ROSELI GEDANKE SHAVITT

**Fatores preditivos de resposta ao tratamento em
pacientes com o transtorno obsessivo-compulsivo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Medicina

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Eurípedes Constantino
Miguel Filho

São Paulo

2002

Dedico esta tese à memória de meu pai,

Moysés,

À minha mãe, Luba,

Ao meu generoso companheiro, Dani,

*E às nossas queridas filhas: Ilana,
Yael e Tamara*

AGRADECIMENTOS

Ao orientador desta tese, Prof. Dr. Eurípedes Constantino Miguel Filho, pela atenção cuidadosa que venho recebendo nos últimos 15 anos de trabalho conjunto.

Aos colegas e amigos: Dr. André Malbergier, Dra. Maria Conceição Rosário-Campos, Dra. Patrícia B. Hochgraf e Dr. Marcos T. Mercadante, pelas valiosas sugestões feitas a partir da leitura de versões anteriores deste trabalho.

À psicóloga Cristina Belotto, pela participação decisiva em diversas etapas da pesquisa, incluindo a triagem dos pacientes e a aplicação dos instrumentos de avaliação da resposta ao tratamento.

À Sra. Idalina Shimoda, secretária executiva do PROTOC, pelo indispensável e enorme apoio administrativo.

Aos colegas do PROTOC: Dra. Ana G. Hounie, Dr. José Carlos Ramos Castillo, Dr. Sérgio A. Brotto, Dr. Ygor A. Ferrão, psicólogas Priscila J. Chacon, Maria Alice e Maria Eugênia Simões de Mathis, e acadêmica Juliana B. Diniz, presentes no dia-a-dia da realização deste trabalho, agradeço por terem estado sempre dispostos a colaborar.

Às “mães” da ASTOC: Cristina de Luca Pereira, Maura Carvalho e Maria Cecília S. Labate, pela colaboração na divulgação deste projeto nos eventos da ASTOC, nos meios de comunicação e na comunidade. Trabalhar perto de vocês dá um sentido especial ao nosso esforço.

A todos os pacientes, que participaram voluntariamente deste projeto, agradeço a confiança e o tempo extra, que não teria sido solicitado durante um tratamento convencional.

Ao Prof. Dr. Wagner Gattaz e equipe do Laboratório de Neurociências – LIM 27 – do Departamento de Psiquiatria da FMUSP, especialmente à Karen Miguita e Leda Leme Talibe, pela colaboração na coleta de sangue e dosagem sérica da clomipramina.

À Mariana Curi, pela assessoria estatística.

Ao Rudá P. Filgueiras, pela assessoria de informática.

À Elizete Terumi Yokoyama, recepcionista da ASTOC e do PROTOC, pela colaboração durante a fase de triagem e pelo constante apoio administrativo.

À psicóloga Maria Angelita Baltieri, pela participação na fase de implantação deste projeto.

À Sra. Silvana Shavitt, sogra e avó “10”, pelos almoços e tardes de sábado...

Às Sras. Darci Pereira Leite e Ester Fabiana da Silva, por me ajudarem a cuidar da minha casa e das minhas filhas.

Este projeto contou com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 99/01548-0.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO TOC	3
1.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	5
1.3 O TOC ASSOCIADO A TIQUES	6
1.3.1 Características clínicas da ST	7
1.3.2 Fenômenos sensoriais: conceito	7
1.3.3 Características clínicas do TOC associado à ST	10
1.4 O TOC DE INÍCIO PRECOCE	12
1.5 PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DO TOC	17
1.5.1 Tratamento farmacológico do TOC	18
1.5.2 Clomipramina	21
1.6 FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO	23
1.6.1 Tipo e gravidade dos sintomas	23
1.6.2 Comorbidade	26
1.6.3 História familiar	28
1.6.4 Fatores fisiológicos e neurobiológicos	28
1.7 OBJETIVOS	31
1.7.1 Objetivo geral	31
1.7.2 Objetivos específicos	31
1.8 HIPÓTESES	32
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
2.1 AMOSTRA	33
2.2 TRATAMENTO	37
2.3 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA	38
2.3.1 Anamnese	38
2.3.2 Classificação sócio-econômica	39
2.3.3 Descrição e evolução dos sintomas obsessivo-compulsivos	40

2.3.4	Descrição e avaliação da intensidade dos tiques motores e vocais	41
2.3.5	Características fenomenológicas dos comportamentos repetitivos	41
2.3.6	Comorbidades psiquiátricas	43
2.3.7	Intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos	43
2.3.8	Escala de evolução clínica	44
2.3.9	Dosagem sérica da clomipramina e desmetilclomipramina	44
2.3.10	Avaliação da resposta ao tratamento	45
2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
3.	RESULTADOS	47
3.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	47
3.2	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	48
3.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	49
3.3.1	Comorbidade com transtornos de tiques	51
3.3.2	Experiências subjetivas que acompanham os comportamentos repetitivos	51
3.3.3	Número de comorbidades psiquiátricas	52
3.3.4	Tipo de comorbidade psiquiátrica	52
3.4	RESUMO DOS RESULTADOS DA ANÁLISE UNIVARIADA	53
3.5	ANÁLISE MULTIVARIADA	54
4.	DISCUSSÃO	65
4.1	RESULTADOS GERAIS	65
4.2	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	67
4.2.1	Gênero	67
4.2.2	Estado marital	69
4.2.3	Situação sócio-econômica	71
4.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	71
4.3.1	Idade de início dos sintomas	71
4.3.2	Duração da doença	76

4.3.3	História familiar de tiques	76
4.3.4	Tratamentos anteriores	76
4.3.5	Escore inicial da YBOCS	77
4.3.6	Tipos de sintomas obsessivo-compulsivos	77
4.3.7	Comorbidade com transtornos de tiques	78
4.3.8	Fenômenos sensoriais	80
4.3.9	Número e tipos de comorbidades psiquiátricas	84
4.3.10	Comorbidade com transtornos do espectro obsessivo-compulsivo do tipo “grooming” (tricotilomania, “skin-picking”, onicofagia)	87
4.4	PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO	89
4.5	PERSPECTIVAS FUTURAS	91
5.	CONCLUSÕES	92
6.	ANEXOS	94
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

Apêndices

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi investigar fatores preditivos de resposta ao tratamento farmacológico do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). Os fatores investigados foram a idade de início dos sintomas, gênero, presença de transtornos de tiques, presença de comorbidades psiquiátricas, e experiências subjetivas associadas aos comportamentos repetitivos. Tais experiências subjetivas podem ser classificadas em fenômenos cognitivos (pensamentos, medos, preocupações); fenômenos de ansiedade autonômica (palpitação, taquicardia, falta de ar, sudorese, entre outros); fenômenos sensoriais físicos (sensações focais ou generalizadas, táteis, músculo-esqueléticas ou viscerais: coceira, picada, queimação, estiramento, estufamento); e fenômenos sensoriais mentais (sensações gerais, desconfortáveis, como premência ou urgência, “ter que” fazer, sensação de incompletude, necessidade de descarregar energia mental, necessidade de fazer o comportamento até sentir-se “em ordem”). Houve interesse particular nos fatores associados aos dois subtipos de TOC melhor caracterizados até o momento, que são o TOC associado a tiques e o TOC de início precoce. Ambos associam-se a uma predominância do sexo masculino, maior frequência de fenômenos sensoriais precedendo ou acompanhando seus comportamentos repetitivos, e pior resposta aos tratamentos convencionais do TOC. Foram formuladas as hipóteses de que uma pior resposta à clomipramina estaria associada ao início precoce dos sintomas, sexo masculino, comorbidade com algum transtorno de tiques e presença de fenômenos sensoriais precedendo ou acompanhando os comportamentos repetitivos. Noventa e oito pacientes, recrutados na comunidade, compareceram para uma entrevista de triagem. Cinquenta e cinco foram excluídos, quarenta e três foram admitidos e quarenta e um completaram o estudo (22 homens e 19 mulheres), que foi realizado no ambulatório do Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC), do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos assinaram um termo de consentimento após terem sido informados dos procedimentos do estudo. Todos receberam tratamento exclusivo com a clomipramina por 14 semanas, com dose máxima de 250mg/dia. A anamnese psiquiátrica e o exame psíquico foram realizados seguindo um roteiro padrão desenvolvido para esse estudo. A idade de início dos sintomas foi aquela que o paciente referiu como o surgimento do primeiro sintoma. Os antecedentes familiares de doença mental em parentes de 1º grau foram investigados por meio das informações fornecidas pelos pacientes. Os seguintes instrumentos foram utilizados: Lista de Sintomas e Escala Yale-Brown de sintomas Obsessivo-Compulsivos (YBOCS); “Yale Global Tic Severity Scale”; Entrevista USP-HARVARD para Comportamentos Repetitivos; Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Transtornos do Eixo I, com módulos adicionais desenvolvidos para o diagnóstico da Síndrome de Tourette e Transtornos de Tiques Crônicos, Transtorno do Deficit de Atenção/Hiperatividade, Transtorno Dismórfico Corporal, Tricotilomania, Onicofagia, “Skin-Picking”, e transtornos de controle dos impulsos; Inventários de Beck para Depressão e Ansiedade; e itens “melhora global” e “efeitos colaterais” da Escala de Impressão Clínica Global. A dosagem sérica da clomipramina e seu metabólito desmetilclomipramina foi realizada na 8ª semana de tratamento. As escalas que mediram a resposta ao tratamento foram aplicadas por uma pesquisadora “cega” para as características fenomenológicas dos

comportamentos repetitivos e para as comorbidades psiquiátricas. O grau de resposta foi considerado como porcentagem de redução do escore inicial da escala YBOCS. A análise estatística foi feita por meio do teste t de *student* para amostras independentes, do coeficiente de correlação de Pearson e de análise de variância, de acordo com suas respectivas indicações. Subsequentemente, foi empregado o modelo de regressão linear para seleção das variáveis significativas. Não houve associação entre o grau de resposta e o gênero, a idade de início dos sintomas e a presença de algum transtorno de tiques. Maior grau de resposta foi observado entre os pacientes casados ou coabitando, pacientes com maiores escores para os fenômenos sensoriais e pacientes com história de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade ao longo da vida. Menor grau de resposta foi encontrado para os pacientes com pior situação sócio-econômica, história familiar de tiques, maiores escores iniciais da YBOCS, compulsões diversas, maior número de comorbidades psiquiátricas, comorbidade com transtornos do espectro obsessivo-compulsivo do tipo “grooming” (tricotilomania, “skin-picking” ou onicofagia), comorbidade com o transtorno bipolar e com a anorexia nervosa. Todas essas variáveis alcançaram um valor *p* menor que 0,10 na análise univariada e entraram no modelo da regressão linear pelo método “stepwise”. No modelo final da regressão linear, a presença de fenômenos sensoriais e estar casado ou coabitando foram preditivos de boa resposta à clomipramina ($p = 0,002$ e $0,044$, respectivamente). Concluiu-se que a presença de fenômenos sensoriais precedendo ou acompanhando os comportamentos repetitivos e estar casado ou coabitando foram fatores preditivos de boa resposta ao tratamento do TOC com a clomipramina no curto prazo.

SUMMARY

The aim of the present study was to investigate predictive factors of response to the pharmacological treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). The investigated factors were: age at onset of symptoms, gender, comorbidity with tic and psychiatric disorders, and the subjective experiences associated with the repetitive behaviors. Such subjective experiences can be classified as cognitive phenomena (thoughts, fears, worries); symptoms of autonomic anxiety (palpitations, tachycardia, shortness of breath, among others); physical sensory phenomena (focal or generalized, tactile, muscle or visceral sensations, such as an itch, tickle, burning sensation), and mental sensory phenomena (general, uncomfortable sensations, like an urge, feelings of incompleteness, a feeling of an inner tension that needs to be discharged, and the need to perform a behavior until feeling “just-right”). There has been a particular interest in the factors associated with the two putative OCD subtypes best characterized to the moment: the tic-related and the early-onset OCD. Both present a male preponderance, a higher frequency of sensory phenomena preceding or accompanying the repetitive behaviors and a poorer response to antiobsessional agents. The hypotheses were that a poorer response to clomipramine would be associated with an early onset of symptoms, being male, having a comorbid tic disorder and having sensory phenomena preceding or accompanying the repetitive behaviors. Ninety-eight patients passed through a screening interview, fifty-five were excluded, forty-three entered, and forty-one completed the study (22 men and 19 women), which was undertaken at the outpatient clinic of the OCD Spectrum Disorders Project (PROTOD) of the Institute of Psychiatry, University of São Paulo Medical School. All patients gave informed consent. Exclusive treatment with clomipramine was administered during 14 weeks, until a maximum dose of 250mg/day. Medical and psychiatric history were taken following a standard anamnesis developed for this study. Age at onset of symptoms was the age remembered as the occurrence of the first symptom. Family history of mental disorders was obtained from information given by the patients. The following instruments have been used: the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) symptom checklist and rating scale; the Yale Global Tic Severity Scale, the USP-HARVARD Interview for Repetitive Behaviors; the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Diagnoses, with additional modules for the diagnoses of Tourette’s Syndrome, Chronic Tic Disorders, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, Body Dysmorphic Disorder, Trichotillomania, Onychophagia, Skin-Picking and Impulse Control Disorders; the Beck Depression and Anxiety Inventories, and two items of the Clinical Global Impression: side effects and global improvement. Serum levels of clomipramine and desmethyldclomipramine were measured at week 8. Ratings of treatment response were made by a researcher blind to the phenomenology of the repetitive behaviors and psychiatric comorbidities. Treatment response was considered in terms of percent reduction of initial YBOCS. Statistical analysis was made through student t-tests for independent samples, Pearson correlation coefficients and analysis of variance, as indicated. Subsequently, the linear regression model was employed. There was no association between treatment response and gender, age at onset of symptoms, and comorbidity with a tic disorder. Higher degrees of response were observed among patients who were married or

cohabiting, patients with higher scores for sensory phenomena and those with a lifetime history of attention deficit/hyperactivity disorder. Lower degrees of response were observed among patients with a worse socio-economic status, family history of tics, higher initial YBOCS scores, miscellaneous compulsions, higher number of psychiatric comorbidities, comorbidity with “grooming” disorders (trichotillomania, “skin-picking” or onychophagia), bipolar disorder and anorexia nervosa. All these variables reached a p value lower than 0,10 at the univariate analysis and entered the linear regression model with the *stepwise* method. After the regression model, the presence of sensory phenomena and being married or cohabiting were predictive of a better response to clomipramine treatment ($p = 0,002$ and $0,044$, respectively). It was concluded that the presence of sensory phenomena preceding the repetitive behaviors and being married or cohabiting predicted a good response to clomipramine treatment of OCD in the short term.

Seja qual for o peso da melhor evidência disponível, ela deverá ser usada como base de ação – às vezes um tanto ousada – mas, ao mesmo tempo, considerada como falível e sujeita a revisão...Decidimos que alguma coisa é verdadeira se agirmos como se ela assim fosse no presente, até que surja melhor informação ... Os clínicos trabalham principalmente com decisões. A integridade do empreendimento científico repousa na disposição de seus participantes em engajar-se de mente aberta em argumentações bem informadas sobre os prós e contras da visão corrente da verdade, em aceitar novas evidências e em mudar opiniões previamente formadas.

(FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a visão psiquiátrica do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) mudou dramaticamente. Enquanto estudos dos anos 50 sugeriam que o TOC era uma doença rara, com prevalência de 0,05% (RASMUSSEN; EISEN, 1998), atualmente sabe-se que o TOC acomete 2 a 3% da população geral, e ocupa o quarto lugar entre os transtornos psiquiátricos mais frequentes, seguindo as fobias, o abuso de substâncias e a depressão maior (ROBINS e cols.,1984). Estudos em diferentes culturas sugerem prevalência do TOC de 2% ao longo da vida (WEISSMAN e cols., 1994).

Homens e mulheres são igualmente afetados pelo TOC, com diferenças na idade de início dos sintomas: os homens, em geral, começam a apresentar os sintomas na infância, enquanto para as mulheres os sintomas surgem mais frequentemente no início da idade adulta (RASMUSSEN; TSUANG, 1986).

Visto no passado como uma doença de mau prognóstico, hoje existe expectativa de melhora para a maioria dos pacientes que recebe o tratamento adequado (JENIKE e cols., 1998). Permanece inalterada, porém, a natureza potencialmente devastadora desse transtorno, que pode prejudicar consideravelmente a vida afetiva, social, acadêmica e profissional tanto das pessoas atingidas quanto de seus familiares.

