Antonio Marcelo Cabrita de Brito

**Ensaio duplo-cego controlado multicêntrico com topiramato
para jogadores patológicos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Hermano Tavares

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Brito, Antonio Marcelo Cabrita de

Ensaio duplo-cego controlado multicêntrico com topiramato para jogadores
patológicos / Antonio Marcelo Cabrita de Brito. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Hermano Tavares.

Descritores: 1.Jogo de azar 2.Topiramato 3.Comportamento impulsivo
4.Transtornos do controle de impulsos 5.Método duplo-cego 6.Estudo
multicêntrico

USP/FM/DBD-231/11

Aos meus pais Antonio Manuel e Marisa, à minha
noiva Luciene, à minha irmã Andrea e à minha
saudosa tia-avó Emiliana.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Hermano Tavares, meu orientador, ao qual devo agradecimento pela oportunidade de realizar este trabalho e pelos seus ensinamentos.

Ao Laboratório Sandoz, pelo apoio científico dedicado à esta pesquisa e seus respectivos funcionários, em destaque ao funcionário Natal Araújo por sua ajuda.

Ao Bernardo dos Santos, estatístico, por sua importante ajuda na análise estatística dos dados desta pesquisa.

À Moema Galindo, psicóloga, que acompanhou os pacientes durante o projeto de pesquisa com muito profissionalismo e dedicação.

Ao Fabiano Blasquez, psicólogo, por sua ajuda na triagem dos pacientes desta pesquisa.

Às psicólogas Danielle Rossini e Tatiana Z. Filomensky pela inestimável ajuda.

À equipe de médicos e psicólogos da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, em especial à Elisabeth Carneiro.

À toda equipe do AMJO e da AVB, por seu apoio nesta empreitada, em especial Mônica Estavarengo, secretária que ajudou na organização e randomização e Leandro Requião, que apoiou na organização e no agendamento das consultas.

Ao Dr. Hercílio Pereira de Oliveira, por compreender e me dispensar de alguns dias de trabalho para eu resolver alguns assuntos relacionados à esta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Demétrio Ortega, por me incentivar nesta pesquisa.

Ao Leandro Monteiro, jornalista, que nos ajudou a divulgar nossa pesquisa através de veículos de comunicação.

À Eliza Sumie Sogabe Fukushima, secretária da pós-graduação, por sua orientação durante o processo desta pesquisa.

Aos pacientes e familiares pela compreensão e apoio.

Normatização Adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª. Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de anexos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Neurobiologia do jogo.....	05
1.2	Tratamento e psicofarmacologia do jogo patológico.....	06
1.2.1	Topiramato.....	09
1.2.2	Intervenção cognitiva-comportamental em jogo patológico.....	12
2	OBJETIVO.....	14
3	HIPÓTESES.....	16
4	MÉTODOS.....	19
4.1	Desenho do estudo.....	20
4.1.1	Intervenção psicoeducacional.....	21
4.1.2	Esquema de administração medicamentosa e fluxograma do estudo.....	21
4.2	Critérios de inclusão.....	24
4.3	Critérios de exclusão.....	25

4.4 Instrumentos.....	27
4.5 Procedimentos	29
4.5.1 Triagem e avaliação inicial.....	29
4.5.2 Avaliações médicas.....	30
4.5.3 Intervenções psicoeducacionais e avaliações neuropsicológicas.....	30
4.5.4 Prescrição.....	33
4.5.5 Monitoração à distância por telefone	34
4.6 Análise estatística.....	34
 5 RESULTADOS.....	 36
5.1 Descrição das características gerais da amostra	37
5.1.1 Perfil sócio-demográfico e análise de homogeneidade.....	38
5.1.2 Controle de efeitos colaterais e parâmetros clínico-laboratoriais...	39
5.2 Análise de desfechos.....	45
 6 DISCUSSÃO.....	 50
 7 CONCLUSÕES.....	 57
 8 REFERÊNCIAS.....	 59

Lista de abreviaturas

APA – Associação Americana de Psiquiatria

AVB – Associação Viver Bem

BDI – Escala de Beck para avaliação de sintomas depressivos

BIS -11 – Escala de impulsividade de Barratt décima primeira versão

CGI - Escala de impressão clínica global (*Clinical Global Impression*)

DSM-IV - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais quarta edição da APA

DSM-IV-TR - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais quarta edição texto revisado da APA

EA – Evento adverso

EAG – Evento adverso grave

EAL – Evento adverso leve

EAM – Evento adverso moderado

EAS - Escala de adequação social

FAC – ficha de avaliação clínica

GBQ - Escala de crenças de jogo (*Gambling Beliefs Questionnaire*)

GEE - Equações de estimação generalizadas

G-SAS - Escala de auto-avaliação de sintomas de jogo

JP – Jogo patológico

M.I.N.I. – *Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian version 5.0* -

DSM-IV

PG-YBOCS - Escala Yale Brown de obsessão e compulsão adaptada para jogo patológico

SAS - *Social Adjustment Scale*

TFB - *Timeline Follow-Back Method*

UKU - Escala de efeitos colaterais

Lista de tabelas

TABELA 1 Estudo duplo-cego controlado de topiramato para jogadores patológicos: fluxograma grupo experimental.....	22
TABELA 2 Estudo duplo-cego controlado de topiramato para jogadores patológicos: fluxograma grupo controle	23
TABELA 3 Variáveis sócio-demográficas.....	38
TABELA 4 Variáveis sócio-demográficas (continuação).....	39
TABELA 5 Escala UKU de efeitos colaterais para o grupo experimental (topiramato) e controle (placebo).....	40
TABELA 6 Média e desvio padrão dos exames laboratoriais nas semanas 1 e 12.....	42
TABELA 7 Comparação do desfecho para os grupos experimental (topiramato) e controle (placebo), ANOVA para medidas repetidas.....	45

Lista de figuras

FIGURA 1 Fluxograma de randomização.....	37
FIGURA 2 Avidéz antes e depois da intervenção	47
FIGURA 3 Horas gastas com jogo nos últimos 30 dias (TFB) horas.....	47
FIGURA 4 Distorções cognitivas e adequação social antes e depois da intervenção.....	48
FIGURA 5 Impulsividade e sintomas depressivos antes e depois da intervenção.....	48

Lista de anexos

ANEXO 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	71
ANEXO 2 Definição, classificação de efeitos adversos e procedimentos.....	76
ANEXO 3 Questionário sócio-demográfico.....	83
ANEXO 4 Escala de depressão de Beck (BDI).....	92
ANEXO 5 Entrevista retrospectiva <i>Timeline Follow-Back Method</i>	97
ANEXO 6 Escala G-SAS.....	99
ANEXO 7 Questionário de crenças de jogadores (GBQ)	103
ANEXO 8 Escala de impressão clínica global (CGI)	107
ANEXO 9 Escala PG-YBOCS.....	109
ANEXO 10 Instrumentos usados na pesquisa.....	113
ANEXO 11 Escala UKU de efeitos colaterais.....	117
ANEXO 12 Divulgação da pesquisa.....	123
ANEXO 13 Ficha de monitoração telefônica e avaliação clínica.....	127

Apêndices

Aprovação do comitê de ética.....	133
Inclusão do mestrando Dr. Antonio Marcelo Cabrita de Brito como novo pesquisador executante.....	134

Resumo

Brito, AMC. *Ensaio duplo-cego controlado multicêntrico com topiramato para jogadores patológicos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

O jogo patológico é classificado como um transtorno do controle dos impulsos, que envolve a fissura e a impulsividade para jogar, causando prejuízos sociais. Estudos prévios sugeriram que o topiramato poderia ser mais eficaz do que o placebo no tratamento de alguns transtornos relacionados com impulsividade, tais como transtorno de compulsão alimentar periódico, alcoolismo e dependência de cocaína. O principal objetivo deste estudo foi verificar se o topiramato foi superior ao placebo em controlar fissura e reduzir pensamentos e comportamentos relacionados ao jogo. Método: os jogadores patológicos foram aleatoriamente distribuídos em um de dois grupos: o que recebeu topiramato (n=15) e o que recebeu placebo (n=15) por 12 semanas. Durante o estudo, todos os pacientes participaram de quatro sessões psicoeducacionais, baseadas no programa de 12 passos dos jogadores anônimos. A principal variável de desfecho foi a escala G-SAS. As demais variáveis de desfecho foram consideradas secundárias, sendo as escalas/entrevista: Escala Yale Brown de obsessão e compulsão adaptada para jogo patológico (PG-YBOCS), *Timeline Follow-Back* (TFB), questionário de crença de jogadores (GBQ), escala de impulsividade de Barratt (BIS-11), escala de impressão clínica global (CGI), escala de adequação social (EAS). Nos resultados, os pacientes que receberam topiramato obtiveram melhora nos escores das escalas: G-SAS, o que implica em redução dos sintomas de fissura e abstinência; PG-YBOCS, que mostrou redução de comportamentos e obsessões relacionados ao jogo; GBQ, que demonstrou redução de crenças supersticiosas e melhora cognitiva e EAS, que mostrou melhora na qualidade de vida. A entrevista TFB mostrou maiores reduções na média de tempo e quantia de dinheiro gasto em jogo no grupo topiramato em relação ao grupo placebo. Conclusão: o uso de topiramato associado a quatro sessões psicoeducacionais foi superior ao uso de placebo associado a quatro sessões psicoeducacionais, na redução de fissura, frequência, comportamentos, superstições, quantidade de tempo e dinheiro destinados ao jogo, com melhora na qualidade de vida.

Descritores: jogo de azar, topiramato, comportamento impulsivo, transtornos do controle de impulsos, método duplo-cego, placebo, estudo multicêntrico.

Summary

Brito AMC. *A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial with topiramate for pathological gambling* [thesis] .São Paulo. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.

Pathological gambling is an impulse control disorder that involves craving and impulsivity to gamble and in which gambling thoughts and behaviors may cause social impairment. Previous studies suggested that topiramate could be effective in the treatment of some disorders related to impulsivity, such as binge eating disorder, alcoholism or cocaine addiction. The study's main goal was to verify if topiramate was superior to placebo in controlling craving and reducing thoughts and behaviors related to gambling. Methods: pathological gamblers were randomized to topiramate (n=15) or placebo (n=15) in a 12-week, double-blind placebo controlled trial. During the 12 weeks the patients had four sessions of a program based on the 12 steps of Anonymous Gamblers. The primary outcome measure was the Gambling Symptom Assessment Scale (G-SAS), which evaluates symptoms related to abstinence. As secondary outcome measures it was used the following scales or interviews: Yale Brown Obsessive Compulsive Scale adapted for Pathological Gambling (PG-YBOCS), Timeline Follow-Back Method (TFB), Gamblers' Beliefs Questionnaire (GBQ), Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), Clinical Global Impression (CGI), Social Adjustment Scale (SAS). Results: There were statistic robust findings in some of the scales used in this study. The group of patients who took topiramate had improvement in the scores of the G-SAS, which implies reduction in the symptoms of craving and abstinence; PG-YBOCS, which showed reductions in the behaviors and obsessions related to gambling; GBG, which revealed reduction of superstitious thoughts and cognitive improvement, and EAS that showed improvement in the quality of life. TFB showed that the topiramate group had more reductions in the average of time and money spent on gambling than the placebo group. Conclusions: According to the results, topiramate associated with four sessions based in cognitive restructuring were superior to placebo associated with four sessions based in cognitive restructuring in reducing craving, frequency, behaviors and superstitions related to gambling, and amount of time and money used in gambling. Moreover, according to SAS, the group that took topiramate had better improvement in the quality of life than the placebo group.

Key words: pathological gambling, topiramate, impulsive behavior, impulse control disorder, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.

1 INTRODUÇÃO

A palavra jogo vem do latim vulgar “jocus” e que desbancou o termo “ludus” do latim clássico, que significava recreação, divertimento. A palavra azar é de origem árabe “azzahar” e significa acaso. (Houaiss, 2009). Atualmente, entende-se por jogo de azar toda e qualquer atividade cuja natureza ou finalidade seja recreativa, diversão ou entretenimento; incluindo-se passatempos nos quais se arrisca dinheiro (Houaiss, 2009).

Os jogos de azar são jogos nos quais a possibilidade de ganhar ou perder não dependem da habilidade do jogador, mas em parte, ou às vezes exclusivamente do acaso. Segundo Tavares e colaboradores (2008), os jogos de azar implicam em um desafio para o qual o jogador deve pesar custo e benefício de várias opções e tomar decisões. Associado ao exercício de tomada de decisão, existem riscos: perda de controle e a continuidade das apostas em condições adversas, levando à problemas emocionais, financeiros e sociais.

A maioria dos jogos de azar envolve a predição de um resultado extraído de uma combinação numérica de baixa probabilidade. O jogador deve empenhar um valor no ato da previsão, chamado aposta. Caso ele acerte o resultado, ele receberá o valor empenhado de volta, acrescido de um valor previamente acordado, a ser pago por uma contraparte que, em jogos explorados comercialmente, recebe a designação genérica de banca. Quanto mais improvável o resultado, maior a premiação. O valor unitário da aposta é geralmente baixo, contudo a somatória dos resultados que punem o apostador, supera o montante pago quando ele acerta, isto é chamado de a vantagem da casa (*the house edge*, ou *house cut*).

Muitos jogadores não estão cientes desta combinação entre estatística e regras de premiação organizados para viabilizar a comercialização, legal ou ilegal, dos jogos de azar. Estudos mostram que quanto maior a crença do jogador na sua habilidade de previsão e controle de resultados, maior o risco de envolvimento problemático com jogos de azar. Foram catalogadas diversas distorções cognitivas de jogadores patológicos que focaram em falsas concepções sobre a aleatoriedade dos jogos de azar e de seus principais derivativos: imprevisibilidade e independência dos eventos (Toneatto, 1999).

As dificuldades com jogos de azar estão alinhadas em um continuum que vão desde o jogo social, passando pelo jogo problema e chegando à sua expressão máxima, o chamado jogo patológico (Shaffer *et al.*, 2002).

O jogo problema é um estágio anterior ao jogo patológico no qual o indivíduo já apresenta problemas decorrentes das apostas, mas ainda não preenche todos os critérios diagnósticos necessários para a formulação do diagnóstico de jogo patológico. Diversos estudos demonstraram direta correlação entre a intensidade, frequência e convicção das distorções cognitivas e a severidade jogo problema (Källmen *et al.*, 2008).

O jogo patológico (JP) se caracteriza pela persistência do comportamento de jogar e realizar apostas, apesar dos prejuízos financeiros e sociais advindos ao indivíduo. O jogo patológico está classificado entre os transtornos do controle do impulso, porém tem sido abordado clinicamente como uma dependência não química. A característica essencial do jogo patológico é de impulsividade, comportamento de jogo mal adaptativo, recorrente e persistente, juntamente com a avidez e outros aspectos de dependência, ocasionando perturbações nas relações sociais, familiares, prejuízos ocupacionais e pessoais. (Lesieur, 1998; Muelleman *et al.*, 2002; Sood *et al.*, 2003; Dickson-Swift *et al.*, 2005). Segundo Park e colaboradores (2010), o jogo patológico está relacionado com separação conjugal, divórcio e solidão.

A associação norte-americana de psiquiatria propõe no DSM IV-TR que indivíduos que sejam positivos para pelo menos cinco dos 10 critérios listados abaixo sejam classificado como jogadores patológicos (APA, 2000):

1. Preocupação com o jogo (por ex., preocupa-se com reviver experiências de jogo passadas, avalia possibilidades ou planeja a próxima parada, ou pensa em modos de obter dinheiro para jogar);
2. Necessidade de apostar quantias de dinheiro cada vez maiores, a fim de obter a excitação desejada;
3. Esforços repetidos e fracassados no sentido de controlar, reduzir ou cessar com o jogo;

4. Inquietude ou irritabilidade, quando tenta reduzir ou cessar com o jogo;
5. Joga como forma de fugir de problemas ou de aliviar um humor disfórico (por ex., sentimentos de impotência, culpa, ansiedade, depressão);
6. Após perder dinheiro no jogo frequentemente volta outro dia para ficar quite (“recuperar o prejuízo”);
7. Mente para familiares, para o terapeuta ou outras pessoas, para encobrir a extensão do seu envolvimento com o jogo;
8. Comete atos ilegais, tais como falsificação, fraude, furto ou estelionato, para financiar o jogo;
9. Coloca em perigo ou perdeu um relacionamento, o emprego ou uma oportunidade educacional ou profissional por causa do jogo;
10. Recorre a outras pessoas com o fim de obter dinheiro para aliviar uma situação financeira desesperadora causada pelo jogo.

Um último critério de exclusão estabelece que os episódios de perda de controle com jogo não ocorrem exclusivamente durante episódios de mania ou hipomania, em outras palavras, que o envolvimento disfuncional com jogos de azar não é melhor explicado por um Transtorno Afetivo Bipolar.

O jogo patológico (JP) vem aumentando nas últimas duas décadas no mundo e potencializando-se em virtude do desenvolvimento tecnológico. O aumento da oferta de jogos de azar tem sido acompanhado do aumento da prevalência de jogo patológico em vários países (Volberg, 1994; Black, 1996; Pastrnak e Fleming, 1999).

Segundo Kessler e colaboradores (2008), existem vários fatores de risco associados ao jogo patológico, dentre eles: sexo masculino, baixo nível sócio-econômico, baixo nível educacional e desemprego.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil possui a quinta maior população do mundo e chegou em novembro de 2010 com 190.732.694 de habitantes.

No Brasil, o único estudo epidemiológico publicado sobre JP, (Tavares *et al.*, 2010), avaliou 325 regiões de censo que abrangeu todo território nacional. Segundo este estudo, estima-se que 4 milhões de brasileiros têm uma relação patológica com o jogo. Esse tipo de dependência cresce tanto que já ocupa a terceira posição no ranking de compulsões, perdendo apenas para o álcool e o cigarro. Isso é o que mostra o primeiro levantamento do gênero feito no país. Ainda, segundo esta pesquisa, constatou-se que há a prevalência de 2,3% dos brasileiros são jogadores; sendo que desses, 1% são jogadores patológicos e 1,3% são jogadores problema. Como cada jogador mora com outras três pessoas, em média, os pesquisadores estimam que 18 milhões de brasileiros convivam com problemas decorrentes da dependência.

Diante do aumento da incidência de jogo em nosso país e o impacto na vida das pessoas que jogam, com inúmeros prejuízos em diversas esferas da vida tais como: problemas na esfera social, econômica e familiar, tem-se a importância do desenvolvimento desta pesquisa.

O estudo aqui em questão, foi aprovado em 17 de janeiro de 2007, durante seu desenvolvimento foi interrompido por falta de apoio científico. Ele foi retomado em Julho de 2008 com o apoio científico do Laboratório SANDOZ (Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda), que acreditou em nossa pesquisa, inédita no Brasil.

1.1 Neurobiologia do jogo

Há evidências de que JP compartilha substratos neurobiológicos com as dependências de substâncias psicoativas (Potenza & Winters, 2003). Por exemplo, polimorfismo genético para receptores D1 e D2 e outros receptores monoaminérgicos têm sido associado à impulsividade e dependência de álcool, tabaco, jogo de azar e outras drogas. Comings e Blum (2000), propõem que esta variação alélica determina receptores menos sensíveis que conduzem a um funcionamento diminuído dos circuitos

de gratificação cerebral. O indivíduo, então, procuraria compensar essa deficiência natural buscando estímulos “anti-naturais” que produzam uma gratificação potente.

Vários circuitos cerebrais são conhecidos por mediar ações de dependência a drogas. Muita atenção tem sido dada ao núcleo accumbens. Outras regiões cerebrais que interagem incluem a amígdala, o hipocampo, córtex prefrontal. No núcleo accumbens, os neurônios sofrem modulação através de receptores μ -opiídeos, além dos receptores dopaminérgicos (Nestler, 2002). As estratégias de intervenção farmacológica para controle do *craving* em dependências visam duas vias neste circuito meso-límbico-estriatal, umas delas privilegia o controle da transmissão dopaminérgica como mencionado acima e a outra tem como alvo a redução do caráter reforçador do comportamento de abuso através do bloqueio dos receptores μ -opiídeos.

1.2 Tratamento e psicofarmacologia do jogo patológico

Um grupo de especialistas, reunidos na cidade de Banff em 2006, propôs que a fim de avaliar resultados terapêuticos no jogo patológico faz-se necessário obter informações em três domínios:

1. Medidas de comportamento de jogo, que incluem gastos mensais com jogo, frequência de jogo em dias por mês e tempo gasto pensando em jogo ou envolvendo-se com jogo por mês;
2. Medidas de problemas relacionados com jogo, que incluem problemas legais, financeiros ou de relacionamento;
3. Medidas do processo de mudança relacionados à modalidade do tratamento (medidas de distorções cognitivas em programas de reestruturação cognitiva para jogadores, mecanismos de defesa em tratamentos psicodinâmicos).

Além disso, segundo Walker e colaboradores (2006), a avaliação de problemas relacionados ao jogo devem ser complementados com medidas de qualidade de vida. Contudo, a qualidade de vida ainda é um conceito multidimensional, que ainda é difícil

de se definir. De acordo com Magalhães e colaboradores (2009), a melhor abordagem do conceito de qualidade de vida seria desmembrá-lo em domínios específicos, que seriam importantes para a recuperação de jogadores, como por exemplo ajustamento social, saúde mental e física.

Atualmente, não existe nenhuma medicação para o tratamento de jogo patológico, aprovada pelo *FDA (U.S. Food and Drug Administration)*, órgão regulador de medicamentos e alimentos nos Estados Unidos da América. O estudo da psicofarmacologia da impulsividade e da avidez em jogo é um campo promissor. Segundo Pallensen e colegas (2007), numa meta análise de tratamentos psicofarmacológicos para jogo, foi descrito um efeito de tamanho 0,78 para esses tratamentos. Cohen (1977), propôs que para as ciências de comportamento um efeito de tamanho entre 0,5 a 0,8 deveriam ser medianos e acima de 0,8 deveriam ser grandes. Portanto, o impacto de tratamento psicofarmacológico pode ser considerado relevante.

