări în rândul copiilor și adolescenților (Merikangas, He, Burstein, Swanson, Avenevoli, Cui, Benjet, Georgiades, & Swendsen, 2010; Stallard, 2009), afectând până la 20% dintre aceștia (Costello, Egger, & Angold, 2005). Mai mult decât atât, rata afectării de către tulburări anxioase a copiilor și adolescenților este în creștere (Collishaw, Maughan, Natarajan, & Pickles, 2010), iar costurile publice asociate îngrijirii unui copil cu anxietate sunt de 20 de ori mai mari decât costurile asociate îngrijirii unui copil cu dezvoltare tipică (Bodden, Dirksen, & Bogels, 2008).

Cele mai prevalente tulburări de anxietate în copilărie și adolescență sunt anxietatea de separare, fobia/anxietatea socială, tulburarea de anxietate generalizată și fobiile specifice. În plus, mai pot fi diagnosticate tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburarea de panică și tulburarea de stres posttraumatic. Spre deosebire de tabloul clinic prezent în cazul adulților, în cazul copiilor manifestările tulburărilor de anxietate pot include: crize de plâns, reactivitate scăzută (mergând până la lipsa reactivității) la stimulii din mediu, coșmaruri repetate, agățarea de adult, refuzul de a merge la culcare neînsoțit și/sau refuzul școlar, precum și numeroase simptome fizice ne-explicate medical (de exemplu, dureri de cap/stomac, vomă, greață, tremur) survenite în contextul sau în anticiparea situației anxiogene.

Anxietatea înseamnă suferință emoțională reală pentru copil și adolescent. Cu toate acestea, dată fiind natura internă a tulburărilor de anxietate (ele sunt conceptualizate ca fiind tulburări de internalizare), adeseori ele nu sunt recunoscute ca atare de către adulții de referință, mai ales în condițiile în care copilul nu poate sau nu știe să își pună suferința în cuvinte. Ca urmare, în ciuda ratelor mari de prevalență, este de așteptat că tulburările de anxietate sunt practic sub-diagnosticate. Un corolar al acestui fapt este că mulți dintre copiii și adolescenții care suferă de tulburări de anxietate nu beneficiază de tratament. În consecință, funcționarea copilului în familie, la școală și în societate, în viața de zi cu zi, este afectată în diferite moduri. Tulburările de anxietate nediate diagnosticate și/sau netratate îl privează practic pe copil/adolescent să beneficieze de experiențele de învățare care îi sunt oferite de mediul lui de dezvoltare. Ele se asociază cu performanță academică scăzută și afectarea relațiilor interpersonale (dificultăți de inițiere și menținere a relațiilor, relații conflictuale). Pe lângă dezvoltarea deficitară a abilităților

care să-i permită să facă față cu succes provocărilor din mediu, copilul este expus unui risc crescut de instalare a unor comportamente disfuncționale, cum sunt comportamentul opoziționist-provocator sau abuzul de substanțe (Ginsburg, Greca, & Silverman, 1998; Marmorstein, White, Loeber, & Stouthamer-Loeber, 2010; Piacentini, Bergman, Keller, & McCracken, 2003), care pot funcționa ca mecanisme compensatoare. De asemenea, riscul dezvoltării altor tulburări emoționale comorbide (cum sunt tulburările afective) este crescut. Aceste probleme asociate tind să persiste de asemenea și la vârsta adultă, tulburările de anxietate crescând riscul pentru psihopatologie inclusiv la vârsta adultă (Essau, Conradt, & Petermann, 2000). Așadar, instalarea timpurie a tulburărilor de anxietate nu doar că crește riscul menținerii, agravării și recurenței simptomelor anxioase la vârsta adultă, ci crește de asemenea și riscul dezvoltării unor probleme asociate, atât pe perioada copilăriei și adolescenței, cât și la vârsta adultă.

Intervenții validate științific în tulburările de anxietate la copii: puncte forte și limite

Intervențiile validate științific se referă la acele pachete de intervenție care nu numai că s-au dovedit în mod sistematic eficiente în reducerea simptomelor, dar teoria care stă la baza lor este ea însăși bine fundamentată științific. Acest lucru înseamnă că reducerea simptomelor se datorează modificării unor factori etiopatogenetici cunoscuți, dovediți a fi implicați direct în instalarea și menținerea tabloului clinic.

Cele mai bine susținute științific și empiric pachete de intervenție adresate tulburărilor de anxietate, indiferent că este vorba de copii și adolescenți sau de adulți, sunt intervențiile cognitiv-comportamentale. Acest tip de intervenții sunt recomandate ca primă linie de tratament de către forurile profesionale internaționale de referință în domeniu (NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence* - www.guidance.nice.org.uk – în Marea Britanie; NIMH, *National Institute of Mental Health* – www.nimh.nih.gov – în Statele Unite ale Americii). Cealaltă linie de intervenție este tratamentul medicamentos (de exemplu, cu sertralină; Allgulander et al., 2004). Cu toate acestea, NIMH avertizează că „medicația nu vindecă anxietatea, ci doar ajută la păstrarea anxietății sub control, făcând posibilă psihoterapia”¹. Mai mult decât atât, eficiența tratamentului medicamentos nu a fost clar stabilită în cazul copiilor și adolescenților (Wagner et al., 2003), iar mulți părinți refuză tratamentul medicamentos pentru copiii lor, temându-se de potențiale efecte secundare. Așadar, prima linie de tratament, mai ales în cazul copiilor, rămâne psihoterapia (Marshall & Ramchandani, 2008).

O meta-analiză recentă incluzând datele raportate în 55 de studii a arătat că mărimea efectului intervențiilor cognitiv-comportamentale adresate copiilor și adolescenților cu tulburări de anxietate este medie, în timp ce mărimea efectului altor forme de intervenție psihoterapeutică este nesemnificativă (Reynolds, Wilson, Austin, & Hooper, 2012). Alte studii susțin că eficiența intervențiilor cognitiv-comportamentale în cazul copiilor și adolescenților variază între 56% și 67% (Cartwright-Hatton, Roberts, Chitsabesan, Fothergill, & Harrington, 2004; James, Soler, & Weatherall, 2005; Silverman, Pina, & Viswesvaran, 2008; Spence, Donovan, March, Gamble, Anderson, Prosser, & Kenardy, 2011). Așadar, există un suport științific serios care atestă eficiența intervențiilor de tip cognitiv-comportamental în reducerea simptomatologiei anxioase la copii și adolescenți.

¹<http://www.nimh.nih.gov/health/publications/anxiety-disorders/treatment-of-anxiety-disorders.shtml>

Intervenția de tip cognitiv-comportamental este o intervenție ținută și structurată, care pune accentul pe învățarea și exersarea de noi modalități de *coping* cognitiv și comportamental, care să asigure managementul emoțiilor problematice și adaptarea la mediu. Copilul/adolescentul este responsabilizat și lucrează împreună cu terapeutul în vederea conștientizării manifestărilor tulburării și a factorilor implicați în instalarea și menținerea acestor manifestări. Asistat de psihoterapeut, el învață noi abilități, care să-i permită să facă față cu succes situațiilor în care resimte anxietatea. Ulterior, copilul/adolescentul este încurajat și susținut să utilizeze aceste noi abilități dobândite în situații concrete. Componentele principale ale protocoalelor de intervenție cognitiv-comportamentală sunt, așadar: (1) asistarea copilului în a-și dezvolta strategii de adaptare (*coping*) și strategii cognitive de autocontrol emoțional și comportamental (de exemplu, controlarea supra-activării fiziologice prin tehnici de respirație și/sau de relaxare, restructurare cognitivă, rezolvare de probleme) și (2) expunerea graduală la situații problematice (întâi în imaginar, apoi in vivo).