Modelos neurobiológicos sugerem o envolvimento de regiões como o córtex orbital prefrontal, córtex do cíngulo anterior, gânglios da base e tálamo, na fisiopatologia do TOC (INSEL, 1992). Estudos de neuroimagem mostram aumento do metabolismo da glicose, indicando aumento da atividade cerebral, do córtex orbitofrontal e núcleo caudado de pacientes com TOC, que pode ser normalizado tanto com o tratamento farmacológico como comportamental (BAXTER e cols., 1992).

Os pacientes demoram, em média, 10 anos até receberem um diagnóstico correto, em parte por dificuldade de se expor aos profissionais de saúde (GREIST e cols., 1995a). Porém, uma vez reconhecida a doença, as chances de melhora com o tratamento convencional são de aproximadamente 60% (JENIKE e cols., 1998). Após a suspensão do tratamento a taxa de recaída é alta (PATO e cols., 1988), o que pode ser atenuado pelo tratamento combinado com a terapia comportamental (GREIST e cols., 1995a).

Para a maioria dos pacientes, o TOC tende a ser uma doença crônica, que pode evoluir com períodos de melhora e piora, ou seguir o curso episódico; mais rara é a evolução com remissão completa e duradoura dos sintomas (SKOOG; SKOOG, 1999; STEKETEE e cols., 1999). O prognóstico parece variar em função da idade de início dos sintomas, tipos de sintomas, curso da doença, história familiar, associação

com outros diagnósticos psiquiátricos, associação com transtornos de personalidade e fatores sociais e ambientais (SHAVITT e cols., 2001a). Outros fatores que vêm sendo estudados mais recentemente são a associação com transtornos de tiques e as características clínicas dos comportamentos repetitivos (SHAVITT e cols., 2001a).

1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO TOC

O TOC caracteriza-se pela presença de obsessões e/ou compulsões. Obsessões são pensamentos, impulsos ou representações mentais recorrentes, intrusivas e desagradáveis, reconhecidas como produto do próprio psiquismo, mas geralmente estranhos ao referencial próprio do indivíduo, que, apesar de esforçar-se, não consegue eliminá-los de sua consciência (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

Compulsões são comportamentos repetitivos e intencionais, motores ou mentais, realizados, em geral, para diminuir sentimentos desagradáveis decorrentes das obsessões, podendo também ocorrer na ausência de obsessões, de acordo com regras rígidas ou de forma estereotipada (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

Os indivíduos, em geral, têm a capacidade de perceber as obsessões e compulsões como ilógicas, embora crianças ou pacientes mais graves possam não apresentar essa crítica (TORRES; SMAIRA, 2001). Os pacientes que não apresentam crítica ou reconhecem apenas parcialmente os seus sintomas são considerados, pelos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais da

Associação Psiquiátrica Americana, 4^a. Edição (DSM-IV) como portadores de TOC com crítica pobre (“poor insight”) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

As obsessões e compulsões mais comuns são as preocupações com contaminação e agressão, e os comportamentos de limpeza e verificação, respectivamente. Outros sintomas frequentes são: preocupação com ordem e simetria, colecionamento, escurpulosidade moral e medo de impulsos sexuais (DEL PORTO, 2001). A lentidão obsessiva é uma situação rara, em que o paciente demora exageradamente para realizar as tarefas diárias, provavelmente devido à indecisão, medo de errar ou causar algum dano (TORRES; SMAIRA, 2001).

Na maioria das vezes, as obsessões e compulsões ocorrem juntas, podendo também surgir isoladamente. Recentemente, têm surgido trabalhos sobre a fenomenologia do TOC chamando a atenção para outras experiências subjetivas que podem preceder as compulsões além das obsessões (MIGUEL e cols., 2000). Tais experiências subjetivas são descritas pelos pacientes como sensações desconfortáveis, físicas ou mentais, que os levam a realizar as compulsões até conseguirem alívio do desconforto. Esse desconforto pode se apresentar como uma sensação de premência, imperfeição, incompletude ou tensão interna que cresce e precisa ser descarregada, ou uma necessidade de fazer o comportamento até sentir-se “em ordem”. Essas experiências, conhecidas como fenômenos sensoriais, serão abordadas separadamente mais adiante, devido à sua importância para o presente estudo (MIGUEL e cols., 2000).

Para RASMUSSEN e EISEN (1998), três características seriam centrais no TOC: a avaliação exagerada dos riscos, acompanhada de intensa ansiedade; a dúvida

patológica, e a sensação de incompletude, que seria mais freqüente nos pacientes com predomínio de compulsões.

As obsessões precisam ser distinguidas, por seu caráter recorrente e involuntário, das idéias prevalentes, que têm uma coerência com a história do indivíduo (como nos estados de paixão amorosa), com o seu estado de humor (como as ruminações depressivas ou ideações de ruína das depressões) ou, ainda, com o nível de consciência do indivíduo (por ex.: representações mentais repetitivas dos episódios confusionais agudos) (LIMA, 1996). A superposição de sintomas do TOC pode ocorrer ainda com outros transtornos ansiosos, como as fobias, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático e transtorno de ansiedade generalizada; transtornos psicóticos (principalmente em pacientes que não apresentam crítica do seu estado); transtorno obsessivo-compulsivo da personalidade e transtornos considerados por alguns autores como pertencendo ao “espectro obsessivo-compulsivo”, como os transtornos de tiques, transtornos de controle dos impulsos, transtornos alimentares, hipocondria e transtorno dismórfico corporal (TORRES, 2001). Em todos esses casos, o diagnóstico diferencial precisa ser feito para que o tratamento mais adequado possa ser instituído (TORRES, 2001).

1.2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos mais amplamente utilizados são os do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994) (Anexo A) e os da Classificação Internacional das Doenças - décima versão (CID-10) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993) (Anexo B). As principais

diferenças entre esses instrumentos são a classificação do TOC, pela CID-10, separadamente dos transtornos ansiosos, mas junto com os transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes, e por haver, na CID-10, especificações quanto ao predomínio de obsessões ou de compulsões. Nesse estudo foram adotados os critérios do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

Estudos genéticos, fenomenológicos, clínicos, neuroquímicos e de neuroimagem sugerem que um conjunto heterogêneo de pacientes preenchem os critérios diagnósticos do TOC (MIGUEL; SHAVITT, 1996). Assim, existem hoje diversas tentativas de se encontrar subgrupos mais homogêneos de pacientes, que poderiam compartilhar características genéticas e neurobiológicas, com implicações na resposta ao tratamento. Essa linha de investigação é importante para ajudar a identificar espectros fenotípicos que se transmitem em famílias, para identificar marcadores biológicos e fatores preditivos de prognóstico e resposta ao tratamento (MIGUEL; SHAVITT, 1996). O presente estudo pretende investigar fatores demográficos e clínicos que podem ser preditivos da resposta terapêutica, com interesse particular na resposta ao tratamento dos dois subgrupos de pacientes com TOC melhor caracterizados até o momento, que são o TOC associado a tiques (MIGUEL e cols., 2001) e o TOC de início precoce (ROSÁRIO-CAMPOS e cols., 2001). Por isso, serão comentadas a seguir as peculiaridades desses dois subgrupos e o que se tem observado em termos de prognóstico e resposta terapêutica para cada um deles.

1.3. O TOC ASSOCIADO A TIQUES

A maioria dos estudos sobre o TOC associado a tiques inclui pacientes com a síndrome de Gilles de La Tourette (ST) ou o transtorno de tiques motores ou vocais crônicos, conforme os critérios diagnósticos do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994). Para ambos precisa haver frequência e intensidade dos tiques suficientes para causar interferência na rotina. A ST difere do transtorno de tiques crônicos pela necessidade da presença de tiques motores e vocais (Anexo C).

1.3.1. Características clínicas da ST

A ST caracteriza-se pela presença de tiques motores e vocais com início antes dos 18 anos. Os tiques podem ser definidos como movimentos repentinos e breves (motores) ou sons produzidos pela movimentação do ar através do nariz, boca ou garganta (vocais). Podem ser classificados em simples (p. ex., piscar os olhos, chacoalhar os ombros, balançar a cabeça) ou complexos (p. ex., expressões faciais, gestos com as mãos ou com a cabeça, parecendo ter um propósito). Os tiques complexos podem ser intencionais (p. ex., tocar num objeto) ou não intencionais (p.ex., chutar com as pernas repetitivamente) (THE TOURETTE SYNDROME CLASSIFICATION STUDY GROUP, 1993). Os tiques podem ser espontâneos, podem ser realizados em resposta a uma sensação de premência para fazê-lo (“urge”), ou para aliviar sensações físicas e/ou mentais desagradáveis, experiências subjetivas conhecidas como fenômenos sensoriais (LECKMAN e cols., 1997a).

1.3.2. Fenômenos sensoriais: conceito

Descritos inicialmente em pacientes com transtornos de tiques (LECKMAN e cols., 1993; 1994), os fenômenos sensoriais podem estar presentes também em pacientes com TOC, independentemente da presença de tiques (MIGUEL e cols., 1997; 2000).

Devido à dificuldade que os clínicos ou os próprios pacientes podem ter para distinguir claramente um tique motor complexo (p.ex., piscar o olho para aliviar uma sensação desagradável) de uma compulsão (p.ex., piscar o olho para evitar que algo ruim aconteça), o termo “comportamento intencional repetitivo” foi proposto para descrever todos os comportamentos repetitivos que têm a sua realização determinada mentalmente pelo paciente, separando-os dos comportamentos repetitivos não intencionais, como os tiques simples (MIGUEL e cols., 1995).

Portanto, os comportamentos intencionais repetitivos dos pacientes com TOC podem ser precedidos ou acompanhados por vários tipos de experiências subjetivas. Para sistematizar o estudo dessas experiências, foi proposto classificá-las como: fenômenos cognitivos, fenômenos de ansiedade autonômica e fenômenos sensoriais (MIGUEL e cols., 1995).

Os fenômenos cognitivos são definidos como pensamentos, idéias, imagens, medos ou preocupações, correspondendo, portanto, à definição de obsessões do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994). Os fenômenos de ansiedade autonômica são descritos a partir dos sintomas de hiperatividade autonômica listados nos critérios diagnósticos do DSM-IV para ataques de pânico (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

Os fenômenos sensoriais podem ser definidos como sensações, sentimentos ou percepções desconfortáveis, que precedem ou acompanham a realização dos comportamentos repetitivos (MIGUEL e cols., 1997; 2000). Podem ser divididos em sensações físicas e mentais. As sensações físicas podem ser focais ou generalizadas. Podem ser táteis, quando ocorrem na pele (p. ex., lavar as mãos repetidamente por senti-las engorduradas); músculo-esqueléticas ou viscerais, quando ocorrem nos músculos, ossos, ou vísceras (p. ex., “fisgadas” no braço que levam o indivíduo a contrair e relaxar os músculos repetidas vezes). As sensações mentais são sensações generalizadas e desconfortáveis, que podem ser agrupadas em 4 tipos principais:

- (1) ter que fazer inexplicável (“não sei porque preciso verificar a fechadura, não tenho nenhum medo ou preocupação, simplesmente tenho que voltar lá e verificar várias vezes”);
- (2) tensão crescente ou energia mental que precisa ser descarregada (“sinto que tenho um vulcão dentro de mim, prestes a explodir, enquanto eu não organizar os objetos do meu jeito”);
- (3) sensação de incompletude, imperfeição ou insuficiência (“enquanto eu não lavo/repito/verifico/ligo e desligo... um certo número de vezes parece que fica faltando alguma coisa dentro de mim”);
- (4) percepções de estar “em ordem”, “legal” ou “*just-right*”: desconforto que leva os pacientes a realizarem os comportamentos até sentirem-se “em ordem”, “legais” ou “*just-right*” (“demoro muito para me arrumar de manhã pois fico ajeitando as meias, o cinto e a camisa várias vezes em frente ao espelho, até que tudo pareça perfeitamente em ordem”). As percepções “*just-right*” podem ser gerais ou estar associadas às

modalidades sensoriais, particularmente auditiva e visual (pedir que alguém repita sons ou palavras até elas soarem “legais”, arrumar repetidas vezes um quadro na parede ou os objetos sobre a mesa até que eles pareçam visualmente “em ordem”).

A investigação dessas três dimensões fenomenológicas (cognições, ansiedade autonômica, fenômenos sensoriais) é importante porque pode oferecer um novo caminho para a identificação de subtipos mais homogêneos de pacientes com TOC, podendo revelar-se fatores preditivos válidos de prognóstico e resposta ao tratamento.

1.3.3. Características clínicas do TOC associado à ST

Estudos familiares e genéticos, fenomenológicos, neurofisiológicos e farmacológicos sugerem que o TOC e a síndrome de Tourette se inter-relacionam, com alguma superposição de sintomas (LECKMAN e cols., 1997a; MIGUEL e cols., 2001). Por exemplo, observa-se uma frequência aumentada de TOC e TOC subclínico em pacientes com a ST, bem como uma alta frequência de transtornos de tiques em pacientes com TOC (KING e cols., 1999; PAULS e cols., 1986). Estudos genéticos (PAULS; LECKMAN, 1986; PAULS e cols., 1986; PAULS e cols., 1995) reforçam essa associação, mostrando frequências aumentadas tanto de TOC e TOC subclínico em parentes de primeiro grau de pacientes com a ST, como de tiques ou da ST em parentes de primeiro grau de pacientes com TOC. A tendência observada na literatura é de os tiques precederem em alguns anos o surgimento dos sintomas obsessivo-compulsivos (EICHSTEDT; ARNOLD, 2000). Esses achados apóiam a

idéia de que pelo menos uma forma do TOC é etiológicamente relacionada à ST, podendo constituir uma expressão variante dos mesmos fatores etiológicos envolvidos nos transtornos de tiques (PAULS e cols., 1995).

Estudos clínicos demonstram que o TOC associado a tiques tem início mais precoce, afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino (EICHSTEDT; ARNOLD, 2000) e apresenta comorbidades diferentes daquelas do TOC não associado a tiques. No TOC associado a tiques são encontradas taxas mais altas de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, fobia social, tricotilomania e transtorno dismórfico corporal (COFFEY e cols., 1998). Quanto aos tipos de sintomas, o TOC associado a tiques apresenta mais frequentemente obsessões e compulsões de agressão, somáticas, sexuais, religiosas, de simetria, ordenação e colecionamento, em comparação ao TOC não associado a tiques, onde são mais frequentes as obsessões e compulsões de contaminação e limpeza (LECKMAN e cols., 1997a). Com relação às experiências subjetivas que precedem os comportamentos repetitivos, MIGUEL e cols. (1997) observaram que pacientes com TOC sem tiques têm compulsões precedidas mais frequentemente por cognições e sintomas de ansiedade autonômica, enquanto os pacientes com TOC associado à ST têm seus comportamentos repetitivos precedidos mais frequentemente por fenômenos sensoriais, além de uma frequência aumentada de compulsões “tic-like”. As compulsões “tic-like” são comportamentos semelhantes a tiques, mas precedidos por uma cognição, como: repetir o som “hum” até surgir um pensamento bom, levar um pensamento mau para um canto com o olhar, rituais de tocar, tocar num objeto para impedir que algo ruim aconteça, entre outros (para revisão deste tema vide MIGUEL e cols., 2001).

Quanto ao possível papel da comorbidade com um transtorno de tiques no prognóstico do TOC, um estudo recente de seguimento do TOC detectou que a presença de tiques na infância ou adolescência correlacionou-se com maior gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos na idade adulta (WEWETZER e cols., 2001).

Por fim, com relação à resposta ao tratamento, a presença de tiques nos pacientes com TOC (Mc DOUGLE e cols., 1993), assim como em um dos pais de crianças com TOC (LEONARD e cols., 1993) associaram-se a uma pior resposta terapêutica. McDOUGLE e cols.(1994) observaram uma resposta preferencial dos pacientes com TOC associado a tiques à associação de fluvoxamina e haloperidol do que à fluvoxamina sozinha. Por outro lado, um estudo mais recente do mesmo grupo de pesquisadores mostrou eficácia da adição da risperidona ao tratamento de pacientes com TOC refratário ao tratamento com ISRS, independentemente da presença de tiques (Mc DOUGLE e cols., 2000). Portanto, apesar das evidências de que uma abordagem farmacológica diferente da convencional pode ser mais indicada para pacientes com TOC associado a tiques, estudos adicionais serão necessários para esclarecer essa questão.

1.4. O TOC DE INÍCIO PRECOCE

Outro possível subgrupo de pacientes com TOC é composto por pacientes com início precoce dos sintomas obsessivo-compulsivos. Evidências a favor da existência desse subgrupo surgiram a partir de estudos epidemiológicos que apontam um perfil bimodal de instalação dos sintomas, com predomínio de pacientes do sexo

masculino diagnosticados antes da puberdade (SWEDO e cols., 1989a; GELLER e cols., 1998; EICHSTEDT;ARNOLD, 2000) e aumento do número de pacientes do sexo feminino diagnosticadas com TOC durante a adolescência, chegando a uma taxa de 1:1 na idade adulta (ZOHAR, 1999).