Existem estudos farmacológicos controlados que trouxeram um certo direcionamento para o tratamento do jogo patológico. (Hollander *et al.*, 2008).

Exceto a bupropiona, todos os antidepressivos testados para o tratamento de jogo patológico tinham ação serotoninérgica, pois a diminuição da ação serotoninérgica tem sido associada à impulsividade e ao jogo patológico (Williams & Potenza, 2008). A maioria dos antidepressivos utilizados foram inibidores da recaptação de serotonina, como por exemplo: fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram e sertralina. Os resultados mostraram-se inconsistentes, devido a diversos fatores, tais como: resposta alta ao placebo e inconsistências metodológicas (amostras pequenas, estudos abertos e falta de grupos controle). A fim de tentar resolver a alta resposta ao placebo, muitos autores passaram a realizar um procedimento denominado *lead-in*, o qual consiste em fornecer placebo a todos os pacientes por um período de tempo anterior à randomização, a fim de excluir os pacientes que responderam bem ao placebo. Ensaio clínicos randomizados que não realizaram *lead-in* obtiveram taxas de resposta ao placebo, que variaram de 47% (Black *et al.*, 2007) a 72% (Saiz-Ruiz *et al.*, 2005). Contudo, como crítica a realização deste procedimento ter-se-ia um enviesamento do resultado final.

Dois estudos duplo-cego controlados demonstraram nenhuma diferença significativa entre a fluvoxamina e placebo no tratamento de jogo patológico (Hollander *et al.*, 2000; Blanco *et al.*, 2002). Os autores Grant e colaboradores (2003) observaram em um grande estudo multicêntrico tiveram resultado inconclusivo em relação ao uso de paroxetina no tratamento de jogo patológico. A sertralina foi também testada em um estudo controlado, apresentando resultados negativos (Saiz-Ruiz *et al.*, 2005). Outros dois antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da serotonina (citalopram e escitalopram) foram testados em estudos abertos com amostras pequenas, faltando realização de estudos controlados para determinar eficácia no tratamento para jogo patológico (Zimmerman *et al.*, 2002; Grant & Potenza, 2006). Em relação à bupropiona, não se confirmou eficácia no tratamento para jogo patológico após realização de estudo controlado (Black *et al.*, 2007).

Assim sendo, fármacos, que se mostraram promissores em estudos do pré e pós intervenção com amostra única como controle de si mesma, não foram superiores ao placebo em ensaios controlados. Outra questão não solucionada, foi se a melhora clínica observada foi por uma ação primária dos antidepressivos nos mecanismos centrais da psicopatologia de JP (avidez e impulsividade), ou se foi um efeito secundário decorrente da melhora de sintomas do humor, uma vez que depressão e JP são condições frequentemente comórbidas (Tavares *et al.*, 2003).

Seguindo a mesma linha de raciocínio, os estudos para tratamento e controle da avidez (*craving*) por álcool e drogas tem explorado o potencial clínico de fármacos capazes de bloquear o efeito reforçador dessas substâncias através da modulação direta ou indireta da atividade dopaminérgica na via córtico-límbica-estriatal (Nestler, 2002).

Segundo Kim e colaboradores (2001), a eficácia e a tolerabilidade de naltrexone no tratamento de jogo patológico foi estudado durante uma semana Single-Blind placebo *lead-in*, seguido por 11 semanas de administração duplo-cega de placebo ou naltrexone, com 83 pacientes, que preenchiam o critério para jogo patológico conforme DSM-IV. Este estudo utilizou doses flexíveis, começando com 25mg/dia de naltrexone até o máximo de melhora clínica ou 250mg/dia. Os sintomas de jogo patológico foram avaliados através das Escalas *Clinical Global Impression* (PG-CGI-PT), *clinician-rated CGI* (PG-CGI-MD) e *the Gambling Symptom Rating* (G-SAS). Observou-se uma

melhora em 75% dos pacientes que receberam naltrexone em comparação com 24% dos que receberam placebo. Neste estudo, de um total de 83 pacientes, 38 foram excluídos, sendo que 22 foram excluídos na semana de *lead-in* por responderem ao placebo, utilizando-se como critério a melhora de 50% ou mais pela escala G-SAS. Apesar da metodologia bem estruturada, este estudo tem sido criticado justamente pelo uso do *lead-in*, que ao excluir na primeira semana os respondedores a placebo, pode ter propiciado um benefício artificial ao naltrexone na comparação com o grupo controle.

Um segundo estudo com naltrexone conduzido por Grant e colaboradores (2006) investigou três grupos de jogadores recebendo doses de naltrexone (50, 100 e 150 mg/dia) em relação a um grupo de jogadores recebendo placebo na redução da avidez para jogar. Os três grupos foram superiores ao placebo na redução da avidez, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos que receberam diferentes dosagens de naltrexone. Desta forma o naltrexone provou ser bem tolerado, seguro e eficaz, mesmo em uma dosagem menor (50mg/dia), desde que o paciente não fizesse o uso de acetaminofeno, ácido acetil salicílico ou qualquer outro anti-inflamatório não esteroide, pois neste casos poderia ocorrer elevações de transaminases hepáticas (Kim *et al.*, 2006).

Na mesma linha de pesquisa Grant e colaboradores (2006) conduziram um ensaio duplo-cego controlado com nalmefene, outro bloqueador do receptor mu-opiídeo. Comparado ao naltrexone, o nalmefene tem maior meia-vida e não tem associação dose-dependente com toxicidade hepática. O nalmefene mostrou-se superior ao placebo, porém diferentemente do naltrexone, esteve associado a uma gama maior de efeitos colaterais (náusea, tontura e insônia), sendo que doses acima de 25mg/dia foram pouco toleradas.

1.2.1 Topiramato

O topiramato é um anticonvulsivante que tem sido investigado para o tratamento da avidez e controle do consumo excessivo de alimento, álcool e cocaína (Appolinario & McElroy, 2004; Johnson *et al.*, 2003; Kampman *et al.*, 2004). Além disso, há sugestões de que o topiramato possa ser útil no tratamento simultâneo da dependência

de álcool e tabagismo (Johnson, 2004). Especula-se que o topiramato reduza a potência desses reforçadores através da facilitação da neurotransmissão do ácido gama-amino butírico (GABA) e inibição da atividade glutamatérgica, levando a uma redução da atividade dopaminérgica na via córtico-límbica-estriatal (Johnson *et al.*, 2003).

A escolha da medicação topiramato para esta pesquisa, se deu por seu sucesso em reduzir alguns tipos de compulsão, como por exemplo: a compulsão alimentar e de bebida alcoólica e dependência de cocaína, como pudemos observar em algumas literaturas aqui citadas.

Segundo o estudo de caso (Nicolato *et al.*, 2007), e o estudo cego randomizado comparando topiramato x fluvoxamina (Dannon *et al.*, 2005), sugere-se que o topiramato possa ser efetivo no tratamento de jogo patológico. A principal crítica a este trabalho foi a falta de um grupo placebo para controle e comparação com os outros dois princípio ativos utilizados neste estudo clínico.

Um estudo realizado por Tavares e colegas (2005), demonstrou que a avidez é um fenômeno universal e intenso em jogadores patológicos em início de tratamento. Comparados aos dependentes de álcool, os jogadores exibiram em escalas de auto-relato de avidez níveis até 50% maior que os dependentes de álcool e níveis de depressão e ansiedade significativos e positivamente inter-relacionados. Os autores concluíram que um manejo rápido e eficaz da avidez e do estresse emocional é crucial no tratamento do jogo patológico. O tratamento de JP é eminentemente psicoterápico, estudos anteriores de tratamento farmacológico não foram conclusivos (Toneatto & Ladoceur, 2003). Comorbidades com outras dependências são frequentes, especialmente álcool e tabaco (Tavares *et al.*, 2003; Petry & Oncken, 2002). O uso de uma substância com ação potencial sobre o sistema de gratificação cerebral, como o topiramato, pode ser uma ferramenta terapêutica vantajosa ao intervir simultaneamente em mais de um comportamento de abuso.

Conforme Dannon e colaboradores (2007), o principal objetivo de seu estudo foi avaliar taxas de recaída em jogadores que responderam ao tratamento após descontinuação do mesmo. A amostra do estudo foi composta de 43 jogadores patológicos que responderam a um de quatro tratamentos farmacológicos (fluvoxamina,

topiramato, Bupropiona SR ou naltrexone) realizados em estudos comparativos prévios *open-label* de 12 semanas. Estes 43 pacientes mantiveram a medicação original de acordo com o estudo prévio por um período adicional de 3 meses, e então a medicação dos 4 grupos foi descontinuada ao longo de um período de 2 semanas. Em seguida, foi realizado um seguimento de 6 meses de duração sem medicação, no qual os pacientes foram avaliados mensalmente. O estudo demonstrou que a maioria dos pacientes jogadores patológicos que responderam a 6 meses de tratamento com uma das medicações supracitadas, pareceu manter a resposta ao tratamento durante o período de seguimento. Foi concluído neste estudo que 50% dos pacientes que usaram fluvoxamina recaíram, 33% dos pacientes que usaram topiramato recaíram, 39% dos pacientes que usaram Bupropiona SR recaíram e 40% dos que usaram naltrexone recaíram.

Em um estudo publicado em abril de 2011 de Berlin e colaboradores, foram avaliados 27 pacientes que foram alocados aleatoriamente em dois grupos: um grupo experimental recebendo topiramato e outro controle recebendo placebo. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de jogo patológico apoiado pela entrevista *Structured Clinical Interview for Pathological Gambling* (Grant *et al.*, 2004); escore maior ou igual a 4 na escala *Clinical Global Impression Scale-Severity* (GGI-S) (Guy, 1976); escore maior ou igual a 5 na escala *South Oaks Gambling Screen* (Lesieur and Blume, 1987); escore igual ou superior a 2 para o item 1 da escala G-SAS; escore maior ou igual a 10 na escala PG-YBOCS. Os critérios de exclusão incluíram Diagnóstico de Transtorno Psiquiátrico do eixo I pelo DSM-IV-TR, determinado pelo SCID-I/P (First *et al.*, 2002); transtorno de personalidade; participação em tratamento psicoterápico formal para jogo patológico durante as 4 semanas anteriores à triagem, com exceção de jogadores anônimos nos últimos 3 meses prévios; escore maior ou igual a 15 na escala *Young Mania Rating Scale* – YMRS (Young *et al.*, 1978); escore maior ou igual a 24 na escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* – MADRS (Montgomery e Asberg, 1979); pacientes recebendo psicotrópicos; pacientes com teste de urina positivo para drogas; mulheres grávidas; mulheres amamentando e pacientes que foram tratados previamente com topiramato. O estudo durou 14 semanas. Nas primeiras 6 semanas, os pacientes receberam a titulação da dosagem até o equivalente a 300 mg/dia de topiramato ou até a dose máxima tolerada por eles. As semanas subsequentes foram de manutenção. O grupo experimental (topiramato) tinha n=14 e grupo condição controle tinha n=13. A medida de desfecho primária foram alterações da sub-escala de obsessões

na PG-YBOCS. As medidas de desfecho secundárias foram alterações no escore total e na sub-escala de compulsão da PG-YBOCS e alteração no escore da BIS-11 que avalia a impulsividade em três domínios (atenção/cognição, motor e planejamento). As diferenças estatisticamente robustas entre os dois grupos ocorreram apenas como tendências na escala BIS-11. Na semana 14 o grupo que recebeu topiramato apresentou tendências em direção à redução dos escores nas sub-escalas motora e planejamento e no escore total da BIS-11. Apesar deste estudo, tanto nas medidas secundárias quanto na medida primária de desfecho, o topiramato não foi superior ao placebo no tratamento de jogo patológico, houve uma tendência a redução da impulsividade segundo os escores da sub-escala da BIS-11. Houve limitações neste estudo como o tamanho da amostra e os critérios de exclusão, que selecionaram uma amostra pouco representativa da comunidade. Por outro lado, segundo Blanco *et al.*, 2009, existe uma correlação entre redução de impulsividade e redução de sintomas de jogo patológico. Desta forma, se existe uma tendência de redução de impulsividade através do uso de topiramato, esta medicação pode ser considerada em outros estudos para tratamento de transtornos que envolvam impulsividade elevada, especialmente o jogo patológico. Sendo assim, os autores sugerem a continuidade de estudos com o topiramato para jogadores patológicos em amostras maiores.

Este estudo: Ensaio duplo-cego controlado multicêntrico com topiramato para jogadores patológicos avaliou outros aspectos não abordados na pesquisa de Berlin e colaboradores (2011), como por exemplo o impacto na qualidade de vida dos pacientes, reajustamento social e reestruturação cognitiva, após a intervenção clínica juntamente com a abordagem psicoeducacional, através do uso de instrumentos tais como: *timeline follow-back* (TFB), escala de adequação social (EAS) e escala de crenças de jogadores (GBQ).

1.2.2 Intervenção cognitiva-comportamental em jogo patológico

Além da abordagem farmacológica, existem outras estratégias de tratamento para jogadores patológicos.

Sharpe e Tarrier (1993), propuseram um modelo integrador dos mecanismos comportamentais e dos mecanismos cognitivos intrapsíquicos da seguinte maneira:

- Uma exposição continuada a variáveis intermitentes estimula o desenvolvimento de expectativas irreais sobre o jogo e o investimento futuro neste tipo de atividade
- A experiência repetida do efeito de excitação gerado pelo jogo consolida o estabelecimento de gatilhos que incitam a ocorrência do comportamento mesmo quando o indivíduo esteja disposto a reduzir ou abster-se do jogo.

Segundo Ladouceur e colaboradores (2001), o início do trabalho terapêutico para jogadores patológicos, baseado em terapia de reestruturação cognitiva, ocorre com a confecção de um diário com o intuito de monitorar o comportamento de jogar, assim como relatar os pensamentos e gatilhos eliciadores do comportamento de jogar. A localização e a substituição desses pensamentos é o foco principal desta proposta terapêutica. A técnica de reestruturação cognitiva tem como objetivo identificar as falsas crenças em relação ao jogo e ressignificá-las por meio de compreensões mais adequadas da realidade. Sua eficácia já foi testada tanto individualmente quanto em grupos (Ladouceur *et al.*, 2003). Desta forma é importante identificar fatores desencadeadores ou gatilhos (pensamentos ou situações) que levam a pessoa a jogar a fim de ser realizado o tratamento.

Para o tratamento de um jogador patológico, pode-se utilizar a interação medicamentosa associada às técnicas do método de reestruturação cognitiva, visando a abstinência e melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

2 OBJETIVO

O objetivo principal deste estudo foi avaliar se o fármaco topiramato administrado oralmente foi mais eficaz do que o placebo, no tratamento da avidez em jogadores patológicos.

Como objetivos secundários deste estudo, foram avaliados se o uso de topiramato reduziu os sintomas de jogo (comportamentos e cognições associados às apostas), ajustamento social e outras características clínicas comumente associadas, especificamente impulsividade e depressão.

3 HIPÓTESES

Com base nas evidências revisadas acima, foi formulada a hipótese que o topiramato quando administrado a jogadores patológicos é superior ao placebo na redução da avidez e dos comportamentos diretamente associados a jogos. Secundariamente foram exploradas as hipóteses de que o topiramato poderia exercer o seu efeito de redução da avidez e comportamento de jogar ao interferir em mecanismos como impulsividade e cognição relacionada ao jogo. Finalmente, se uma redução significativa dos comportamentos relacionados ao jogo fosse observada para os pacientes que fizeram uso de topiramato, então uma redução dos prejuízos psicossociais e melhora geral da adequação social seriam observados. As hipóteses especificamente formuladas de acordo com este racional foram:

- H1a: jogadores patológicos tratados com topiramato apresentam uma redução da avidez de jogar superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;
- H0a: jogadores patológicos tratados com topiramato não apresentam uma redução da avidez de jogar superior a de jogadores patológicos tratados com placebo.

- H1b: jogadores patológicos tratados com topiramato apresentam uma redução de comportamentos associados ao jogo (total de dias, horas e dinheiro gastos em apostas) superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;
- H0b: jogadores patológicos tratados com topiramato não apresentam uma redução de comportamentos associados ao jogo (total de dias, horas e dinheiro gastos em apostas) superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;

- H1c: jogadores patológicos tratados com topiramato apresentam uma redução de distorções cognitivas associadas ao jogo superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;
- H0c: jogadores patológicos tratados com topiramato não apresentam uma redução de distorções cognitivas associadas ao jogo superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;

- H1d: jogadores patológicos tratados com topiramato apresentam melhora do ajustamento social superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;
- H0d: jogadores patológicos tratados com topiramato não apresentam melhora do ajustamento social superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;
- H1e: jogadores patológicos tratados com topiramato apresentam uma redução da impulsividade superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;
- H0e: jogadores patológicos tratados com topiramato não apresentam uma redução da impulsividade superior a de jogadores patológicos tratados com placebo.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

O estudo “Ensaio duplo-cego controlado multicêntrico com topiramato para jogadores patológicos” foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 17/01/2007 com o Protocolo de Pesquisa número 1341/06, tendo a inclusão como pesquisador executante o mestrando Dr. Antonio Marcelo Cabrita de Brito em 11/03/2009.

O estudo foi conduzido na sede da Associação Viver Bem (AVB), sito à Rua Capote Valente 604, próximo ao IPq-HC-FMUSP. A AVB é uma associação sem fins lucrativos fundada pelo Prof. Dr. Hermano Tavares que tem com um de seus objetivos o fomento à pesquisa em tratamento de transtornos do controle do impulso e a promoção de saúde mental, bem estar e qualidade de vida dos pacientes. O laboratório Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda (SANDOZ), situado no município de Cambé, Estado do Paraná, apoiou a AVB por meio de cessão da medicação utilizada neste estudo (topiramato).

O estudo seguiu o formato duplo-cego controlado, onde os pacientes foram alocados randomicamente em uma de duas possibilidades: intervenção psicoeducacional e topiramato, ou intervenção psicoeducacional e substância farmacologicamente inativa (placebo) por 12 semanas.

O estudo foi bi-cêntrico, recrutando sujeitos dentre os indivíduos que procuraram tratamento para JP no Instituto de Psiquiatria da USP e no Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Ao longo desta pesquisa, foram realizadas algumas entrevistas a fim de divulgar o estudo para a sociedade e atrair pacientes para participar do protocolo desta pesquisa (vide anexo 12).

Os pacientes foram previamente avisados sobre a possibilidade de serem tratados com placebo. Os pacientes foram informados que sua participação no estudo era facultativa; que a qualquer instante ele poderia desistir e uma eventual recusa em participar não acarretaria em constrangimentos, nem o impediria de seguir outro

programa terapêutico no Instituto de Psiquiatria da USP, ou na Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

Um monitor externo ao estudo acompanhou o desempenho de ambos os grupos durante o estudo. Caso um dos grupos apresentasse vantagem significativa, ou efeito adverso intenso e significativo, o estudo seria descontinuado e o tratamento mais vantajoso seria oferecido a todos os indivíduos da amostra. Os métodos descritos nessa proposta seguiram os princípios éticos estabelecidos pela convenção de Helsinque (WMA, 2002) para investigação clínica em seres humanos.

4.1.1 Intervenção psicoeducacional

Conforme Galetti (2006), em estudo desenvolvido no programa ambulatorial do jogo patológico (PRO-AMJO) do instituto de psiquiatria da USP, foi observada uma melhora clínica significativa associada com tratamento mínimo baseado em intervenção psicoeducacional. Por isso, foi considerado mais adequado tanto do ponto de vista ético, quanto metodológico, verificar se a administração do topiramato traria benefícios adicionais à intervenção psicoeducacional que já se mostrou simples e efetiva. Assim, os pacientes de ambos os grupos, experimental e controle, passaram por quatro sessões psicoeducacionais ao longo das 12 semanas do ensaio farmacológico.

4.1.2 Esquema de administração medicamentosa e fluxograma do estudo

As tabelas 1 e 2 apresentam respectivamente um resumo do esquema de administração do topiramato e do placebo. O período de seguimento durou 12 semanas. Os pacientes compareciam para consulta em semanas alternadas. Nas semanas em que eles não tinham visitas agendadas era realizada monitoração telefônica da adesão à medicação e verificação de potenciais efeitos adversos (vide anexo 2 para uma descrição detalhada de monitoração de eventos adversos).