Cu toate că psihoterapia cognitiv-comportamentală are un suport științific serios și s-a dovedit eficientă în reducerea anxietății la copii și adolescenți, mulți dintre aceștia nu beneficiază de ea din diferite motive, incluzând:

- Nerecunoașterea problemei/lipsa diagnosticării, pe fondul unei lipse de informare, atât a părintelui, cât și a copilului
- Necunoașterea opțiunilor de tratament (cu toate că tratamentul există, și este eficient, o persoană care nu știe despre existența lui nu-l poate accesa)
- Numărul insuficient de profesioniști în sănătate mentală, cu competență în psihoterapie cognitiv-comportamentală și care să fie disponibili pentru asigurarea serviciilor de psihoterapie
- Costurile financiare ridicate asociate psihoterapiei
- Stigma asociată accesării unor servicii de sănătate mintală
- Constrângerile legate de timp ale familiei (de exemplu, părinților care lucrează le este greu să își flexibilizeze programul astfel încât să potrivească programul copilului și al psihoterapeutului; costurile de timp și distanța fizică asociată accesării serviciilor de psihoterapie constituie adesea piedici importante care contribuie la lipsa accesării tratamentului)

Intervenția cognitiv-comportamentală este livrată, de regulă, fie în format de unu-la-unu (adică, terapeutul are ședințe de psihoterapie individuală cu copilul sau adolescentul), fie în grup. Indiferent dacă este vorba de furnizarea intervenției în format de unu-la-unu sau în grup, intervenția de tip cognitiv-comportamental poate implica - într-o măsură mai mică sau mai mare - și părinții. Pot fi implicați ambii părinți sau doar unul dintre ei. De regulă, părinții sunt implicați fie ca și co-terapeuți (părintele este implicat în cele mai multe ședințe, dar focusul rămâne problema copilului), fie ca și co-clienți (sunt abordate specific probleme ale părinților). De cele mai multe ori, părinții sunt implicați minimal, existând sesiuni separate pentru aceștia; scopul principal al acestor sesiuni este colectarea unor date suplimentare de la părinți privind problema copilului și evoluția acestuia, precum și instruirea părinților cu privire la modificarea

acelor comportamente sau strategii care întrețin/întăresc anxietatea și/sau evitarea la copil. Astfel, ceea ce se urmărește este susținerea schimbării la nivelul copilului, prin asistarea părinților să-și recunoască și să-și monitorizeze propriile anxietăți și/sau comportamente dezadaptative. Fiindcă psihopatologia părinților se asociază cu practici parentale deficitare (de exemplu, controlul excesiv, supra-protecția, critica, respingerea, lipsa căldurii și a acceptării), constituind astfel o piedică pentru implementarea și consolidarea câștigurilor realizate în terapie, este de așteptat ca implicarea părinților în psihoterapie să crească eficiența acesteia. Cu toate acestea, datele empirice nu susțin superioritatea intervențiilor cognitiv-comportamentale cu componentă parentală (Breinholst et al., 2012; Reynolds, Wilson, Austin, & Hooper, 2012). S-a sugerat că aceste rezultate contra-intuitive s-ar putea datora faptului că, de regulă, nu sunt evaluate și presupusele mecanisme ale schimbării (de exemplu, nu există nici un studiu care să fi evaluat cognițiile și comportamentele părinților, deși acestea constituie ținte ale intervenției, fiind practic mecanismele asumate a sta la baza creșterii eficienței intervenției; Breinholst et al., 2012). Cu alte cuvinte, este posibil ca lipsa unor rezultate care să ateste superioritatea programelor de intervenție cognitiv-comportamentală cu componentă parentală să se datoreze ineficienței modulelor adresate părinților. Într-adevăr, cele mai multe intervenții adresate părinților nu au un focus clar (Breinholst et al., 2012). În plus, studiile realizate până acum nu au luat în considerare un factor fundamental pentru asigurarea creșterii eficienței intervenției prin implicarea părinților, anume motivația părinților pentru tratament. De asemenea, măsura creșterii eficienței intervenției prin implicarea părinților poate să depindă de apartenența de gen a copilului și mai ales de vârsta acestuia (Breinholst et al., 2012).

O altă limită a intervențiilor cognitiv-comportamentale adresate copiilor și adolescenților cu tulburări de anxietate ține de faptul că majoritatea studiilor realizate sunt studii clinice controlate realizate în universitate, și nu este clară măsura în care rezultatele lor sunt generalizabile la nivelul copiilor și adolescenților tratați în comunitate. Studiile clinice controlate presupun recrutarea eșantionului țintă în funcție de anumite criterii de includere și excludere (de exemplu, pot fi excluse din start anumite comorbidități), astfel încât eșantionul rezultat este relativ omogen. În plus, intervenția psihoterapeutică este livrată în baza unui protocol clar de intervenție, menținut la fel pentru toți participanții. În acest sens, rezultatele meta-analizei realizate de Reynolds et al. (2012) arată că tratamentul adresat unor tulburări de anxietate specifice s-a asociat cu o mărime mai mare a efectului. Prin contrast, în cazul copiilor și adolescenților tratați în comunitate, heterogenitatea simptomelor (incluzând comorbiditățile) este de așteptat să fie mai ridicată, iar intervențiile psihoterapeutice furnizate nu urmează de multe ori un protocol validat de intervenție. Din acest motiv, este posibil ca eficiența în comunitate a intervențiilor cognitiv-comportamentale în reducerea simptomelor de anxietate la copii și adolescenți să fie diferită de eficiența lor probată în studii clinice controlate.

Nu în ultimul rând, o altă limită a psihoterapiei cognitiv-comportamentale adresate tulburărilor de anxietate la copii și adolescenți ține de lipsa relativă a studiilor de *follow-up* (vezi Reynolds et al., 2012). Cu alte cuvinte, știm că în urma implementării intervenției de tip cognitiv-comportamental simptomele anxioase sunt reduse semnificativ, însă nu este foarte clară măsura în care câștigurile realizate în terapie sunt menținute în timp. Deși rezultatele studiilor realizate până în prezent sunt încurajatoare și indică menținerea în timp a câștigurilor terapeutice, comparativ cu alte forme de intervenție (vezi Reynolds et al., 2012), avem nevoie de mai multe date empirice care să ateste acest lucru, inclusiv în cazul persoanelor tratate în comunitate.

Așadar, sumarizând, știm că intervenția cognitiv comportamentală este eficientă în tratarea tulburărilor de anxietate la copii și adolescenți, fiind forma de psihoterapie cel mai bine susținută științific și prima linie recomandată de tratament. Știm, de asemenea, care sunt componentele principale responsabile de eficiența psihoterapiei cognitiv-comportamentale. Totuși, în ciuda acestor lucruri, este evident că (1) rata de accesare a tratamentului este mică, (2) nu este clar modul în care putem optimiza intervenția implicând părinții în procesul de terapie, (3) nu este clară măsura în care rezultatele studiilor clinice controlate pot fi generalizate la cazurile tratate în comunitate și (4) avem nevoie de mai multe studii de follow-up, incluzând studii de eficacitate, derulate pe eșantioane recrutate din comunitate.

Intervențiile psihologice mediate de calculator în tratamentul anxietății: ce știm și ce avem nevoie să investigăm

În contextul discuției de mai sus, este evidentă nevoia depășirii limitelor care fac ca psihoterapia cognitiv-comportamentală să nu funcționeze la eficiență maximă. În acest sens, un instrument util este tehnologia: livrarea intervențiilor cognitiv comportamentale prin intermediul calculatorului și internetului are potențialul de a contribui considerabil la diseminarea pe scară largă a tratamentului validat științific pentru copiii și adolescenții din comunitate care suferă de tulburări de anxietate.