Apesar de os sintomas apresentados na infância serem similares aos apresentados na idade adulta, estudos epidemiológicos, clínicos, genéticos, de neuroimagem e neurobiológicos sugerem que o TOC de início precoce corresponde a um subgrupo diferente dos pacientes que têm o início dos sintomas na idade adulta (ROSÁRIO-CAMPOS e cols., 2001; GELLER e cols., 1998).

Por exemplo, estudos genético-familiares relatam uma incidência maior de TOC entre parentes de primeiro grau dos pacientes com início precoce (PAULS e cols., 1995; LENANE e cols., 1990), além de uma frequência aumentada de tiques e ST nessas crianças e seus familiares (RAPOPORT e cols., 1992). Quanto mais precoce o início dos sintomas obsessivo-compulsivos, maior o risco mórbido para TOC, ST ou tiques entre os familiares (PAULS e cols., 1995; NESTADT e cols., 2000).

Em recente estudo desenvolvido pelo nosso grupo (ROSÁRIO-CAMPOS e cols, 2001), pacientes com TOC de início precoce (antes dos 10 anos de idade), quando comparados aos pacientes com TOC de início tardio (após os 17 anos), apresentaram escores significativamente mais elevados na Escala Yale-Brown para Sintomas Obsessivo-Compulsivos (YBOCS) (GOODMAN e cols., 1989a; 1989b), frequência significativamente aumentada de compulsões de repetição e colecionamento, maior comorbidade com transtornos de tiques e/ou ST, e maior frequência de compulsões "tic-like". Além disso, o grupo de início precoce apresentou mais compulsões precedidas por fenômenos sensoriais. Nesse estudo, a

definição da idade de início precoce foi baseada em estudos genéticos (PAULS; LECKMAN, 1986; PAULS e cols., 1995), que apontam uma participação mais importante dos fatores genéticos até essa idade.

No plano neurobiológico, estudos de neuroimagem sugerem a existência de diferenças sutis entre o TOC de início precoce e o tardio. Para o TOC de início precoce, as anormalidades observadas no *striatum* (putamen e núcleo caudado) parecem ser mais importantes, enquanto para o TOC de início tardio as principais alterações podem estar em outras regiões do circuito orbitofrontal-estriatal (Figura 1) (EICHSTEDT; ARNOLD, 2000; ROSENBERG e cols., 2001). Essas observações aproximam ainda mais o TOC de início precoce do TOC associado a tiques, uma vez que em pacientes com a ST também são encontradas anormalidades no *striatum*, além de outras áreas dos gânglios da base, como o núcleo lenticular (EICHSTEDT; ARNOLD, 2000).

FIGURA 1. Regiões cerebrais implicadas na fisiopatologia do TOC (extraída de ROSENBERG e cols., 2001).

Em crianças com TOC de início abrupto, após quadros infecciosos, principalmente pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, o surgimento dos sintomas obsessivo-compulsivos e/ou tiques parece estar associado a alterações na resposta imunológica, semelhante ao processo que ocorre na Coreia de Sydenham (ALLEN e cols., 1995). Esses dados são corroborados pela frequência aumentada de sintomas obsessivo-compulsivos e TOC em pacientes com Coreia de Sydenham (MERCADANTE e cols., 2000). A possibilidade de se tratar os sintomas obsessivo-compulsivos desse grupo de pacientes com antibióticos (GARVEY e cols., 1999), imunoglobulinas e plasmaferese (PERLMUTTER e cols., 1999) vem sendo investigada. Nesses casos, uma forma de tratamento do TOC que tenha como alvo a

resposta imunológica poderia ser mais indicada do que o seu tratamento convencional, ilustrando mais uma vez a importância de se buscar subgrupos homogêneos de pacientes para que tratamentos mais específicos possam ser oferecidos.

Com relação à resposta terapêutica, diversos estudos de tratamento do TOC com agentes serotoninérgicos em crianças obtiveram taxas de resposta semelhantes às observadas em pacientes adultos (GELLER e cols., 1998). Por outro lado, ACKERMAN e cols. (1994), revisando os dados de estudo colaborativo multicêntrico do tratamento do TOC com a clomipramina (THE CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP, 1991), observaram que pacientes com início dos sintomas entre os 12 e 15 anos tiveram resposta pior do que aqueles com início dos sintomas entre os 16 e 23 anos; pacientes que adoeceram após os 23 anos responderam melhor ao tratamento do que os que adoeceram antes dos 16. Esses autores especulam que, quando o TOC se inicia na infância, numa fase em que o cérebro ainda está se desenvolvendo, podem ocorrer alterações nesse desenvolvimento e levar a um transtorno observado no adulto que tem responsividade às drogas diferente daquela apresentada por pacientes que têm o início dos sintomas na idade adulta. O início precoce dos sintomas também foi associado a uma pior resposta ao tratamento com a clomipramina ou a fluoxetina em estudo de RAVIZZA e cols. (1995). SKOOG e SKOOG (1999) acompanharam pacientes com TOC durante quarenta anos, desde uma época anterior à instituição de tratamentos eficazes para o TOC, e detectaram um pior prognóstico para os pacientes com TOC de início precoce.

Portanto, apesar das evidências de que a idade de início dos sintomas constitui uma variável importante para se identificar subtipos homogêneos do TOC, a diferença entre o TOC de início de precoce e tardio em relação à resposta ao tratamento permanece uma questão aberta à investigação.

1.5. PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DO TOC

O TOC é um transtorno frequentemente crônico e potencialmente incapacitante (SKOOG; SKOOG, 1999). É comum os pacientes esconderem os seus sintomas e sentirem culpa ao realizarem suas compulsões. Os tratamentos disponíveis podem oferecer grande alívio dos sintomas, mas a remissão completa ocorre para uma minoria dos pacientes, e ainda não se pode falar em cura. Portanto, qualquer plano de tratamento deve incluir intervenções psicossociais, começando pela educação sobre a doença (KORAN, 1999; MIGUEL e cols., no prelo). Na medida em que os familiares podem se envolver com os rituais dos pacientes, e isso pode afetar o prognóstico, a intervenção familiar também deve ser considerada (CALVOCORESSI e cols. 1995). Associações de pacientes e familiares podem ser de grande valia nesse sentido (ZAMIGNANI; LABATE, 2001; LUCA e cols., 1997).

A terapia cognitiva-comportamental (TCC), com as técnicas de exposição e prevenção de resposta, é o tratamento psicológico de escolha (VAN NOPPEN; STEKETEE, 2001), e os inibidores de recaptura de serotonina (IRS) são os medicamentos de primeira linha para o tratamento farmacológico do TOC (GREIST e cols., 1995a). Porém, como parte dos pacientes não adere à terapia comportamental (FINEBERG, 1996) e outra parte não responde satisfatoriamente aos tratamentos

farmacológicos convencionais (Mc DOUGLE, 1997), algumas estratégias de potencialização podem ser utilizadas (SHAVITT e cols., 2001b). Recentemente, surgiram estudos investigando tratamentos como a estimulação magnética transcraniana, a neurocirurgia e a estimulação cerebral profunda, que interferem nos circuitos neurais que se acredita estarem envolvidos no TOC (GREENBERG e cols., 2000; GABRIËLS e cols., 2001). Como o presente estudo tem como foco possíveis fatores preditivos de resposta ao tratamento farmacológico convencional do TOC, a abordagem terapêutica dos pacientes resistentes ao tratamento foge do alcance desse trabalho.

1.5.1. Tratamento farmacológico do TOC

A primeira droga com eficácia demonstrada no TOC através de estudos duplo-cegos, controlados com placebo, foi a clomipramina, no início da década de 1980 (MONTGOMERY, 1980; THORÉN e cols., 1980; INSEL e cols., 1983). FLAMENT e cols. (1985) demonstraram a eficácia da clomipramina também em crianças. A mínima dose eficaz sugerida pelos diversos estudos é de 75mg/dia, que pode ser lentamente aumentada até o máximo de 300mg/dia, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade.

Quase dez anos depois de estabelecida a eficácia da clomipramina, diversos estudos controlados com placebo vieram a demonstrar a eficácia dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), como a fluvoxamina (PERSE e cols., 1987; GOODMAN e cols., 1989c), a fluoxetina (MONTGOMERY e cols., 1993; TOLLEFSON e cols., 1994; RIDDLE e cols., 1990), a sertralina (GREIST e cols., 1995b; MARCH e cols., 1998), a paroxetina (WHEADON e cols., 1993) e o citalopram (PATO, 1999). Assim como com a clomipramina, o início do efeito

terapêutico começa em 2 a 4 semanas, com uma melhora mais marcante surgindo próxima à 12^a semana de tratamento. Esse intervalo é bem mais longo do que o comumente observado no tratamento dos transtornos depressivos e ansiosos (FINEBERG, 1996).

Os efeitos terapêuticos dos IRS são marcadamente superiores aos dos antidepressivos que não atuam preferencialmente nos sistemas serotoninérgicos, como a nortriptilina (THORÉN e cols., 1980) e a desipramina (ZOHAR; INSEL, 1987). Isto sugere um efeito específico da clomipramina, provavelmente relacionado ao seu efeito serotoninérgico, nos sintomas obsessivo-compulsivos, independente de um efeito anti-depressivo. (ZOHAR; INSEL, 1987). Por outro lado, estudos preliminares com a venlafaxina, um inibidor da recaptura de serotonina e noradrenalina, mostraram que esta pode ser uma boa opção para pacientes refratários aos ISRS (RAUCH e cols, 1996). Entre os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), a fenelzina mostrou-se eficaz no tratamento do TOC (VALLEJO e cols, 1992; JENIKE e cols., 1997), enquanto a clorgilina mostrou-se menos eficaz do que a clomipramina (INSEL e cols., 1983). Porém, devido às restrições dietéticas e ao risco de complicações potencialmente fatais, o uso dos IMAO deve ser reservado para casos refratários aos tratamentos convencionais (JENIKE, 1998).

Estudos com antidepressivos relacionados aos tricíclicos, como a mianserina (JASKARI e cols., 1980) e o trazodone (PIGOTT e cols., 1992), tiveram resultados inconclusivos e negativos, respectivamente. O l-tryptofano, precursor da serotonina, apresentou tendência de superioridade ao placebo, sem alcançar significância estatística (FINEBERG e cols., 1992). Para o ansiolítico buspirona os achados são inconclusivos (PATO e cols., 1991; JENIKE; BAER, 1988), e o

clonazepam, num estudo com 25 pacientes, teve eficácia equivalente à clomipramina (HEWLETT e cols., 1992).

Duas meta-análises apontam a clomipramina como a droga mais eficaz no tratamento do TOC (GREIST e cols., 1995a; PICCINELLI e cols., 1995). Ambas selecionaram estudos publicados, controlados, randomizados e duplo-cegos comparando a clomipramina e os ISRS fluvoxamina, fluoxetina e sertralina com placebo. Tanto a clomipramina quanto os ISRS foram superiores ao placebo, mas a resposta à clomipramina mostrou-se mais robusta do que aos ISRS. Possíveis fontes de viés nessas meta-análises, que tornam necessário considerar seus resultados com cuidado, foram (GREIST e cols., 1995; PICCINELLI e cols., 1995; FINEBERG, 1996):

- a seleção de estudos com resultados positivos, já que estudos negativos tendem a não ser publicados com igual frequência;
- o efeito placebo nos estudos mais recentes (predominam ISRS) beira os 15%, enquanto nos estudos mais antigos este fica abaixo de 10%, o que faz a resposta comparada ao placebo parecer maior nos estudos mais antigos (predomina a clomipramina).
- diferenças no perfil de pacientes incluídos: os estudos mais recentes, com os ISRS, incluíram pacientes com menor gravidade inicial dos sintomas ou com sintomas atípicos, para os quais o efeito placebo tende a ser maior e as respostas terapêuticas, menores. Os estudos mais antigos, com a clomipramina, incluíram pacientes com sintomas mais graves, crônicos, persistentes e sem tratamento anterior, o que tende a produzir respostas terapêuticas maiores e efeito placebo menor.
- os estudos recentes com ISRS também incluíram pacientes que já haviam sido tratados sem sucesso anteriormente (resistentes).

Portanto, estudos controlados, com populações homogêneas, em larga escala, comparando a clomipramina com cada um dos ISRS e os ISRS entre si, são necessários para melhor definir a eficácia diferencial dessas drogas (GREIST e cols., 1995a). Os estudos desse tipo atualmente disponíveis não demonstram superioridade da clomipramina sobre a fluoxetina (PIGOTT e cols., 1990; LÓPEZ-IBOR e cols., 1996), fluvoxamina (FREEMAN e cols., 1994; KORAN e cols., 1996), sertralina (BISSERBE e cols., 1997) ou paroxetina (ZOHAR; JUDGE, 1996).

No presente estudo, optou-se pelo uso exclusivo da clomipramina, pelas seguintes razões: é o “padrão-ouro” para o tratamento do TOC; seu uso não pode ser dispensado antes de se considerar um paciente refratário ao tratamento, e é obrigatório antes de se indicar a neurocirurgia; é possível que tenha eficácia superior aos ISRS, e é o IRS de menor custo. Por ocasião do desenho inicial deste projeto, apenas a clomipramina podia ser adquirida nos postos da rede pública, implicando em menor custo para os pacientes e, conseqüentemente, em maior chance de se manterem em tratamento após o término do protocolo.

1.5.2. Clomipramina

A clomipramina foi utilizada pela primeira vez na Suíça, nos anos sessenta (REYNGHE DE VOXRIE, 1968, *apud* FINEBERG, 1996). Sua estrutura é a de um antidepressivo tricíclico que se diferencia da imipramina apenas pela presença de um íon cloro substituindo um hidrogênio na posição 3, o que a torna o antidepressivo tricíclico com o maior poder de inibir a recaptura da serotonina pelo neurônio pré-sináptico (POTTER e cols., 1998). Além do efeito sobre o sistema serotoninérgico, possui também a capacidade de inibir a recaptura da noradrenalina, efeito esse que é

ainda maior para o seu principal metabólito, a desmetilclomipramina (POTTER e cols., 1998). A clomipramina também possui algum efeito bloqueador de receptores da dopamina (Mc DOUGLE, 1999; ERIKSSON, 1995), tem afinidade moderada pelos receptores alfa-1 adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos, e afinidade discreta por receptores histamínicos H₁, não apresentando afinidade pelos receptores alfa-2 adrenérgicos. Deste perfil resulta o conjunto de seus efeitos colaterais, como embaçamento da visão, boca seca, obstipação intestinal, hipotensão postural, tremores, sudorese, ganho de peso, sedação, e anorgasmia (POTTER e cols, 1998).

Os efeitos cardiovasculares da clomipramina incluem desde taquicardia leve e discreta diminuição da pressão arterial na posição ortostática, até taquicardia sinusal, palpitações, arritmias e distúrbios da condução (ERIKSSON, 1995). Por isso, seu uso é contraindicado para pacientes que tenham sofrido infarto do miocárdio recente ou tenham história prévia de arritmias ou bloqueio da condução (ERIKSSON, 1995). A clomipramina pode diminuir o limiar convulsivo, efeito que parece ser dose-dependente e mais frequente acima de 250mg/dia. Seu uso em pacientes com risco de apresentar convulsões deve ser em doses mais baixas do que as habituais, e com aumentos mais lentos na dose (ERIKSSON, 1995).

Bem absorvida por via oral, a clomipramina atinge o pico de nível plasmático em 2 a 6 horas, e sua meia-vida é de aproximadamente 20hs. Seu metabolismo é hepático, com 3 etapas: desmetilação (que produz o metabólito ativo desmetilclomipramina), hidroxilação e conjugação, após o que é eliminada na urina e nas fezes (ERIKSSON, 1995).

Em adultos hígidos, inicia-se o tratamento com doses diárias de 25 a 50 mg, atingindo-se em média 200 a 300 mg/dia (dose máxima). Pode ser melhor tolerada

quando administrada à noite, mas a dose única não deve ser superior a 150 mg; doses superiores a essa devem ser fracionadas (JENIKE, 1998).

A clomipramina, assim como os ISRS e a terapia cognitiva-comportamental, são eficazes para a maioria dos pacientes. Contudo, aproximadamente 40% dos pacientes não apresentam uma melhora satisfatória (Mc DOUGLE, 1997), e, entre os que melhoram, a remissão completa dos sintomas é uma ocorrência rara (JENIKE, 1998). Essa variabilidade da resposta terapêutica tem estimulado, nos últimos anos, a pesquisa de fatores preditivos de prognóstico e resposta ao tratamento. Apresentamos a seguir um resumo dos principais estudos sobre fatores preditivos de prognóstico ou de resposta ao tratamento farmacológico do TOC. As particularidades da resposta ao tratamento dos pacientes com TOC associado a tiques e TOC de início precoce já foram comentadas.