TABELA 1. ESTUDO DUPLO-CEGO CONTROLADO DE TOPIRAMATO PARA JOGADORES PATOLÓGICOS: FLUXOGRAMA GRUPO EXPERIMENTAL

SEMANA	DOSE MATUTINA	DOSE NOTURNA	DOSE DIÁRIA	PROCEDIMENTO
Semana 0 (triagem)	-	-	-	- Teste de Gravidez 1 - Perfil hepático 1 (TGO/ TGP/ Fosfatase Alcalina) - Perfil Renal 1 (Uréia/ Creatinina/ Na/ K) - Provas de função tireoidiana (T4 livre e TSH) - Hemograma completo 1
Semana 1	-	25 mg	25 mg	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 1 - Intervenção Psicoeducacional 1
Semana 2	-	50 mg	50 mg	- Avaliação médico-psiquiátrica 2
Semana 3	25 mg	50 mg	75 mg	- Monitoração telefônica 1
Semana 4	50 mg	50 mg	100 mg	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 3 - Intervenção Psicoeducacional 2
Semana 5	50 mg	100 mg	150 mg	- Monitoração telefônica 2
Semana 6	100 mg	100 mg	200 mg	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 4
Semana 7	100 mg	150 mg	250 mg	- Monitoração telefônica 3
Semana 8	100 mg	150 mg	250 mg	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 5 - Intervenção Psicoeducacional 3
Semana 9	150 mg	150 mg	300 mg	- Monitoração telefônica 4
Semana 10	150 mg	150 mg	300 mg	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 6
Semana 11	150 mg	150 mg	300 mg	- Monitoração telefônica 5
Semana 12	150 mg	150 mg	300 mg	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 7 - Intervenção Psicoeducacional 4 - Perfil hepático 3 (TGO/ TGP/ Fosfatase Alcalina) - Perfil Renal 3 (Uréia/ Creatinina/ Na/ K) - Hemograma completo 3

TABELA 2. ESTUDO DUPLO-CEGO CONTROLADO DE TOPIRAMATO PARA JOGADORES PATOLÓGICOS: FLUXOGRAMA GRUPO CONTROLE

SEMANA	DOSE MATUTINA	DOSE NOTURNA	DOSE DIÁRIA	PROCEDIMENTO
Semana 0 (triagem)	-	-	-	- Teste de Gravidez 1 - Perfil hepático 1 (TGO/ TGP/ Fosfatase Alcalina) - Perfil Renal 1 (Uréia/ Creatinina/ Na/ K) - Provas de função tireoidiana (T4 livre e TSH) - Hemograma completo 1
Semana 1	-	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 1 - Intervenção Psicoeducacional 1
Semana 2	-	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Avaliação médico-psiquiátrica 2
Semana 3	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Monitoração telefônica 1
Semana 4	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 3 - Intervenção Psicoeducacional 2
Semana 5	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Monitoração telefônica 2
Semana 6	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 4
Semana 7	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Monitoração telefônica 3
Semana 8	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 5 - Intervenção Psicoeducacional 3
Semana 9	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Monitoração telefônica 4
Semana 10	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 6
Semana 11	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Monitoração telefônica 5
Semana 12	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 1 cápsula	Placebo – 2 cápsulas	- Avaliação Médico-Psiquiátrica 7 - Intervenção Psicoeducacional 4 - Perfil hepático 3 (TGO/ TGP/ Fosfatase Alcalina) - Perfil Renal 3 (Uréia/ Creatinina/ Na/ K) - Hemograma completo 3

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes que em entrevista clínica padronizada preencheram os critérios diagnósticos especificados no Manual Estatístico de Transtornos Mentais quarta edição revisada (DSM-IV-TR - APA, 2000) e que tivessem realizado apostas pelo menos semanalmente até a última semana que antecedeu a avaliação. Os pacientes deveriam satisfazer os seguintes critérios antes da randomização:

1. Ter lido e assinado o formulário de consentimento livre e esclarecido (anexo 1) depois que a natureza do estudo tivesse sido completamente explicada e antes da realização de quaisquer procedimentos relacionados ao estudo;
2. Ter idade entre 21 e 65 anos
3. As pacientes do sexo feminino deveriam estar:
 - Na pós-menopausa por pelo menos um ano, ou;
 - Serem cirurgicamente incapazes de engravidar (submetidas à histerectomia ou ooforectomia bilateral ou ligação tubária ou de qualquer outra forma serem incapazes de engravidar) ou;
 - Estar praticando abstinência ou;
 - Estar praticando um método aceitável de controle da natalidade (definido como: contraceptivos hormonais, espermicida mais barreira, um parceiro vasectomizado e/ ou dispositivo intra-uterino).

Se uma paciente com potencial para engravidar estivesse praticando um método aceitável de controle da natalidade (como mencionado acima), ela deveria ter um teste de gravidez negativo colhido no máximo uma semana antes do início da administração dos comprimidos.

4.3 Critérios de exclusão

Foi proibida a participação no estudo dos pacientes potenciais que reunissem qualquer um dos critérios abaixo:

1. Contra-indicação conhecida ao topiramato ou hipersensibilidade conhecida ao topiramato;
2. Exposição a qualquer outro fármaco ou dispositivo experimental nos 30 dias anteriores à inclusão;
3. Gravidez, amamentação ou pacientes que pretendiam ficar grávida durante o estudo;
4. Evidência de insuficiência renal, definida como níveis séricos de creatinina $> 133 \mu\text{mol/L}$ nos homens, $> 124 \mu\text{mol/L}$ nas mulheres, que correspondem a $> 1,51 \text{ mg/dL}$ e $> 1,41 \text{ mg/dL}$, respectivamente na Semana 1 da inclusão;
5. Evidência de sofrimento hepático clinicamente significativo (definida como AST ou ALT > 2 vezes o limite superior de normalidade) na Semana 1 da inclusão;
6. Doença cardiovascular significativo, incluindo história de infarto do miocárdio nos últimos 5 anos, acidente vascular cerebral, doença valvular cardíaca clinicamente significativo, angina instável, ECG clinicamente anormal, arritmia ou insuficiência cardíaca congestiva, determinando incapacitação cardiovascular classe funcional III ou IV (NYHA, 1964);
7. Hipertensão não-controlada (definida como uma pressão arterial diastólica $\geq 100 \text{ mm/Hg}$ e/ ou uma pressão arterial sistólica $\geq 180 \text{ mm/Hg}$ com ou sem medicação). Os pacientes hipertensos recebendo medicação deveriam estar recebendo a mesma dose do mesmo medicamento anti-hipertensivo por pelo menos dois meses;
8. Evidência de distúrbios da tireóide não controlados, incluindo hiper ou hipotireoidismo ou nível de TSH anormal. Pacientes em reposição de hormônio da tireóide deveriam estar com uma dose estável há pelo menos três meses antes da inclusão e com um nível normal de TSH na inclusão;
9. Uma história pessoal ou história familiar (parente em primeiro grau) de nefrolitíase;
10. História de crises epiléticas ou transtornos significativos relacionados ao SNC;

11. História de transtornos psiquiátricos significativos ou comorbidade atual com transtorno afetivo bipolar; transtorno depressivo maior, adicionalmente verificado através do Inventário de Depressão de Beck (BDI - pontuação > 28; Beck *et al.*, 1988), transtorno psicótico, ou outra condição que implique em transtorno cognitivo grave;
12. História de abuso ou dependência de álcool, ou outra substância psicoativa, exceto nicotina nos dois anos anteriores;
13. Se a qualquer instante o clínico responsável pelo paciente identificasse ideação suicida com risco de auto-agressão, ou morte;
14. Distúrbio hematológico ou imunológico clinicamente significativo;
15. Pacientes que estivessem recebendo psicofármacos, exceto o uso episódico de benzodiazepínicos;
16. Analfabetismo, ou outra condição que impedisse a leitura e compreensão dos instrumentos de pesquisa;
17. Não ter uma linha telefônica disponível para monitoração a distância;
18. Morar sozinho, ou não poder apresentar um familiar capaz de providenciar informação colateral sobre comportamento de jogo;
19. Estar em acompanhamento em outro programa terapêutico incluindo jogadores anônimos.

4.4 Instrumentos

Os instrumentos utilizados foram:

- Escalas para verificação de comorbidades psiquiátricas e exclusão:

- Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): é uma entrevista diagnóstica estruturada, de aplicação rápida – aproximadamente 15 minutos – para verificação e padronização dos principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo 1 do DSM-IV (APA, 1994). O MINI se encontra traduzido e validado para o português (Amorim, 2000).
- *Beck Depression Inventory* (BDI – Beck, 1988): é uma escala que monitora sintomas depressivos. Pacientes com escore superior a 28, indicando depressão grave, foram excluídos do estudo.

- Escala para verificação de efeitos colaterais:

- *The Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale* (UKU – Lingjaerde *et al.*, 1987): é um instrumento abrangente, desenvolvido para ser aplicado por clínicos, a fim de avaliar efeitos colaterais em pacientes em tratamento psicofarmacológico.

- Escala para verificação de avidez por jogo:

- Escala de auto-avaliação de sintomas de jogo (G-SAS – Kim *et al.*, 2001): é uma escala de doze itens desenvolvida para avaliar intensidade de sintomas de avidez por jogo. As questões abrangem vontade de jogar, pensamentos sobre jogo, atividade de jogo, estresse emocional e problemas causados por jogo.
- Escala Yale Brown de obsessão e compulsão adaptada para jogo patológico (PG-YBOCS): é uma escala administrada pelo clínico, com dez itens que avalia a severidade e a mudança na severidade de sintomas obsessivos e compulsivos relacionados ao jogo patológico (Pallanti *et al.*, 2005). A PG-YBOCS avalia dois domínios: pensamentos/avidez relacionados ao jogo e comportamentos compulsivos relacionados ao jogo patológico.

- Escalas para verificação de sintomas de jogo:

- *Timeline Follow-Back Method* (TFB): é uma técnica de entrevista retroativa desenvolvida para avaliar consumo de álcool (Sobell & Sobell, 1992). Ela vem sendo utilizada de forma semelhante para abordar atividade de jogo na área de estudos sobre jogo patológico (Petry, 2003; Petry, 2005). Com esta técnica, o entrevistador determina os dias de jogo e a quantidade de dinheiro apostado, diariamente, em determinado período de tempo. Inicialmente, o entrevistador identifica datas relevantes para o paciente neste período e as utiliza como marcadores que facilitam a recordação das informações. O entrevistador auxilia e estimula o paciente a se recordar, retrospectivamente, de informações sobre os episódios de jogo e as anota em folha de calendário, obtendo um diário da atividade de jogo no período desejado. Neste estudo, a TFB cobriu os últimos 30 dias, prévios à semana 1 e semana 12 do protocolo deste estudo, avaliando os dias de jogo, quantidade de dinheiro apostado, a quantidade de dinheiro na entrada e na saída do episódio de jogo e o tempo, em horas, do episódio.
- Escala de impulsividade de Barratt décima primeira versão (BIS-11): é uma escala de 30 itens de auto-preenchimento que fornece escores em três domínios: atenção, relacionada à pensamentos rápidos e conclusões precipitadas; domínio motor, relacionado à inquietação e reações comportamentais rápidas; domínio de planejamento, que representa falha em determinar as consequências de longo prazo do comportamento (Patton et al., 1995).
- Gamblers' Beliefs Questionnaire (GBQ): é um questionário de vinte e uma questões de auto-preenchimento que avalia distorções cognitivas (ideias supersticiosas e comportamentos supersticiosos em jogadores patológicos (Steenbergh et al., 2002)
- Escala de adequação social (EAS): é a escala de ajuste social que mostra os maiores índices de confiabilidade e validade (McDowell & Newell, 1996). É uma escala de auto-preenchimento com 54 itens que avalia sete áreas específicas: (1) trabalho (externo, doméstico e como estudante); (2) vida social e lazer; (3) relação com a família (incluindo pais, irmãos, cunhados e outros membros da família), (4) relação marital; (5) relação com os filhos; (6) vida doméstica; (7) situação financeira. Fornece, além de um escore total, escores

individuais para cada área, permitindo uma avaliação específica. Os itens consideram aspectos do desempenho, a qualidade das relações interpessoais e os sentimentos e satisfações pessoais, em relação às duas últimas semanas.

- Escalas para impressão clínica global:

- Escala para impressão clínica global (CGI): é a escala que avalia a gravidade da doença, os efeitos terapêuticos, os efeitos colaterais e a melhora clínica global. (Guy, 1976).

Todas as escalas, com exceção da MINI, foram aplicadas na primeira e na última semana do estudo.

4.5 Procedimentos

4.5.1 Triagem e avaliação inicial

A triagem dos pacientes desta pesquisa em São Paulo, contou com o apoio do psicólogo Fabiano Blasquez, e no Rio de Janeiro, contou com o apoio da psicóloga Elizabeth Carneiro.

A avaliação inicial dos pacientes em São Paulo, contou com uma entrevista realizada pelo médico psiquiatra Dr. Antonio Marcelo Cabrita de Brito e no Rio de Janeiro pelo médico psiquiatra Dr. Gabriel Bronstein Landsberg, para confirmação diagnóstica e avaliação de elegibilidade para o estudo.

Os médicos psiquiatras que realizaram esta pesquisa tanto em São Paulo como no Rio de Janeiro, receberam um treinamento realizado pelo Prof. Dr. Hermano Tavares.

As equipes envolvidas no atendimento e seguimento dos pacientes em São Paulo e Rio de Janeiro foram supervisionadas respectivamente pelo Prof. Dr. Hermano Tavares e pela Dra. Analice Gigliotti, coordenadora do setor de dependência química do serviço de psiquiatria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

4.5.2 Avaliações médicas

As avaliações médicas, foram realizadas a cada duas semanas pelo médico Psiquiatra Dr. Antonio Marcelo Cabrita de Brito e pelos médicos Dr. Gabriel Bronstein Landsberg e Dra. Analice Gigliotti, São Paulo e Rio de Janeiro respectivamente. Eles avaliaram o estado físico e mental dos pacientes e fizeram orientações quanto à prescrição medicamentosa.

Caso o paciente se queixasse de efeitos colaterais proeminentes, efeitos adversos que colocavam sua saúde em risco, a medicação era descontinuada. O não comparecimento a mais de duas das avaliações médicas agendadas implicou em desligamento do protocolo, podendo ele seguir tratamento ambulatorial à parte no PRO-AMJO-IPq-HC-FMUSP.

Foram solicitados testes de gravidez (somente para pacientes do sexo feminino na triagem), exames laboratoriais (para todos os sujeitos da amostra, na triagem e na conclusão do estudo) para verificação do estado geral, estado hepático, estado renal. Ao longo do tratamento, os pacientes foram informados que a abstinência de jogar era o objetivo principal, embora não fosse condição imperativa para permanecer em tratamento.

4.5.3 Intervenções psicoeducacionais e avaliações neuropsicológicas

Foram programadas 4 sessões psicoeducacionais nas semanas 1, 4, 8 e 12 do programa terapêutico.

Estas sessões contaram com apoio de material áudio-visual e manual de exercícios comportamentais desenvolvido e adaptado para o português pelo Dr. Hermano Tavares em cooperação com o Dr. David C. Hodgins da Universidade de Calgary, Canadá (Hodgins, 2005), material este que foi entregue aos pacientes participantes do protocolo de pesquisa.

As sessões psicoeducacionais foram aplicadas nos pacientes em São Paulo e Rio de Janeiro e para garantir a uniformidade deste trabalho, os terapeutas de São Paulo e Rio de Janeiro receberam um treinamento realizado pelo Prof. Dr. Hermano Tavares e a Psicóloga Danielle Rossini.

Em São Paulo, a psicóloga Moema Galindo e no Rio de Janeiro, as psicólogas Elizabeth Carneiro, Daniela Faertes, Viviane Fukugawa e Helena Cardoso contribuíram na aplicação das sessões psicoeducacionais. Todas foram treinadas pelo orientador do presente estudo, Prof. Dr. Hermano Tavares. A todas foi entregue material impresso com explicações detalhadas do conteúdo e condução das sessões.

O programa psicoeducacional do PRO-AMJO segue um modelo cognitivo-comportamental, especificamente desenvolvido para jogadores patológicos e adaptado de um modelo canadense de manual para jogadores patológicos (Hodgins, 2005). O objetivo é auxiliar o paciente a entender melhor o diagnóstico de JP e promover o desenvolvimento de habilidades de cessar ou reduzir a frequência de jogo. Os temas e conteúdos das reuniões abrangeram os seguintes conteúdos:

Aula 1 - Auto-avaliação:

- Preenchimento de escala para rastreio de jogo patológico (*South Oaks Gambling Screen* - Lesieur e Blume, 1987), pontuação calculada pelos próprios pacientes;
- Identificação das consequências negativas de jogar;
- Identificação das situações, sentimentos e pensamentos envolvidos nos episódios de jogo;
- Identificação das razões que levam ao jogo;
- Proposta de preenchimento de diário com os gastos devidos a jogo para cálculo do custo mensal.

Aula 2 - Tomando sua decisão:

- Formulação dos custos e benefícios de jogar e de não jogar;
- Avaliação das opções de parar totalmente, parar atividades específicas de jogo ou diminuir a atividade de jogo;
- Estabelecimento do objetivo de tratamento.

Aula 3 - Alcançando seu objetivo:

- Explicação do modelo cognitivo-comportamental e o papel dos pensamentos irracionais;
- Identificação dos pensamentos irracionais e de pensamentos racionais para substituí-los,
- Explicações sobre o conceito de aleatoriedade;
- Formulação de estratégias para lidar com a vontade de jogar;
- Identificação de atividades de lazer alternativas e socialização;
- Identificação de estratégias para limitar o acesso ao dinheiro;
- Reconhecimento de pessoas para auxiliar nas mudanças de vida.

Aula 4 - Mantendo seu objetivo:

- Planejamento estratégico para fatores identificados anteriormente como gatilho para jogo e reconhecimento do nível de confiança em cada estratégia;
- Discussão sobre recaídas;
- Reconhecimento de prejuízos causados a outros e formas de reparações;
- Reconhecimento de problemas de outras naturezas que podem interferir na recuperação.

4.5.4 Prescrição

O topiramato é uma medicação segura e geralmente bem tolerada, que é excretada integralmente pelos rins, sem passar por processos de metabolização hepática ou renal. Apresenta baixo risco de interação medicamentosa, sendo o aumento da produção de cálculos renais em pacientes com história de nefrolitíase de repetição sua principal complicação. Outros possíveis efeitos adversos reversíveis e de menor gravidade podem ser alterações de memória, sonolência e parestesia nos membros superiores (Arnone, 2005).

Para este estudo foram utilizadas doses flexíveis, iniciando-se a prescrição em 25 mg/ dia com sucessivos aumentos semanais de 25 mg até 100 mg/ dia, dosagem a partir da qual os aumentos passaram a ser de 50 mg até o máximo de 300 mg/ dia, ou o máximo tolerado pelo paciente. O esquema de dosagem do topiramato foi baseado no trabalho de Johnson e colaboradores (2003), em estudo similar para o tratamento de dependentes de álcool: os indivíduos selecionados para o grupo controle receberam comprimidos placebos em quantidades correspondentes; a adesão à prescrição foi controlada por meio da contagem de comprimidos consumidos pelos pacientes e ambas

as cápsulas contendo topiramato e placebo inativo foram formuladas no mesmo laboratório para assegurar o caráter cego da investigação.

4.5.5 Monitoração à distância por telefone

Nas semanas em que não tiveram avaliações médicas, os pacientes foram avaliados através de entrevista telefônica para monitoração de efeitos adversos da medicação, em São Paulo realizada pelo médico psiquiatra Dr. Antonio Marcelo Cabrita de Brito e no Rio de Janeiro pelo médico psiquiatra Dr. Gabriel Bronstein Landsberg. Caso o avaliador identificasse reação adversa preocupante o paciente seria orientado a antecipar a avaliação médica presencial.

4.6 Análise estatística

Inicialmente a adesão ao tratamento e a homogeneidade das amostras quanto ao perfil sócio-demográfico foi averiguada. O teste t de *student* foi utilizado para comparação das variáveis contínuas e o teste do Qui-quadrado de Pearson, ou teste de Fisher quando necessário, foram utilizados para variáveis categóricas. Os grupos, experimental e controle, também foram comparados quanto à frequência de relatos de efeitos colaterais, usando-se o teste de *Fisher*. Variações nos parâmetros clínicos e laboratoriais foram analisadas por meio de comparações entre antes e depois da intervenção usando-se teste t para amostras pareadas; e comparações entre os grupos Experimental e Controle foram realizadas usando-se teste t para amostras independentes (Rosner, 2000).

A análise estatística das variáveis de desfecho seguiu o princípio de intenção de tratamento (Heritier *et al.*, 2003), sendo o escore da escala de auto-avaliação de sintomas de jogo (G-SAS) que avaliou sintomas de avidez considerada a variável de efeito primária. As variáveis das demais escalas de desfecho foram consideradas variáveis de efeito secundárias: escala *Timeline Follow-Back Method* (TFB), que avaliou a quantidade de dias, horas e dinheiro despendidos com jogo; escala Yale Brown modificada para jogo patológico (PG-YBOCS), que avaliou compulsões e

obsessões relacionados com jogo; escala de impulsividade de Barratt (BIS-11), que avaliou a impulsividade; escala de crenças de jogo (GBQ), que avaliou distorções cognitivas e a escala de adequação social (EAS), que avaliou a adequação social/qualidade de vida. Modelos de análise de variância para múltiplas comparações (ANOVA) foram construídos para cada variável de desfecho, divididos em dois níveis: início e término do estudo, tendo grupo (experimental vs. controle) como fator. Para a variável “saldo financeiro da atividade de jogo” que não apresentava distribuição normal foi utilizado o método *Generalized Estimating Equation* (Zeger *et al.*, 1988).

A análise estatística dos dados desta pesquisa foi realizada com o apoio do software SPSS versão 16.0 para sistema operacional Windows (2008).

5 RESULTADOS

5.1 Descrição das características gerais da amostra

Dos 180 pacientes que passaram pela triagem, 38 apresentaram critérios para prosseguir o protocolo. A figura 1 apresenta um fluxograma do processo de seleção dos voluntários, randomização e abandono do protocolo de tratamento.

Figura 1. Fluxograma de randomização

Não houve diferença significativa no índice de adesão ao tratamento entre os grupos Experimental e Controle ($p = 0,259$; Teste de Fisher).

5.1.1 Perfil sócio-demográfico e análise de homogeneidade

A tabela 3 apresenta um resumo do perfil sócio-demográfico da amostra. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos Experimental e Controle. Mais de 80% da amostra apresentou nível médio ou superior de escolaridade.