„Tehnologizarea” intervenției poate avea avantajul de a (vezi și Cuijpers et al., 2009):

- scădea considerabil costurile asociate psihoterapiei (până la o treime; McCrone et al., 2004; Newman, 2000; Wright et al., 2005), incluzând costurile de timp și de transport
- contribui semnificativ la creșterea integrității intervenției (prin furnizarea intervenției într-o formă structurată, conform protocolului, și asigurarea de materiale standard multiple) (vezi și Kendall et al., 2007)
- crește accesibilitatea tratamentului, datorită (1) modalităților variate în care poate fi livrată intervenția (online, email, web chat, aplicații computerizate care rulează local pe computer, fără a necesita conexiune internet, smartphone, CD, DVD, dispozitive de memorie externă etc.) și (2) mediilor variate de unde poate fi accesată intervenția (acasă, școală, centre de sănătate mintală etc.)
- contribui la creșterea eficienței intervenției, a aderenței la tratament și a satisfacției cu intervenția datorită faptului că pacienții pot lucra în ritmul lor (crește flexibilitatea accesării tratamentului), pot revizui module anterioare etc., iar programul computerizat permite raportarea progresului pacientului într-o formă motivantă (vezi și Carlbring & Andersson, 2006; Mark et al., 2007)
- contribui la colectarea datelor într-o formă eficientă și organizată
- contribui la reducerea stigmei asociate accesării serviciilor de sănătate mintală
- contribui la abordarea proceselor cognitive bazale implicate în psihopatologie (de ex., procesări implicite: distorsiuni atenționale, evaluări negative automate)

ale situațiilor ambigue, sau asocieri mnezice ce susțin psihopatologia), mai dificil de abordat în psihoterapia clasică

- contribui la facilitarea generalizării câștigurilor realizate în urma psihoterapiei, prin faptul că promovează independența pacientului în implementarea tratamentului

Intervențiile cognitiv-comportamentale mediate de calculator pot fi clasificate în: (1) psihoterapie auto-administrată (nu presupune contact cu un psihoterapeut decât în faza de evaluare, cel mult); (2) psihoterapie implementată predominant pe cont propriu (dincolo de evaluarea inițială, contactul cu un psihoterapeut are drept scop verificarea periodică a evoluției tratamentului, instruirea pacientului referitor la utilizarea materialelor psihoterapeutice etc.); (3) psihoterapie implementată cu asistență minimală din partea unui psihoterapeut (presupune implicarea activă a unui terapeut, dar într-o măsură mult mai mică decât în cazul psihoterapiei față-în-față); și (4) psihoterapie implementată predominant cu ajutorul unui psihoterapeut (presupune contact regulat cu psihoterapeutul, conform unui orar prestabilit) (Newman, Szcondny, Llera, & Przeworski, 2011).

Eficiența intervențiilor cognitiv-comportamentale mediate de calculator a fost testată în mai mult de 200 de studii clinice controlate (Kendall et al., 2011), pentru reducerea simptomelor asociate unor tulburări precum: depresia (Andersson, Bergström, Holländare, Carlbring, Kaldö, & Ekselius, 2005; Christensen, Griffiths, & Jorm, 2004; Clarke et al., 2005), anxietatea (Anderson, Jacobs, & Rothbaum, 2004; Bachofen et al., 1999; Baer & Greist, 1997; Carlbring et al., 2005; Kenardy et al., 2003; Klein, Richards, & Austin, 2006; Lange et al., 2003; Marks et al., 2004; Newman, Kenardy, Herman, & Taylor, 1997; Newman, Consoli & Taylor, 1999; Proudfoot et al., 2004; Selmi et al., 1990; Shaw, Marks, & Toole, 1999; White, Jones, & McGarry, 2000; Wright et al., 2005) sau tulburările alimentare (Tate, Jackvony, & Wing, 2003; Winzelberg et al., 2000). Meta-analize recente susțin că eficiența intervențiilor cognitiv-comportamentale mediate de calculator este comparabilă cu eficiența psihoterapiei cognitiv-comportamentale clasice în cazul tulburărilor emoționale la adulți (Andrews, Cuijpers, Craske, McEvoy, Nickolai-Titov, 2010; Cuijpers, Marks, van Straten, Cavanagh, Gega, & Anderson, 2009; Andersson & Cuijpers, 2009). Rezultatele studiilor realizate cu copii și adolescenți sunt de asemenea promițătoare (Holmes, March, & Spence, 2009), cu toate că numărul studiilor realizate până în prezent cu copii și adolescenți este de departe mult mai mic decât numărul studiilor realizate cu adulți. În pofida acestui fapt, datele disponibile până în prezent sugerează că (1) este fezabilă livrarea intervenției cognitiv-comportamentale adresate copiilor cu tulburări de anxietate prin intermediul computerului și internetului, (2) satisfacția copiilor și părinților cu tratamentul este crescută și (3) intervenția cognitiv comportamentală livrată computerizat este la fel de eficientă ca intervenția față-în-față (Spence et al., 2006; March et al., 2008). Nu știm însă în ce măsură eficiența intervenției cognitiv-comportamentale computerizate ar putea fi sporită prin includerea în protocolul de intervenție a unor module adresate părinților (niciunul dintre studiile realizate până în prezent nu a inclus o componentă parentală). De asemenea, nu este clară măsura în care intervenția cognitiv comportamentală funcționează în cazul studiilor de eficacitate, cu participanți recrutați din comunitate (este nevoie de date suplimentare). În plus, nu știm în ce măsură eficiența intervenției cognitiv comportamentale computerizate (urmând protocoalele clasice) ar putea fi îmbunătățită prin includerea în protocol a unor dezvoltări recente vizând modificarea

procesărilor informaționale implicite (de exemplu, trainingul atențional). Nu în ultimul rând, merită menționat faptul că în țara noastră nu există încă niciun program care să ofere psihoterapie cognitiv-comportamentală computerizată copiilor și adolescenților cu tulburări de anxietate. Așadar, nu știm în ce măsură un astfel de program ar fi fezabil și acceptabil pentru copiii și adolescenții români, dar și pentru părinții lor și persoanele implicate în furnizarea serviciilor de sănătate mintală (medici psihiatrii, psihoterapeuți, psihologi clinicieni).

Bazele neurobiologice ale intervenției farmacologice în tulburările anxioase

O mare parte din simptomele descrise în tabloul psihopatologic al tulburărilor anxioase se suprapun peste cele ale depresiei (tulburările de somn, dificultățile de concentrare a atenției, fatigabilitatea, simptomele psihomotorii/arausal). Deasemenea simptomele descrise pentru diferitele tipuri de tulburări anxioase se suprapun. Tulburările anxioase sunt frecvent comorbide, nu numai cu tulburarea depresivă, dar și între ele. Unii pacienți pot prezenta în timp o a doua sau chiar a treia tulburare anxioasă. Alte comorbidități frecvente sunt abuzul de substanțe, tulburarea hiprekinetică cu deficit de atenție, tulburarea bipolară, tulburările de somn.

Simptomele nucleare ale tulburărilor anxioase sunt frica și îngrijorarea. Acest ultim simptom este ipotetic legat de funcționarea circuitului cortico-striato-talamo-cortical. În schimb frica (panica, fobia) este modulată de amigdală. Diferențele dintre formele de anxietate sunt explicate de localizarea anatomică și neuromediatorii care reglează frica și îngrijorarea dar și de disfuncții specifice ale acestor circuite (Stahl, 2008).

Frica este modulată de conexiunea reciprocă dintre amigdală și cortexul cingulat anterior sau amigdală și cortexul orbito-frontal. Supraactivarea acestor conexiuni conduce la apariția fricii. Frica poate fi exprimată prin evitare care este parțial reglată de conexiunile bilaterale dintre amigdală și substanța gri periductală. Evitarea este în acest sens un răspuns motor ("a îngheța de frică"). Alte răspunsuri motorii sunt cel de luptă ("fight") sau de fugă ("flight") pentru supraviețuire în fața stimulilor amenințători din mediu.

Răspunsul de frică poate fi caracterizat parțial și de efecte endocrine (ex. creșterea nivelului de cortizol survenită ca urmare a activării de către amigdală a axului hipotalamo-hipofizo-adrenergic - HPA). Activarea prelungită a acestui ax și eliberarea prelungită de cortizol pot avea repercursiuni importante asupra stării somatice (ex. risc crescut de boală coronariană, diabet zaharat tip II, infarct) (Stahl, 2008).

Răspunsul de frică poate fi acompaniat de dificultăți ale respirației. Acestea sunt produse ca urmare a activării nucleului parabrahial (PBN) via amigdală. Activarea excesivă sau neadecvată a acestui nucleu poate conduce la creșterea frecvenței respiratorii, scurtarea respirației, exagerarea simptomelor astmului sau senzația de sufocare.