1.6. FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

1.6.1. Tipo e gravidade dos sintomas

A abordagem dimensional dos sintomas obsessivo-compulsivos tem se revelado uma estratégia interessante para a identificação de subgrupos homogêneos de TOC a partir dos tipos de sintomas (BAER e cols., 1994; LECKMAN e cols., 1997b; MATAIX-COLS e cols., 1999). Por exemplo, LECKMAN e cols.(1997) realizaram uma análise fatorial com os tipos de sintomas de 292 pacientes, e observaram que determinados sintomas apresentavam uma tendência significativa de ocorrerem juntos. Esses sintomas foram reunidos em quatro grupos distintos:

- (1) obsessões de agressão, sexuais, religiosas e somáticas /compulsões de verificação;
- (2) obsessões de simetria e compulsões de ordenação /arranjo;
- (3) obsessões de contaminação e compulsões de limpeza, e
- (4) obsessões e compulsões de colecionamento.

Outros pesquisadores obtiveram resultados semelhantes (SUMMERFELDT e cols., 1999). Essas dimensões de sintomas parecem promissoras para a identificação de subgrupos de pacientes que podem compartilhar aspectos genéticos, neurobiológicos, e terapêuticos. Recentemente, ALSOBROOK e cols. (1999) relataram que, quando os probandos com TOC apresentavam altos escores para os sintomas dos grupos (1) e (2), seus familiares de primeiro grau apresentavam risco duas vezes maior de desenvolverem sintomas obsessivo-compulsivos, TOC, tiques e ST.

Em estudos de tratamento do TOC com ISRS, pacientes com sintomas de colecionamento apresentaram resposta terapêutica menos robusta, tanto quando foram analisados dimensionalmente (MATAIX-COLS e cols., 1999) como categorialmente (BLACK e cols., 1998; WINSBERG e cols., 1999; SAXENA e cols., 2002).

Os principais estudos relacionando os tipos de sintomas, a gravidade dos sintomas e o curso da doença com a resposta ao tratamento ou com o prognóstico do TOC são apresentados na tabela 1.

TABELA 1. TIPO, GRAVIDADE E CURSO DOS SINTOMAS COMO FATORES PREDITIVOS DE PROGNÓSTICO E RESPOSTA AO TRATAMENTO DO TOC.

AUTOR (ANO)	N	TRATAMENTO	FATORES DE MÁ RESPOSTA / PIOR PROGNÓSTICO
Alarcon e cols. (1993)	45	clomipramina	maiores escores iniciais na escala YBOCS; rituais de limpeza
Leonard e cols. (1993)	54	clomipramina	maiores escores da escala YBOCS na 5 ^a . semana de tratamento
Thomsen (1995)	47	estudo de acompanhamento	maior gravidade dos sintomas na infância
Ravizza e cols. (1995)	53	clomipramina fluoxetina	maior duração da doença; presença de compulsões
Alonso e cols. (2001)	60	IRS e TC	obsessões sexuais e religiosas
Black e cols. (1998)	38	paroxetina ou TC	colecionamento
Mataix-Cols e cols. (1999)	150	clomipramina fluvoxamina fluoxetina sertralina paroxetina	colecionamento; maior gravidade inicial
Skoog & Skoog (1999)	144	estudo naturalístico	compulsões na ausência de obsessões
Steketee e cols. (1999)	100	estudo de acompanhamento	estado marital (solteiros); maior gravidade global inicial
Winsberg e cols. (1999)	20	ISRS	colecionamento
Neziroglu e cols. (2001)	20	TC + ISRS	alto escore para idéias supervalorizadas
Erzegovezi e cols. (2001)	159	clomipramina fluvoxamina citalopram paroxetina	crítica pobre
Saxena e cols. (2002)	190	ISRS + TC + reabilitação psicossocial	colecionamento

IRS, inibidor de recaptura da serotonina; ISRS, inibidor seletivo de recaptura da serotonina; TC, terapia comportamental; YBOCS, escala Yale – Brown de sintomas obsessivo-compulsivos

Concluindo, obsessões e compulsões de colecionamento são os sintomas mais consistentemente associados a uma pior resposta ao tratamento convencional do TOC.

1.6.2. Comorbidade

Vários estudos têm demonstrado que a presença de dois ou mais diagnósticos psiquiátricos no mesmo indivíduo aumentam, significativamente, a gravidade do quadro clínico, e, possivelmente, pioram o prognóstico (COFFEY e cols., 1994). Os transtornos psiquiátricos encontrados nos pacientes com TOC com maior frequência do que a esperada para a população geral são a depressão maior, os transtornos ansiosos em geral, os transtornos alimentares e a esquizofrenia (RASMUSSEN; EISEN, 1998), além da ST (PAULS e cols., 1995). Os achados sobre a influência de um transtorno depressivo sobre o tratamento do TOC são contraditórios (STEKETEE e cols., 1999). Para alguns autores, haveria uma influência não linear dos sintomas depressivos sobre o curso do TOC, que seria marcante apenas quando os sintomas depressivos atingissem gravidade máxima (ACKERMAN e cols., 1994). Outros autores não observaram influência importante de um transtorno depressivo comórbido no prognóstico do TOC (ZITTERL e cols., 2000).

Pacientes com transtorno bipolar e TOC tendem a ter curso episódico do TOC, enquanto os pacientes com TOC e depressão unipolar tendem a ter curso crônico do TOC e mais tentativas de suicídio (PERUGI e cols., 1997).

CARRASCO e cols. (1992), num estudo retrospectivo com 12 pacientes com TOC e fobia social, encontraram uma resposta pior aos ISRS, mas não à fenelzina, sugerindo que se tenha uma abordagem diferenciada para pacientes com TOC e fobia social.

Alguns transtornos têm sido considerados como pertencentes ao “espectro obsessivo-compulsivo” devido às suas semelhanças com o TOC em aspectos fenomenológicos, idade de início, curso, comorbidades, transmissão familiar e

resposta ao tratamento (HOLLANDER; ROSEN, 2000). BIENVENU e cols. (2000) investigaram a comorbidade e a história familiar dos possíveis transtornos do espectro obsessivo-compulsivo em 80 pacientes com TOC e um grupo controle de 73 indivíduos sem transtornos mentais e seus respectivos 343 e 300 parentes de primeiro grau. Nesse estudo, foi encontrada, nos pacientes com TOC, prevalência significativamente maior do transtorno dismórfico corporal, hipocondria, transtornos somatoformes em geral e transtornos alimentares em geral. Os transtornos envolvendo comportamentos análogos ao “grooming” observado em algumas espécies animais (como lamber e alisar os pêlos e o corpo), que são a tricotilomania, o “skin-picking” (dermatotilexia) e a onicofagia, também foram mais frequentes nos pacientes com TOC (BIENVENU e cols., 2000). Os familiares de primeiro grau dos pacientes com TOC apresentaram mais frequentemente o transtorno dismórfico corporal e os comportamentos de “grooming” do que os controles, sugerindo que esses transtornos podem ser considerados como pertencentes ao espectro obsessivo-compulsivo familiar. No entanto, não se sabe se esses quadros, quando presentes nos pacientes com TOC, influenciam a resposta terapêutica.

Os transtornos de personalidade também parecem influenciar a evolução do TOC. Para BAER e cols. (1992), os transtornos de personalidade do tipo esquizotípico, “borderline” e evitador, assim como o número total de transtornos da personalidade, foram preditivos de pior resposta ao tratamento com a clomipramina.

1.6.3. História familiar

A presença de TOC em um parente de primeiro grau foi fator preditivo de bom prognóstico em estudo de seguimento por cinco anos de 159 pacientes recebendo IRSs (ERZEGOVESI e cols., 2001), e também em um estudo que acompanhou 11 pacientes por um ano recebendo fluvoxamina (YARYURA-TOBIAS e cols., 2000). Uma das hipóteses levantadas para esse achado inesperado é a de que pais com sintomas parecidos com os sintomas dos seus filhos poderiam ter uma atitude mais compreensiva e encorajadora, o que poderia refletir positivamente na resposta ao tratamento (YARYURA-TOBIAS e cols., 2000). No entanto, mais estudos são aguardados para confirmar e esclarecer essa associação.

1.6.4. Fatores fisiológicos e neurobiológicos

Para ACKERMAN e cols.(1996), os efeitos colaterais da clomipramina, como constipação, boca seca, tremor, insônia, impotência masculina, nervosismo, palpitações e tontura na quarta semana de tratamento associaram-se a uma boa resposta terapêutica. Em um estudo subsequente, queixas de natureza sexual associaram-se a uma boa resposta à fluoxetina (ACKERMAN e cols., 1999).

Estudos com potenciais evocados permitem a investigação de “defeitos” no processamento de informação associados com alguns transtornos mentais. MORAULT e cols. (1998), utilizando esse método, observaram alterações no momento pré-tratamento nos pacientes com TOC respondedores ao tratamento, mas não nos não respondedores ao tratamento, nem no grupo controle. Durante uma tarefa verbal-auditiva, os pacientes foram solicitados a discriminar entre estímulos-

alvo (infrequentes) e não-alvo (frequentes). Suas respostas despertavam quatro tipos de componentes neurofisiológicos: dois componentes precoces, independentes da tarefa, relacionados a mecanismos sensoriais de filtragem (N1 e P2 [N para deflexão negativa e P para deflexão positiva no EEG]), e dois componentes tardios, relacionados à detecção do alvo, que reflete estágios da função cognitiva (N2 e P3). Esses componentes tardios são usados como testes neurofisiológicos do processamento perceptual e cognitivo em seres humanos. Pacientes com TOC e boa resposta terapêutica apresentaram latências mais curtas dos dois componentes tardios no pré-tratamento, refletindo uma aceleração dos processos tarefa-dependentes, que poderiam estar relacionados a um estado de hiperalerta e a alterações nos processos relacionados à atenção (MORAULT e cols., 1998).

Com relação aos estudos de neuroimagem, SWEDO e cols. (1989b) encontraram, nos pacientes respondedores à clomipramina, taxas mais baixas do metabolismo da glicose no córtex orbitofrontal direito e giro anterior do cíngulo direito, em comparação aos não respondedores. BRODY e cols. (1998) compararam a resposta à fluoxetina e à terapia comportamental através da tomografia cerebral por emissão de pósitrons com a [^{18}F] fluorodeoxiglicose (FDG-PET); maior metabolismo no córtex orbitofrontal esquerdo no pré-tratamento foi preditivo de boa resposta à terapia comportamental, enquanto para a fluoxetina foi encontrado o oposto: o metabolismo mais baixo no córtex orbitofrontal esquerdo no pré-tratamento relacionou-se a uma melhor resposta. Uma boa resposta à paroxetina também foi associada a menor metabolismo da glicose no córtex orbitofrontal (SAXENA e cols., 1999) e a maiores concentrações de glutamato no núcleo caudado (ROSENBERG e cols., 2001) pré-tratamento. É possível que os pacientes tenham diferenças nos seus

padrões de metabolismo cerebral, e, devido a essas diferenças, apresentem respostas preferenciais a um ou outro tipo de tratamento (BRODY e cols., 1998).

HOLLANDER e cols. (1993) compararam respondedores e não-respondedores ao tratamento com a clomipramina ou a fluoxetina em relação à resposta comportamental e neuroendócrina à administração do agonista serotoninérgico parcial m-clorofenilpiperazina (m-CPP). Nesse estudo piloto, encontraram exacerbação dos sintomas obsessivo-compulsivos e achatamento dos níveis de prolactina, após a administração do m-CPP, maiores nos pacientes que não responderam ao tratamento do que naqueles que responderam, sugerindo que medidas seletivas da função serotoninérgica podem ajudar a prever a resposta aos ISRS. Além disso, se essa resposta não ocorre em parte dos pacientes, o envolvimento do sistema serotoninérgico pode variar de um paciente para outro (HOLLANDER e cols., 1993).

Concluindo, os estudos sobre fatores preditivos de resposta ao tratamento do TOC são abrangentes, mas a maioria dos resultados precisa ser replicada em estudos adicionais. Atualmente, as evidências mais consistentes são as que associam um pior prognóstico, ou uma pior resposta ao tratamento, ao TOC associado a tiques (Mc DOUGLE e cols., 1993; 1994), ao TOC de início precoce (ACKERMAN e cols., 1994; GELLER e cols., 1998; ROSÁRIO-CAMPOS e cols., 2001), à presença de sintomas de colecionamento (BLACK e cols., 1998; WINSBERG e cols., 1999; MATAIX-COLS e cols., 1999; SAXENA e cols., 2002), e à maior gravidade dos sintomas pré-tratamento (ALARCON e cols., 1993; MATAIX-COLS e cols., 1999; STEKETEE e cols., 1999).

1.7. OBJETIVOS

1.7.1. Objetivo geral

Esse projeto faz parte da linha de pesquisas do Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC), do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Com a sua realização, pretende-se complementar e ampliar os achados de outros projetos já desenvolvidos por esse grupo, voltados para a investigação de subtipos fenomenológicos do TOC. Esse projeto visa verificar se os subtipos de TOC melhor caracterizados até o momento, que são o TOC associado a tiques e o TOC de início precoce, possuiriam padrões diferenciados de resposta ao tratamento farmacológico convencional do TOC.

1.7.2. Objetivos específicos

Esse estudo tem como objetivo principal investigar fatores preditivos de resposta ao tratamento farmacológico do TOC com a clomipramina no curto prazo, com interesse particular nas seguintes características clínicas: fenomenologia dos comportamentos repetitivos, gênero, idade de início dos sintomas, comorbidade com transtornos de tiques e comorbidade com outros transtornos psiquiátricos.

1.8. HIPÓTESES

Partindo das evidências de uma predominância de pacientes do sexo masculino nos pacientes com TOC associado a tiques e com TOC de início precoce; de que estes dois subtipos de TOC estão possivelmente associados a uma pior resposta ao tratamento convencional do TOC; e de que nestes dois subtipos existe uma frequência maior de fenômenos sensoriais precedendo os comportamentos repetitivos, foram elaboradas as seguintes hipóteses:

São fatores preditivos de má resposta à clomipramina:

1. Sexo masculino;
2. Início dos sintomas antes dos 10 anos de idade;
3. Comorbidade com transtornos de tiques ou síndrome de Tourette.
4. Presença de fenômenos sensoriais associados aos sintomas obsessivo-compulsivos.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Esse projeto foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Todos os pacientes assinaram termo de consentimento após terem sido informados sobre os procedimentos relativos ao estudo.

A pesquisa foi desenvolvida no contexto de um grupo especializado, o “Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo” (PROTOC), inserido no Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, um hospital público, universitário, onde predomina o atendimento gratuito à população de baixa renda.

2.1. AMOSTRA

O tamanho da amostra foi estimado com base nos resultados de um estudo piloto, realizado com 30 pacientes, onde foi observada associação negativa entre a presença de fenômenos sensoriais e a porcentagem de redução dos escores iniciais da escala YBOCS (Apêndice 1). Utilizou-se o programa de cálculo de tamanho de amostra “ST Plan”¹,

¹ BROWN BW, BRAUER C, CHAN A, GUTIERREZ D, HERSON J, LOVATO J, POLSLEY J. Statistical Planning. University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, 1996.

com o objetivo de se detectar uma diferença de 36 pontos percentuais entre as médias de resposta dos grupos com e sem fenômenos sensoriais, com respectivos desvios-padrão de 29,3 e 20 pontos. Chegou-se ao número de 60 pacientes para se ter um poder estatístico de 80% e nível de significância de 0,05. Decidiu-se, então, ampliar os achados do estudo piloto avaliando-se mais 30 pacientes.

Entretanto, ao se iniciar esse novo estudo, algumas mudanças metodológicas se fizeram necessárias, tais como:

- introdução de um avaliador da resposta terapêutica que fosse “cego” para os fatores investigados;
- prolongamento do período de observação da resposta terapêutica de 12 para 14 semanas;
- aceleração do ritmo de aumento da dose de clomipramina, de 25mg por semana no piloto, onde a dose máxima só foi alcançada na décima semana de tratamento, para 25mg a cada 3 dias neste estudo, onde a dose máxima foi alcançada em 4 semanas, e
- realização da dosagem dos níveis séricos da clomipramina e seu metabólito ativo, a desmetilclomipramina, para verificação da aderência ao tratamento e investigação de correlações entre dose e níveis séricos com a resposta terapêutica.

Devido a essas mudanças, optou-se pela separação dos resultados obtidos no estudo piloto dos resultados obtidos no presente estudo, que passou a ser um estudo independente.