Tabela 3. Variáveis sócio-demográficas

Características	Topiramato (n=15)	Placebo (n=15)	Total (n=30)	Teste	p
Gênero					
Masculino	8 (53,3%)	8 (53,3%)	16 (53,3%)	$\chi^2 = 0,000^a$	1,000
Feminino	7 (46,7%)	7 (46,7%)	14 (46,7%)		
Idade					
Média [DP]	50,6 [9,99]	45,8 [11,75]	48,2 [10,997]	$t = 1,205^b$	0,266
Etnia					
Branco	13 (86,7%)	11 (73,3%)	24 (80,0%)	$\chi^2 = 0,833^a$	0,651
Pardos e Negros	2 (13,3%)	4 (26,7%)	6 (20,0%)		
Local de Nascimento					
Região Sudeste do Brasil	8 (53,3%)	12 (80,0%)	20 (66,7%)	$\chi^2 = 2,400^a$	0,245
Outras Regiões do Brasil (Obs.: 1 paciente procedente de Portugal)	7 (47,7%)	3 (20,0%)	10 (33,3%)		
Estado Civil					
Com companheiro 1	7 (46,7%)	11 (73,3%)	18 (60,0%)	$\chi^2 = 2,222^a$	0,264
Sem companheiro 2	8 (53,3%)	4 (26,7%)	12 (40,0%)		
Grau de Instrução					
Ensino Fundamental Incompleto	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (3,3%)	$\chi^2 = 3,091^a$	0,717
Ensino Fundamental Completo	2 (13,3%)	2 (13,3%)	4 (13,3%)		
Ensino Médio Completo	5 (33,4%)	6 (40,0%)	11 (36,7%)		
Superior Incompleto	2 (13,3%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)		
Superior Completo	6 (40,0%)	6 (40,0%)	12 (40,0%)		
Anos de Educação Formal					
Média [DP]	14,53 [4,29]	12,53 [4,67]	13,53 [4,524]	$t = 1,221^b$	0,748
Situação Profissional					
Trabalho Regular	10 (66,7%)	11 (73,3%)	21 (70,0%)	$\chi^2 = 0,159^a$	1,000
Trabalho irregular ou sem trabalho	5 (33,3%)	4 (26,7%)	9 (30,0%)		
Renda Média (em R\$)					
Média [DP]	4013,33 [3.497,93]	3574,93 [3.098,29]	3794,13 [3.254,34]	$t = 0,363^b$	0,669

^a teste qui-quadrado

^b teste t de student

Tabela 4. Variáveis sócio-demográficas (continuação)

Características	Topiramato (n=15)	Placebo (n=15)	Total (n=30)	Teste	p
Religião					
Católico	10 (66,7%)	10 (66,7%)	20 (66,7%)	$\chi^2 = 0,533^a$	0,912
Evangélico	1 (6,7%)	1 (6,7%)	2 (6,7%)		
Espírita	2 (13,3%)	3 (20,0%)	5 (16,7%)		
Outros	2 (13,3%)	1 (6,7%)	3 (10,0%)		
Tipo de Jogo					
Cartas	3 (20,0%)	1 (6,7%)	4 (13,3%)	$\chi^2 = 3,210^a$	0,523
Video-Jogo	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15 (50,0%)		
Loteria e Bicho	1 (6,7%)	1 (6,7%)	2 (6,7%)		
Bingo de cartela	4 (26,7%)	3 (20,0%)	7 (23,3%)		
Outros	0 (0%)	2 (13,3%)	2 (6,7%)		
Local de Tratamento					
HC - SP	11 (73,3%)	10 (66,7%)	21 (70,0%)	$\chi^2 = 0,159^a$	1,000
Santa Casa - RJ	4 (26,7%)	5 (33,3%)	9 (30,0%)		

^a teste qui-quadrado^b teste *t* de student

5.1.2 Controle de efeitos colaterais e parâmetros clínico-laboratoriais

A dose média de topiramato administrada aos voluntários do grupo topiramato (experimental) foi de 180,7 mg (DP = 95,5). A tabela 5 apresenta um resumo das principais queixas dos pacientes que concluíram o estudo. Mesmo o grupo placebo apresentou frequência considerável de queixas, sendo a mais comum sonolência/sedação (efeito nocebo – Rief *et al.*, 2011).

Tabela 5. Escala UKU de efeitos colaterais para os grupos experimental (topiramato) e controle (placebo)

Escala UKU^a / Efeitos colaterais – (n=30)	Topiramato^b (n=15)	Placebo^b (n=15)	Teste de Fisher (p)
Alteração da acomodação visual	2 (13,3%)	2 (13,3%)	0,402
Astenia/Lassidão/Aumento do cansaço	8 (53,3%)	4 (26,7%)	0,102
Aumento da duração do sono	7 (46,7%)	6 (40%)	0,269
Cefaléia	6 (40%)	5 (33,3%)	0,275
Constipação	3 (20%)	-	0,112
Diarréia	-	3 (20%)	0,112
Dificuldade de concentração	9 (60%)	2 (13,3%)	0,010
Dificuldades de memória	8 (53,3%)	5 (33,3%)	0,161
Diminuição da duração do sono	2 (13,3%)	4 (26,7%)	0,241
Diminuição da salivação/Sensação de boca seca	9 (60%)	5 (33,3%)	0,103
Diminuição do desejo sexual	3 (20%)	2 (13,3%)	0,335
Disfunção ejaculatória	2 (13,3%)	-	0,241
Disfunção erétil	3 (20%)	-	0,112
Disfunção orgástica	2 (13,3%)	-	0,241
Eritema	2 (13,3%)	-	0,241
Fotosensibilidade	2 (13,3%)	-	0,241
Palpitações/Taquicardia	3 (20%)	-	0,112
Parestesias	9 (60%)	4 (26,7%)	0,057
Poliúria/Polidipsia	3 (20%)	2 (13,3%)	0,335
Prurido	2 (13,3%)	-	0,241
Sonolência/Sedação	11 (73,3%)	6 (40%)	0,057
Tensão/Inquietação	4 (26,7%)	-	0,049
Tontura ortostática	4 (26,7%)	-	0,049

^a *Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale*

^b Total de efeito colaterais relatados uma ou mais vez por cada paciente ao longo do tratamento.

Oito grupos de efeitos colaterais foram relatados por mais de um terço dos pacientes no grupo Experimental, são eles em ordem decrescente: 1º sonolência/sedação, 2º parestesias e boca seca, 3º dificuldade de concentração, 4º dificuldades de memória e astenia, 5º aumento da duração do sono e cefaléia. Entretanto, apenas três grupo de sintomas foram estatisticamente mais frequentes para o grupo Experimental quando comparado ao grupo Controle: dificuldade de concentração, tensão/inquietação e tontura ortostática. A quase totalidade das queixas eram de leve a moderada intensidade, sendo que conforme anteriormente exposto no Fluxograma (figura1), apenas um paciente (6,7%) foi excluído por não tolerar os efeitos colaterais.

A tabela 6 mostra a variação dos exames laboratoriais entre início e término do tratamento para os 30 pacientes que concluíram a pesquisa. Todos os testes t pareados para comparação dos escores antes e depois da intervenção não demonstraram variação significativa dos parâmetros clínico, tanto para o grupo Experimental quanto para grupo Controle. A exceção foi a dosagem da enzima Gama-GT que no grupo Experimental apresentou uma redução significativa ao fim do estudo, por uma provável redução no consumo de bebidas alcoólicas neste grupo. Na comparação entre grupos (teste t para amostras independentes), não foram observadas diferenças significativas antes ou depois da intervenção. Entretanto, as médias da glicemia e da Gama-GT do grupo Controle mostraram-se acima do parâmetro clínico recomendado por causa de um portador de Diabetes tipo II que fazia uso irregular de medicações hipoglicemiantes. Este caso foi reavaliado por médico clínico que ajustou a medicação, re-orientou o paciente quanto à dieta e autorizou, permitindo a permanência do paciente no protocolo.

Tabela 6. Média e desvio padrão dos exames laboratoriais nas semanas 1 e 12

Exames Laboratoriais [valor de referência]	Topiramato (n=15)		Placebo (n=15)	
	Semana 1 Média [DP]	Semana 12 Média [DP]	Semana 1 Média [DP]	Semana 12 Média [DP]
Aspartato Aminotransferase (AST) [inferior a 37U/L]	22,7 [1,7]	19,3 [4,6]	23,9 [8,7]	22,0 [8,5]
Alanina Aminotransferase (ALT) [inferior a 41 U/L]	25,0 [13,7]	17,7 [6,3]	31,5 [22,1]	23,5 [19,1]
Creatina [0,7 a 1,2 mg/dL]	0,8 [0,2]	0,9 [0,2]	0,9 [0,2]	0,8 [0,1]
Uréia [10 a 50 mg/dL]	30,6 [5,2]	33,0 [3,5]	33,7 [7,1]	32,0 [8,5]
Colesterol Total [desejável: inferior a 200mg/dL; limítrofe: 200 a 239 mg/dL e elevado acima de 240mg/dL]	201,9 [42,4]	203,3 [14,0]	210,9 [35,6]	178,5 [31,8]
HDL [desejável: superior a 55 mg/dL, risco moderado: 35 a 55 mg/dL e risco elevado: inferior a 35mg/dL]	54,6 [23,9]	52,3 [9,1]	53,0 [14,7]	46,5 [16,3]
LDL [desejável: inferior a 130mg/dL, risco moderado: 130 a 159mg/dL e risco elevado: superior a 159mg/dL]	123,6 [34,2]	132,3 [19,5]	128,8 [20,3]	107,5 [21,9]
VLDL [sem risco: inferior a 40mg/dL]	23,5 [11,5]	18,7 [2,1]	25,8 [11,8]	24,5 [6,4]
Triglicerídeos [desejável: inferior a 150mg/dL; limítrofe: 150 a 200 mg/dL; elevado: 200 a 499 mg/dL e alto risco: superior a 500mg/dL]	117,5 [58,1]	93,7 [11,6]	158,1 [107,3]	121,5 [31,8]
Fosfatase Alcalina [40 a 129 U/L]	82,8 [41,9]	90,0 [7,2]	73,2 [14,3]	80,5 [10,6]
Gama Glutamil Transferase (Gama GT) [8 a 61 U/L]	33,5 [20,9]	18,3 [8,0]	67,7 [66,3]	64,3 [63,5]
Sódio (Na) [135 a 145 mEq/L]	138,2 [3,6]	144,0 [1,4]	143,1 [2,7]	142,5 [4,9]
Potássio (K) [3,5 a 5,0 mEq/L]	3,9 [0,2]	4,2 [0,1]	4,6 [0,5]	4,4 [0,4]
Hormônio Tiro- estimulante (TSH) [acima de 20 anos: 0,40 a 4,50 uU/mL]	2,1 [0,9]	1,8 [0,7]	1,9 [0,6]	0,8 [1,1]

Exames Laboratoriais [valor de referência]	Topiramato (n=15)		Placebo (n=15)	
	Semana 1 Média [DP]	Semana 12 Média [DP]	Semana 1 Média [DP]	Semana 12 Média [DP]
Tiroxina livre (T4 L) [0,70 a 1,50 ng/dL]	1,0 [0,1]	0,9 [0,1]	1,1 [0,1]	1,1 [0,4]
Glicose [70 a 100mg/dl]	97,7 [17,0]	83,3 [11,2]	112,5 [52,1]	95,0 [11,3]
Triiodotironina (T3) [20 a 50 anos: 70 a 200ng/dL e acima de 50 anos: 40 a 180ng/dL]	126,8 [7,1]	115,8 [18,7]	145,7 [20,6]	166,0 [7,1]
Tiroxina (T4) [acima dos 12 anos:4,5 a 12,ouU/dL]	7,8 [0,8]	7,1 [1,5]	9,0 [1,6]	8,8 [2,7]
Beta gonadotrofina coriônica humana (BHCG) [não gestantes < 3 IU/L]	2,0 [1,0]	-	2,0 [1,0]	-
Eritrócitos [4,4 a 5,9 milhões/mm ³]	4,9 [0,6]	4,5 [0,5]	4,9 [0,4]	4,6 [0,6]
Hemoglobina [13-18g/dL]	14,8 [1,7]	13,6 [1,4]	15,1 [0,9]	14,5 [0,7]
Hematócrito [40-52%]	44,3 [4,4]	40,5 [3,1]	44,2 [3,0]	41,8 [3,9]
VCM - Volume corpuscular médio [80-100fL]	90,7 [3,9]	90,7 [4,6]	89,7 [4,5]	91,6 [3,7]
HCM – Hemoglobina corpuscular média [27-32 pg]	30,2 [1,3]	30,5 [0,5]	30,6 [2,1]	31,8 [2,7]
CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média [32-37g/dL]	33,3 [0,8]	33,7 [1,2]	34,2 [1,3]	34,7 [1,6]
RDW-CV – <i>Red cell distribution width</i> (coeficiente de variação da média da distribuição da largura das hemácias) [9,5-16%]	13,8 [1,2]	13,8 [1,5]	13,2 [0,7]	12,7 [0,3]
Leucócitos [4,0-11,0 mil/mm ³]	7,4 [2,0]	7,3 [1,7]	6,7 [1,2]	8,3 [3,0]
Neutrófilos [1,6-7,0 mil/mm ³]	4,2 [1,4]	4,5 [1,2]	3,7 [1,0]	5,2 [2,2]
Eosinófilos [0,05-0,5 mil/mm ³]	0,2 [0,1]	0,1 [0,1]	0,3 [0,2]	0,1 [0,1]

Exames Laboratoriais [valor de referência]	Topiramato (n=15)		Placebo (n=15)	
	Semana 1 Média [DP]	Semana 12 Média [DP]	Semana 1 Média [DP]	Semana 12 Média [DP]
Basófilos [0,0-0,2 mil/mm ³]	0,1 [0,1]	0,0 [0,0]	0,1 [0,1]	0,1 [0,1]
Linfócitos [0,9-3,4 mil/mm ³]	2,3 [0,7]	2,0 [0,7]	2,1 [0,5]	1,9 [0,3]
Monócitos [0,2-0,9 mil/mm ³]	0,5 [0,1]	0,6 [0,6]	0,6 [0,1]	0,9 [0,3]
Plaquetas [140-450 mil/mm ³]	240,1 [38,9]	225,0 [24,0]	210,4 [46,4]	226,5 [89,8]
VPM - Volume plaquetário médio [6,5-12,5fL]	10,4 [1,6]	11,2 [1,1]	10,4 [0,3]	10,7 [0,3]

5.2 Análise de desfechos

A tabela 7 resume os principais achados da análise de desfechos primários e secundários.

Tabela 7. Comparação do desfecho para os grupos experimental (topiramato) e controle (placebo), ANOVA para medidas repetidas^a

Variável	Topiramato (n=15)		Placebo (n=15)		λ de Wilks	F	p ^b
	Pré-tratamento	Pós-tratamento	Pré-tratamento	Pós-tratamento			
G-SAS - Escala de auto-avaliação de sintomas de jogo.	25,8	7,9 ^{a,b}	19,9	13 ^a	0,813	6,434	0,017
PG-YBOCS - Escala Yale Brown de obsessão e compulsão adaptada para jogo patológico.	22,0	5,6 ^{a,b}	16,3	7,5 ^b	0,786	7,629	0,010
Timeline Follow-Back - Técnica de entrevista retroativa desenvolvida para avaliar média de horas jogadas pelo paciente.	45,9	3,5 ^{a,b}	26,6	9,5 ^a	0,749	8,704	0,007
GBQ - Escala que avalia as distorções cognitivas.	84,2	121,7 ^{a,b}	94,1	104,7 ^a	0,726	10,569	0,003
EAS - Escala de adequação social.	2,7	0,9 ^{a,b}	2,0	1,5 ^a	0,858	4,637	0,040
BIS-11 - Escala para avaliação de impulsividade.	77,3	59,7 ^a	67,9	60,9 ^a	0,959	1,191	0,285
BDI - Escala para avaliação de sintomas depressivos.	15,0	10,1 ^a	14,7	11,1 ^a	0,995	0,146	0,706

^a Todas as variáveis de desfecho apresentaram variação significativa entre início e término do tratamento para ambos os grupos ($p < 0,05$)

^b Valores relativos à interação grupo (topiramato/placebo) x tempo (início/término)
Houve homogeneidade entre as amostras do início ao término do estudo.

Observou-se nos resultados especificados nas escalas G-SAS, PG-YBOCS, GBQ que houve redução nos sintomas de abstinência, nos sintomas do espectro obsessivo-compulsivo, nas idéias e comportamentos supersticiosos relacionados ao jogo do início ao término do tratamento, com uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo experimental e o controle. Houve resultados estatisticamente significativos nesta pesquisa após a análise das 12 semanas de estudo terem sido finalizadas.

A escala BIS-11 avalia a impulsividade em 3 domínios: atenção, motricidade e planejamento. Em relação a cada domínio de impulsividade avaliado separadamente e também em relação ao escore total da BIS-11 houve redução do escore referente ao pré e ao pós-tratamento em ambos os grupos ($p < 0,05$), porém, não houve diferença estatisticamente relevante entre os grupos. Sendo que o mesmo resultado foi encontrado para a escala BDI que avalia sintomas depressivos.

Observando a entrevista *Timeline Follow-Back* entre o início e o término do estudo, na 1ª semana, os pacientes do grupo Experimental relataram disponibilizar em média R\$ 4.349,53 (DP = 5865,56) para jogar e os pacientes do grupo Controle disponibilizaram em média R\$ 4.615,47 (DP = 5678,65). Após a intervenção do estudo, na 12ª semana, os pacientes do grupo Experimental tiveram uma média de R\$ 226,92 (DP = 320,21) disponibilizados para jogar e os pacientes do grupo Controle tiveram uma média de R\$ 1160,07 (DP = 1253,65). Esta diferença foi estatisticamente significativa conforme verificado pelo teste *Generalized Estimating Equation* (coeficiente Wald 3,94 e $p = 0,047$).

A seguir, as figuras 2, 3, 4 e 5 exibem representações gráficas lineares dos resultados da análise de desfecho apresentados na tabela 7.

Figura 2. Avidéz antes e depois da intervenção

G-SAS: Gambling Symptoms Assessment Scale

PG-YBOCS: Yale Brown Obsessive Compulsive Scale for Pathological Gambling (PG-YBOCS)

Figura 3. Horas gastas com jogo nos últimos 30 dias (TFB) horas

Timeline Follow Back

Figura 4. Distorções cognitivas e adequação social antes e depois da intervenção

GBQ: *Gamblers' Beliefs Questionnaire*; quanto maior a pontuação, menor o grau de distorção
 EAS: Escala de Adequação Social; quanto menor a pontuação melhor o ajuste social

Figura 5. Impulsividade e sintomas depressivos antes e depois da intervenção

BIS-11: Escala de Impulsividade de Barratt, versão 11
 BDI: Inventário de Depressão de Beck

Jacob Cohen (1992), propôs o tamanho do efeito (f^2 de Cohen) para uma interpretação do tamanho do efeito na análise da variância (ANOVA) para múltiplas correlações. Por convenção, um efeito de tamanho em torno de 0,02 é considerado pequeno; um tamanho de efeito de 0,15 é considerado médio e ao redor de 0,35 grande. Nesse estudo para a variável G-SAS encontramos um tamanho de efeito igual a 0,187 (médio), para a variável PG-YBOCS um tamanho de efeito de a 0,214 (médio), para a variável GBQ um efeito de 0,274 (médio), para a variável EAS um tamanho de efeito de 0,142 (médio), para a variável BIS-11 um tamanho de efeito de 0,041(pequeno) e para a BDI um tamanho de efeito 0,005 (pequeno).

6 DISCUSSÃO

Dos resultados expostos anteriormente, temos como observação mais relevante que o topiramato foi superior ao placebo em uma série de características clinicamente relevantes para o tratamento de JP. A ação do topiramato parece ser particularmente relevante, uma vez que a análise de desfecho mostra um efeito simultâneo sobre a avidez, como esperado (G-SAS e PG-YBOCS), mas também sobre a cognição associada ao jogo (GBQ), sobre o comportamento de jogo objetivamente avaliado (TFB) e indo além de parâmetros imediatos, mostrou também efeitos significativos sobre o ajustamento social (EAS). Infelizmente, não dispomos de dados normativos para a EAS em população brasileira que nos permita avaliar em profundidade o efeito do topiramato na qualidade de vida desses pacientes. Contudo, já se configura como um achado algo surpreendente que a redução da atividade de jogo propiciada pela medicação fosse significativamente associada a melhora na adequação social dos pacientes em um intervalo relativamente curto de 12 semanas.

A natureza longitudinal do estudo não permite uma assunção causal, isto é se houve uma mudança cognitiva primária induzida pelo topiramato que levou à redução do jogo, ou vice-versa. Particularmente a redução de distorções cognitivas e melhora de parâmetros associados à qualidade de vida associados ao tratamento medicamentoso em JP são achados inéditos na literatura sobre JP até o momento. Estudos complementares com prolongamento do período de observação são necessários para verificação da manutenção desses ganhos terapêuticos.

A ausência de efeito específico do topiramato sobre sintomas depressivos exclui a possibilidade de que os efeitos observados tenham sido intermediados por ação primária do medicamento no humor. Por outro lado, reforçam a hipótese de uma ação específica do topiramato nos mecanismos intrínsecos de reforço e motivação do jogo de azar.

Ao serem analisados os resultados da escala BIS-11, incluindo seu resultado total, que engloba os três domínios: atenção, motricidade e planejamento, notou-se que em ambos os grupos houve a redução da impulsividade no escore total após as 12 semanas. Interessantemente não observamos efeitos do medicamento sobre a impulsividade medida pela BIS-11, diferentemente do recente estudo realizado por Berlin e colaboradores (2011), que encontrou uma tendência estatisticamente

significativa da redução da impulsividade associada ao topiramato. Ambos os trabalhos, utilizaram um desenho de estudo de doses flexíveis, com dose máxima preconizada de 300 mg/dia. Contudo, a dose média utilizada no estudo americano foi de 222,50 mg/dia (DP=108,49) e a dose média encontrada no estudo brasileiro foi de 180,68 mg/dia (DP=95,46). Talvez, esta diferença de dosagem responda pela ausência de efeito do topiramato sobre a impulsividade em nosso estudo.