Amigdala și neurobiologia fricii

Amigdala este situată lângă hipocamp și are conexiuni anatomice importante care îi permit integrarea senzorială și cognitivă a informațiilor urmată de decizia dacă va urma sau nu un răspuns de frică. Emoția "frică" poate fi reglată cu ajutorul circuitelor amigdalei cu alte arii cheie care reglează emoțiile (ex. cortexul prefrontal, partea orbito-frontală și cortexul cingulat anterior). În funcție de trăsăturile temperamentale individuale, frica include și răspunsuri motorii (fugă, luptă, înghețare). Sistemul nervos autonom este legat de această emoție și declanșează răspunsuri specifice (ex. creșterea

pulsului, frecvenței cardiace). Aceste răspunsuri ale sistemului cardiovascular sunt mediate de conexiunea amigdalei cu locus ceruleus, originea sistemului noradrenergic. Când răspunsurile autonome sunt repetitive, declanșate neadekvat sau cronic de anxietate, pot duce la apariția aterosclerozei, ischemiei cardiace, hipertensiunii arteriale, infarctului, morții subite (Stahl, 2008).

Neuromediatorii descriși ca fiind implicați în circuitele amigdalei cu alte regiuni sunt serotonina (5-HT), acidul gama aminobutiric (GABA), glutamatul, norepinefrina (NE), factorul de eliberare corticotrop (CRF). Neurotransmisia depinde de canalele de ioni voltaj dependente. Unii dintre neuromediatorii enumerați din regiunea amigdalei sunt implicați în apariția simptomelor anxietății și multe medicamente anxiolitice acționează specific asupra lor.

GABA, anxietatea, benzodiazepinele

GABA este unul dintre neuromediatorii cheie implicați în anxietate și ținta mai multor clase de anxiolitice. Este principalul neuromediator inhibitor și în condiții normale funcționează prin inhibarea activității neuronale, inclusiv la nivelul amigdalei sau a circuitului cortico-striato-talamo-cortical. Benzodiazepinele, cele mai cunoscute și studiate anxiolitice, acționează prin consolidarea acțiunii GABA la nivelul amigdalei și cortexului prefrontal.

GABA este produs din acidul glutamic prin decarboxilare (sub acțiunea enzimei GAD). După formare în neuronul presinaptic GABA este transportat cu ajutorul transportorilor veziculari în veziculele sinaptice unde este depozitat până la eliberare la nivelul sinapsei în timpul transmisiei inhibitorii. De la nivelul sinapsei poate fi recaptat cu ajutorul pompei de recaptare GABA (GAT – transportor GABA presinaptic). La nivel presinaptic GABA poate fi inactivat prin acțiunea enzimei GABA transaminază (Stahl, 2008).

Sunt descrise trei tipuri majore de receptori GABA (GABA-A, GABA-B și GABA-C). Receptorii GABA-A și GABA-C sunt canale ionice dependente de ligand. Ambii receptori ionotropici fac parte dintr-un complex macromolecular care formează canalul inhibitor de clor. Subtipurile de receptori GABA-A sunt ținta benzodiazepinelor, barbituricelor și alcoolului. Benzodiazepinele acționează la nivelul receptorilor postsinaptici GABA-A prin creșterea inhibiției fazice. Rolul fiziologic al receptorilor GABA-C este încă necunoscut. Receptorii GABA-B sunt cuplați cu canalele de calciu sau potasiu și pot fi implicați în durere sau funcții ale sistemului nervos central (memorie, afectivitate, etc.).

Serotonina și anxietatea

Simptomele descrise în tabloul clinic al depresiei pot să apară și în anxietate. În consecință medicamentele antidepresive s-au dovedit eficace în terapia tulburărilor anxioase. Serotonina este un neuromediator cheie la nivelul amigdalei și antidepresivele care cresc nivelul ei prin blocarea transportorului (SERT) reduc simptomele anxietății. Antidepresivele anxiolitice includ inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRIs) și inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (SNRIs). Serotonina reglează procesarea eficientă a informației la nivelul amigdalei și în consecință vulnerabilitatea sau reziliența circuitelor fricii. SERT anticipează deasemenea răspunsul la stress sau la medicația anxiolitică. În funcție de varianta genei care codează SERT apare procesarea eficientă a informației la nivelul amigdalei și scade riscul apariției, în cazul unor multiple evenimente stresante, a unei tulburări anxioase sau depresive în perioada adultă. Depinde de tipul transportorului de serotonină dacă reacționăm adaptat. Purtătorii variantei s a genei care codează SERT au o reacție excesivă a

amigdalei la fețele înspăimântate, sunt aparent mai vulnerabili și au risc mai mare de a dezvolta o tulburare afectivă în condiții stresante, posibil asociază atrofiere hipocampală și au un răspuns slab la terapia cu SSRI (Stahl, 2008).

Noradrenalina și anxietatea

Noradrenalina este un alt neuromediator de la nivelul amigdalei și al ariilor sale de proiecție. Eliberarea crescută de noradrenalină de la nivelul locusului ceruleus determină numeroase manifestări periferice ale sistemului nervos autonom și declanșează simptome centrale ale anxietății (ex. coșmaruri, hiperarousal, flashbacks, atacuri de panică). Aceste simptome pot fi mediate în amigdală de noradrenalina în cantitate excesivă la nivelul receptorilor alpha 1 și beta 1 adrenergici (Stahl, 2008).

Tratamentul tulburării de anxietate generalizată

Terapia farmacologică se suprapune peste cea a altor forme de anxietate sau a depresiei. Actual, prima linie de terapie este constituită din inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei, benzodiazepine sau buspirona. În general este evitată prescrierea de benzodiazepine datorită cronicității tulburării și posibilității de dependență, abuz sau reacții de sevraj la întrerupere. Acestea sunt utilizate frecvent la inițierea terapiei cu SSRI sau SNRI. Dozele terapeutice sunt crescute treptat datorită unei toleranțe reduse la dozele adecvate inițiale și este necesar un timp mai lung pentru apariția efectelor terapeutice. Pentru unii pacienți benzodiazepinele sunt utile la inițierea terapiei cu un alt agent. Pentru cei la care există o reducere parțială a simptomelor benzodiazepinele pot fi utile pentru a potența acțiunea unui SSRI sau SNRI. În cazurile când apare o escaladare a simptomelor și este necesar un control rapid, benzodiazepinele pot fi folosite intermitent, ocazional. Remisia simptomatologiei tulburării de anxietate generalizată la pacienții care urmează terapie cu SSRI sau SNRI este mai lentă față de tulburarea depresivă și poate dura 6 luni sau mai mult. Dacă după câteva săptămâni sau luni de tratament nu se observă ameliorarea tabloului clinic se recomandă schimbarea cu un preparat din aceeași clasă, cu buspironă sau augmentarea răspunsului cu benzodiazepine. Dacă eșecul terapeutic persistă cu prima linie de terapie se recomandă un agent cu acțiune la nivelul receptorilor GABA-A cu subunitate alfa 2 (gabapentin sau pregabalin aprobate pentru epilepsie, durere neuropată sau fibromialgie) sau antidepresive sedative (mirtazapina, trazodona). Tratamentul adjuvant poate fi folosit la prima și a doua linie și include hipnotice, antipsihotice atipice sau psihoterapie cognitiv-comportamentală (Stahl, 2008).

Tratamentul anxietății sociale

Prima linie de tratament include SSRI, SNRI sau benzodiazepinele (mai puțin acceptat ca monoterapie de primă intenție în această formă). A doua linie include un agent cu acțiune la nivelul receptorilor GABA-A cu subunitate alfa 2 (gabapentin sau pregabalin aprobate pentru epilepsie, durere neuropată sau fibromialgie) sau beta blocanți (în special la pacienții cu anxietate de performanță, uneori în asociere cu benzodiazepine) (Stahl, 2008).