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- Diagnóstico de TOC segundo os critérios do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994);
- Ausência de tratamento prévio adequado para o TOC, caracterizado pelo uso de clomipramina ou algum inibidor seletivo de recaptura da serotonina até suas doses máximas, por pelo menos 12 semanas, e/ou pelo menos 20 horas de terapia cognitiva-comportamental (MARCH e cols., 1997);
- Duração dos sintomas de pelo menos 1 ano;
- Escore mínimo na Escala YBOCS de 18 para a presença de obsessões e compulsões; 10 para a presença de apenas obsessões ou compulsões.

Os critérios de exclusão do estudo foram:

- Presença de doença sistêmica ou neurológica que contra-indicasse o uso da clomipramina (como distúrbios de condução cardíacos e convulsões), ou que pudesse provocar manifestações no sistema nervoso central;
- História atual de abuso ou dependência de álcool ou outras substâncias psicoativas;
- Presença atual de sintomas psicóticos;
- Antecedente de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática;
- Risco de suicídio;
- Gestantes, lactantes ou mulheres em idade reprodutiva que não estivessem usando um método anticoncepcional eficiente (dispositivo intra-uterino, pílula anticoncepcional, métodos de barreira).

Noventa e oito pacientes passaram por uma entrevista de triagem no Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, após terem tomado conhecimento do projeto por meio dos meios de comunicação ou após terem sido encaminhados ao nosso grupo por colegas desta e de outras Instituições (Ficha de Triagem - Apêndice 2).

Cinquenta e cinco pacientes foram excluídos pelas seguintes razões: não preencheram critérios diagnósticos do DSM-IV para o TOC ($n = 9$); escores na Escala YBOCS abaixo de 18 ($n = 9$), sintomas com duração menor que 1 ano ($n = 1$), tratamento prévio ou atual adequado para o TOC ($n = 10$), sintomas psicóticos atuais ($n = 2$), preferência por psicoterapia ($n = 11$), uso atual de ansiolíticos não querendo suspendê-los ($n = 3$) e razões desconhecidas ($n = 10$). Quarenta e três pacientes iniciaram e 41 completaram o estudo (21 homens [51,2%] e 20 mulheres [48,8%]). Destes 41 pacientes, 19 vieram por meio da imprensa, onde fizemos a divulgação do projeto juntamente com a Associação Brasileira de Pacientes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Síndrome de Tourette (ASTOC); 10 pacientes nos foram encaminhados por colegas da rede pública de atendimento, e 12 nos foram indicados por colegas do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP.

Dois pacientes desistiram entre a primeira e a segunda consulta. Uma paciente resolveu não tomar mais a medicação, não pelos efeitos colaterais mas por “princípio” (resolveu que queria só psicoterapia). Outro paciente faltou 3 vezes consecutivas nas datas marcadas para a segunda consulta e acabou desistindo, alegando “perda de interesse” em participar do projeto. Uma paciente veio à última consulta, na semana 14, referindo que havia parado de tomar a clomipramina na semana 10, devido aos efeitos colaterais de sonolência, ganho de peso e obstipação. Essa paciente havia apresentado diminuição de 55% nos escores da YBOCS entre a semana 0 e a semana 8, e foi incluída na análise estatística com os dados da semana

8, pois tudo indicava que teria continuado com grau de resposta semelhante na semana 14 caso não tivesse interrompido a medicação.

2.2. TRATAMENTO

Os pacientes que estavam tomando ansiolíticos ou antidepressivos por ocasião da triagem passaram por 2 semanas de “wash-out” antes de iniciarem o tratamento com a clomipramina. Uma paciente estava tomando a fluoxetina, e passou por um período de “wash-out” de 5 semanas, devido à meia-vida mais longa desta droga (KORAN, 1999).

Todos os pacientes receberam tratamento exclusivo com a clomipramina por 14 semanas, com a dose inicial de 25 mg por dia e aumento de 25mg a cada 3 dias, conforme a tolerabilidade, até a dose máxima de 250mg/dia, alcançada na quarta semana de tratamento. Apesar de haver, em nosso meio, o hábito de se prescrever a clomipramina até 300mg/dia, existe uma tendência na literatura a não se ultrapassar a dose de 250mg/dia, devido ao risco de ocorrerem convulsões (ERIKSSON, 1995; JENIKE, 1998). Foi decidido, então, manter-se a dose máxima da clomipramina em 250mg/dia, para haver maior concordância com a literatura internacional. Alterações no ritmo de ajuste da dose foram feitas de acordo com a melhora clínica ou a ocorrência de efeitos colaterais, tais como: boca seca, obstipação, tremor e hipotensão ortostática. Propositamente, nenhuma orientação foi dada aos pacientes sobre técnicas da terapia comportamental como exposição e prevenção de resposta.

As consultas se deram nas semanas 0, 2, 4, 8 e 14, com contatos telefônicos nas semanas 6, 10 e 12 para acompanhamento.

2.3. AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

Todos os instrumentos foram aplicados pela coordenadora desse projeto, com exceção das escalas YBOCS e de Impressão Clínica Global (GUY, 1976), que mediram a resposta ao tratamento. A pesquisadora responsável pela aplicação dessas escalas foi a psicóloga Cristina Belotto da Silva, após treinamento no uso desses instrumentos. Ela esteve “cega” para as características fenomenológicas dos comportamentos repetitivos e para as possíveis comorbidades psiquiátricas dos pacientes.

Além disso, dois psiquiatras, Dra. Ana Gabriela Hounie e Dr. Eurípedes Miguel, “cegos” para a situação de resposta ao tratamento, reavaliaram todos os dados relativos aos diagnósticos psiquiátricos e à fenomenologia dos comportamentos repetitivos (p. ex., presença de fenômenos sensoriais). Esse procedimento, conhecido na literatura como melhor estimativa diagnóstica (“best-estimate diagnostic procedures”) (vide LILENFELD e cols., 1998), permite que seja alcançado um maior consenso, e, conseqüentemente, maior fidedignidade, para os diagnósticos a serem analisados.

Para evitar que pacientes com menor grau de escolaridade preenchessem os instrumentos de maneira menos fidedigna do que aqueles com maior possibilidade de compreensão das questões, todas as informações foram verificadas pelos pesquisadores, incluindo aquelas dos instrumentos de auto-avaliação.

2.3.1. Anamnese

A anamnese psiquiátrica foi realizada segundo um roteiro padronizado, desenvolvido para os projetos do PROTOC, apresentado no Apêndice 3 (Apostila de

Primeiro Atendimento). Exames complementares foram solicitados de acordo com as respectivas indicações clínicas. Os antecedentes familiares de doença mental em parentes de 1º grau (pais, filhos e irmãos) foram investigados por meio indireto, ou seja, por meio das informações dadas pelos próprios pacientes. A idade de início dos sintomas foi considerada aquela que o paciente referiu para o aparecimento do primeiro sintoma. Os escores para o grau de escolaridade foram assim definidos: superior completo = 6 / incompleto = 5; ensino médio completo = 4 /incompleto = 3; ensino fundamental completo = 2 / incompleto = 1 (maior escolaridade correspondeu ao maior escore).

2.3.2. Classificação sócio-econômica

A determinação da situação sócio-econômica foi feita de acordo com os critérios da Associação Brasileira de Anunciantes e da Associação Brasileira do Instituto de Pesquisa de Mercado - ABA/ABIPEME (XXXI ESTUDOS MARPLAN,1989)². As classes A, B, C, D, e E são definidas com base no nível de instrução do chefe da família e na quantidade possuída dos seguintes itens de conforto doméstico: televisão, rádio, banheiro em casa, automóvel, empregada mensalista, aspirador de pó e máquina de lavar roupa. Para a análise, foram dados os escores 1 a 5 correspondendo às letras A a E (um maior escore correspondeu a uma pior situação sócio-econômica) (Apêndice 3).

² XXX ESTUDOS MARPLAN (Marplan Brasil – Representações e Pesquisas Ltda., São Paulo). Edição de 1989.

2.3.3. Descrição e evolução dos sintomas obsessivo-compulsivos

1. A descrição dos sintomas obsessivo-compulsivos foi feita por meio da lista de sintomas da Escala YBOCS (GOODMAN e cols., 1989a; 1989b - tradução para o português de ASBAHR e cols., 1992) (Apêndice 3).

Os tipos de sintomas listados na escala YBOCS foram analisados de forma categórica, utilizando-se os grupos de sintomas que, conforme observação de LECKMAN e cols. (1997b), tendem a ocorrer em associação: obsessões de agressão e somáticas e rituais de verificação (grupo 1), obsessões e compulsões envolvendo simetria e ordenação (grupo 2), obsessões de contaminação e rituais de limpeza e contagem (grupo 3), e obsessões e compulsões de colecionamento (grupo 4). Também foram analisadas, separadamente, as obsessões sexuais, religiosas (escrupulosidade), somáticas e diversas (p. ex., necessidade de recordar, medo de dizer determinadas palavras, medo de não dizer exatamente o correto, imagens ou sons intrusivos, números e/ou cores com significado especial), as compulsões de repetição e as compulsões diversas (rituais mentais, efetuar listas excessivas, necessidade de reassseguramento, necessidade de tocar outras pessoas ou objetos, rituais de piscar os olhos ou olhar fixamente, evitar ferir-se ou ferir terceiros, rituais ao comer e comportamentos supersticiosos).

2. A avaliação da intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e a sua evolução ao longo do tratamento foi feita por meio de da Escala YBOCS (Apêndice 3). Essa escala é composta por 10 questões que investigam o tempo gasto pelo paciente, interferência na rotina, angústia associada, resistência e controle relativos às obsessões e compulsões, com escores variando de 0 a 4 (pontuação máxima = 40).

2.3.4. Descrição e avaliação da intensidade dos tiques motores e vocais

Foi utilizada a Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) (LECKMAN e cols., 1989) (tradução brasileira de ROSÁRIO-CAMPOS e cols., 1994) (Apêndice 3). A gravidade dos tiques é dada por um escore resultante de questões sobre número, frequência, intensidade, complexidade, interferência e comprometimento causado pelos tiques motores e vocais (máximo = 100).

2.3.5. Características fenomenológicas dos comportamentos repetitivos

Foi utilizada a Entrevista USP-HARVARD para Comportamentos Repetitivos (MIGUEL e cols., 1995), uma entrevista semi-estruturada que investiga as experiências subjetivas que precedem os comportamentos repetitivos (Anexo D). Na primeira parte da entrevista, o paciente elege os comportamentos repetitivos mais importantes, que foram descritos na lista de sintomas da YBOCS e da YGTSS. Para cada sintoma é determinada a idade de início, sua frequência e intensidade. Na segunda parte, o paciente é convidado a descrever detalhadamente o que ocorre imediatamente antes de realizar cada comportamento, para a caracterização das experiências subjetivas que precedem ou acompanham os comportamentos repetitivos. Essas experiências subjetivas podem ser classificadas em fenômenos cognitivos (pensamentos, medos, preocupações); fenômenos de ansiedade autonômica (palpitação, taquicardia, falta de ar, sudorese, tremor, ondas de calor, calafrios, entre outros); fenômenos sensoriais físicos (sensações físicas focais ou generalizadas, táteis, músculo-esqueléticas ou viscerais, como coceira, pinicada, queimação, estiramento, estufamento); e fenômenos sensoriais mentais (sensações desconfortáveis, como premência ou urgência, “ter que” fazer inexplicável, sensação de

incompletude, necessidade de descarregar uma energia mental, percepção de não estar “em ordem” que leva à necessidade de fazer o comportamento até sentir-se “em ordem”).

Os fenômenos sensoriais foram considerados presentes quando o paciente relatou pelo menos um comportamento precedido por algum fenômeno sensorial.

Para cada fenômeno, foi dado um escore de frequência variando entre 0 (nunca) e 4 (sempre) e um escore de intensidade variando entre 0 (ausente) e 4 (extrema).

A terceira parte dessa entrevista consiste na descrição do que o paciente sente após a realização dos comportamentos repetitivos (alívio, prazer, aumento da ansiedade, culpa).

Uma outra forma de análise foi criada, a partir da escala original da Entrevista USP-Harvard, para que pudesse ser levado em conta, além da frequência e intensidade dos fenômenos sensoriais, a sua predominância sobre as cognições no quadro clínico dos pacientes. Assim, os escores dos fenômenos sensoriais utilizados para a análise no presente estudo foram os seguintes:

0 = ausência de fenômenos sensoriais;

1 = fenômenos sensoriais no passado;

2 = fenômenos sensoriais presentes, mas não mais frequentes nem mais intensos do que as cognições;

3 = fenômenos sensoriais presentes, mais frequentes e mais intensos do que as cognições;

4 = fenômenos sensoriais presentes, ausência de cognições para todos os comportamentos .

O treinamento da autora para a aplicação desta entrevista foi feito junto com outros pós-graduandos, por meio de entrevistas ao vivo e em vídeo, supervisionadas pelo

seu orientador e principal autor da entrevista. Foram realizadas pelo menos 20 entrevistas conjuntas. Ao longo do estudo foram realizadas reuniões para se avaliar a adequação da atribuição dos escores. Na presença de opiniões discordantes, procurou-se ampliar a discussão em grupo, com o objetivo de se atingir um consenso.

2.3.6. Comorbidades psiquiátricas

Foi utilizada a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV/ Transtornos do Eixo I, Edição para Pacientes (SCID-I/P – versão 2.0) (FIRST e cols., 1995 - tradução para o português coordenada por TAVARES, 1996).

Foram aplicados ainda módulos adicionais desenvolvidos para os projetos do PROTOC para o diagnóstico da síndrome de Tourette e transtornos de tiques crônicos, transtorno do déficit de atenção com ou sem hiperatividade, transtorno dismórfico corporal, “skin-picking” (dermatotilexia), tricotilomania e onicofagia, e outros transtornos de controle dos impulsos. Os critérios diagnósticos utilizados foram os do DSM-IV, e, na ausência destes, foram estabelecidos critérios análogos aos dos transtornos de controle dos impulsos (Apêndice 3).

2.3.7. Intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos

Foram utilizados os Inventários de Beck para Depressão (BECK e cols., 1961) e Ansiedade (BECK e cols., 1988) nas semanas 0 e 14. Ambas contêm 21 questões com pontuação de 0 a 3 cada, sendo a pontuação máxima de cada escala 63 pontos (Apêndice 3).

2.3.8. Escala de evolução clínica

Foram utilizados dois itens da Escala de Impressão Clínica Global (ICG) (GUY, 1976):

1. Melhora Global, nas semanas 0, 8 e 14, para avaliação da condição do paciente em relação ao início do tratamento, com os seguintes escores: 1 = muito melhor; 2 = melhor; 3 = ligeiramente melhor; 4 = sem alteração; 5 = ligeiramente pior; 6 = pior e 7 = muito pior.
2. Efeitos Colaterais, na semana 4, quando se atingiu a dose máxima de clomipramina, com os escores: 1 = nenhum; 2 = que não interferem significativamente com o funcionamento do paciente; 3 = que interferem significativamente com o funcionamento do paciente; 4 = intensos / alarmantes (Apêndice 3).

2.3.9. Dosagem sérica da clomipramina (CMI) e desmetilclomipramina (DCMI)

Foi realizada em todos os pacientes, na 8ª semana de tratamento, para verificação da aderência ao tratamento, correlação entre os níveis séricos da CMI e da DCMI com a resposta ao tratamento e, ainda, para congelamento de amostras para futuros estudos em farmacogenética. A coleta de sangue foi feita pela farmacêutica Karen Miguita, do Laboratório de Neurociências/LIM-27 do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. As dosagens séricas de clomipramina e desmetilclomipramina foram feitas pelas farmacêuticas Leda Leme Talibe e Nádia Rezende Barbosa, do mesmo Laboratório. O método utilizado na dosagem foi o da cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC).

2.3.10. Avaliação da resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento foi considerada como variável contínua, em termos de graus de resposta:

$$\text{Grau de resposta} = \frac{\text{YBOCS (inicial – final) } \times 100}{\text{YBOCS inicial}}$$

Esse critério foi escolhido, ao invés de um ponto de corte, por se acreditar que medindo a resposta de maneira contínua poderiam ser obtidos resultados mais próximos da realidade clínica dos pacientes. Além disso, considerando-se que esta é uma amostra relativamente pequena, a divisão dos pacientes em respondedores e não respondedores resultaria em grupos pequenos para a análise estatística, o que poderia diminuir a chance de se detectar alguma associação entre a resposta e as variáveis de interesse.