Contudo, estes e demais achados do estudo atual requerem várias considerações e algumas relativizações. A população estudada nesta pesquisa foi subtraída por um processo de triagem de uma amostra inicial de 180 pacientes. Desses, apenas 38 pacientes estavam aptos a continuar o protocolo da pesquisa, em virtude de critérios de exclusão rigorosos usados nesta pesquisa. Por outro lado, foi escolhido um ponto de corte para exclusão de pacientes deprimidos que permitia a inclusão de paciente com depressão de leve à moderada, desde que o paciente não apresentasse ideação suicida relevante. Isto porque síndromes depressivas são extremamente frequentes em população clínica de jogadores patológicos (Tavares *et al.*, 2003) e fazia-se necessário um equilíbrio entre consistência metodológica da amostra e representatividade clínica. Ainda assim, comorbidades psiquiátricas responderam por mais de 70% dos casos de não inclusão neste estudo, o que em certo grau compromete a generalização dos resultados atuais para o universo de jogadores patológicos que buscam tratamento em centros especializados. É importante observar que esta lista de causas de exclusão é compatível com descrições prévia de comorbidades associadas a JP (Petry *et al.*, 2005) e apresenta perfil compatível com outras amostras relatadas em estudos conduzidos por este e por outros grupos de pesquisa que trabalham com populações clínicas de jogadores patológicos. Em vista disso, será necessário a realização de estudos subsequentes com amostras ecológicas para que se possa avaliar se é possível a generalização desses resultados, ou seja, se topiramato é de fato eficaz no tratamento de JP no contexto de serviços universalizados para uma população não selecionada de jogadores patológicos.

O mesmo problema foi relatado pelo único estudo duplo-cego controlado com topiramato em jogadores patológicos anterior ao presente relato. Assim como no trabalho de Berlin e colaboradores (2011), ambas as amostras foram rigorosamente

avaliadas e a alocação aleatória garantiu homogeneidade entre os grupos experimental e placebo.

A adesão ao estudo foi surpreendentemente boa, talvez devido à monitoração e suporte clínicos próximos e frequentes dos pacientes. A monitoração por contagem de cápsulas consumidas, aliada ao nível educacional considerável da amostra também facilitaram o seguimento adequado das atividades programadas. De fato, em nosso estudo a perda por falta de adesão ao protocolo foi menor, 21% dos pacientes que iniciaram o protocolo versus 35% do estudo de Berlin e colaboradores (2011). Em função disso, foi possível analisar uma amostra pura de pacientes que efetivamente concluíram o protocolo sem necessidade de extrapolação estatística pelo método de intenção de tratamento. Este, entre outros motivos, pode ter sido uma das razões para termos encontrado resultados clínicos mais robustos e significativos. Por outro lado, apesar da alocação aleatória, uma análise visual dos gráficos evidencia que no início de tratamento o grupo experimental apresentava condição clínica mais grave. Contudo, esta variação na condição inicial entre os grupos não se mostrou estatisticamente significativa e é levada em consideração pelo método de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. Ou seja, a despeito de diferenças nas condições iniciais, a variação entre início e fim de tratamento foi significativamente maior para o grupo experimental quando comparado ao controle. Uma questão que deverá ser respondida em estudos de replicação com amostras maiores se topiramato manteria sua potencial utilidade clínica em uma amostra de jogadores patológicos menos graves.

Outra diferença relevante dos nossos achados em relação ao de Berlin e colaboradores (2011) é que para ambos os grupos houve melhora em todos os parâmetros clínicos avaliados. Isto fala a favor da eficácia da intervenção psicoeducacional, o que é compatível com metanálise prévia que indicava o elevado tamanho de efeito de intervenções psicossociais para JP (Pallesen *et al.*, 2005) com um coeficiente de Cohen estimado de 2,01. O mesmo grupo de pesquisadores conduziu outra metanálise para avaliação do tamanho de efeito de intervenções farmacológicas em JP e encontrou um coeficiente Cohen de 0,78 (Pallesen *et al.*, 2007). Segundo o próprio Cohen, coeficientes entre 0,5 e 0,8 são considerados efeito mediano e acima de 0,8 é considerado superior. Neste estudo, não foi possível calcular coeficientes de Cohen originais em virtude do método estatístico escolhido. Para estes casos, Cohen

(1992) propôs uma aproximação baseada na estatística f^2 da ANOVA, onde valores entre 0,15 e 0,35 são considerados efeito mediano. Os coeficiente f^2 de Cohen estimados para as variáveis de desfecho que atingiram significância neste estudo variaram entre 0,214 e 0,274. Ao se aplicar a escala *Clinical Global Impression*, os pacientes respondedores são definidos com escore 0 ou 1 e não respondedores 2. No grupo topiramato, houve catorze pacientes pontuando 0 ou 1, ou seja, respondedores (93,4%) e apenas um paciente pontuou 2 (6,6%). No grupo placebo, houve dez pacientes pontuando 0 ou 1, ou seja, respondedores (66,6%) e cinco pacientes pontuou 2 (33,3%). Esses dados foram estatisticamente relevantes ($p=0,097$ e Wald 2,761).

Em virtude do desenho do presente estudo, que padronizou uma intervenção mínima para ambos os grupos (o psicoeducacional), não é possível afirmar se estes tamanhos de efeito são exclusivos da ação do topiramato, ou se fruto de uma interação sinérgica entre a medicação e a intervenção psicoeducacional pautada reestruturação cognitiva. Três fatos falam a favor desta última hipótese: I) o topiramato tem reconhecida ação de modulação de vias glutamatérgicas, responsáveis pela formação de cognição e memórias associadas a hábitos e comportamentos motivados (Johnson *et al.*, 2003); II) a melhora robusta dos parâmetros clínicos em ambos os grupos sugere eficácia da intervenção psicoeducacional. Dada a robustez do seu efeito poderia se esperar que a mesma pudesse eclipsar o efeito mais modesto da medicação. Se o mesmo não acontece dever ser porque o topiramato tem efeito até mais importante do que pudemos estimar, ou talvez a interação com a intervenção psicossocial que supusemos de fato ocorreu; III) o estudo de Berlin e colaboradores (2011) e o presente estudo apresentam estrutura metodológica muito parecidas, exceto pela inclusão do psicoeducacional, sendo que o primeiro não encontrou diferenças significativas e o nosso sim. Estudos futuros envolvendo metodologia de dismantlemento e combinação (por exemplo: grupo tratado somente com reestruturação cognitiva versus grupo tratado somente com topiramato versus grupo tratado com reestruturação cognitiva e topiramato), devem investigar potenciais sinergismos entre psicofarmacologia e intervenções psicossociais.

O topiramato foi bem tolerado na amostra de pacientes que participaram da pesquisa, sendo que houve um baixo índice de abandono atribuível a eventos adversos relevantes da medicação. Apenas um dos 18 pacientes alocados no grupo experimental,

abandonou a pesquisa devido aos efeitos colaterais atribuídos à medicação, o que representou 5,55 % da amostra. Foram encontrados efeitos colaterais frequentes. Do total de relatos de efeitos colaterais, 67,5% foram do grupo experimental e 32,5% do grupo controle. Mesmo no grupo controle, a percentagem de efeitos colaterais foi alta, o que reforça relatos anteriores da sugestibilidade de jogadores patológicos e da sua susceptibilidade ao efeito placebo, tanto nos aspectos positivos quanto negativos. Segundo Berlin e colaboradores (2011), 51,5% dos efeitos colaterais relatados em sua pesquisa, foram do grupo placebo. Os efeitos colaterais mais relatados pelo grupo experimental (sonolência, aumento do cansaço, parestesia e dificuldade de memória) e estatisticamente diferentes do placebo são compatíveis com relatos anteriores de efeitos adversos mais comuns do topiramato.

A monitoração laboratorial reforça a percepção da segurança do topiramato. No grupo experimental, chamou a atenção a redução da Gama-GT, por provável redução concomitante do consumo de álcool. Segundo Arbaizar e colaboradores (2010), em uma metanálise, o topiramato foi superior ao placebo em três estudos controlados na redução do consumo de álcool, aumento de dias de abstinência do álcool e redução dos níveis de Gama-GT. Desta forma, pode-se concluir que o topiramato pode ser uma ótima indicação no tratamento de jogo patológico associado à dependência de álcool. Infelizmente não foi realizada monitoração específica do consumo de álcool, dado que indivíduos com relato de abuso eram excluídos no processo de seleção. Estudos futuros devem estender a investigação para avaliação dos efeitos no consumo de outras substâncias comumente utilizadas por jogadores, especialmente álcool e nicotina.

Nesta pesquisa pode-se observar como fatores limitadores: I) o número de participantes no protocolo do estudo durante as 12 semanas; II) o desenho deste estudo, excluiu muitos pacientes com diversas comorbidades, de tal sorte que a amostra final deste estudo foi muito selecionada e não representa a população dos jogadores em geral, desta forma seria necessário reproduzir um novo estudo com topiramato em pacientes jogadores com muitas comorbidades tais como: transtorno bipolar, alcoolismo, uso de drogas, etc., a fim de se avaliar se a eficácia do topiramato seria a mesma com este perfil de pacientes; III) por ser um estudo de 12 semanas de duração precisa haver estudos com maior tempo de duração para que se possa avaliar se haverá a manutenção dos efeitos terapêuticos. Além disso, houve uma avaliação restritiva da impulsividade

neste estudo, e portanto, serão necessários novos estudos com uma metodologia que inclua testes neuropsicológicos para uma avaliação mais abrangente da impulsividade.

Os resultados do presente estudo reforçam a percepção de que JP é uma condição tratável, que os pacientes melhoram quando submetidos a um tratamento composto por suporte psicossocial apoiado em princípios de reestruturação cognitiva e monitoração clínica próxima. Além disso, a associação do topiramato pode trazer ganhos terapêuticos adicionais como demonstrado a partir dos resultados demonstrados pelo tamanho do efeito da intervenção sobre cada uma das variáveis de desfecho deste estudo.

7 CONCLUSÕES

Tendo em mente os resultados e as suas considerações associadas, todas relatadas na discussão, pode-se concluir que:

- O topiramato foi superior ao placebo na redução da avidez por jogo em jogadores patológicos submetidos a um tratamento farmacológico combinado à intervenção psicoeducacional;
- O topiramato foi superior ao placebo na redução de comportamentos associados a jogo em jogadores patológicos submetidos a um tratamento farmacológico combinado à intervenção psicoeducacional;
- Jogadores patológicos tratados com topiramato apresentaram uma redução de distorções cognitivas associadas a jogo superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;
- Jogadores patológicos tratados com topiramato apresentaram melhora do ajustamento social superior a de jogadores patológicos tratados com placebo;
- Topiramato não apresentou ação significativa sobre sintomas depressivos e traços impulsivos de personalidade, sendo que sua ação farmacológica se restringiu aos aspectos psicopatológicos mais específicos do jogo patológico;
- São necessários mais estudos para assegurar a eficácia, eficiência, tolerabilidade e segurança do uso do topiramato no tratamento de Jogo Patológico, particularmente com amostras menos restritivas e que espelham melhor a média dos jogadores patológicos usuários de serviços públicos e não especializados de saúde;
- Abordagem farmacológica de jogo patológico e de outras dependências é um campo promissor com potencial efeito relevante para a saúde da população, particularmente se levarmos em consideração a elevada prevalência e a falta de modelos terapêuticos consolidados para estas condições.

8 REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revised (DSM-IV), fourth edition. Washington, DC, 1994.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revised (DSM-IV-TR), fourth edition. Washington, DC, 2000.

Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. Rev Bras Psiquiatr. 2000; 22(3): 106-15.

Appolinario JC, McElroy SL. Pharmacological approaches in the treatment of binge eating disorder. Curr Drug Targets. 2004; 5(3):301-7.

Aragay N, Roca A, Garcia B, Marqueta C, Guijarro S, Delgado L, Garolera M, Alberni J, Vallès V. Pathological gambling in a psychiatric sample. Comprehensive Psychiatry. 2011.

Arbizar B, Diersen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. Actas Españolas de Psiquiatria. 2010; 38(1): 8-12.

Arnone D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. Ann Gen Psychiatry. 2005; 4(1):5.

Aurélio Dicionário eletrônico da língua portuguesa. 2009. Disponível em: <http://www.dicionariodoaurelio.com/Azar> e <http://www.dicionariodoaurelio.com/Jogo>

Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. Clin Psychol Rev. 1988; 8:77-100.

Berlin HA, Braun A, Simeon D, Koran LM, Potenza MN, McElroy SL, Fong T, Pallanti S, Hollander E. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for pathological gambling. *World J Biol Psychiatry*. 2011.

Black DW, Arndt S, Coryell WH, Argo T, Forbush KT, Shaw MC, et al. Bupropion in the treatment of pathological gambling: A randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007; 27(2), 143 - 150.

Black S. Wisconsin must act on compulsive gambling. *Wis Med J*. 1996; 95(9): 608-609.

Blanco C, Petkova E, Ibanez A, & Saiz-Ruiz J. A pilot placebo-controlled study of fluvoxamine for pathological gambling. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2002; 14(1), 9–15.

Blanco C, Potenza MN, Kim SW, Ibanez A, Zaninelli R, Saiz-Ruiz J, Grant JE. A pilot study of impulsivity and compulsivity in pathological gambling. *Psychiatry Res*. 2009; 167(1-2): 161-168.

Castro V, Fuentes D, Tavares H. The gambling follow-up scale: development and reliability testing of a scale for pathological gamblers under treatment. *Can J Psychiatry*. 2005; 50(2):81-6.

Cohen J. A Power Primer, *Psychological Bulletin*. 1992; 112(1): 155-159.

Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, revised edn. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1977

Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*. 2000; 126: 325-41.

Dannon PN, Lowengrub K, Gonopolski Y, Musin E, Kotler M. Topiramate versus Fluvoxamine in the treatment of pathological gambling: a randomized, blind-rater comparison study. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28(1):6-10.

Dannon PN, Lowengrub K, Musin E, Gonopolsky Y, & Kotler M. 12-month follow-up study of drug treatment in pathological gamblers: a primary outcome study. *J. Clin Psychopharmacol.* 2007; 27(6): 620-624.

Dickson-Swift VA, James EL, Kippin S. The experience of living with a problem gambler: spouse and partners speak out. *J Gambl Issues.* 2005; 13:1-22.

el-Guebaly N, Patten SB, Currie S, Williams JV, Beck CA, Maxwell CJ, Wang JL. Epidemiological associations between gambling behavior, substance use & mood and anxiety disorders. *J Gambl Stud.* 2006; 22(3):275-87.

First MB, Spitzer RL, Gibbon MSW, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Patient Edition (SCID-I/P, 11/2002 revision). New York, NY: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 2002.

First MB, Spitzer RL, Gibbon MSW, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders (SCID-I). Users Guide, Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 1997.

Galetti AM. Desenvolvimento e avaliação psicométrica da escala de segmento de jogadores: uma medida de evolução para jogadores patológico em tratamento. [dissertação]. São Paulo. Departamento de psiquiatria, faculdade de medicina da universidade de São Paulo, 2006.

Grall-Bronnec M, Bouju G, Landréat-Guillou M, Vénisse JL. Socio-demographic and clinical assessment, and trajectory of a sample of French pathological gamblers. *Encephale.* 2010; 36(6):452-60.

Grant JE, Kim SW, Potenza MN, Blanco C, Ibanez A, Stevens L, et al. Paroxetine treatment of pathological gambling: A multi-centre randomized controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 2003; 18(4), 243–249.

Grant JE, Steinberg MA, Kim SW, Rounsaville BJ, Potenza MN. Preliminary validity and reliability testing of a structured clinical interview for pathological gambling. *Psychiatry Res*. 2004; 128(1): 79-88.

Grant JE, Potenza MN, Hollander E, Cunningham-Williams R, Nurminen T, Smits G, et al. Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(2), 303–312.

Grant JE, Kim SW, & Hartman BK. A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006; 69(5), 783–789.

Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. National Institute of Mental Health. 1976; 218-222.

Heritier SR, Gebiski VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention-to-treat principle. *Med J Aust*. 2003; 179(8): 438-40.

Hodgins DC. Implications of a brief intervention trial for problem gambling for future outcome research. *J Gambl Stud*. 2005; 21(1):13-19.

Hollander E, DeCaria CM, Finkell JN, Begaz T, Wong CM, & Cartwright, C. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathologic gambling. *Biological Psychiatry*. 2000; 47(9), 813–817.

Hollander E, Berlin HA. Impulse-control disorders measures. In: Rush A, First, MB, Blacker, D, editors. *Handbook of psychiatric measures*. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc. 2008; 667-686.

Houaiss Dicionário eletrônico da língua portuguesa. Versão 3.0, 2009

Hurt RD. New medications for nicotine dependence treatment. *Nicotine Tob Res Suppl.* 1999; 2:S175-9.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010. 2011. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/default.php>

Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, Javors MA, Ma JZ. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361(9370): 1677-85.

Johnson BA. Topiramate-induced neuromodulation of cortico-mesolimbic dopamine function: a new vista for the treatment of comorbid alcohol and nicotine dependence? *Addict Behav.* 2004; 29(7):1465-79.

Källmen H, Andersson P, Andren, A. Are irrational beliefs and depressive mood more common among problem gamblers than non-gamblers? A survey study of Swedish problem gamblers and controls. *Journal of Gambling Studies.* 2008; 24(4), 441–450.

Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, O'Brien CP. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 75(3):233-40.

Kennedy SH, Welsh BR, Fulton K, Soczynska JK, McIntyre RS, O'Donovan C, Milev R, le Melledo JM, Bissierbe JC, Zimmerman M, Martin N. Frequency and correlates of gambling problems in outpatients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Can J Psychiatry.* 2010; 55(9):568-76.

Kessler RC, Hwang I, LaBrie R, Petukhova M, Sampson NA, Winters KC, et al. DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychology and Medicine.* 2008; 38(9), 1351–1360.

Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC. Double-blind naltrexone and placebo comparison study in the treatment of pathological gambling. *Biol Psychiatry*. 2001; 49(11): 914-921.

Kim SW, Grant JE, Yoon G, Williams KA, & Rummel RP. Safety of high-dose naltrexone treatment: Hepatic transaminase profiles among outpatients. *Clinical Neuropharmacology*. 2006; 29(2), 77–79.

Ladouceur R, Sylvain C, Boutin C, Lachance S, Doucet C, Leblond J, et al. Cognitive treatment of pathological gambling. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2001; 189(11), 774–780.

Ladouceur R, Sylvain C, Boutin C, Lachance S, Doucet C, & Leblond J. Group therapy for pathological gamblers: A cognitive approach. *Behaviour Research and Therapy*. 2003; 41(5), 587–596.

Lee - Laboratório de Epidemiologia e Estatística. 2011. Disponível em: <http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/glossario.html>

Lerfel Y, Romo L, Legauffre C, Lucas C, Morvannou A. Pathological gambling and psychiatric patients. *Soins Psychiatrie*. 2010; (270):36-40.

Lesieur HR & Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A new instrument for the identification of pathological gamblers. *American Journal of Psychiatry*. 1987; 144(9), 1184–1188.

Lesieur H. Costs and treatment of pathological gambling. *Ann Am Acad Pol Soc Sci*. 1998; 556: 157-171.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987; 334:1-100.

Lorains FK, Cowlshaw S, Thomas SA. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction*. 2011; 106(3):490-8.

Magalhães AC, Jungerman FS, Silva MC, Moraes MM, Tavares H. Post-therapy group for pathological gamblers: Improvement beyond symptoms. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2009; 31(2), 181–182.

McDowell I, Newell C. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires. Second ed. New York, Oxford University Press. 1996.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change . *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382-89.

Muelleman RL, DenOtter T, Wadman MC, Tran TP, Anderson J. Problem gambling in the partner of the emergency department patient as a risk factor for intimate partner violence. *J Emerg Med*. 2002; 23(3):307-312.

Nestler EJ. From neurobiology to treatment: progress against addiction. *Nat Neurosci*. 2002; 5 Suppl:1076-9.

New York Heart Association. The criteria committee of the New York Heart Association Inc.:Diseases of the heart and blood vessels, nomenclature and criteria for diagnosis, 6th ed Boston, Little Brown; 1964.

Nicolato R, Romano-Silva MA, Correa H, Salgado JV, Teixeira AL. Lithium and topiramate association in the treatment of comorbid pathological gambling and bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry*. 2007; 41(7):628.

Pallanti S, Baldini Rossi N, Sood E, Hollander E. Nefazodone treatment of pathological gambling: a prospective open-label controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(11):1034-1039.

Pallanti S, DeCaria CM, Grant JE, Urpe M, Hollander E. Reliability and Validity of the Pathological Adaptation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (PG-YBOCS). *Journal of Gambling Studies*. 2005; 21(4): 431-43.

Pallesen S, Mitsem M, Kvale G, Johnsen BH, Molde H. Outcome of psychological treatments of pathological gambling: A review and meta-analysis. *Addiction*. 2005; 100(10), 1412–1422.

Pallesen S, Molde H, Arnestad HM, Laberg JC, Skutle A, Iversen E, et al. Outcome of pharmacological treatments of pathological gambling: A review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007; 27(4), 357–364.

Park S, Cho MJ, Jeon HJ, Lee HW, Bae JN, Park JI, et al. Prevalence, clinical correlations, comorbidities, and suicidal tendencies in pathological Korean gamblers: Results from the Korean Epidemiologic Catchment Area Study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2010; 45(6):621-9.