Inhibitorii Selectivi ai Recaptării Serotoninei (ISRS)

Tratamentul farmacologic este inițiat atunci când simptomele tulburărilor anxioase sunt severe, gradul de afectare împiedică participarea la psihoterapie, sau când psihoterapia singură este inadecvată. Dovezile sugerează că inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt de prima intenție în tratamentul medicamentos al tulburărilor anxioase la copii (Seidel et al, 2006). Studiile randomizate, controlate placebo, au stabilit eficacitatea pe termen scurt a ISRS în tratamentul

anxietății la copii (Birmaher, 2003; Black, 1994; Beidel et al, 2007; Walkup et al, 2008, Rynn, 2008, Wagner et al, 2004). Cel mai important studiu CAMS, este cel mai mare studiu multicentric, randomizat, controlat care evaluează eficacitatea relativă și combinată a CBT și ISRS la un lot clinic de copii diagnosticați cu tulburări anxioase. Studiul CAMS a randomizat 488 copii și adolescenți (cu vârste între 7-17 ani; 79% caucazieni, 50% de sex feminin), cu anxietate de separare, anxietate socială și/sau tulburare de anxietate generalizată pe patru brate de tratament pentru 12 săptămâni: sertralina (SRT), terapia cognitiv comportamentală (CBT), combinația acestora (COMB), sau managementul clinic cu placebo pilula (PBO). Toate cele trei tratamente active au fost recomandate cu luarea în considerare, pentru fiecare copil, a disponibilității pentru tratamentul specific și preferințele individuale ale familiei în ceea ce privește tipul de tratament, timpul necesar, precum și factorii de cost. Definiția remiterii a fost pierderea tuturor diagnosticilor de tulburare anxioasă de la intrarea în studiu; definiții suplimentare pentru remisiune au fost utilizate. Toate rezultatele au fost evaluate de către evaluatori independenți, orbi la atribuirea tipului de tratament. Predictorii pentru remisiune au fost examinați. Ratele de remisiune după 12 săptămâni de tratament au variat de la 46% la 68% pentru COMB, 34% la 46% pentru SRT, 20% până la 46% pentru CBT, și 15% la 27% pentru PBO. Rata de remisiune (de exemplu, realizarea unui statut de aproape simptom-free) a fost semnificativ mai mică decât ratele de răspuns (de exemplu, realizarea unei îmbunătățiri semnificative clinic față de valoarea inițială) pentru întregul eșantion. Tinerii care au primit COMB au avut rate semnificativ mai mari de remisie, comparativ cu toate celelalte grupuri de tratament (Seidel, 2006, Walkup et al, 2008).

US Food and Drug Administration a emis recent un avertisment (black box) în ce privește riscul crescut de suicid la utilizarea oricărei medicații antidepresive la populația pediatrică. Se recomandă clinicienilor să monitorizeze cu atenție agravarea depresiei, apariția agitației, sau ideii de suicidare, în special la inițierea tratamentului medicamentos sau la modificările dozei. Cu toate acestea, riscul suicidar nu a fost semnificativ crescut în trialurile pe tulburările anxioase la copil care au folosit medicație. Acest fapt și dimensiunile mai mari ale efectului ISRS în tulburările anxioase la copil, comparativ cu depresia, sugerează un raport beneficiu/risc favorabil, pentru tulburările anxioase (Seidel, 2006). Istoricul familial, trialurile existente pe medicație și factorii psihosociale asociați cu risc de agresiune sau suicid, rămân elemente importante (Seidel, 2006). Atunci când sunt prescrise și monitorizate în mod corespunzător, beneficiile ISRS depășesc riscurile (Murphy et al, 2008). Cu toate acestea, copiii anxioși și părinții acestora pot fi sensibili chiar și la efecte adverse usoare, tranzitorii, de aceea discutarea simptomelor somatice înainte de a începe tratamentul medicamentos este foarte importantă. Întrebările ce privesc efectele adverse specifice și educarea pacienților și părinților în legătură cu acestea pot îmbunătăți complianța. La pacienții tineri sau foarte anxioși, care folosesc o formă lichidă de ISRS și încep cu o doză foarte mică (de exemplu, echivalentul a 1-2 mg/zi de fluoxetină, cu titrare lentă) efectele adverse pot fi mult reduse. Efectele adverse comune, de obicei usoare și tranzitorii, raportate în trialurile clinice includ simptome gastro-intestinale, dureri de cap, neliniște motorie și insomnie (Reinblatt et al, 2007). Mai puțin frecvente sunt dezinhibiția și activarea comportamentală, care de multe ori s-au ameliorat prin reducerea dozei sau schimbarea medicației. Dezinhibiția acută trebuie diferențiată de creșterea spontaneității și asertivității la copiii inhibați, mai ales la cei care asociază și tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Reacțiile adverse mai rare, cum ar fi activarea comportamentală severă, enurezis, tremor, ticuri, apatie, și sedare, duc de obicei la întreruperea tratamentului medicamentos (Murphy et al, 2008). Acetisia, care este mai dificil de diferențiat de activare, se rezolvă de obicei la scăderea dozei sau la schimbarea cu alt ISRS. Apatia sau lipsa motivației pot apărea la utilizarea pentru perioade lungi de timp a unui ISRS (Reinblatt et al, 2007). Adolescenții oferă rar, în mod voluntar informații despre efectele adverse sexuale, care pot avea un impact semnificativ asupra complianței la tratament. Mania poate fi indusă de orice antidepresiv,

dar nu există date specifice pentru apariția ei în tratamentul tulburărilor anxioase la copil. Sângerările anormale sunt rare, dar apar mai frecvent la utilizarea fluoxetinei, paroxetinei sau sertralinei. Este de preferat utilizarea unui antidepressiv din alta clasă pentru pacienții cu tulburări de coagulare, care sunt la risc pentru a prezenta efecte adverse de acest tip (Murphy et al, 2008).

Anxietatea de separare, anxietatea generalizată și fobia socială sunt de multe ori comorbide și sunt adesea studiate împreună în trialurile clinice pe medicație, dar și în cele pe CBT la copiii cu tulburări anxioase. Tinerii cu anxietate de separare, anxietate generalizată și fobie socială au prezentat o ameliorare semnificativă la tratamentul cu fluvoxamina (76%) comparativ cu placebo (29%). Severitatea tulburării și fobia socială au fost predictorii pentru un răspuns mai slab la tratament (RUPP, 2001). Într-un alt studiu controlat, fluoxetină (61%) a dus la o ameliorare globală semnificativă, comparativ cu placebo (35%). Fobia socială și anxietatea generalizată au răspuns semnificativ mai bine la fluoxetină, dar anxietatea de separare a avut doar o tendință spre ameliorare (Birmaher et al, 2003).

Simptomele anxioase s-au rezolvat doar parțial, la 50% din subiecții grupului cu tratament. Doze mai mari de medicație sau o combinație de tratamente au fost propuse pentru studiile viitoare. Aceste studii au indicat faptul că creșterea dozei de ISRS în a patra săptămână de tratament ar trebui luată în considerare, în cazul în care nu a apărut nici o îmbunătățire semnificativă. Antecedentele familiale de tulburări anxioase și severitatea tulburării au prezis o funcționare mai redusă post-tratament. Deși un studiu controlat, pentru fobia socială, a dat o rată semnificativ mai bună de răspuns pentru paroxetină (78%), comparativ cu placebo (39%), s-au observat efecte adverse semnificative în grupul de tratament, pe lângă un risc relativ fără semnificație statistică pentru suicid (Wagner et al, 2004).

Un studiu mic, controlat placebo pe copii cu mutism selectiv și fobie socială sau tulburare evitantă a constatat o îmbunătățire semnificativă pentru fluoxetină la evaluările părinților, dar nu și la cele ale clinicianului și profesorilor, cu ambele grupuri prezentând simptome importante și la sfârșitul studiului (Black et al, 1994). O serie de cazuri controlate care au utilizat sertralina, au arătat o evoluție pozitivă la copiii cu mutism selectiv (Carlson et al, 1999), iar unele studii necontrolate și studii de caz au raportat rezultate promitatoare pentru fluoxetină, fluvoxamină sau sertralina. Nu există studii randomizate, controlate pentru tratamentul medicamentos al tulburării de panică la tineri. Un studiu pilot deschis, pe tratamentul cu ISRS la adolescenții cu tulburare de panică și tulburări comorbide a arătat o ameliorare semnificativă la tratamentul cu fluoxetină, paroxetină, sertralina administrate singure sau în combinație cu clonazepam sau lorazepam pe termen scurt, când tulburarea de panică a fost severă (Renaud et al, 1999).