2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise univariada

A comparação entre as médias de resposta para as variáveis categóricas foi feita por meio dos testes-t de *student* para amostras independentes (bicaudais). As variáveis categóricas analisadas foram: sexo, estado marital, início precoce (até 10 anos inclusive) ou tardio (após os 17 inclusive), história familiar de TOC, ST ou tiques crônicos, comorbidade com transtornos de tiques, comorbidade com ST, tipos de comorbidades psiquiátricas, e os tipos de sintomas obsessivo-compulsivos da lista de sintomas da escala YBOCS.

Para a avaliação da associação entre as variáveis contínuas e a resposta terapêutica, foi utilizado o coeficiente de Correlação de Pearson, após verificação de

que estas variáveis apresentavam distribuição normal. A verificação de normalidade foi feita por meio de um método gráfico descritivo, o “normal probability plot”, presente no programa estatístico utilizado no presente estudo (SPSS, Chicago)³. As variáveis contínuas estudadas foram: escolaridade, situação sócio-econômica, idade de início da doença, duração da doença, intensidade inicial dos sintomas obsessivo-compulsivos, fenômenos sensoriais, número de sintomas de ansiedade autonômica, número de comorbidades psiquiátricas (exceto transtornos de tiques e ST), dose de clomipramina, nível sérico de clomipramina e desmetilclomipramina, intensidade dos efeitos colaterais, intensidade inicial dos tiques, intensidade inicial dos sintomas depressivos e intensidade inicial dos sintomas ansiosos.

As comparações entre as médias de resposta dos pacientes vindos por meio da imprensa, indicação de colegas e rede pública, assim como a comparação das médias de resposta dos pacientes virgens de tratamento, os que fizeram algum tipo de psicoterapia, receberam clomipramina ou algum ISRS, ou outros tratamentos (ansiolíticos, neurolépticos, outros antidepressivos e anticonvulsivantes), foram feitas por meio da análise de variância.

Análise multivariada

As variáveis que alcançaram um valor p menor que 0,10 na análise univariada passaram para a análise multivariada, onde o método da regressão linear múltipla foi aplicado para se verificar as variáveis que se associaram à resposta terapêutica. O método de seleção “stepwise” foi empregado para a seleção das variáveis significativas, com um nível de significância de entrada no modelo igual a 0,10 e de saída igual a 0,05.

³ “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows”, versão 10.1

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Quarenta e três pacientes iniciaram o estudo. Dois pacientes participaram da primeira consulta e desistiram antes da segunda, sendo um do sexo masculino (41 anos) e um do sexo feminino (36 anos), ambos virgens de tratamento, com respectivos escores da YBOCS de 28 e 26 pontos. Quarenta e um pacientes completaram o estudo.

Dezenove (46,3%) pacientes tomaram conhecimento do projeto por meio da imprensa, 12 (29,3%) foram indicados por colegas desta e de outras Instituições, e 10 (24,4%) foram encaminhados pela rede pública de atendimento. Não houve diferença no grau de resposta ao tratamento entre os pacientes das três diferentes origens (tabela 2).

Vinte e um pacientes eram homens [51,2%] e 20 mulheres [48,8%]. A média de idade atual foi de $30,6 \pm 8,3$ anos [intervalo = 19 – 52 anos]. A média da idade de início dos sintomas foi de $12,5 \pm 6,5$ anos [intervalo = 3 – 33 anos] e a duração média da doença foi de $18,1 \pm 9,3$ anos (intervalo = 3 – 43 anos) (tabela 3).

Os escores médios inicial e final da escala YBOCS foram, respectivamente, de $26,7 \pm 6,8$ (intervalo = 11 – 40) e $14,5 \pm 8$ (intervalo = 0 - 29) pontos. A média do grau de resposta (redução porcentual do escore inicial da YBOCS) para a amostra como um

todo foi de $47,9\% \pm 24,5$. A maioria dos pacientes ($n = 27$ [65,8%]) apresentou redução de pelo menos 35% nos escores da YBOCS e um escore 2 (“melhor”) ou 1 (“muito melhor”) na ICG (média = $1,6 \pm 0,7$; intervalo = 1 – 3) após 14 semanas de tratamento com a clomipramina (tabela 3).

A dose média de clomipramina (CMI) foi de $230,5 \pm 40,8$ mg/dia (intervalo = 100 – 250 mg/dia). Os níveis séricos médios da CMI e da desmetilclomipramina (DCMI) foram, respectivamente, $193,3 \pm 121,2$ ng/ml (intervalo = 24 – 588 ng/ml) e $113,4 \pm 106,1$ ng/ml (intervalo = 10 – 410 ng/ml). Não houve correlação entre o grau de resposta na oitava semana de tratamento e os níveis séricos de CMI, mas houve tendência de correlação negativa entre os graus de resposta na semana 8 e os níveis séricos de DCMI ($p = ,076$) (tabela 4).

O escore médio para a intensidade dos efeitos colaterais foi de $26,5 \pm 10,6$ pontos (intervalo = 12 – 34). Esse fator não se associou à resposta terapêutica ($r = -,010$; $p = ,951$).

3.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

O fator gênero não apresentou associação com o grau de resposta (tabela 5). Comparando pacientes do sexo masculino e feminino dessa amostra quanto aos diversos fatores estudados, só houve tendência a uma diferença significativa entre os dois grupos quanto ao estado civil, com mais mulheres casadas do que homens ($p = 0,09$), e história familiar de tiques, mais frequente nas mulheres do que nos homens ($p = 0,08$).

Vinte e sete (65,8%) pacientes eram solteiros, 13 (31,7%) casados ou coabitando e 1 (2,4%) divorciado. Pacientes casados ou coabitando apresentaram maior grau de resposta ao tratamento ($p = 0,69$) (tabela 6). Os pacientes solteiros dessa

amostra tiveram média de idade atual mais baixa que os casados (respectivamente, $28,2 \pm 7,3$ e $35,5 \pm 8,5$ anos [$p = ,007$]). O escore inicial da YBOCS dos pacientes solteiros e divorciados ($28,1 \pm 6,4$ pontos) foi significativamente mais alto do que o dos casados ou coabitando ($23,5 \pm 6,9$ pontos) ($p = 0,044$).

Um paciente (2,4%) completou o ensino fundamental e 4 (9,8%) tinham o ensino fundamental incompleto. Sete (17,1%) pacientes completaram o ensino médio e 5 (12,2%) tinham o ensino médio incompleto, e 9 (22%) pacientes completaram o ensino superior, enquanto 14 (34,1%) tinham o ensino superior incompleto. Não houve associação entre o nível de escolaridade e a resposta terapêutica (tabela 7).

Dezoito pacientes (43,9%) pertenciam à classificação sócio-econômica C, 12 (29,3%) pertenciam à classe B, 4 (9,8%) às classes A e D, e 2 (4,9%) pertenciam à classe E. Pacientes com pior situação sócio-econômica tenderam a apresentar pior grau de resposta ao tratamento ($p = 0,094$) (tabela 8). Houve correlação negativa entre a duração da doença e o escore da situação sócio-econômica (lembrando que 1 = classe A; 5 = classe E [$r = -,361$; $p = 0,022$]).

3.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos até os 10 (precoce) ou após os 17 anos (tardio) não mostrou associação com a resposta ao tratamento (tabela 9). A análise da idade de início dos sintomas como variável contínua também não apresentou associação com a resposta ao tratamento ($r = -,260$; $p = ,101$).

A duração média da doença não se associou à resposta terapêutica ($r = ,260$; $p = ,101$).

História familiar de TOC esteve presente em 14 (34,1%) pacientes, e não se associou à resposta terapêutica. Já a história familiar de algum transtorno de tiques, presente em 12 (29,3%) pacientes, tendeu a associar-se a um pior grau de resposta ao tratamento ($p = 0,081$) (tabela 10).

Dezenove (46,3%) pacientes nunca tinham recebido qualquer tratamento para o TOC. Catorze (34,1%) pacientes já tinham feito algum tipo de psicoterapia, mas não terapia cognitiva-comportamental, 18 (43,9%) já tinham recebido clomipramina ou algum ISRS, mas em doses mais baixas ou por tempo mais curto do que o recomendado para o tratamento do TOC, e 4 (9,8%) tinham recebido outros tratamentos (ansiolíticos, anticonvulsivantes, neurolépticos e outros antidepressivos). Não houve diferença significativa entre o grau de resposta desses quatro grupos (tabela 11).

Escore inicial da YBOCS mais elevados associaram-se a menor grau de resposta ao tratamento ($r = -0,390$; $p = 0,012$; correlação significativa para $p < 0,05$, teste bicaudal).

Os escores iniciais médios dos Inventários de Beck para Depressão e Ansiedade foram, respectivamente, $21,6 \pm 14,1$ pontos (intervalo = 1 - 53) e $18,9 \pm 12,6$ pontos (intervalo = 0 - 46), e não apresentaram associação com a resposta terapêutica ($r = -,123$; $p = ,443$ e $r = -,259$; $p = ,102$, respectivamente).

Foi observada grande superposição entre os diversos tipos de sintomas obsessivo-compulsivos. Trinta e oito (92,7%) pacientes apresentaram sintomas envolvendo agressão e verificação; 38 (92,7%) tinham obsessões diversas; 37 (90,2%) tinham compulsões diversas; 35 (85,4%) apresentaram sintomas envolvendo contaminação, contagem e lavagem; 29 (70,7%) tinham compulsões de repetição; 26 (63,4%) tinham obsessões religiosas; 19 (46,3%) apresentaram sintomas relacionados a

simetria e ordenação; 18 (43,9%) tinham obsessões sexuais; 15 (36,6%) tinham obsessões somáticas, e 13 (31,7) tinham sintomas de colecionamento. Foi observada associação entre a presença de compulsões diversas e menor grau de resposta ao tratamento (tabela 12).

3.3.1. Comorbidade com transtornos de tiques

Seis (14,6%) pacientes apresentaram a síndrome de Tourette, e 8 (19,5%) apresentaram um transtorno de tiques crônicos. A média dos escores iniciais da escala YGTSS foi de $22,4 \pm 21,4$ pontos, e não apresentou associação com a resposta ao tratamento ($r = -,079$; $p = ,787$). A presença de comorbidade com a ST ou com um transtorno de tiques crônicos não teve associação com o grau de resposta ao tratamento, tanto na análise dos 2 diagnósticos separados como em conjunto (tabela 13).

3.3.2. Experiências subjetivas que acompanham os comportamentos repetitivos

A frequência das experiências subjetivas que precederam os comportamentos repetitivos dos pacientes dessa amostra e sua relação com o grau de resposta ao tratamento são apresentadas na tabela 14. Apenas 1 paciente não apresentou cognições. Por isso, não foi possível comparar as médias de resposta para essa variável. Sintomas de ansiedade autonômica estiveram presentes em 17 (41,5%) pacientes, e o escore médio de sintomas de ansiedade autonômica na entrevista USP-Harvard foi de $6,4 \pm 1$ pontos (intervalo = 4-8). Não houve associação dessa variável com a resposta terapêutica quando considerada como variável categórica (tabela 14) nem como variável contínua ($r = ,273$; $p = ,367$).

Vinte e três pacientes (56,1%) apresentaram pelo menos 1 comportamento repetitivo precedido por um fenômeno sensorial. Considerando-se os fenômenos sensoriais como variáveis categóricas, a presença de pelo menos um fenômeno sensorial, e a presença de pelo menos um fenômeno sensorial mental, associaram-se a maior grau de resposta ao tratamento ($p = ,020$ para ambas as variáveis – tabela 14). Considerando-se os fenômenos sensoriais como variável ordinal, de acordo com a escala descrita na seção “casuística e métodos”, o escore médio para os fenômenos sensoriais foi de $1,6 \pm 1,2$ (intervalo 0 – 4). Foi observada uma associação positiva entre esses escores e o grau de resposta ao tratamento ($r = ,324$; $p = ,039$; correlação significativa para $p < 0,05$, teste bicaudal).

3.3.3. Número de comorbidades psiquiátricas (exceto ST e transtornos de tiques crônicos)

Seis pacientes (14,6%) não apresentaram nenhum diagnóstico adicional. Sete (17,1%) pacientes apresentaram 1 diagnóstico adicional, 11 (26,8%) tinham mais 2 diagnósticos, 8 (19,5%) tinham mais 3 diagnósticos e outros 8 (19,5%) tinham outros 4 ou mais diagnósticos ao longo da vida ($n = 40$). Um maior número de comorbidades associou-se a menor grau de resposta ao tratamento ($r = -,344$; $p = ,030$; correlação significativa para $p < 0,05$, teste bicaudal) (tabela 15).

3.3.4. Tipo de comorbidade psiquiátrica

Os diagnósticos psiquiátricos encontrados ao longo da vida e sua associação com a resposta terapêutica são apresentados na tabela 16. Bulimia nervosa, transtorno do

descontrole alimentar periódico, cleptomania e comprar compulsivo não aparecem na tabela, mas ocorreram 1 vez cada, em pacientes diferentes.

Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo do tipo “grooming” (tricotilomania, “skin-picking” ou onicofagia) ocorreram em 10 (24,4%) pacientes e apresentaram tendência de associação negativa com a resposta ao tratamento ($p = 0,065$). O transtorno do déficit de atenção com ou sem hiperatividade ocorreu em 7 (17,1%) pacientes e tendeu a associar-se a maior grau de resposta ($p = 0,076$). O transtorno bipolar, presente em 3 (7,3%) pacientes, associou-se a uma pior resposta ($p = 0,012$), e a anorexia nervosa, também presente em 3 (7,3%) pacientes, apresentou tendência de associação com uma pior resposta ao tratamento ($p = 0,062$). Os demais diagnósticos não apresentaram associação com a resposta ao tratamento (tabela 16).

3.4. RESUMO DOS RESULTADOS DA ANÁLISE UNIVARIADA

As variáveis que tiveram um valor p inferior a 0,10 na análise univariada serão descritas a seguir.

Entre as variáveis demográficas, maior grau de resposta foi observado entre os pacientes casados ou coabitando ($p = 0,069$), enquanto uma tendência de menor resposta foi encontrada para aqueles com pior situação sócio-econômica ($p = 0,094$).

Entre as variáveis clínicas, maior grau de resposta ao tratamento foi observado entre os pacientes com maiores escores para os fenômenos sensoriais ($p = 0,039$) e para os pacientes com história de transtorno do déficit de atenção com ou sem hiperatividade ao longo da vida ($p = 0,076$). Menor grau de resposta esteve associado à presença de história de tiques em parentes de primeiro grau ($p = 0,081$), presença de compulsões

diversas ($p = 0,059$), escores iniciais da YBOCS mais altos ($p = 0,012$), níveis séricos da DCMi mais altos (dosagem e resposta na oitava semana, $p = 0,076$ para ambos), maior número de comorbidades psiquiátricas ($p = 0,030$), comorbidade com transtornos do espectro obsessivo-compulsivo do tipo “grooming” (tricotilomania, “skin-picking” ou onicofagia) ($p = 0,065$), comorbidade com o transtorno bipolar ($p = 0,012$) e com a anorexia nervosa ($p = 0,062$).

3.5. ANÁLISE MULTIVARIADA

As variáveis que tiveram um valor p inferior a 0,10 na análise univariada e entraram no modelo da regressão linear foram: estado marital, situação sócio-econômica, história familiar de transtorno de tiques ou ST, compulsões diversas, fenômenos sensoriais, escore inicial da YBOCS, número de comorbidades psiquiátricas, transtorno bipolar, anorexia nervosa, transtorno de déficit de atenção / hiperatividade e transtornos do espectro obsessivo-compulsivo do tipo “grooming” (tricotilomania, “skin-picking” e onicofagia).

No modelo final de regressão linear, as variáveis fenômenos sensoriais e estado marital foram selecionadas como as mais associadas ao grau de resposta ao tratamento. Mais especificamente, maiores escores para os fenômenos sensoriais e estar casado ou coabitando associaram-se a um maior grau de resposta ao tratamento. As demais variáveis não alcançaram significância estatística (tabela 17).

TABELA 2. ORIGEM DOS PACIENTES EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

ORIGEM	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio padrão)	p**
Imprensa	19 (46,3)	47,4 (22,6)	,813
Indicado	12 (29,3)	51,4 (28,5)	
Rede pública	10 (24,4)	44,6 (25,0)	

p** = análise de variância (ANOVA)

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA (N = 41).