Pastrnak AVT, Fleming MF. Prevalence of gambling disorders in a primary care setting. *Arch Fam Med*. 1999; 8(6): 515-520.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995; 51(6): 768-74.

Petry N. Stages of change in treatment-seeking pathological gamblers. *J Consult Clin Psychol*. 2005; 73(2):312-322.

Petry NM. Validity of a gambling scale for the addiction severity index. *J Nerv Ment Dis*. 2003; 191(6): 399-407.

Petry NM, Oncken C. Cigarette smoking is associated with increased severity of gambling problems in treatment-seeking gamblers. *Addiction*. 2002; 97(6):745-53.

Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005; 66(5):564-74.

Potenza MN, Winters KC. The neurobiology of pathological gambling: translating research findings into clinical advances. *J Gambl Stud*. 2003; 19(1): 7-10.

Rief W, Bingel U, Schedlowski M, Enck P. Mechanisms involved in placebo and nocebo responses and implications for drug trials. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* [ahead of print], 2011.

Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics - 5th Edition*. Duxbury: Thomson Learning, California, 2000.

Saiz-Ruiz J, Blanco C, Ibanez A, Masramon X, Gomez MM, Madrigal M, Diez T. Sertraline treatment of pathological gambling: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(1):28-33.

Shaffer HJ, Freed CR, Healea D. Gambling disorders among homeless persons with substance use disorders seeking treatment at a community center. *Psychiatric Services*. 2002; 53(9), 1112–1117.

Sharpe L, & Tarrier N. Towards a cognitive-behavioural theory of problem gambling. *British Journal of Psychiatry*. 1993; (162), 407-412.

Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(20), 22-33.

Sobell LC, Sobell MB. Timeline Follow-back: a technique for assessing self-report alcohol consumption. In R Litten, J Allen (Eds), *Measuring alcohol consumption*, Totowa, WJ: Humana Press. 1992; 41-71.

Sobell LC, Sobell MB, Leo GI, Cancilla A. Reliability of a timeline method: assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations. *Br J Addict.* 1988; 83(4): 393-402.

Sood ED, Pallanti S, Hollander E. Diagnosis and treatment of pathologic gambling. *Curr Psychiatry Rep.* 2003; 5(1):9-15.

Steenbergh TA, Meyers AW, May RK, Whelan JP. Development and validation of the Gamblers' Beliefs Questionnaire. *Psychol Addict Behav.* 2002; 16(2):143-9.

Tavares H, Carneiro E, Sanches M, Pinsky I, Caetano R, Zaleski M, Laranjeira R. Gambling in Brazil: Lifetime prevalences and socio-demographic correlates. *Psychiatry Res.* 2010.

Tavares H, Martins SS, Lobo DS, Silveira CM, Gentil V, Hodgins DC. Factors at play in faster progression for female pathological gamblers: an exploratory analysis. *J Clin Psychiatry;* 64(4): 433-8, 2003.

Tavares H, Cordás TA, Abreu, CN, et al. Manual clínico dos transtornos do controle dos impulsos. Artmed; 2008.

Tavares H, Zilberman ML, Hodgins DC, el-Guebaly N. Comparison of craving between pathological gamblers and alcoholics. *Alcohol Clinics in Experimental Research.* 2005; 29(8), 1427-31.

Toneatto T. Cognitive psychopathology of problem gambling. *Substance Use & Misuse.* 1999; 34(11): 1593-1604.

Toneatto T, Ladoceur R. Treatment of pathological gambling: a critical review of the literature. *Psychol Addict Behav.* 2003; 17(4):284-92.

Volberg RA. The prevalence and demographics of pathological gamblers: implications for public health. *Am J Public Health.* 1994; 84(2): 237-241.

Walker M, Toneatto T, Potenza MN, Petry N, Ladouceur R, Hodgins DC, et al. A framework for reporting outcomes in problem gambling treatment research: The Banff, Alberta, Consensus. *Addiction*. 2006; 101(4): 504–511.

Weissman MM, Bothwell S. Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33(9):1111-1115.

Williams WA & Potenza MN. The neurobiology of impulse control disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2008; 30(1), S24–S30.

World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Postgrad Med*. 2002; 48:206-208.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA, A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978; 133:429-35.

Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for long longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics*. 1988; 44(4): 1049-1060.

Zimmerman M, Breen RB & Posternak MA. An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002; 63(1):44-48.

ANEXO 1

Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.

NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:..... CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO:..... CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ENSAIO DUPLO-CEGO CONTROLADO MULTICÊNTRICO COM TOPIRAMATO PARA JOGADORES PATOLÓGICOS.

2. PESQUISADOR : Hermano Tavares

CARGO/FUNÇÃO: Docente do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Psiquiatria do Ipq HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 75.471

UNIDADE DO HCFMUSP: Psiquiatria

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 03 anos

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

Este estudo visa avaliar o uso de topiramato em comparação com o placebo em pacientes jogadores patológicos, em uma amostra de 30 pessoas, dividida em 02 grupos. Desta forma esta pesquisa buscará avaliar se o topiramato é eficaz no controle da avidez de jogar em jogadores patológicos que estão iniciando um programa de orientação psicoeducacional.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Serão realizadas entrevistas psiquiátricas e verificadas as características de personalidade, de humor e outras variáveis psicológicas através de escalas de avaliação. Exames de sangue e testes de gravidez para as mulheres serão realizados no início, meio e fim do estudo para avaliação do estado geral, hepático e renal dos voluntários. Nas sessões de orientação psicoeducacionais serão utilizados material áudio-visual e apostilas de exercícios que buscam promover uma reflexão sobre o comportamento de jogo onde o objetivo principal é parar de jogar.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

- 1) Triagem e avaliação psiquiátrica inicial
- 2) 02 Avaliações médicas por mês, durante 12 semanas
- 3) 04 Intervenções psicoeducacionais durante o estudo
- 4) Prescrição de medicação
- 5) Monitoração à distância por telefone

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Os efeitos colaterais do topiramato mais comuns são: dificuldade de concentração, nervosismo, agressividade, anorexia, formigamentos, depressão, fala "arrastada", dificuldade de se lembrar das palavras, distúrbios da atenção, sonolência e fadiga. Interfere negativamente no efeito da pílula anticoncepcional.

5 – Benefícios para o participante

Os jogadores que forem voluntários neste estudo se beneficiarão do tratamento específico para jogo patológico que inclui seguimento clínico-psiquiátrico e sessões de orientação psicoeducacional que visam facilitar a abstinência de jogo.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

Acompanhamento psicológico através de intervenção psicoeducacional

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Hermano Tavares, que pode ser encontrado no endereço: Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 – tel: (11) 3069-7805 (PRO-AMJO_Ambulatório do jogo patológico). Se você tiver alguma consideração ou

dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: +55 (11) 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: +55 (11) 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

9 – Direito de confidencialidade:

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

11 – Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “ENSAIO DUPLO-CEGO CONTROLADO MULTICÊNTRICO COM TOPIRAMATO PARA JOGADORES PATOLÓGICOS.”

Eu discuti com o Dr. Hermano Tavares sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

ANEXO 2

Definição, classificação de efeitos adversos e procedimentos

Definição e relato de eventos adversos (EA)

Um evento adverso (EA) representa qualquer ocorrência clínica, apresentada pelo paciente em investigação, que recebeu um produto farmacêutico e que não tem, necessariamente, uma relação causal com este tratamento. Um EA pode ser qualquer sinal desfavorável e não pretendido, um sintoma, ou uma doença temporariamente associada ao uso do produto em estudo. Isto inclui qualquer ocorrência nova, piora ou alteração na frequência em relação à condição basal e resultados nos testes laboratoriais. Qualquer uma destas ocorrências é considerada como EA se:

- resulta na descontinuação do estudo;
- requer tratamento ou qualquer outra intervenção terapêutica;
- requer nova avaliação diagnóstica (excluindo a repetição do mesmo procedimento para confirmar a anormalidade);
- são associadas com sinais ou sintomas clínicos julgados pelo investigador como tendo um impacto clínico significativo.

O relato oportuno, preciso e completo e as análises das informações de segurança dos estudos clínicos são cruciais para a proteção dos pacientes, dos investigadores e do responsável pelo estudo e é imposto pelas agências regulatórias mundiais. O responsável pelo estudo ou seus representantes estabeleceram Procedimentos Padrões de Operação (PPOs) em conformidade com os requerimentos regulatórios mundiais para garantir o relato apropriado das informações de segurança (WMA, 2002). Os EA são registrados através da escala UKU de Efeitos Colaterais (Lingjaerde et cols., 1987).

Classificação dos eventos adversos

Evento adverso leve (EAL):

Um EAL representa qualquer ocorrência médica onde a interferência na performance do paciente é leve ou ausente e suas consequências para a rotina são igualmente ausentes ou leves, sem maior significado.

Evento adverso moderado (EAM):

Um EAM representa qualquer ocorrência médica onde a interferência na performance do paciente é significativa, apesar de não representar dano ou risco à saúde, podendo determinar ou não a descontinuação da medicação, ou redução de dose, mediante o grau de desconforto, interferência na performance e rotina do paciente.

Evento adverso grave (EAG):

Um EAG representa qualquer ocorrência médica não esperada que em qualquer dose resulta em qualquer uma das seguintes condições:

- morte;
- risco à vida (o paciente apresentava risco de morte no momento em que ocorreu o evento. Isto não se refere a um evento que hipoteticamente poderia ter causado morte se ele fosse mais grave.);
- requer a hospitalização do paciente;
- resulta em inabilidade/ incapacidade persistente ou significativa;

Evento adverso e atribuição

Um EA é considerado como sendo associado ao uso do fármaco se a atribuição for possível, provável ou muito provável.

Improvável

Um EA que não é relacionado ao uso do medicamento em estudo, ou um EA onde existe uma explicação alternativa que é muito provável – por exemplo, fármaco(s) concomitante(s), doença(s) concomitante(s) e/ ou a relação temporal sugere que é improvável a relação causal com o medicamento em estudo.

Possível

Um EA que é decorrente da utilização do medicamento em estudo, onde uma explicação alternativa - por exemplo, fármaco(s) concomitante(s), doença(s) concomitante(s) – não é conclusiva. A relação temporal com o medicamento em estudo é razoável. Portanto, a relação causal não pode ser excluída.

Provável

Um EA que é decorrente do uso do fármaco. A relação temporal é sugestiva (por exemplo, confirmada pela retirada do fármaco). Uma explicação alternativa é menos provável - por exemplo, fármaco(s) concomitante(s), doença(s) concomitante(s), ou é listado como uma possível reação adversa do produto.

Procedimentos em caso de EA

Foram documentados na história médica do paciente os eventos médicos que ocorreram entre a assinatura do Formulário de Consentimento Livre e Esclarecido, a ingestão da primeira dose do fármaco e o último procedimento do estudo.

Além dos registros regulares e formais de EA através da escala UKU, os pacientes relataram quaisquer EAs de forma voluntária ou em resposta ao questionamento geral não dirigido (por exemplo: “Como está sua saúde desde a última visita?”). Para cada EA relatado voluntariamente pelo paciente, o investigador obteve todas as informações necessárias para completar a seção referente aos EA da UKU e registrou o ocorrido na ficha da avaliação clínica (FAC, vide anexo 13) do paciente. Quando possível, foi feito o diagnóstico quando os sinais e os sintomas foram decorrentes de uma etiologia comum (por exemplo, tosse, coriza, espirros, inflamação da garganta e congestão cefálica, que são reportados como “infecção do trato respiratório superior”). Os investigadores registraram na FAC suas opiniões a respeito da relação do EA com o tratamento em estudo. Todas as medidas requeridas para a conduta do EA foram registradas no prontuário médico do paciente (documento de origem) e foram relatadas de acordo com as instruções do responsável pelo estudo.

O responsável pelo estudo assumiu a responsabilidade do relato apropriado dos EA às autoridades regulatórias. O responsável pelo estudo também relatou ao investigador que não houve os EA graves não listados (não esperados) e relatou os EA associados com o uso do fármaco. O investigador relatou estes eventos à comissão de ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para todos os pacientes que descontinuaram a medicação em estudo devido à ocorrência de EA, o investigador forneceu um resumo narrativo do evento na seção designada da FAC. Esta narrativa descreveu brevemente o paciente (características demográficas e história), as circunstâncias clínicas do(s) evento(s) adverso(s), o tratamento administrado, os resultados, o acompanhamento e quaisquer outros aspectos pertinentes. Esta narrativa também incluiu a impressão do investigador e a avaliação do evento.

Todos os EAs que não desapareceram no final do estudo, ou que não desapareceram com a descontinuação da participação do paciente no estudo, foram acompanhados até que o evento desaparecesse ou que ele atingisse um ponto clinicamente estável.

Procedimento em caso de eventos adversos graves (EAG)

Todos os EAGs que ocorressem durante o estudo clínico seriam reportados em um dia à pessoa de contato apropriada indicada pelo responsável pelo estudo, ou o próprio. Contudo, não houve nenhum EAG junto aos pacientes desta pesquisa.

A causa da morte de um paciente num estudo clínico, se o evento é esperado ou associado com o agente investigado, é considerada como um EAG. A seguir, está a descrição de como seria o procedimento em caso de EAG.

O relato inicial de um EAG seria feito por telefone ou *fac-símile* (FAX), que é o método preferido. O investigador deveria fornecer as informações mínimas, isto é, número do protocolo, as iniciais do paciente e a data de nascimento, o número do paciente ou o número do código da medicação, o período de ingestão, a natureza do evento adverso e a atribuição do investigador.

Todos os relatos verbais de um EAG seriam confirmados em cinco dias úteis por relatos escritos, mais detalhados, e assinados pelo investigador.

Todos os EAGs que não se resolvessem até o final do estudo, ou que não desaparecessem com a descontinuação da participação do paciente do estudo, seriam acompanhados até que ocorresse: a resolução do evento, a estabilização do evento, o retorno do evento à condição basal, se um valor basal for disponível, se o evento fosse atribuído a outro fármaco além do fármaco em estudo, ou a outra conduta além da conduta do estudo.

Procedimento em casos de gravidez

Em caso de gravidez durante o estudo clínico, a medicação seria suspensa imediatamente após o conhecimento do evento e não seria feita redução gradual da dose.

Qualquer paciente que ficasse grávida durante sua participação neste estudo clínico seria prontamente retirada do protocolo, porém seu seguimento continuaria até a conclusão da gravidez, sendo colhidas as informações necessárias sobre desfecho e eventuais sequelas pós-natais da criança. Não houve casos de gravidez durante este estudo.

Pessoa de contato responsável pela segurança

Os nomes das pessoas e números telefônicos correspondentes que foram contatados a respeito de assuntos referentes à segurança foram listados no cartão informativo do estudo.

ANEXO 3

Questionário

sócio-demográfico

1. DATA DE INÍCIO DO TRATAMENTO: //

2. NOME DO PACIENTE:

3. ENDEREÇO (CEP):

4. TELEFONE:

5. NOME DE CONTATO:

6. ENDEREÇO DO CONTATO (CEP):

7. TELEFONE DO CONTATO:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO: ☐ SIM ☐ NÃO

Obs.: Caso o paciente esteja elegível a continuar ao protocolo, favor seguir as questões abaixo:

9. RAÇA: ☐
1 - branca
2 - negra
3 - parda
4 - amarela
5 - outra
6 - não disponível

10. IDADE:

11. ESTADO CIVIL DE FATO: ☐
1 - com companheira(o)
2 - sem companheira(o)
3 - não se enquadra
4 - não disponível

12. OPÇÃO SEXUAL: ☐
1 - homossexual
2 - heterossexual
3 – bissexual

13. SITUAÇÃO PROFISSIONAL: ☐ ☐

- 1 - empregado com registro
- 2 - empregado sem registro
- 3 - “bicos”
- 4 - desempregado
- 5 - aposentado por transtorno psiquiátrico
- 6 - aposentado por doença
- 7 - aposentado por tempo de serviço ou idade
- 8 - “caixa” por transtorno psiquiátrico
- 9 - “caixa” por doença
- 10 - autônomo
- 11 - dona-de-casa
- 12 - não disponível

14. PROFISSÃO: _____

15. RENDA MENSAL: ☐☐☐.☐☐☐☐,☐☐

ÍNDICES DA MORADIA (ESPECIFICAR N.º):

- 16. Habitantes ☐
- 17. Cômodos (quartos, salas e cozinha, excluir banheiros) ☐
- 18. Banheiros ☐
- 19. Automóvel de passeio ☐
- 20. TV a cores ☐
- 21. Empregada mensalista ☐
- 22. Aparelho de som ☐
- 23. Máquina de lavar ☐
- 24. Vídeo cassete ☐
- 25. Micro-computador ☐
- 26. Geladeira ☐
- 27. Freezer ☐

28. GRAU DE INSTRUÇÃO:

☐

- 1 - analfabeto
- 2 - primário incompleto
- 3 - primário completo
- 4 - ginásio incompleto
- 5 - ginásio completo
- 6 - segundo grau incompleto
- 7 - segundo grau completo
- 8 - superior incompleto
- 9 - superior completo

29. NÚMERO DE ANOS DE EDUCAÇÃO FORMAL: ☐ ☐

30. GRAU DE INSTRUÇÃO DO PAI: ☐

- 1 - analfabeto
- 2 - primário incompleto
- 3 - primário completo
- 4 - ginásio incompleto
- 5 - ginásio completo
- 6 - segundo grau incompleto
- 7 - segundo grau completo
- 8 - superior incompleto
- 9 - superior completo

31. GRAU DE INSTRUÇÃO DA MÃE: ☐

- 1 - analfabeto
- 2 - primário incompleto
- 3 - primário completo
- 4 - ginásio incompleto
- 5 - ginásio completo
- 6 - segundo grau incompleto
- 7 - segundo grau completo
- 8 - superior incompleto
- 9 - superior completo

32. LOCAL DE NASCIMENTO: 1 - CIDADE:
2 - ESTADO:
3 - PAÍS:

33. RELIGIÃO:

- 1 - Católica
- 2 - Evangélica
- 3 - Espírita
- 4 - Outras: _____

Obs.: no caso de adesão a duas práticas religiosas somar os números,
por ex.: Católica + Espírita = 1 + 3 = 4

34. FREQUÊNCIA DA PRÁTICA RELIGIOSA:

- 1 - Não é praticante
- 2 - Frequenta igreja ou templo apenas nas datas religiosas
- 3 - Frequenta pelo menos 1 vez por mês
- 4 - Frequenta pelo menos 1 vez por semana
- 5 - Frequentador assíduo (mais que uma vez por semana)

INFORMAÇÕES SOBRE A ATIVIDADE DO JOGO

35. Que idade você tinha quando começou a fazer apostas regularmente (pelo menos uma vez/mês):

36. Quais os tipos de jogos que você apostava naquela época?

+ + +
 + +

Obs.: especificar em ordem decrescente de frequência

TIPO DE JOGO NESTA ÉPOCA:

- a - bingo na cartela
- b - bingo no computador
- c - vídeo-bingo
- d - vídeo-poker
- e - outros vídeos (clandestino, em bares, etc.)
- f - cartas em cassino
- g - cartas em clube, ou entre amigos a dinheiro a dinheiro
- h - cavalos no jôquei
- i - cavalos à distância
- j - loteria
- k - “raspadinha”
- l - jogo do bicho
- m - outros jogos em cassino
- n - investimentos financeiros de risco (exclui fundos renda fixa e poupança)
- o - outros jogos a dinheiro (especificar): _____

37. Que idade você tinha quando pelo menos dobrou a frequência de apostas:

TIPO DE JOGO NESTA ÉPOCA

+ + +

Obs.: especificar em ordem decrescente de frequência

+ +

38. Qual foi o primeiro problema causado por jogo em sua vida? ☐

1 – Problema profissional ou no emprego

2 – Problema familiar

3 – Problema de relacionamento (outro que não família ou emprego)

4 – Financeiro

5 – Problema legal

6 – Problema de saúde

7 – Um acidente (de carro, no trabalho, etc.)

8 – Outros

39. Que idade você tinha quando este problema aconteceu?:

TIPO DE JOGO NESTA ÉPOCA

+ + +

Obs.: especificar em ordem decrescente de frequência

+ +

40. Qual foi o primeiro tratamento para jogo em sua vida? ☐

1 – Não houve

2 – Ambulatorial (médico ou psicólogo)

3 – Hospital-dia

4 – Internação

5 – Comunidade terapêutica

6 – Jogadores anônimos, ou outro programa de 12 passo

7 – Tratamento religioso

8 – Alternativo (esotérico, fitoterápico, acupuntura, homeopatia, ou não previamente especificado)

41. Que idade você tinha quando iniciou este tratamento?:

Obs.: caso este seja o primeiro tratamento marcar a idade atual

TIPO DE JOGO NESTA ÉPOCA

+ + +

Obs.: especificar em ordem decrescente de frequência

+ +

42. Que outros tratamentos para jogo você já realizou?

- ☐ – Não houve
- ☐ – Ambulatorial (médico ou psicólogo)
- ☐ – Hospital-Dia
- ☐ – Internação
- ☐ – Comunidade terapêutica
- ☐ – Jogadores anônimos, ou outro programa de 12 passo
- ☐ – Tratamento religioso
- ☐ – Alternativo (esotérico, fitoterápico, acupuntura, homeopatia, ou não previamente especificado)

43. Depois que você começou a ter problemas com jogo, qual foi o período máximo de abstinência voluntária que você conseguiu por esforço próprio? (não inclui internação, ou abstinência forçada por viagem, ou afastamento compulsório).