Tratamentul cu fluoxetină la tineri, incluzând unii cu tulburare de panică, a evidențiat o ameliorare a simptomelor de panică la o doză medie de 24 mg fluoxetină la copii și de 40 mg la adolescenți (Fairbanks et al, 1997). O revizuire retrospectivă a fișelor de observație la copiii și adolescenții cu tulburare de panică și tulburări comorbide, tratați cu paroxetină (doze între 10-40 mg/zi), a constatat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor de panică și a funcționării, iar paroxetina a fost bine tolerată (Masi et al, 2001).

Dovezile cu privire la riscurile pe termen lung și beneficiile ISRS în tratamentul tinerilor cu tulburări anxioase sunt foarte limitate (Reinblatt et al, 2007). Pine (2002) recomandă ca medicii să ia în considerare întreruperea medicației într-o perioadă cu nivel scăzut de stres la copiii care prezintă o ameliorare marcată sau remiterea simptomatologiei pentru un an întreg. Pacienții care au recăderi în

timpul reducerii lente a dozelor sau după întreruperea tratamentului, ar trebui să reia tratamentul cu ISRS. Nu există dovezi care să indice faptul că un ISRS este mai eficient decât altul în tratamentul tulburărilor anxioase la copil, și nu sunt recomandări specifice de dozare. Cu toate acestea, date privind diferențele de eficiență și efectele secundare ale ISRS în funcție de grupa de vârstă, sunt în curs de dezvoltare. Activarea comportamentală și vărsăturile au fost mai prevalente la copii decât la adolescenți (Safer et al, 2006), iar copiii (în special fetele) au prezentat o concentrație plasmatică de varf mai mare decât adolescenții, la fluvoxamina, la doze similare (Labellarte et al, 2004).

Alte medicamente

Siguranța și eficacitatea altor medicamente în tratamentul tulburărilor anxioase la copil, nu au fost stabilite. Venlafaxina, antidepresivele triciclice (ATC), buspirona și benzodiazepinele au fost folosite ca alternative clinice, în monoterapie sau în asociere cu ISRS. Nu există studii controlate și datele pentru a ghida tratamentul, în cazul utilizării de combinații de medicamente atunci când un singur medicament nu este eficient în gestionarea simptomelor anxioase sau când există un răspuns parțial, sunt foarte limitate. Comorbiditățile reprezintă o indicație pentru utilizarea altor medicamente (Reinblatt et al, 2007, AACAP, 2007).

Într-un studiu care examina un agent farmacologic nou pentru tratamentul anxietății la tineri, datele au fost combinate din două studii controlate cu venlafaxina, care este un inhibitor al recaptării serotoninei și noradrenalinei cu eliberare prelungită, la tinerii cu anxietate generalizată (Rynn et al, 2007). Primul studiu a arătat îmbunătățiri semnificative ale anxietății și funcționării, în timp ce al doilea a arătat o îmbunătățire semnificativă doar la unele măsurători secundare. Răspunsul combinat de răspuns a fost semnificativ mai mare pentru venlafaxina cu eliberare prelungită (69%), comparativ cu placebo (48%). Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost anorexia la copii și adolescenți și somnolența la adolescenți. Modificări semnificative ale tensiunii arteriale (creșterea), frecvenței cardiace (creșterea), și a colesterolului total (creșterea) au fost observate în timpul tratamentului pe termen scurt (Rynn et al, 2007).

Venlafaxina poate fi o opțiune în tratamentul anxietății generalizate doar după ce câteva ISRS au eșuat, dar cu monitorizare atentă (inclusiv a semnelor vitale și a colesterolului în tratamentul pe termen scurt și evaluări periodice electrocardiografice în tratamentul pe termen lung). Datele preliminare dintr-un studiu controlat placebo cu venlafaxină cu eliberare prelungită în tratamentul fobiei sociale la tineri, sugerează eficacitatea pe termen scurt (Tourian et al, 2004). Riscul relativ de suicid pentru venlafaxină poate fi mai mare decât pentru ISRS.

Studiile controlate privind utilizarea ATC (antidepresivelor triciclice) la tinerii cu tulburări anxioase, au avut rezultate contradictorii. Eficacitatea pentru utilizarea lor la această populație nu a fost stabilită (Gittelman et al, 1971, Berney et al, 1981, Klein et al, 1992, Bernstein, 2000).

Clomipramina este un ATC cu proprietăți serotoninergice, care poate fi folosită singură sau în combinație cu un ISRS, atunci când există un răspuns parțial, și pot fi utile la tinerii care nu tolerează ISRS. Deși eficace în studiile controlate pentru tulburarea obsesiv-compulsivă la copil, a fost examinată doar într-un studiu controlat, la doze mici, cu rezultate neclare pentru alte tulburări anxioase (Reinblatt et al, 2007, Berney et al, 1981). Efectele secundare, cum ar fi tremor, constipație, gură uscată, oboseală, transpirații, amețeli, limitează utilitatea sa terapeutică. Clomipramina poate fi inițiată cu o doză mică, cu monitorizare atentă, inclusiv electrocardiogramă și concentrație sanguină, iar apoi se crește încet în funcție de toleranța la efectele secundare.

Buspirona și-a demonstrat eficacitatea în tulburarea de anxietate generalizată la adulți, dar nici un studiu controlat publicat nu-i susține eficacitatea la copiii cu tulburări anxioase. Un studiu deschis pe tineri cu o varietate de tulburări anxioase, a arătat îmbunătățiri semnificative în raportarea anxietății și efecte secundare minime (Simeon et al, 1994). Un studiu clinic sponsorizat de de firma producătoare, a arătat că buspirona ar putea fi mai bine tolerată la doze mai mici la copii anxioși (5-7.5 mg de două ori pe zi), comparativ cu adolescenții anxioși (5-30 mg de două ori pe zi) (Simeon et al, 1994). Reacțiile adverse frecvente au fost dureri de cap, amețea, și dispepsie. Sunt necesare studii suplimentare, dar buspirona poate fi folosită cu prudență, când ISRS și inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei nu sunt eficienți sau ca medicație adjuvantă, în tratamentul anxietății generalizate la copii și adolescenți.

Benzodiazepinele nu și-au dovedit eficiența în studiile clinice controlate, în tulburările anxioase la copil (Reinblatt et al, 2007). Ele pot fi utile ca adjuvant în tratamentul pe termen scurt, pentru a realiza o reducere acută a simptomelor anxioase severe, în timp ce un ISRS este titrat. Pot reduce simptomele anxioase suficient pentru a permite inițierea fazei de expunere a CBT (Renaud et al, 1999). Benzodiazepinele ar trebui utilizate cu precauție, din cauza efectelor adverse și a riscului de dependență fizică și psihică. Ele sunt contraindicate la tinerii cu istoric de abuz de substanțe. De asemenea, din cauza posibilei afectări a fătului și sugarului, benzodiazepinele nu sunt recomandate în cazul fetelor care sunt gravide sau alăptează (Birmaher et al, 1998). Reacțiile adverse cele mai frecvente includ sedare, dezinhibiție severă cu agresivitate și iritabilitate, discontrol comportamental la adolescenți, și deficite cognitive și de memorie, care pot avea un impact negativ asupra proceselor de învățare (Reinblatt et al, 2007). Sevrăjul, în special dacă medicamentul este oprit brusc, poate fi ușor (insomnie, amețeli, dureri de cap, greață, vedere încețoșată, și tremor) sau sever (hipotensiune arterială, hipertermie, iritabilitate neuromusculară, delir, halucinații și convulsii) (Birmaher et al, 1998).

Unele tipuri noi de tratamente farmacologice au avut rezultate promitatoare la adulți, ca adjuvante la terapia comportamentală pentru tulburările anxioase și necesită studii suplimentare la copii. Dicycloserina este un potențiator cognitiv, care a fost administrat chiar înainte de terapia de expunere la pacienții adulți cu fobie specifică; a dus la o îmbunătățire semnificativ mai mare a simptomelor anxioase comparativ cu placebo (Ressler et al, 2004).