Sexo, n (%) masculino	21 (51,2%)
feminino	20 (48,8%)
Idade atual, anos (média $\pm$ desvio padrão)	30,6 (8,3)
Idade de início dos sintomas, anos (média $\pm$ desvio padrão)	12,5 (6,5)
Duração da doença, anos (média $\pm$ desvio padrão)	18,1 (9,3)
Escore inicial da YBOCS (média $\pm$ desvio padrão)	26,7 (6,8)
Escore final da YBOCS (média $\pm$ desvio padrão)	14,5 (8,0)
% média de redução do escore inicial da YBOCS (média $\pm$ desvio padrão)	47,9 (24,5)
% de pacientes com redução do escore inicial da YBOCS = ou > 35% + escore 1 ou 2 na ICG	65,9

Y-BOCS, Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos; ICG, Escala de Impressão Clínica Global

TABELA 4. DOSE DA CLOMIPRAMINA E NÍVEIS SÉRICOS DA CLOMIPRAMINA E DESMETILCLOMIPRAMINA NA OITAVA SEMANA EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

VARIÁVEL	n	média (desvio-padrão)	intervalo	r	p***
Dose CMI (mg/dia)	41	230,5 (40,8)	100-250	-,224	,160
Nível sérico CMI (ng/ml)	41	193,3 (121,2)	24 – 588	-,190	,234
Nível sérico DCMI(ng/ml)	41	113,4 (106,1)	10-410	-,291	<u>,076</u>

p*** = coeficiente de correlação de Pearson; CMI, clomipramina; DCMI, desmetilclomipramina

TABELA 5. GÊNERO EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

VARIÁVEL	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio padrão)	p*
Sexo			
masculino	21 (51,2)	48,0 (26,8)	,979
feminino	20 (48,8)	47,8 (22,4)	

p* = teste-t de *student*

TABELA 6. ESTADO MARITAL EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

ESTADO MARITAL	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio padrão)	p*
			<u>,069</u>
solteiros + divorciados	28 (68,3)	43,2 (23,3)	
casados + coabitando	13 (31,7)	58,1 (24,8)	

p* = teste-t de *student*

TABELA 7. ESCOLARIDADE EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

VARIÁVEL		n	escore	escore médio (desvio-padrão)	intervalo	r	p***
Escolaridade		40		4,3 (1,5)	1-6	,210	,194
Fundamental	incompleto	4 (9,8%)	1				
	completo	1 (2,4%)	2				
Médio	incompleto	5 (12,2%)	3				
	completo	7 (17,1%)	4				
Superior	incompleto	14 (34,1%)	5				
	completo	9 (22%)	6				

p*** = coeficiente de correlação de Pearson

TABELA 8. CLASSIFICAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

VARIÁVEL	n	escore	escore médio (desvio-padrão)	intervalo	r	p***
Classificação sócio-econômica	40		2,7 (1)	1-5	-,268	<u>,094</u>
A	4 (9,8%)	1				
B	12 (29,3%)	2				
C	18 (43,9%)	3				
D	4 (9,8%)	4				
E	2 (4,9%)	5				

p*** = coeficiente de correlação de Pearson

TABELA 9. IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

VARIÁVEL	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio padrão)	p*
Idade de início < 10	19 (46,3)	49,8 (22,3)	,182
> 17	10 (24,4)	38,9 (15,8)	

p* = teste-t de *student***TABELA 10.** HISTÓRIA FAMILIAR DE TOC E ALGUM TRANSTORNO DE TIQUES EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

VARIÁVEL	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio padrão)	p*
História familiar – TOC			,373
Sim	14 (34,1)	55,3 (20,1)	
Não	24 (58,5)	48,4 (24,8)	
História familiar – Tiques			<u>,081</u>
Sim	12 (29,3)	43,4 (11,7)	
Não	26 (63,4)	54,4 (25,8)	

p* = teste-t de *student***TABELA 11.** TRATAMENTOS ANTERIORES EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

TRATAMENTOS ANTERIORES	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio-padrão)	p**
			,295
Nenhum	19 (46,3)	54,0 (28,6)	
Qualquer tipo de psicoterapia	14 (34,1)	48,6 (22,3)	
IRS	18 (43,9)	40,09 (17,4)	
Outros (ADs, Ansiolíticos, Neurolépticos, Anticonvulsivantes)	4 (9,8)	54,4 (26,8)	

p** = análise de variância (ANOVA); IRS, inibidor de recaptura de serotonina; ADs, antidepressivos (exceto IRSs)

TABELA 12. TIPOS DE DE SINTOMAS EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

TIPOS DE SINTOMAS	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio-padrão)	p*
Agressão/Verificação			
Sim	38 (92,7)	48,7 (25,3)	,471
Não	3 (7,3)	37,9 (4,7)	
Contaminação/Lavagem			
Sim	35 (85,4)	47,7 (26,4)	,774
Não	6 (14,6)	49,3 (8,4)	
Simetria/Ordem			
Sim	19 (46,3)	48,8 (30,5)	,837
Não	22 (53,7)	47,1 (18,6)	
Colecionamento			
Sim	13 (31,7)	52,5 (24,0)	,422
Não	28 (68,3)	45,8 (24,9)	
Obsessões sexuais			
Sim	18 (43,9)	43,5 (26,0)	,314
Não	23 (56,1)	51,4 (23,2)	
Obsessões religiosas			
Sim	26 (63,4)	45,3 (25,1)	,385
Não	15 (36,6)	52,4 (23,5)	
Obsessões diversas			
Sim	38 (92,7)	46,8 (24,2)	,315
Não	3 (7,3)	61,8 (29,8)	
Obsessões somáticas			
Sim	15 (36,6)	50,5 (26,9)	,618
Não	26 (63,4)	46,4 (23,4)	
Compulsões de repetição			
Sim	29 (70,7)	50,6 (26,5)	,286
Não	12 (29,3)	41,5 (18,2)	
Compulsões diversas			
Sim	37 (90,2)	45,5 (23,2)	<u>,059</u>
Não	4 (9,8)	69,8 (28,6)	
Compulsões “tic-like”			
Sim	12	54,9 (22,5)	,242
Não	29	45,0 (25,1)	

* teste-t de *student*

TABELA 13. COMORBIDADE COM TRANSTORNOS DE TIQUES AO LONGO DA VIDA EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

VARIÁVEL	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio padrão)	p*
Síndrome de Tourette			,125
Sim	6 (14,6)	62,2 (15,3)	
Não	35 (85,4)	45,5 (25,1)	
Tiques crônicos			,348
Sim	8 (19,5)	40,5 (24,9)	
Não	33 (80,5)	49,7 (24,5)	
ST ou tiques crônicos			,728
Sim	14 (34,1)	49,8 (23,4)	
Não	27 (65,8)	46,9 (25,4)	

p* = teste-t de *student*

TABELA 14. EXPERIÊNCIAS SUBJETIVAS QUE PRECEDEM OS COMPORTAMENTOS REPETITIVOS EM RELAÇÃO À RESPOSTA AO TRATAMENTO (N = 41)

EXPERIÊNCIA SUBJETIVA	n (%)	Grau de resposta (%) (desvio-padrão)	p*
Cognições		não analisado	não analisado
sim	40 (97,6)		
não	1 (2,4)		
Ansiedade autonômica			,446
sim	17 (41,5)	51,7 (29,9)	
não	24 (58,5)	45,2 (20,1)	
Qualquer fenômeno sensorial			<u>,020</u>
sim	23 (56,1)	56,2 (27,2)	
não	17 (43,9)	38,2 (15,8)	
Sensação Física			,459
sim	6 (14,6)	55,5 (34,6)	
não	34 (85,4)	47,3 (22,8)	
Sensação Mental			<u>,020</u>
sim	23 (56,1)	56,2 (27,2)	
não	17 (43,9)	38,2 (15,8)	
Percepções “just-right”			,215
sim	15 (36,6)	55,8 (32,4)	
não	25 (63,4)	44,2 (17,6)	
Incompletude			,140
sim	10 (24,4)	58,5 (18,9)	
não	30 (75,6)	45,2 (25,5)	
Energia que cresce e precisa ser descarregada			,961
sim	7 (17,1)	48,9 (14,6)	
não	33 (82,9)	48,4 (26,3)	
“Ter que” fazer sem motivo aparente			,364
sim	5 (12,2)	58 (22,5)	
não	35 (87,8)	47,2 (24,8)	

p* = teste-t de *student*

TABELA 15. NÚMERO DE COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS AO LONGO DA VIDA EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA

NÚMERO DE COMORBIDADES	n (%)	média (desvio-padrão)	intervalo	r	p***
0	6 (14,6)	2,1 (1,3)	0 - 4	-,344	,030
1	7 (17,1)				
2	11 (26,8)				
3	8 (19,5)				
4 ou mais	8 (19,5)				

p*** = coeficiente de correlação de Pearson;

TABELA 16. COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS AO LONGO DA VIDA EM RELAÇÃO À RESPOSTA TERAPÊUTICA.

DIAGNÓSTICO	n (%)	Média do grau de resposta (%) (desvio-padrão)	p*
Episódio depressivo maior			,823
Sim	29 (70,7)	48,1 (25,8)	
Não	11 (26,8)	46,1 (22,8)	
Fobia social			,138
Sim	16 (39,0)	40,8 (25,0)	
Não	25 (61,0)	52,5 (23,6)	
Transtornos do espectro OC tiques ou TDC			,734
Sim	16 (39,0)	49,6 (26,5)	
Não	25 (61,0)	46,9 (23,6)	
Fobia específica			,445
Sim	11 (26,8)	42,6 (23,5)	
Não	29 (70,7)	49,4 (25,3)	
Distímia			,178
Sim	11 (26,8)	38,9 (24,7)	
Não	29 (70,7)	50,8 (24,3)	
Transtornos do espectro OC TTM, SP, OP			<u>,065</u>
Sim	10 (24,4)	35,5 (15,9)	
Não	31 (75,6)	51,9 (25,7)	
Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade			<u>,076</u>
Sim	7 (17,1)	62,9 (29,9)	
Não	34 (82,9)	44,8 (22,6)	
Abuso de álcool / Substâncias psicoativas			,300
Sim	6 (14,6)	37,8 (26,2)	
Não	34 (82,9)	49,3 (24,5)	
Agorafobia			,720
Sim	5 (12,2)	43,8 (23,6)	
Não	35 (85,4)	48,1 (25,2)	
Dependência do álcool/ Substâncias psicoativas			,116
Sim	3 (7,3)	25,9 (22,9)	
Não	37 (90,2)	49,3 (24,3)	
Transtorno bipolar			<u>,012</u>
Sim	3 (7,3)	13,7 (18,3)	
Não	37 (90,2)	50,3 (23,2)	
Anorexia nervosa			<u>,062</u>
Sim	3 (7,3)	22,0 (20,4)	
Não	37 (90,2)	49,6 (24,1)	
Transtorno do pânico			,469
Sim	3 (7,3)	37,5 (10,1)	
Não	37 (90,2)	48,4 (25,4)	
Transtorno de estresse pós-traumático			,113
Sim	2 (4,9)	20,5 (19,7)	
Não	38 (92,7)	49,0 (24,3)	
Transtorno de ansiedade generalizada			,868
Sim	2 (4,9)	50,4 (34,7)	
Não	38 (92,7)	47,4 (24,7)	

* teste-t de *student*; comorbidades são ao longo da vida. OC, obsessivo-compulsivo; TDC, transtorno dismórfico corporal; TTM, tricotilomania; SP, “skin-picking”; OP, onicofagia patológica

TABELA 17. VARIÁVEIS SELECIONADAS PELA REGRESSÃO LINEAR, TENDO COMO VARIÁVEL DEPENDENTE A RESPOSTA AO TRATAMENTO^A

VARIÁVEL	COEFICIENTE	ERRO PADRÃO	p
Fenômenos sensoriais	8,839	$\pm 2,694$	<u>0,002</u>
Estado marital	-15,030	$\pm 7,190$	<u>0,044</u>

^A conforme definido na seção “métodos”.

4. DISCUSSÃO

Os resultados observados no presente estudo ilustram bem as palavras de FLETCHER e cols. (1996):

Na maior parte das situações clínicas, múltiplos fatores agem em conjunto para produzir efeitos. As associações entre essas variáveis são complexas. Elas podem relacionar-se entre si, além de se relacionarem com o desfecho de interesse; e o efeito de uma pode ser modificado pela presença de outras, de modo que a junção dos efeitos das duas ou mais variáveis pode ser maior que a soma de seus efeitos individuais.

4.1. RESULTADOS GERAIS

Os principais resultados desse estudo foram a associação entre a presença de fenômenos sensoriais e estar casado ou cohabitando com uma boa resposta ao tratamento. Até onde se tem notícia, esse é o primeiro estudo que avalia as experiências subjetivas associadas aos comportamentos repetitivos no TOC de modo sistemático, em relação à resposta terapêutica.

Não foram observadas diferenças na resposta ao tratamento dos pacientes provenientes das diferentes fontes de encaminhamento. Isso sugere que a presença de pacientes de diferentes origens não constituiu um viés de seleção, tornando essa amostra representativa dos pacientes com TOC na comunidade.

Os resultados desse estudo podem ser analisados comparativamente a outros trabalhos, pois a distribuição dos pacientes entre os sexos masculino e feminino, as médias de idade atual, da idade de início dos sintomas e de duração da doença foram semelhantes às médias encontradas em diferentes ensaios clínicos ou estudos de prognóstico de pacientes adultos com TOC (WEWETZER e cols., 2001; STEKETEE e cols., 1999; GREIST e cols., 1995a; MAVISSAKALIAN e cols., 1990). O resultado do tratamento no curto prazo também foi semelhante ao encontrado em diversos estudos de tratamento do TOC com a clomipramina, tanto analisando-se o critério de resposta como variável categórica (diminuição de pelo menos 35% no escore inicial da YBOCS e um escore de “melhor” ou “muito melhor” na ICG, que ocorreu em aproximadamente 2/3 dessa amostra) como analisando-se o critério de resposta como variável contínua (aproximadamente 50% de redução do escore inicial da YBOCS) (GREIST e cols., 1995a).

Foi observada correlação negativa entre o nível sérico de DCMI e a melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos, ambos medidos na oitava semana de tratamento. FLAMENT e cols.(1987) e MAVISSAKALIAN e cols. (1990) observaram essa mesma associação. Essas observações são coerentes com o fato de a CMI ter propriedades serotoninérgicas potentes, enquanto a DCMI tem propriedades noradrenérgicas significativas, sendo que o efeito anti-obsessivo da CMI parece depender essencialmente das suas propriedades serotoninérgicas (ZOHAR; INSEL,

1987). Existem ainda evidências de correlação positiva entre os níveis líquidos do 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), metabólito da noradrenalina, com a intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos pós-tratamento com a clomipramina, indicando que, quanto maior a ação noradrenérgica de um agente farmacológico, menor o efeito sobre os sintomas obsessivo-compulsivos (THORÉN e cols., 1980).

Apenas uma paciente deixou de tomar a clomipramina, devido aos efeitos colaterais de sonolência excessiva e ganho de peso. Aparentemente, essa baixa taxa de abandono do tratamento sugere que, se um medicamento tem efeitos colaterais, mas ao mesmo tempo sua eficácia é bem clara para o paciente, a relação custo-benefício pode resultar favorável à manutenção do tratamento.

4.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

4.2.1. Gênero

Diferentemente da hipótese desse estudo, que previa uma pior resposta terapêutica para os pacientes do sexo masculino, não foram encontradas diferenças entre o grau de resposta dos pacientes do sexo masculino e feminino. Isso pode ter ocorrido devido à complexa interação existente entre o fator gênero e outros fatores que exercem influência na resposta ao tratamento. Por exemplo, o sexo feminino foi associado, em estudos de história natural do TOC, com o curso intermitente e início mais tardio, que estão associados a um melhor prognóstico (RAVIZZA e cols., 1997; SKOOG; SKOOG, 1999; EISEN e cols., 1999; ZITTERL e cols., 2000). De maneira semelhante, os transtornos ansiosos e depressivos, que são os mais comumente

encontrados nos pacientes com TOC (COFFEY e cols., 1998; WEWETZER e cols., 2001), são mais frequentes nas mulheres do que nos homens (ROBINS e cols., 1984), o que pode influenciar o grau de resposta ao tratamento das mulheres. No entanto, nessa amostra não houve diferença significativa entre a idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos, nem na ocorrência de transtornos depressivos ou ansiosos, entre os pacientes dos sexos masculino e feminino. O curso da doença não foi avaliado sistematicamente nesse estudo.

A variável gênero foi a única que afetou a resposta à infusão endovenosa de clomipramina e ao tratamento subsequente com a clomipramina por via oral em um estudo de MUNDO e cols. (1999). Pacientes do sexo feminino responderam melhor à clomipramina do que os pacientes do sexo masculino. Esse dado, somado àquele do início mais precoce do TOC em homens, sugere um papel para o gênero, e talvez para os hormônios sexuais, no estabelecimento de diferenças biológicas e clínicas, possivelmente relacionadas à bioquímica, função e metabolismo das monoaminas (MUNDO e cols., 1999). Na presente amostra, não foram observadas diferenças nos níveis séricos da CMI, da DCMI ou da razão DCMI/CMI entre os pacientes dos sexos masculino e feminino.