MESES:

DIAS:

44. QUANTIDADE MÉDIA DE HORAS GASTAS EM APOSTAS NUM DIA

TÍPICO DE JOGO:

USO DE OUTROS SERVIÇOS DE SAÚDE MENTAL

45. Você já fez ou faz tratamento para algum outro problema emocional?

DIAGNÓSTICO:

1. Alcoolismo
2. Tabagismo
4. Farmacodependência
8. Depressão
16. Transtorno Afetivo Bipolar
32. Transtorno de Ansiedade Generalizada
64. Transtorno do Pânico
128. Transtorno Obsessivo Compulsivo
256. Anorexia Nervosa
512. Bulimia Nervosa
1024. Outros: _____
98. Não Houve

Obs.: no caso de haver mais de um tipo de diagnóstico, deve-se somá-los. Ex.:
alcoolismo + bulimia = 1 + 256 = 257

46. TIPO DE TRATAMENTO: ☐☐

- 1 - ambulatorial
- 2 - internação psiquiátrica
- 4 - psicoterapia
- 8 - religioso
- 16 - alternativos
- 98 - não houve

Obs.: no caso de haver mais de um tipo de tratamento, deve-se somá-los. Ex.:
ambulatorial + psicoterapia = 1 + 4 = 5

INFORMAÇÕES SOBRE JOGO (ÚLTIMOS 30 DIAS)

47. TIPO DE JOGO:	nº de dias	Entrada \$	Saída \$*
☐ - bingo na cartela	☐ ☐	_____	_____
☐ - bingo no computador	☐ ☐	_____	_____
☐ - vídeo-bingo	☐ ☐	_____	_____
☐ - vídeo-poker	☐ ☐	_____	_____
☐ - outros vídeos (clandestino, em bares, etc.)	☐ ☐	_____	_____
☐ - cartas em cassino	☐ ☐	_____	_____
☐ - cartas em clube, ou entre amigos a dinheiro	☐ ☐	_____	_____
☐ - cavalos no jóquei	☐ ☐	_____	_____
☐ - cavalos à distância	☐ ☐	_____	_____
☐ - loteria	☐ ☐	_____	_____
☐ - “raspadinha”	☐ ☐	_____	_____
☐ - jogo do bicho	☐ ☐	_____	_____
☐ - outros jogos em cassino	☐ ☐	_____	_____
☐ - investimentos financeiros de risco (exclui fundos de renda fixa e poupança)	☐ ☐	_____	_____
☐ - outros jogos a dinheiro (especificar): _____	☐ ☐	_____	_____

* Dívidas contraídas durante a atividade de jogo devem ser contabilizadas na entrada

COMPORTAMENTOS DE RISCO

48. Já cometeu atos ilegais, incluindo retirar dinheiro de familiares sem o consentimento deles, emissão de cheque sem fundo, furto, estelionato, etc?

1 – não

☐

2 – sim, depois do envolvimento com jogo

3 – sim, antes do envolvimento com jogo

4 – sim, antes e depois do envolvimento com jogo

49. Já cometeu ato ilegal com emprego de força, ou violência – arrombamento, assalto a mão armada, homicídio, etc?

- 1 – não ☐
2 – sim, depois do envolvimento com jogo
3 – sim, antes do envolvimento com jogo
4 – sim, antes e depois do envolvimento com jogo

50. TENTATIVA DE SUICÍDIO: ☐ ☐

- 1 – não
2 - sim

Obs.: no caso de haver mais de um, devem ser somados.

51. NÚMERO DE TENTATIVAS DE SUICÍDIO: ☐ ☐

52. Você já esteve tão deprimido, que mesmo sem tentar acabar com sua vida, você tentou facilitar a morte? Por exemplo: caminhar sozinho por rua escura e perigosa, dirigir descuidadamente em alta velocidade, etc.

- 1 – não ☐ ☐
2 – sim

53. COMPORTAMENTO DE RISCO PARA AIDS: ☐ ☐

- 1 - relações sexuais desprotegidas com parceiras (os) eventuais nos últimos dois anos
2 - a parceira (o) habitual têm comportamento de risco para AIDS
3 - compartilha ou compartilhou seringa na administração de drogas EV
4 - não ocorreu

Obs.: no caso de haver mais de um, devem ser somados

ANEXO 4

Escala de depressão de Beck (BDI)

ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)
--

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Leia com atenção cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreve como você se sentiu na **SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE.**

Marque um **X** no quadrado ao lado da afirmativa que você selecionou. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha.

1. 0 = não me sinto triste
1 = sinto-me triste
2 = sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto
3 = estou tão triste e infeliz que não posso agüentar

2. 0 = não estou particularmente desencorajado(a) frente ao futuro
1 = sinto-me desencorajado(a) frente ao futuro
2 = sinto que não tenho nada por que esperar
3 = sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não vão melhorar

3. 0 = não me sinto fracassado(a)
1 = sinto que falhei mais do que um indivíduo médio
2 = quando olho para trás em minha vida, só vejo uma porção de fracassos
3 = sinto que sou um fracasso completo como pessoa

4. 0 = obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer
1 = não gosto das coisas da maneira como costumava gostar
2 = não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma
3 = estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo

5. 0 = não me sinto particularmente culpado(a)
1 = sinto-me culpado(a) boa parte do tempo
2 = sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo
3 = sinto-me culpado(a) o tempo todo

6. 0 = não sinto que esteja sendo punido(a)
1 = sinto que posso ser punido(a)
2 = espero ser punido(a)
3 = sinto que estou sendo punido(a)
7. 0 = não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a)
1 = sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a)
2 = sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a)
3 = eu me odeio
8. 0 = não sinto que seja pior que qualquer pessoa
1 = critico minhas fraquezas ou erros
2 = responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
3 = culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem
9. 0 = não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar
1 = tenho pensamentos a respeito de me matar mas não os levaria adiante
2 = gostaria de me matar
3 = eu me mataria se tivesse uma oportunidade
10. 0 = não costumo chorar mais do que o habitual
1 = choro mais agora do que costumava chorar antes
2 = atualmente choro o tempo todo
3 = eu costumava chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira
11. 0 = não me irrita mais agora do que em qualquer outra época
1 = fico incomodado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava
2 = atualmente sinto-me irritado(a) o tempo todo
3 = absolutamente não me irrita com as coisas que costumam irritar-me
12. 0 = não perdi o interesse nas outras pessoas
1 = interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas
2 = perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
3 = perdi todo o meu interesse nas outras pessoas

13. 0 = tomo as decisões quase tão bem como em qualquer outra época
1 = adio minhas decisões mais do que costumava
2 = tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes
3 = não consigo mais tomar decisões
14. 0 = não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
1 = preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos
2 = sinto que há mudanças em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
3 = considero-me feio(a)
15. 0 = posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes
1 = preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
2 = tenho que me esforçar muito até fazer qualquer coisa
3 = não consigo fazer trabalho nenhum
16. 0 = durmo tão bem quanto de hábito
1 = não durmo tão bem quanto costumava
2 = acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir
3 = acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir
17. 0 = não fico mais cansado(a) do que de hábito
1 = fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava
2 = sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa
3 = estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa
18. 0 = o meu apetite não está pior do que de hábito
1 = meu apetite não é tão bom como costumava ser
2 = meu apetite está muito pior agora
3 = não tenho mais nenhum apetite

19. 0 = não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente

1 = perdi mais de 2,5 kg

2 = perdi mais de 5,0 kg

3 = perdi mais de 7,0 kg

Estou por vontade própria tentando perder peso, comendo menos: __sim __não

20. 0 = não me preocupo mais do que de hábito com minha saúde

1 = preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições, ou perturbações no estômago, ou prisões de ventre

2 = estou preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais do que isso

3 = estou tão preocupado(a) em ter problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa

21. 0 = não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual

1 = estou menos interessado(a) por sexo do que acostumava

2 = estou bem menos interessado(a) por sexo atualmente

3 = perdi completamente o interesse por sexo

ANEXO 5

Entrevista retrospectiva

Timeline Follow-Back

Method

Nome: _____ Data: ____/____/____

Timeline Follow-Back

Mês: _____ Mês: _____

Dia	\$ entrada	\$ saída	Tempo (h)
01			
02			
03			
04			
05			
06			
07			
08			
09			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

Dia	\$ entrada	\$ saída	Tempo (h)
01			
02			
03			
04			
05			
06			
07			
08			
09			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			

ANEXO 6

Escala G-SAS

Escala de Avaliação de Sintomas de Jogo (G-SAS)

O questionário seguinte foi feito para avaliar os sintomas de jogo. Por favor, leia as questões cuidadosamente antes de respondê-las.

1) Se você teve vontade de jogar durante a última semana, em média, qual a intensidade dessa vontade? Por favor, circule o número mais apropriado:

2) Durante a última semana, quantas vezes você sentiu vontade de jogar? Por favor circule o número mais apropriado.

- 0) Nenhuma
- 1) Uma vez
- 2) Duas ou três vezes
- 3) Entre algumas e muitas vezes
- 4) Constante ou próximo disso

3) Durante a última semana, quantas horas (no total) você esteve preocupado com a vontade de jogar? Por favor, circule o número mais apropriado:

4) Durante a última semana, quanto você foi capaz de controlar sua vontade de jogar? Por favor, circule o número mais apropriado:

5) Durante a última semana, com que frequência surgiram pensamentos sobre jogo ou locais de apostas? Por favor circule o número mais apropriado:

- 0) Nenhuma
- 1) Uma vez
- 2) Duas a quatro vezes
- 3) Muitas vezes
- 4) Constantemente ou quase constantemente

6) Durante a última semana, aproximadamente quantas horas (no total) você passou pensando em jogo e locais de aposta? Por favor, circule o número mais apropriado:

7) Durante a última semana, quanto você foi capaz de controlar seus pensamentos sobre jogo? Por favor, circule o número mais apropriado:

8) Durante a última semana, aproximadamente quanto tempo no total você passou jogando ou em atividades relacionadas ao jogo? Por favor, circule o número mais apropriado:

9) Durante a última semana, em média, quanta tensão e /ou excitação você sentiu um pouco antes de começar a jogar? SE VOCÊ NÃO JOGOU, por favor, estime quanta tensão e /ou excitação você acredita que sentiria se tivesse jogado. Por favor, circule o número mais apropriado:

10) Durante a última semana, em média, quanta excitação ou prazer você sentiu quando ganhou? SE VOCÊ NÃO GANHOU, por favor, estime quanta excitação ou prazer você sentiria se tivesse ganhado. Por favor, circule o número mais apropriado:

11) Durante a última semana quanto estresse emocional (sofrimento mental ou angústia, vergonha, culpa, embaraço) o jogo lhe causou? Por favor, circule o número mais apropriado:

12) Durante a última semana, quanto problema pessoal (de relacionamento, financeiro, legal, no trabalho, médico ou de saúde) o jogo lhe causou? Por favor, circule o número mais apropriado:

Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Extremo
0	1	2	3	4

ANEXO 7

Questionário de crenças de jogadores (GBQ)

QUESTIONÁRIO DE CRENÇAS DOS JOGADORES - GBQ

Por favor, leia cuidadosamente cada uma das frases a seguir. Assinale até que ponto você concorda ou discorda de cada frase circulando um número.

	Concordo totalmente	Concordo	Concordo um pouco	Neutro	Discordo um pouco	Discordo	Discordo Totalmente
1) Eu penso em jogo como um desafio	1	2	3	4	5	6	7

2) Meu conhecimento e habilidade em jogo contribuem para a probabilidade de eu ganhar dinheiro	1	2	3	4	5	6	7

3) Minhas escolhas ou ações influenciam o jogo no qual estou apostando	1	2	3	4	5	6	7

4) Se estou jogando e perdendo, devo continuar porque não quero deixar escapar uma vitória	1	2	3	4	5	6	7

5) Devo observar atentamente as apostas vencedoras anteriores para que eu possa imaginar como eu devo apostar no futuro	1	2	3	4	5	6	7

6) Quando estou jogando, resultados “na trave” ou as vezes em que quase ganho me lembram que se eu continuar jogando vencerei	1	2	3	4	5	6	7

	Concordo totalmente	Concordo	Concordo um pouco	Neutro	Discordo um pouco	Discordo	Discordo Totalmente
7) Jogo é mais do que simplesmente sorte	1	2	3	4	5	6	7
8) Minhas vitórias são prova de que eu tenho habilidade e conhecimento relacionados ao jogo	1	2	3	4	5	6	7
9) Eu tenho uma técnica de sorte que eu uso quando jogo	1	2	3	4	5	6	7
10) A longo prazo, ganharei mais dinheiro do que perderei jogando	1	2	3	4	5	6	7
11) Mesmo que eu esteja perdendo com minha estratégia ou plano de jogo, devo manter essa estratégia ou plano porque sei que no fim ela vai “vingar”	1	2	3	4	5	6	7
12) Há certas coisas que eu faço quando estou apostando (por exemplo, dar tapinhas um certo número de vezes, segurar uma moeda da sorte na mão, cruzar os dedos, etc.) que aumentam as chances de eu ganhar	1	2	3	4	5	6	7
13) Se eu perder dinheiro jogando devo tentar recuperar	1	2	3	4	5	6	7
14) Aqueles que não jogam muito não entendem que o sucesso no jogo exige dedicação e disposição para investir algum dinheiro	1	2	3	4	5	6	7

	Concordo totalmente	Concordo	Concordo um pouco	Neutro	Discordo um pouco	Discordo	Discordo Totalmente
15) Onde eu consigo dinheiro não importa porque eu ganharei e pagarei de volta	1	2	3	4	5	6	7
16) Eu sou muito preciso em prever quando uma vitória vai ocorrer	1	2	3	4	5	6	7
17) Para mim, jogar é a melhor maneira de experimentar excitação	1	2	3	4	5	6	7
18) Se eu continuar a jogar, no final vai compensar e eu vou ganhar dinheiro	1	2	3	4	5	6	7
19) Eu tenho mais habilidades e conhecimento relacionados ao jogo do que a maioria das pessoas que jogam	1	2	3	4	5	6	7
20) Quando eu perco no jogo minhas perdas não são tão ruins se eu não contar às pessoas que eu amo	1	2	3	4	5	6	7
21) Devo manter a mesma aposta mesmo que ela não tenha acontecido ultimamente porque é certo que “vai dar”	1	2	3	4	5	6	7

ANEXO 8

Escala de impressão clínica global (CGI)

IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL - CGI

1. Gravidade da doença

- 0 = ausente
- 1 = presença duvidosa
- 2 = leve
- 3 = moderada
- 4 = intensa
- 5 = grave
- 6 = extremamente grave

2. Melhora Global

- 0 = melhora muito grande
- 1 = muita melhora
- 2 = melhora mínima
- 3 = não houve melhora
- 4 = um pouco pior
- 5 = muito pior
- 6 = piora muito acentuada

3. Efeitos terapêuticos

- 1 = inalterado ou pior
- 2 = mínima, melhora discreta
- 3 = moderados; remissão parcial
- 4 = intensos; remissão completa ou quase completa

4. Efeitos colaterais

- 1 = nenhum
- 2 = não interferem significativamente com o funcionamento
- 3 = interferem significativamente com o funcionamento
- 4 = intensos, alarmantes

ANEXO 9

Escala PG-YBOCS

**Pathological Gambling - Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
(PG-YBOCS)**

NOME: _____

DATA: _____

PARA CADA ITEM CIRCULE O NÚMERO IDENTIFICANDO A RESPOSTA CUJO O QUAL CARACTERIZA MELHOR O PACIENTE NA SEMANA PASSADA.	
<p>1. TEMPO OCUPADO COM PENSAMENTOS OU DESEJOS INTENSOS DE JOGAR. Quanto do seu tempo é ocupado com pensamentos ou desejos intensos relacionados com jogo e/ou atividades relacionadas ao jogo? Com que frequência isso ocorre?</p>	<p>0 = Nenhum. 1 = Leve (menos que 1h/dia) ou pensamentos/desejos ocasionais (≤ 8 x/dia). 2 = Moderado (1-3 h/dia), ou pensamentos/desejos frequentes (≥ 8 x/dia, mas a maioria das horas por dia está livre dos pensamentos/desejos). 3 = Severo (>3 e até 8 horas por dia) ou pensamentos/desejos muito frequentes (>8 x por dia e ocorre na maior parte das horas /dia) 4 = Extremo (> 8 h por dia), ou pensamentos/desejos próximo de constantes (muito numerosos para contar e uma hora raramente passa sem que muitos pensamentos/desejos ocorram).</p>
<p>2. INTERFERÊNCIA DEVIDO A PENSAMENTOS OU DESEJOS INTENSOS DE JOGAR. Quanto os seus pensamentos ou desejos intensos de jogar interferem no seu papel social ou no trabalho? Existe alguma coisa que você deixa de fazer por causa disso? (Se atualmente você não estiver trabalhando, determine o quanto que a sua performance estaria afetada se estivesse empregado)</p>	<p>0 = Nenhuma. 1 = Leve, pouca interferência com atividades ocupacionais ou sociais, mas o desempenho no geral não está comprometido. 2 = Moderada, interferência significativa nos desempenhos ocupacionais ou sociais, mas administrável. 3 = Severa, causa substancial comprometimento na performance ocupacional ou social 4 = Extrema, incapacita desempenho ocupacional ou social.</p>
<p>3. SOFRIMENTO ASSOCIADO AOS PENSAMENTOS OU DESEJOS INTENSOS DE JOGAR. Quanto sofrimento os seus pensamentos ou desejos de jogar causam em você? (Classifique o sentimento de sofrimento ou ansiedade que sejam desencadeados por esses pensamentos, não ansiedade generalizada ou associada a outros sintomas).</p>	<p>0 = Nenhum. 1 = Leve, infrequente, não causando tanto sofrimento. 2 = Moderado, frequente e causando sofrimento, mas ainda administrável 3 = Severo, muito frequente e causando muito sofrimento . 4 = Extremo, próximo do constante e causando sofrimento incapacitante.</p>
<p>4. RESISTÊNCIA CONTRA PENSAMENTOS OU DESEJOS INTENSOS DE JOGAR. Quanto esforço você faz para resistir a esses pensamentos ou desejos? Quantas vezes você tenta não dar importância a eles: (Apenas classifique os esforços feitos para resistir, não o sucesso ou fracasso em controlar esses pensamentos). Quanto pode resistir aos desejos e pensamentos podendo ou não correlacioná-los com a habilidade de controlá-los.</p>	<p>0 = Faz esforço para sempre resistir, sintomas tão mínimos não necessitam ativamente de resistência 1 = Tenta resistir a maior parte do tempo 2 = Faz algum esforço para resistir. 3 = Não consegue resistir aos pensamentos/desejos, mas o faz com certa relutância. 4 = Cede completa e voluntariamente a todos estes pensamentos e desejos</p>

<p>5. GRAU DE CONTROLE SOBRE PENSAMENTOS OU DESEJOS INTENSOS DE JOGAR.</p> <p>Quanto controle você tem sobre os pensamentos e desejos de jogar? Quanto sucesso teve em parar ou desviar esses pensamentos ou desejos?</p>	<p>0 = Controle completo.</p> <p>1 = Muito controle, geralmente capaz de parar ou desviar os pensamentos/desejos com algum esforço.</p> <p>2 = Controle moderado, algumas vezes capaz de parar ou desviar esses pensamentos/desejos.</p> <p>3 = Pouco controle, raramente tem sucesso em parar esses pensamentos/desejos, pode apenas desviar a atenção com dificuldade.</p> <p>4 = Nenhum controle, completamente involuntário, raramente capaz de mesmo momentaneamente desviar os pensamentos/desejos.</p>
<p>6. TEMPO GASTO COM ATIVIDADES RELACIONADAS AO JOGO</p> <p>Quanto tempo você gasta em atividades relacionadas com o jogo? (relacionadas diretamente ao jogo propriamente dito ou atividades tais como: negociar transações financeiras ou pesquisar recursos financeiros para jogar).</p>	<p>0 = Nenhum.</p> <p>1 = Leve (gasta menos de 1h/dia nessas atividades, ou envolvimento ocasional nessas atividades (≤ 8 x/dia)).</p> <p>2 = Moderato (1-3 h/dia) ou > 8 x/dia, mas a maior parte das horas estão livres para as atividades relacionadas com jogo.</p> <p>3 = Severo (gasta + que 3 e até 8 h/dia), ou envolvimento muito frequente (> 8 x/dia e atividades relacionadas ao jogo realizadas na maioria das horas do dia).</p> <p>4 = Extremo (gasta > 8 h/dia nessas atividades), ou envolvimento próximo do constante (muito numerosas para contar e uma hora raramente passa sem estar engajado em muitas dessas atividades).</p>
<p>7. INTERFERÊNCIA DEVIDO A ATIVIDADES RELACIONADAS AO JOGO</p> <p>Quanto as atividades acima interferem com o trabalho ou com seu papel social? Existe alguma coisa que você não faça por causa deles? (Se atualmente você não estiver trabalhando, determine o quanto que o seu desempenho estaria afetado se estivesse empregado)</p>	<p>0 = Nenhuma.</p> <p>1 = Leve, pouca interferência com atividades ocupacionais ou sociais, mas o desempenho no geral não está comprometido.</p> <p>2 = Moderada, interferência significativa na performance ocupacionais ou sociais, mas administrável.</p> <p>3 = Severa, causa substancial comprometimento no desempenho ocupacional ou social</p> <p>4 = Extrema, incapacita performance ocupacional ou social.</p>
<p>8. SOFRIMENTO ASSOCIADO AO COMPORTAMENTO RELACIONADO AO JOGAR</p> <p>Como você se sentiria se você fosse impedido de realizar essas atividades (Pausa)</p> <p>Quão ansioso você ficaria?</p>	<p>0 = Nenhum.</p> <p>1 = Leve, apenas pouca ansiedade se impedido de realizar o comportamento de jogar ou apenas pequena ansiedade durante o comportamento.</p> <p>2 = Moderado, relata que a ansiedade aumentaria, mas mantém-se administrável se o comportamento é prevenido, ou a ansiedade aumenta, mas mantém-se administrável durante tais comportamentos.</p> <p>3 = Severo, proeminente aumento da ansiedade e causando sofrimento se o comportamento é interrompido, ou proeminente aumento da ansiedade causando sofrimento durante o comportamento.</p> <p>4 = Extremo, ansiedade incapacitante derivada de qualquer intervenção direcionada para modificar a atividade, ou ansiedade incapacitante que se desenvolve durante comportamento relacionado com o jogo.</p>
<p>9. RESISTÊNCIA AO JOGO</p> <p>Quanto esforço você faz para resistir a essas atividades? Quanto o comportamento de resistência do paciente pode ou não correlacionar com a habilidade de controlá-los.</p>	<p>0 = Faz esforço para sempre resistir, sintomas tão mínimos não necessitam ativamente de resistência</p> <p>1 = Tenta resistir a maior parte do tempo</p> <p>2 = Faz algum esforço para resistir.</p> <p>3 = Não consegue resistir aos comportamentos, o faz com certa relutância.</p> <p>4 = Cede completa e voluntariamente a todos comportamentos relacionados ao jogo</p>