Tratamentul psihofarmacologic la copiii mici

Grupul de lucru pentru psihofarmacologia prescolarului din cadrul Academiei Americane de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului a dezvoltat recomandări privind tratamentul psihofarmacologic în copilăria mică (Gleason et al, 2007). Algoritmul pentru tulburările anxioase a inclus anxietatea de separare, anxietatea generalizată, mutismul selectiv și fobia specifică.

Se recomandă tratamentul inițial cu psihoterapie, pentru un minim de 12 săptămâni. În cazul în care aceasta este ineficientă, fluoxetina este medicamentul de primă intenție, începând cu doze foarte mici (1 mg) și cu monitorizare atentă. Dozele mici de 5-8 mg/zi de fluoxetină pot fi eficiente. Dacă o cură adecvată de fluoxetină nu este eficientă, se recomandă trecerea la un alt ISRS. Paroxetina, α -agoniștii și ATC nu au fost recomandate. Benzodiazepinele au fost enumerate la "practici" nerecomandate pentru prescolari, cu excepția anxietății extreme pentru proceduri medicale sau dentare.

În concluzie, ISRS sunt medicamentele de prima linie în tratamentul farmacologic al tulburărilor anxioase la copil. Nici o altă medicație nu a dovedit eficiența și siguranța consistente la copiii cu anxietate. Combinația ISRS cu CBT pentru tratamentul tulburărilor anxioase la copil, a demonstrat o eficacitate semnificativă, comparativ cu fiecare tratament în monoterapie pentru tulburările anxioase moderate și severe (Connolly et al, 2011, Walkup et al, 2008).

Referințe

Allgulander, C., Dahl, A., Austin, C., et al. (2004). Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1642 – 1649.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:267–283, 2007.

American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (2000). 4th ed., text rev. Author; Washington, DC.

Andersson, G., & Cuijpers, P. (2009). Internet-based and other computerized psychological treatments for adult depression: A meta-analysis. *Cognitive behavioral therapy*, 38(4), 196 – 205.

Andersson, G., Bergstrom, J., Hollandare, F., Carlbring, P., Kaldo, V., & Ekselius, L. (2005). Internet-based self-help for depression: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 187, 456 – 461.

Andlin-Sobocki, P., & Wittchen, H.U. (2005). Cost of anxiety disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 12 (1), 39–44.

Andrews, G., Cuijpers, P., Craske, M. G., McEvoy, P., & Titov, N. (2010). Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable and practical health care: a meta-analysis. *PLoS One*, 5(10), e13196.

Bachofen, M., Nakagawa, A., Marks, I. M., Park, J. M., Greist, J. H., Baer, L., Wenzel, K. W., Parkin, R. J., & Dottl, S. L. (1999). Home self-assessment and self-treatment on obsessive-compulsive disorder using a manual and a computer-conducted telephone interview: Replication of a U.K.-U.S. study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(8), 545–549.

Baer, L., & Greist, J. H. (1997). An interactive computer-administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(12), 23–28.

Beidel DC, Turner SM, Sallee FR, Ammerman RT, Crosby LA, Pathak S: SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007, 46(12):1622–1632.

Berney T, Kolvin I, Bhate SR, et al: School phobia: a therapeutic trial with clomipramine and short-term outcome. *Br J Psychiatry* 138:110–118, 1981.

Bernstein GA, Borchardt CM, Perwein AR, Crosby RD, Kushner MG, Thuras PD, Last CG: Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, 39: 276–283.

Birmaher B, Axelson DA, Monk K, et al: Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:415–423, 2003.

Birmaher B, Yelovich AK, Renaud J: Pharmacologic treatment for children and adolescents with anxiety disorders. *Pediatric Clinics of North America* 1998, 45(5): 1187–1204.

Black B, Uhde TW: Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:1000–1006, 1994.

- Breinholst, S., Esbjorn, B. H., Reinholdt-Dunne, M. L., & Stallard, P. (2012). CBT for the treatment of child anxiety disorders: a review of why parental involvement has not enhanced outcomes. *Journal of Anxiety Disorders*, 26(3), 416 – 424.
- Calbring, P., & Andersson, G. (2006). Internet and psychological treatment. How well can they be combined? *Computers in Human Behavior*, 22, 545 – 553.
- Carlbring, P., Nilsson-Ihrfelt, E., Waara, J., Kollenstam, C., Buhrman, M., Kaldø, V., et al. (2005). Treatment of panic disorder: Live therapy vs. self-help via the Internet. *Behavior Research and Therapy*, 43(10), 1321 – 1333.
- Carlson JS, Kratochwill TR, Johnston HF: Sertraline treatment of 5 children diagnosed with selective mutism: a single-case research trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9:293–306, 1999.
- Carper, M. M., McHugh, R. K., Murray, H. W., Barlow, D. H. (2012). Psychometric Analysis of the Perceptions of Computerized Therapy Questionnaire-Patient Version (PCTQ-P). *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*, 1-10.
- Cartwright-Hatton, S., Roberts, C., Chitsabesan, P., Fothergill, C., & Harrington, R. (2004). Systematic review of the efficacy of cognitive behaviour therapies for childhood and adolescent anxiety disorders. *British Journal of Clinical Psychology*, 43(4), 421 – 436.
- Christensen, H., Griffiths, K. M., & Jorm, A. F. (2004). Delivering interventions for depression by using the internet: randomised controlled trial. *BMJ*, 328(7434), 265.
- Clarke, G., Eubanks, D., Reid, E. D., Kelleher, C., O'Connor, E., Debar, L. L., et al. (2005). Overcoming depression on the Internet (ODIN): A randomized trial of a self-help depression skills program with reminders. *Journal of Medical Internet Research*, 7, e16.
- Collishaw S, Maughan B, Natarajan L, Pickles A, (2010). Trends in adolescent emotional problems in England: a comparison of two national cohorts twenty years apart. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(8), 885-894
- Connolly SD, Suarez L, Sylvester C: Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Curr Psychiatry Rep* (2011) 13:99–110.
- Costello, E.J., Egger, H.L., & Angold, A. (2005). 10-Year research update review: The epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 972–986.
- Cuijpers, P., Marks, I. M., van Straten, A., Cavanagh, K., Gega, L., & Andersson, G. (2009). Computer-aided psychotherapy for anxiety disorders: A meta-analytic review. *Cognitive Behaviour Therapy*, 38(2), 66-82.
- DuPont, R. L., Rice, D. P., Miller, L. S., Shiraki, S. S., Rowland, C. R., Harwood, H. J. (1996). Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety*, 2(4), 167 – 172.
- Essau, C. A., Conradt, J., Petermann, F. (2000). Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of specific phobia in adolescents. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 29(2), 221 – 231.
- Fairbanks JM, Pine DS, Tancer NK, et al.: Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997, 7: 17–29.
- Ginsburg, G., La Greca, A. M., & Silverman, W.S. (1998). Social anxiety in children with anxiety disorders: Relations with social and emotional functioning. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(3), 175 - 185.
- Gittelman-Klein R, Klein DF: Controlled imipramine treatment of school phobia. *Arch Gen Psychiatry* 25:204–207, 1971.

- Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, et al.: Psychopharmacological treatment for very young children; contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007, 46(12); 1532–1572.
- Greenberg, P. E., Sisitsky, T., Kessler, R. C., Finkelstein, S. N., Berndt, E. R., Davidson, J. R., Ballenger, J. C., Fyer, A. J. (1999). The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(7), 427-35.
- Holmes, J., March, S., & Spence, S. (2009). Use of the Internet in the Treatment of Anxiety Disorders with Children and Adolescents. *Counseling, Psychotherapy and Health*, 5(1), The Use of Technology in Mental Health Special Issue, 187 – 231.
- James, A., Soler, A., & Weatherall, R. (2005). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD004690.
- Kenardy, J., McCafferty, K., & Rosa, V. (2003). Internet-delivered indicated prevention for anxiety disorders: A randomized controlled trial. *Behavioral and Cognitive Psychotherapy*, 31(3), 279 – 289.
- Kendall, P., Puliatico, A., Barmish, A., Choudhury, H., Henin, A., & Treadwell, K. (2007). Assessing anxiety with the Child Behavior Checklist and the Teacher Report Form (CBCL-A and TRF-A). *Journal of Anxiety Disorders*, 21(8), 1004 – 1015.
- Klein RG, Kopelwicz HS, Kanner A: Imipramine treatment in children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:21–28, 1992.
- Klein, B., Richards, J. C., & Austin, D. W. (2006). Efficacy of internet therapy for panic disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 37(3), 213–238.
- Labellarte M, Biederman J, Emslie G, et al: Multiple-dose pharmacokinetics of fluvoxamine in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43:1497–1505, 2004.
- Lange, A., Rietdijk, D., Hudcovicova, M., Van De Ven, J., Schrieken, B., & Emmelkamp, P. M. G. (2003). Interapy: A controlled randomized trial of the standardized treatment of posttraumatic stress through the internet. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71(5), 901–909.
- March, S., Spence, S. H., & Donovan, C. L. (2008). The efficacy of an internet-based cognitive-behavioral therapy intervention for child anxiety disorders. *Journal of Pediatric Psychology*, 34(5), 474 – 487.
- Marks, I. M., Cavanagh, K. & Gega, L. (2007). Computer-aided psychotherapy: revolution or bubble? *The British Journal of Psychiatry*, 191, 471 – 473.
- Marks, I. M., Kenwright, M., McDonough, M., Whittaker, M., & Mataix-Cols, D. (2004). Saving clinicians' time by delegating routine aspects of therapy to a computer: A randomized controlled trial in phobia/panic disorder. *Psychological Medicine*, 34(1), 9 – 17.
- Marmorstein, N. R., White, H. R., Loeber, R., Stouthamer-Loeber, M. (2010). Anxiety as a predictor of age at first use of substances and progression to substance use problems among boys. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 38(2), 211 – 224.
- Marshall, T., Ramchandani, P. G. (2008). Emotional disorders in children and adolescents. *Medicine*, 36(9), 478 – 481.
- Masi G, Toni C, Mucci M, et al.: Paroxetine in child and adolescent outpatients with panic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001, 11: 151–157.
- McCrone, P., Knapp, M., Proudfoot, J., et al. (2004). Cost-effectiveness of computerized cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in primary care: randomized controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 185, 55– 62.
- Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., Benjet, C., Georgiades, K., Swendsen, J. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey

Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 49(10), 980-989.

Murphy TK, Segarra A, Storch EA, Goodman WK: SSRI adverse events: how to monitor and manage. *International Review of Psychiatry* 2008, 20(2): 203–208.

Newman, M. G. (2000). Recommendations for a cost-offset model of psychotherapy allocation using generalized anxiety disorder as an example. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(4), 549 – 555.

Newman, M. G., Consoli, A. J., & Taylor, C. B. (1999). A palmtop computer program for the treatment of generalized anxiety disorder. *Behavior Modification*, 23(4), 597–619.

Newman, M. G., Kenardy, J., Herman, S., & Taylor, C. B. (1997). Comparison of palmtop-computer-assisted brief cognitive-behavioral treatment to cognitive-behavioral treatment for panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65(1), 178 – 183.

Newman, M. G., Szkodny, L., Llera, S. J., & Przeworski, A. (2011). A review of technology assisted self-help and minimal contact therapies for drug and alcohol abuse and smoking addiction: Is human contact necessary for therapeutic efficacy? *Clinical Psychology Review*, 31(1), 178 – 186.

Piacentini, J, Bergman LR, Keller M, McCracken J. (2003). Functional impairment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 13(1), 61 – 69.

Pine DS: Treating children and adolescents with selective serotonin reuptake inhibitors: how long is appropriate? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12:189–203, 2002.

Proudfoot, J., Ryden, C., Everitt, B., Shapiro, D. A., Goldberg, D., et al. (2004). Clinical efficacy of computerized cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 185, 46–54.

Reinblatt SP, Riddle MA: The pharmacological management of childhood anxiety disorders: a review. *Psychopharmacology* 191:67–86, 2007.

Renaud J, Birhamer B, Wassick SC, et al: Use of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of childhood panic disorder: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9:73–83, 1999.

Research Units on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group (RUPP): Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 344:1279–1285, 2001.

Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al.: Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61: 1136–1144.

Reynolds, S., Wilson, C., Austin, J., & Hooper, L. (2012). Effects of psychotherapy for anxiety in children and adolescents: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 32(4), 251 – 262.

Rynn MA, Riddle MA, Yeung PP, et al: Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: Two placebocontrolled trials. *Am J Psychiatry* 164:290–300, 2007.

Rynn MA, Siqueland L, Rickels K: Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 158:2008–2014, 2001.

Safer DJ, Zito JM: Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:159–169, 2006.

Salazar DE, Frackiewicz EJ, Dockens R, et al: Pharmacokinetics and tolerability of buspirone during oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. *J Clin Pharmacol* 2001, 41:1351–1358.

- Seidel L, Walkup JT: Selective serotonin reuptake inhibitor use in the treatment of pediatric non-obsessive-compulsive disorder anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 16:171–179, 2006.
- Selmi, P. M., Klein, M. H., Greist, J. H., Sorrell, S. P., & Erdman, H. P. (1990). Computer administered cognitive-behavioral therapy for depression. *American Journal of Psychiatry*, 147(1), 51 – 56.
- Shaw, S., Marks, I. M., & Toole, S. (1999). Lessons from pilot tests of computer self-help for agoraphobia/claustraphobia and panic. *MD Computing*, 16(4), 44-48.
- Silverman, W. K., Pina, A. A., & Viswesvaran, C. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for phobic and anxiety disorders in children and adolescents. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 37(1), 105 – 130.
- Simeon JV, Knott VJ, Dubois C, et al: Buspirone therapy of mixed anxiety disorders in childhood and adolescence: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994, 4(3):159–170.
- Somers, J. M., Goldner, E. M., Waraich, P., & Hsu, L. (2006). Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51(2), 100-113.
- Spence, S. H., Donovan, C. L., March, S., Gamble, A., Anderson, R. E., Prosser, S., & Kenardy, J. (2011). A randomized controlled trial of online versus clinic-based CBT for adolescent anxiety. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79(5), 629 - 642.
- Spence, S. H., Holmes, J. M., March, S., & Lipp, O. V. (2006). The Feasibility and Outcome of Clinic Plus Internet Delivery of Cognitive-Behavior Therapy for Childhood Anxiety. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74(3), 614 – 621
- Stahl S M. (2008) *Stahls essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. Cambridge, UK, Cambridge University Press.
- Stallard, P. (2009). *Anxiety: Cognitive behaviour therapy with children and young people*. Routledge, London.
- Stallard, P., Richardson, T., & Velleman, S. (2010). Clinicians' attitudes towards the use of computerised cognitive behaviour therapy (cCBT) with children and adolescents. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 38(5), 545 – 560.
- Tate, D. F., Jackvony, E. H., & Wing, R. R. (2003). Effects of Internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 289(14), 1833 – 1836.
- Tourian KA, March JS, Mangano RM: Venlafaxine ER in children and adolescents with social anxiety disorder. Poster: American Psychiatric Association Meeting, New York, 2004.
- Wagner KD, Berard R, Stein MB, et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 61:1153–1162, 2004.
- Wagner, K. D., Ambrosini, P., Rynn, M., Wohlberg, C., Yang, R., Greenbaum, M. S., Childress, A., Donnelly, C., Deas, D. (2003). Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *Jama*, 290(8), 1033 – 1041.
- Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al.: Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008, 359: 2753–2766.
- White, J., Jones, R., & McGarry, E. (2000). Cognitive behavioural computer therapy for the anxiety disorders: A pilot study. *Journal of Mental Health UK*, 9(5), 505–516.
- Winzelberg, A. J., Eppstein, D., Eldredge, K. L., Wilfley, D., Dasmahapatra, R., Dev, P., et al. (2000). Effectiveness of an Internet-based program for reducing risk factors for eating disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(2), 346–350.
- Wright, J. H., Wright, A. S., Albano, A. M., Basco, M. R., et al. (2005). Computer-assisted cognitive therapy for depression: Maintaining efficacy while reducing therapist time. *The American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1158 – 1164.