<p>10. GRAU DE CONTROLE SOBRE COMPORTAMENTO DE JOGAR. Quão intensa é a necessidade de jogar? Quanto controle você tem sobre os comportamentos associados com atividades relacionadas ao jogo?</p>	<p>0 = Controle completo. 1 = Muito controle, tem experiência de pressão para jogar mas geralmente capaz de exercer controle voluntário sobre essa pressão. 2 = Controle moderado, forte pressão para jogar, tenta resistir à pressão mas acaba jogando. 3 = Pouco controle, há necessidade muito forte de jogar. Evita com dificuldade, mas acaba jogando. 4 = Nenhum controle, a necessidade de jogar é completamente involuntária e dominante, raramente capaz de adiar atividade de jogo mesmo que momentaneamente.</p>
---	---

ANEXO 10

Instrumentos usados na pesquisa

Semana 2 Seguimento	- Escala UKU de efeitos colaterais (UKU/ Lingjaerde et al. 1987) – (monitoração por telefone).	- Escala para avaliação de efeitos colaterais de tratamento medicamentoso.
Semana 3 Seguimento	- G-SAS - UKU	- Avaliação intermediária de eficácia de tratamento. - Avaliação de efeitos colaterais.
Semana 4 Seguimento	- UKU (monitoração por telefone)	- Idem Semana 2
Semana 5 Seguimento	- UKU	- Avaliação de efeitos colaterais.
Semana 6 Seguimento	- UKU (monitoração por telefone)	- Idem Semana 2
Semana 7 Seguimento	- G-SAS - BDI - UKU	- Avaliação intermediária de eficácia de tratamento. - Avaliação intermediária de estado de humor. - Avaliação de efeitos colaterais.
Semana 8 Seguimento	- UKU (monitoração por telefone)	- Idem Semana 2
Semana 9 Seguimento	- UKU	- Idem Semana 5

Semana 10 Seguimento	- UKU (monitoração por telefone)	- Idem Semana 2
Semana 11 Seguimento	- UKU	- Idem Semana 5
Semana 12 Finalização	<ul style="list-style-type: none"> - TFB - G-SAS - GBQ - EAS - CGI - PG-YBOCS - BDI - UKU - BIS 11 	<ul style="list-style-type: none"> - Medida final de eficácia na redução de variáveis de jogo. - Medida final de eficácia na redução da avidez. - Medida final de eficácia do tratamento cognitivo na redução de distorções cognitivas. - Medida final de qualidade de vida e ajustamento social. - Entrevista final de melhora clínica global. - Entrevista final de melhora específica de jogo. - Avaliação final de estado de humor. - Avaliação final de efeitos colaterais. - Avaliação final de impulsividade

ANEXO 11

Escala UKU de efeitos colaterais

Escala UKU de Efeitos Colaterais					
Avaliações de Seguimento					
		A ¹	B ²	C ³	D ⁴
¹ Gravidade: (0) ausente (1) leve (2) moderado (3) grave		1. EC Psíquicos			
	Dificuldade de concentração				
	Astenia/Lassidão/Aumento do cansaço				
	Sonolência/Sedação				
² Grau da relação causal: (1) improvável (2) possível (3) provável	Dificuldades de memória				
	Depressão				
	Tensão/Inquietação				
	Aumento da duração do sono				
³ Grau de interferência na performance: (0) ausente (1) leve (2) moderado (3) grave	Diminuição da duração do sono				
	Atividade onírica				
	Indiferença emocional				
		2. EC Neurológicos			
⁴ Consequência da interferência: (0) ausente (1) leve (2) moderado (3) descontinuação	Distonia				
	Rigidez				
	Hipocinesia/Acinesia				
	Hipercinesia				
	Tremor				
	Acatisia				
	Convulsões epiléticas				
	Parestesias				
		3. EC Autonômicos			
	Alteração da acomodação visual				
	Aumento de salivação				
	Diminuição da salivação/Sensação de boca seca				
	Náuseas/Vômitos				
	Diarréia				
	Constipação				
	Distúrbios da micção				
	Poliúria/Polidipsia				
	Tontura ortostática				
	Palpitações/Taquicardia				
	Aumento da tendência para suar				

Escala UKU de Efeitos Colaterais					
Avaliações de Seguimento					
		A ¹	B ²	C ³	D ⁴
¹ Gravidade: (0) ausente (1) leve (2) moderado (3) grave		4. Outros EC			
	Eritema				
	Prurido				
	Fotossensibilidade				
² Grau da relação causal: (1) improvável (2) possível (3) provável	Aumento de pigmentação				
	Ganho de peso				
	Menorragia				
³ Grau de interferência na performance: (0) ausente (1) leve (2) moderado (3) grave	Amenorréia				
	Galactorréia				
	Ginecomastia				
	Aumento do desejo sexual				
⁴ Consequência da interferência: (0) ausente (1) leve (2) moderado (3) descontinuação	Diminuição do desejo sexual				
	Disfunção erétil				
	Disfunção ejaculatória				
	Disfunção orgástica				
	Secura vaginal				
	Cefaléia				
	Dependência física				
	Dependência psíquica				

<i>Efeitos Colaterais Psíquicos</i>	<i>Efeitos Colaterais Neurológicos</i>
<p>1.Dificuldade de concentração: Dificuldade na capacidade para se concentrar, assimilar idéias ou para manter atenção.</p> <p>2.Astenia/Lassidão/Aumento do cansaço: A experiência do paciente de cansaço e falta de persistência. A avaliação é baseada no relato do paciente.</p> <p>3.Sonolência/Sedação: Capacidade diminuída de permanecer acordado durante o dia. Deve ser baseado em sinais clínicos durante a entrevista.</p> <p>4.Dificuldades de memória: Prejuízo de memória. A avaliação deve ser independente de qualquer dificuldade de concentração.</p> <p>5.Depressão: Inclui expressões verbais e não-verbais de tristeza, depressão, melancolia, desesperança, desamparo e até impulsos suicidas.</p> <p>6.Tensão/Inquietação: Incapacidade de relaxar e inquietação nervosa. Este item deve ser baseado na experiência do paciente e deve ser diferenciado de acatisia.</p> <p>7.Aumento da duração do sono: Deve ser baseado na média de sono das três últimas noites e comparado com o sono habitual antes da doença.</p> <p>8.Diminuição da duração do sono: Deve ser baseado na média de sono das três últimas noites e comparado com o sono habitual antes da doença.</p> <p>9.Atividade onírica: Deve ser avaliado independentemente do conteúdo dos sonhos e baseada na média das três últimas noites e comparada com o padrão habitual de sonhos.</p> <p>10.Indiferença emocional: Diminuição da empatia do paciente, levando à apatia</p>	<p>1.Distonia: Formas agudas de distonia que se manifestam como contrações tônicas localizadas em um ou vários grupos musculares, principalmente na boca, língua e/ou pescoço. A avaliação deve ser baseada nos últimos três dias.</p> <p>2.Rigidez: Aumento do tônus muscular de maneira uniforme e generalizada. Observada como resistência passiva à movimentação dos membros. Os músculos em torno do joelho e cotovelo têm importância especial.</p> <p>3.Hipocinesia/Acinesia: Movimentos lentificados (bradicinesia), diminuição da expressão facial, diminuição dos braços dos braços, diminuição dos passos, podendo levar à parada de movimentação (acinesia).</p> <p>4.Hipercinesia: Movimentos involuntários afetando, mais frequentemente, a região orofacial sob a forma de síndrome buco-língua-mastigatória. Mas também é visto em extremidades, principalmente nos dedos, e mais raramente na musculatura do corpo ou respiratória. Estão incluídas as discinesias tardia e inicial.</p> <p>5.Tremor: Inclui todo tipo de tremor.</p> <p>6.Acatisia: Sensação subjetiva e sinais objetivos de inquietação muscular, principalmente em extremidades inferiores, o que torna difícil para o paciente ficar sentado. A avaliação é baseada nos sinais clínicos observados durante a entrevista e no relato do paciente.</p> <p>7.Convulsões epiléticas: Apenas crises tônico-clônicas generalizados devem ser registradas.</p> <p>8.Parestesias: Sensações na pele de queimação, formigamento ou outras sensações desagradáveis.</p>

<i>Efeitos Colaterais Autônômicos</i>	<i>Outros Efeitos Colaterais</i>
<p>1. Alterações da acomodação visual: Dificuldade em enxergar claro e preciso a distâncias próximas (com ou sem óculos), enquanto enxerga claramente a longas distâncias. Se o paciente usa lente bifocal, deve ser avaliado com o uso da lente para longe.</p> <p>2. Aumento de salivação: Salivação aumentada sem estímulo.</p> <p>3. Diminuição da Salivação/Sensação de boca seca: Secura da boca devido à diminuição da salivação. Pode resultar em aumento do consumo de água, mas deve ser diferenciado de sede.</p> <p>4. Náuseas/Vômitos: Deve ser baseado nos três últimos dias.</p> <p>5. Diarréia: Aumento da frequência e/ou diminuição da consistência das fezes.</p> <p>6. Constipação: Diminuição da frequência de evacuações ou aumento de consistência das fezes.</p> <p>7. Distúrbios da micção: Sensação de dificuldade em iniciar e resistência à micção. Deve ser baseado nos três últimos meses.</p> <p>8. Poliúria/Polidipsia: Aumento da produção de urina, resultando em aumento da frequência de micção e em eliminação de quantidade abundante de urina em cada micção. Presença de aumento de consumo de líquido.</p> <p>9. Tontura ortostática: Sensação de fraqueza, visão escurecida, zumbido nos ouvidos, aumento da tendência para desmaiar, quando muda da posição supina ou deitada para posição em pé.</p> <p>10. Palpitações/Taquicardia: Palpitação, sensação de batimentos cardíacos rápidos, fortes e/ou irregulares.</p> <p>11. Aumento da tendência para suar: Localizada em todo o corpo, não apenas nas palmas ou sola dos pés.</p>	<p>1. Eritema: O tipo de eritema pode ser: (a) morbiliforme, (b) petequial, (c) urticariforme, (d) psoriático, (e) não classificado.</p> <p>2. Prurido:</p> <p>3. Fotossensibilidade: Aumento da sensibilidade ao sol.</p> <p>4. Aumento de pigmentação: Aumento de pigmentação cutânea, geralmente localizada em regiões da pele expostas ao sol.</p> <p>5. Ganho de peso: A avaliação deve ser baseada no último mês.</p> <p>6. Perda de peso: A avaliação deve ser baseada no último mês.</p> <p>7. Menorragia: Aumento da frequência ou intensidade do fluxo menstrual nos últimos três meses.</p> <p>8. Amenorréia: Redução na frequência ou intensidade do fluxo menstrual nos últimos três meses.</p> <p>9. Galactorréia: Secreção de leite aumentada fora dos períodos de amamentação.</p> <p>10. Ginecomastia: Desenvolvimento excessivo de glândulas mamárias masculinas.</p> <p>11. Aumento do desejo sexual: Aumento do desejo para atividade sexual.</p> <p>12. Diminuição do desejo sexual: Redução do desejo para atividade sexual.</p> <p>13. Disfunção erétil: Dificuldade em atingir ou manter uma ereção.</p> <p>14. Disfunção ejaculatória: Disfunção capacidade do paciente em controlar a ejaculação.</p> <p>15. Disfunção orgástica: Dificuldade em obter e experienciar um orgasmo satisfatório</p> <p>16. Secura vaginal: Sensação de secura na vagina com estimulação sexual.</p>

Outros Efeitos Colaterais***1.Cefaléia:***

É classificada em: (a) tensional, (b) enxaqueca, (c) outras formas de cefaléia.

2.Dependência física:

Aparecimento de sintomas vegetativos e/ou somáticos após a descontinuação da droga em questão, baseado nos três últimos.

3.Dependência psíquica:

É definida como um forte desejo em continuar usando a droga devido aos seus efeitos psíquicos (ou pelos efeitos que pensa que tem), quando esses efeitos são vistos pelo médico como indesejáveis ou desnecessários. A avaliação deve ser feita baseada nos três últimos meses.

ANEXO 12

Divulgação da pesquisa

<http://www.youtube.com/watch?v=HJVQvJDIXkE>

Criado em: 21/07/2010

Hermano Tavares - é um professor que conduz pesquisa nas áreas de jogo patológico e transtornos do impulso. Algumas características foram descritas como mais comuns entre os compulsivos: abuso emocional ou abandono na infância, ser portador de outros transtornos emocionais e psiquiátricos e ter história familiar de dependência química ou de jogo na família. Hermano é ligado ao Instituto de Psiquiatria da USP.

Jô Soares entrevista Hermano Tavares 21/07/2010

Compulsão por jogo é drama da vida real

■ MARCELA FONSECA

Na novela 'Insensato Coração', da TV Globo, o jornalista Kléber Damasceno, personagem de Cássio Gabus, vive o drama de um jogador compulsivo. Como na trama de Gilberto Braga e Ricardo Linhares, 1,2% da população brasileira sofre de jogo patológico e 1,2% dos brasileiros está exposto a fatores de riscos de um processo gravíssimo capaz de causar sérios danos aos apostadores e sua família.

Segundo o professor médico colaborador do Departamento de Psiquiatria e coordenador dos programas de Jogo Patológico e Transtorno Impulsivo do Instituto de Psiquiatria da USP, Hermano Tavares, vícios como o do consumo de álcool, cigarros ou outras drogas normalmente estão associados à prática compulsiva dos jogos de azar. Tavares explica que 15% dos jogadores patológicos são também viciados em álcool. Entre 15% e 25% fazem também o uso de drogas e 70% deles fumam. "São vícios que andam de mãos dadas", afirmou.

A perda de controle, o interesse em apostar altas quantias, cada vez mais em menor tempo, e a busca desenfreada por resultados que cubram os gastos são indícios do problema. "Em abstinência esse jogador se sente

Os psiquiatras Antonio Brito e Hermano Tavares estudam vício em jogos

insatisfeito e pode sentir dores de cabeça e suar, então ele volta a apostar", disse Tavares.

A patologia causa alto índice de desemprego e grande endividamento. "O jogo patológico afasta o jogador da família, de amigos e prejudica e muito o desempenho no trabalho", afirmou.

Entre os fatores de risco está a genética, a história de desenvolvimento familiar, o ambiente cultural e o fácil acesso aos jogos.

Busca por ajuda demora oito anos

De acordo com o médico psiquiatra Hermano Tavares, embora o número de homens afetados pelo jogo patológico ainda seja maior, tem havido um aumento no número de mulheres atingidas pelo problema. Seja homem ou mulher, apenas 8% dos jogadores patológicos buscam tratamento médico. Outro problema é o tempo que o paciente espera para, enfim, procurar ajuda.

"Em média essas pessoas procuram tratamento depois de oito anos convivendo com o problema", disse Tavares.

O tratamento é feito com remédios, para tratar a ansiedade e depressão, e atendimento médico psiquiátrico. No Hospital das Clínicas o tratamento dura cerca de seis meses e é gratuito. (MF)

92%

dos jogadores compulsivos não sabem que são doentes e consequentemente não procuram por atendimento médico

Kléber (Cássio Gabus), de 'Insensato Coração', é um jogador compulsivo

Pesquisa recruta interessados em tratamento

Desenvolvida pelo médico psiquiatra Antonio Marcelo Cabrita de Brito, uma pesquisa de mestrado tem o objetivo de chegar a um remédio para diminuir a vontade de se arriscar em jogos de azar. Com a supervisão do professor e psiquiatra Hermano

Tavares, Brito espera reunir interessados em participar do estudo para tratamento no Hospital das Clínicas. "Queremos avaliar a diminuição da fissura e compulsão por jogos. Contamos com 30 pacientes e esperamos conseguir mais 20 interessados", disse Brito.

O procedimento dura três meses e tem acompanhamento psicoterapêutico e psicológico. Para marcar avaliação basta ligar para 2307-7805. "Quem não quiser participar, mas estiver interessado em tratamento também pode nos procurar", diz Tavares. (MF)

ANEXO 13

Ficha de monitoração telefônica e avaliação clínica

FICHA DE MONITORAÇÃO TELEFÔNICA
(a ser preenchido pelo coordenador do estudo em entrevista por telefone com o paciente)

1º CONTATO TELEFÔNICO (SEMANA DE ESTUDO 2)

1. Data: ____ / ____ / ____

2. Nome do paciente:

3. Nome do entrevistador:

4. Atividade de jogo, consumo de cigarro e uso da medicação, preencher o formulário em anexo.

5. Efeitos colaterais, preencher a ficha UKU em anexo.

6. Registro de outras intercorrências não listadas nos formulários, perguntar – “Como está sua saúde desde o último contato?”.

Diário de jogo, cigarro e medicação

Instruções: Complete o diário toda noite, na hora de dormir, recordando informações referentes às últimas 24 horas.

		TODAS AS INICIAIS		AMBULATÓRIO		SEMANA 2	
		J					
DATA							
Nº. DE VEZES QUE JOGOU							
HORAS GASTAS JOGANDO							
COM QUANTO DINHEIRO VOCÊ ENTROU?	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
COM QUANTO DINHEIRO VOCÊ SAIU?	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
TIPO DE JOGO							
Nº. DE CIGARROS							
Nº. DE PÍLULAS QUE TOMOU	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐
	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐

Diário revisito por: _____ Data: _____

FICHA DE RETORNO CLÍNICO
(a ser preenchido pelo médico em consulta face a face)

2º RETORNO (SEMANA DE ESTUDO 5)

1. Data: ____ / ____ / ____

2. Nome do paciente:

3. Nome do entrevistador:

4. Atividade de jogo, consumo de cigarro e uso da medicação, verificar o preenchimento do diário.

5. Efeitos colaterais, preencher a ficha UKU em anexo.

6. Registro de outras intercorrências não listadas nos formulário, perguntar – “Como está sua saúde desde o último contato?”.

7. Recolher as escalas de auto-preenchimento:

☐ Escala de Seguimento de Jogadores, preenchida e conferida.

☐ Inventário de Depressão de Beck, preenchido e conferido.

Diário de jogo, cigarro e medicação

Instruções: Complete o diário toda noite, na hora de dormir, recordando informações referentes às últimas 24 horas.

		TODAS AS INICIAIS		AMBULATÓRIO		SEMANA 2	
		J					
DATA							
Nº. DE VEZES QUE JOGOU							
HORAS GASTAS JOGANDO							
COM QUANTO DINHEIRO VOCÊ ENTROU?	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
COM QUANTO DINHEIRO VOCÊ SAIU?	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
TIPO DE JOGO							
Nº. DE CIGARROS							
Nº. DE PÍLULAS QUE TOMOU	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐	manhã ☐
	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐	tarde/noite ☐

Diário revisto por: _____ Data: _____

APÊNDICES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Protocolo 101107, de 10/01/07
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 17/01/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 1341/06, intitulado: **"ENSAIO DUPLO-CEGO CONTROLADO MULTICÊNTRICO COM TOPIRAMATO PARA JOGADORES PATOLÓGICOS"** apresentado pelo **DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisadores : Hermano Tavares, Danielle Rossini, Daniel Fuentes,
Analice Gigliotti

CAPPesq, 17 de janeiro de 2007.

Julio Ayres
PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Enviado ao Departamento em 01/02/07

Recebido: 16/03/09, às 11h12
Departamento de Psiquiatria do FMUSP

**DEPARTAMENTO & INSTITUTO DE PSIQUIATRIA
FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

São Paulo, 11 de fevereiro de 2009

Ao Prof. Dr. Eduardo Massad
M.D.
Presidente da Comissão de Análise de Projetos e pesquisa do HC-FMUSP

Senhor Presidente,

O estudo "Ensaio duplo-cego controlado multicêntrico com Topiramato para Jogadores Patológicos", cuja aprovação foi em 17/01/2007 (protocolo 1341/06), durante seu desenvolvimento, foi interrompido por falta de patrocínio da indústria farmacêutica.

Atualmente temos o apoio do laboratório Sandoz, através do gerente de produtos Bruno Marconi, o qual nos patrocinará com a medicação Topril.

Solicitamos a vossa senhoria a inclusão do mestrando Dr. Antonio Marcelo Cabrita de Brito, como novo pesquisador executante, em substituição ao Prof. Dr. Hermano Tavares, que dará andamento ao referido projeto.

Atenciosamente,

Dr. Hermano Tavares
Médico Colaborador - IPq FMUSP
Pesquisador Responsável pela Pesquisa

Antonio Marcelo Cabrita de Brito
Pesquisador Executante

Prof. Dr. Valentin Genil
Professor Titular e Chefe
Departamento de Psiquiatria do FMUSP

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos 785 - 3ª andar
P.O. Box 3671
05403-010 São Paulo - SP - Brasil

Phone (+5511) 30697805
Fax (+5511) 30697805
e-mail: hermanot@uol.com.br