A presença de mais pacientes casados entre o sexo feminino do que masculino está de acordo com a literatura, onde se observa que a taxa de casamentos entre os pacientes com TOC é mais baixa do que a da população geral (NEZIROGLU e cols., 1994), especialmente entre pacientes do sexo masculino, com início precoce dos sintomas (MILLER e cols., 2001)⁴. O achado de história familiar

⁴ MILLER LM, PATO MT, DAVILA J. Marital rates, age of onset, and gender among patients with OCD. Apresentado no Congresso Anual da Associação Psiquiátrica Americana, New Orleans, EUA, 2001.

de tiques mais frequente entre as mulheres do que entre os homens dessa amostra é coerente com o estudo de PAULS e cols. (1995), onde foi encontrada uma frequência de tiques nos parentes de primeiro grau dos probandos com TOC do sexo feminino mais alta que entre os probandos do sexo masculino (5,7% e 2,9%, respectivamente). Uma possibilidade para isso seria de que, nessas famílias, haveria uma vulnerabilidade comum para o TOC e a ST, e fatores hormonais, por exemplo, fariam com que os descendentes do sexo masculino manifestassem os sintomas da ST, e os descendentes do sexo feminino manifestassem os sintomas do TOC (PAULS e cols., 1995). Nessa amostra, dos 12 pacientes com TOC e história familiar de tiques, 9 eram mulheres (75%). Destas, apenas 1 tinha TOC e ST, o que é coerente com a hipótese acima.

4.2.2. Estado marital

Estar casado ou coabitando associaram-se a maior grau de resposta ao tratamento, tanto na análise univariada como depois do emprego da regressão linear.

Se considerarmos o estado marital como indicador indireto do funcionamento social, ter um par poderia significar um menor comprometimento dos relacionamentos interpessoais ao longo da vida, e isso, por sua vez, reverteria na existência de um suporte maior para o paciente nos momentos de exacerbação dos sintomas e necessidade de aderir a um tratamento. O fato de, nessa amostra, menores escores iniciais da YBOCS terem sido observados para os pacientes casados ou coabitando, sugere que eles podem estar representando um subgrupo menos grave de pacientes. Um outro aspecto favorável é que um parceiro pode insistir na necessidade de mudança e encorajar o paciente a se tratar, podendo contribuir para

diminuir o intervalo entre o surgimento dos sintomas e a busca de tratamento. Em um estudo de fatores preditivos de curso do TOC, pacientes casados tiveram o dobro da probabilidade de apresentarem remissão parcial dos sintomas num período de cinco anos em relação aos solteiros (STEKETEE e cols., 1999). Naquele estudo, estar casado ou coabitando associaram-se a menores escores de gravidade global, que refletem o funcionamento geral do paciente.

Por outro lado, a qualidade dos relacionamentos afetivos também pode sofrer com a presença dos sintomas, como mostra um estudo que investigou a relação entre a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e o funcionamento no relacionamento amoroso (MILLER e cols., 2001)⁵. Naquele estudo, a gravidade do TOC não se associou a estar ou não mantendo um relacionamento amoroso, mas associou-se a um estilo de se relacionar caracterizado por ansiedade, dependência excessiva e preocupação sobre o relacionamento, consistente com o padrão de necessidade de reassseguramento de grande número de pacientes com TOC (MILLER e cols., 2001)⁵.

Menores taxas de casamento ou coabitação foram detectados para pacientes com TOC, principalmente do sexo masculino e com início precoce dos sintomas (LENSI e cols., 1996; MILLER e cols., 2001⁴). No presente estudo, o número de pacientes mulheres casadas foi significativamente maior que o dos homens. Estudos futuros deverão esclarecer se o melhor prognóstico observado para os pacientes casados é função de um transtorno mais brando desde a sua instalação, com menor comprometimento do funcionamento global e da capacidade de manter relacionamentos interpessoais satisfatórios.

⁵MILLER L, DAVILA J, PATO M,. Romantic dysfunction among OCD patients. Apresentado na Convenção Anual da “Association for the Advancement of Behavior Therapy”, Philadelphia, 2001.

4.2.3. Situação sócio-econômica

Uma pior situação sócio-econômica teve tendência de associação com menor grau de resposta ao tratamento. Uma das razões para essa associação poderia ser a maior cronicidade esperada para pacientes com menos acesso ao atendimento médico de maneira geral. No entanto, não foi possível estabelecer essa relação nessa amostra. De modo geral, uma pior situação sócio-econômica tende a associar-se a uma pior qualidade de vida, o que poderia ter exercido algum efeito no grau de resposta. De qualquer modo, a tendência observada aguarda maior esclarecimento em investigações futuras.

4.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.3.1. Idade de início dos sintomas

O grau de resposta dos pacientes com início dos sintomas obsessivo-compulsivos antes dos 10 (precoce) e após os 17 (tardio) anos de idade foi semelhante. Tampouco houve correlação entre o início mais precoce dos sintomas e um pior grau de resposta quando a idade de início foi analisada como variável contínua.

Analisando apenas os pacientes com início precoce e tardio ($n = 28$), 15 não tinham recebido nenhum tratamento anterior. Destes, 13 tinham início precoce e 2 tinham início tardio ($p = 0,021$). Portanto, havia mais pacientes virgens de tratamento entre os pacientes com início precoce, o que pode ter contribuído para o alto grau de resposta observado (GREIST e cols., 1995a).

Outra razão para não terem sido encontradas diferenças pode residir na possibilidade de que a idade de início dos sintomas não seja, em si, um fator preditivo de má resposta, mas que tenha a sua influência modulada por outros fatores, como a presença de história familiar, as comorbidades, a duração da doença até o início do primeiro tratamento, o curso da doença e a interação com fatores ambientais, entre outros. Por exemplo, para RAVIZZA e cols. (1997), o início precoce dos sintomas associou-se ao curso crônico, sugerindo pior prognóstico, enquanto EISEN e cols. (1999) e STEKETEE e cols. (1999) sugerem que quanto mais precoce a melhora, maior a chance de ocorrer uma remissão completa dos sintomas, independente da idade de início.

A investigação do TOC em crianças, desde o início do aparecimento dos sintomas, parece ser crítica para desvendar as bases neurobiológicas do desenvolvimento e minimizar fatores potencialmente confundidores, como a duração prolongada da doença e os efeitos das intervenções terapêuticas (ROSENBERG e cols., 2001). Os recentes estudos de neuroimagem de ROSENBERG e cols. (2001) ilustram como essa técnica pode contribuir para a identificação da neurobiologia associada a fenótipos específicos do TOC (por exemplo, TOC associado a tiques, TOC de início precoce, TOC associado à infecção estreptocócica). Esses autores observaram volumes reduzidos do *striatum*, e volumes aumentados do córtex préfrontal (cíngulo anterior e *genu* do corpo caloso) e tálamo em crianças com TOC virgens de tratamento, comparadas com crianças normais. Essas alterações se correlacionaram com a gravidade dos sintomas, mas não com a duração da doença, nem com a idade de início dos sintomas. Esses autores especulam que no TOC poderia ocorrer uma displasia na rede neural que compõe o circuito córtex-*striatum*-

tálamo-cortical. Anormalidades no processo de poda neuronal (“pruning”) ao longo do desenvolvimento levariam à diminuição do volume no *striatum* (por poda exagerada) e ao aumento do volume no córtex frontal e no tálamo (por atraso na poda). Interessantemente, o aumento de volume observado no tálamo mostrou-se reversível após tratamento com a paroxetina, sendo que o grau de diminuição do volume talâmico correlacionou-se positivamente com o grau de resposta ao tratamento. O mesmo não ocorreu após o tratamento com a terapia cognitiva-comportamental, e não houve normalização do volume do córtex pré-frontal ventral nem do *striatum*, levantando a possibilidade de que as anormalidades localizadas no tálamo podem ser o primeiro alvo para os agentes serotoninérgicos exercerem seu efeito terapêutico (ROSENBERG e cols., 2001).

Complementando o raciocínio neuroanatômico com aspectos neuroquímicos, os mesmos autores lembram que o metabolismo de glicose no núcleo caudado mostra-se aumentado em pacientes com TOC, e que esse aumento é reversível tanto com o tratamento com ISRS como com a terapia comportamental (BAXTER e cols., 1992). O núcleo caudado recebe inervação glutamatérgica maciça do córtex orbitofrontal ventral, além de receber densa inervação serotoninérgica do núcleo dorsal da rafe, de modo que neurônios serotoninérgicos também influenciam a transmissão glutamatérgica no *striatum*. Foi verificado, por meio de espectroscopia por ressonância magnética, um aumento significativo da concentração de glutamato no núcleo caudado de crianças com TOC comparadas a controles normais. Esse aumento foi notavelmente normalizado após tratamento com a paroxetina, sendo que maiores concentrações de glutamato no núcleo caudado no pré-tratamento foram preditivas de melhor resposta à paroxetina (ROSENBERG e cols., 2001). Não foram observadas anormalidades glutamatérgicas no

córtex occipital dos pacientes estudados, nem alterações na concentração do glutamato no córtex occipital após tratamento com a paroxetina, sugerindo que os efeitos dos ISRS sobre a transmissão glutamatérgica - serotoninérgica são localizados e não globais (ROSENBERG e cols., 2001).

Uma pesquisa recente, do qual participaram alguns integrantes do presente estudo, de neuroimagem funcional utilizando a técnica da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), fez uma comparação direta entre pacientes com TOC de início precoce (até os 10 anos de idade) e tardio (a partir dos 17 anos) (BUSATTO e cols., 2001). O achado mais significativo foi a redução do fluxo sanguíneo regional cerebral no tálamo direito do grupo de início precoce, em relação ao grupo de início tardio. Também foi observada redução do fluxo sanguíneo regional cerebral no córtex do cíngulo anterior dorsal esquerdo, e nos córtices préfrontais laterais inferiores direito e esquerdo, do grupo de início precoce em relação ao grupo de início tardio. Quando comparado aos controles saudáveis, o grupo de início precoce apresentou redução do fluxo sanguíneo regional cerebral no córtex do cíngulo anterior dorsal lateral direito e no córtex orbitofrontal lateral direito, além de um inesperado aumento do fluxo sanguíneo no cerebelo direito. A comparação do grupo de início tardio com os controles saudáveis mostrou redução do fluxo sanguíneo na região orbitofrontal lateral direita e aumento do fluxo sanguíneo nos córtices pré-frontais laterais direito e esquerdo e precuneo/cuneo esquerdo. Com relação ao achado principal, especula-se que uma vulnerabilidade genética, somada a agressões ao tálamo numa fase precoce do desenvolvimento, ou à interferência de fatores imunológicos mais tardiamente, poderiam influenciar a capacidade de resposta aos ISRS dos pacientes com TOC de início precoce. LENSEI e

cols. (1996), por exemplo, observaram história de trauma perinatal significativamente mais frequente nos pacientes com TOC do sexo masculino, que predominam no TOC de início precoce, do que nos pacientes do sexo feminino. Com relação ao conjunto dos achados de BUSATTO e cols. (2001), apesar das evidências contrastantes entre diversos estudos de neuroimagem funcional, os autores sugerem que as evidências disponíveis apóiam a noção de que os pacientes com TOC de início precoce e tardio são diferentes quanto à neurobiologia subjacente ao seu quadro clínico, e, possivelmente, ao seu padrão de resposta ao tratamento.

Outro subgrupo a ser considerado é o das crianças com TOC e tiques, que apresentam exacerbação dos sintomas após uma infecção estreptocócica, conhecidos como transtornos neuropsiquiátricos autoimunes da infância associados à infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (PANDAS) (SWEDO e cols., 1998). Nessas crianças, foram observados volumes aumentados dos gânglios da base, que associaram-se ao aumento dos níveis sanguíneos da antiestreptolisina O (ASLO, marcador de infecção aguda pelo estreptococo) e apresentaram certa reversibilidade após tratamento com a plasmaferese (GIEDD e cols., 1996). Esses achados sugerem a existência de anormalidades biológicas distintas em pacientes com TOC que preenchem os critérios diagnósticos para PANDAS e aqueles que não preenchem os mesmos critérios (ROSENBERG e cols., 2001).

Concluindo, apesar das evidências a favor de uma associação entre o TOC de início precoce com pior prognóstico (KARNO; GOLDING, 1991; SKOOG; SKOOG, 1999), vários estudos de acompanhamento não demonstraram essa associação (EISEN e cols., 1999; STEKETEE e cols., 1999; THOMSEN, 1995; LEONARD e cols., 1993). Os achados do presente estudo vão de encontro a esse

segundo grupo. Futuros estudos integrando a neurobiologia e o tratamento do TOC com o objetivo de identificar marcadores da doença e sua relação com a resposta terapêutica deverão esclarecer se pacientes com início precoce dos sintomas constituem um subtipo mais grave de TOC.

4.3.2. Duração da doença

Diferentemente de outros estudos (RAVIZZA e cols., 1995; EISEN e cols., 1999), não foi observada associação entre a duração da doença e o grau de resposta ao tratamento nessa amostra.

4.3.3. História familiar de tiques

Conforme foi discutido no item gênero, a presença de história familiar de tiques foi mais frequente nas mulheres do que nos homens dessa amostra. Esse fator tendeu a associar-se com menor grau de resposta ao tratamento. Esse achado precisaria ser replicado com o uso de entrevistas diretas com os parentes afetados. Se confirmado, seria um dado adicional a favor das evidências de uma pior resposta ao tratamento com IRS para pacientes com TOC associado a tiques (Mc DOUGLE e cols., 1993; 1994).

4.3.4. Tratamentos anteriores

Não foram observadas diferenças significativas entre a resposta ao tratamento dos pacientes virgens de tratamento e aqueles que haviam feito algum tipo de psicoterapia, recebido clomipramina ou ISRS em doses mais baixas ou por tempo mais curto do que o recomendado para o tratamento do TOC, ou recebido outros

tratamentos (outros antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes e ansiolíticos). Esse dado confirma que não foram incluídos pacientes previamente resistentes ao tratamento TOC, e que, do ponto de vista dos tratamentos anteriores, foi possível constituir uma amostra homogênea.

4.3.5. Escores iniciais da YBOCS

Maiores escores iniciais na escala YBOCS associaram-se a um menor grau de resposta ao tratamento. Esse fator é um dos parâmetros de gravidade da doença no momento pré-tratamento. O grau de resposta terapêutica dessa amostra foi definido como função da diferença entre os escores inicial e final da YBOCS, dividida pelo escore inicial. O escore inicial da YBOCS foi, portanto, o denominador dessa fração, podendo ter constituído um artefato matemático onde um maior valor do escore inicial contribuiu para um menor resultado.

Por outro lado, vários estudos que avaliaram a resposta como variável categórica, de acordo com um ponto de corte para a redução dos escores da YBOCS, também encontraram associação entre maiores escores iniciais da YBOCS e uma pior resposta ao tratamento (ALARCON e cols., 1993; LEONARD e cols., 1993; MATAIX-COLS e cols., 1999). Assim sendo, esse resultado parece coerente com estudos anteriores.

4.3.6. Tipos de sintomas obsessivo-compulsivos

Conforme o esperado, praticamente todos os pacientes apresentaram mais de um grupo de sintomas obsessivo-compulsivos simultaneamente.

A presença de compulsões diversas associou-se a um menor grau de resposta. Este item da lista de sintomas inclui os rituais mentais, efetuar listas excessivas, necessidade de perguntar para obter reassuramento, necessidade de tocar outras pessoas ou objetos, rituais de piscar os olhos ou olhar fixamente, evitar ferir-se ou ferir terceiros, rituais ao comer e comportamentos supersticiosos. Esses sintomas são muito diferentes; alguns são mais caracteristicamente precedidos por cognições (por ex., rituais mentais, evitar ferir alguém), enquanto outros são mais tipicamente precedidos por fenômenos sensoriais (por ex. necessidade de tocar), e outros, ainda, são considerados como compulsões “tic-like” (rituais de olhar fixamente ou piscar os olhos). Assim sendo, apenas uma análise multidimensional dos sintomas poderia esclarecer qual(is) sintoma(s) estaria(m) contribuindo para esse menor grau de resposta.

Diferentemente da literatura, a presença de colecionamento não se associou à resposta terapêutica, possivelmente porque nenhum dos 13 pacientes com esse sintoma o tinha como queixa única ou principal.

Futuros estudos, utilizando instrumentos que avaliem os sintomas de forma multidimensional, serão fundamentais para a caracterização de subtipos homogêneos de pacientes do ponto de vista dos tipos de sintomas. Um desses instrumentos, a “Dimensional YBOCS”, encontra-se atualmente em fase de validação (LECKMAN e cols., 2000a). A partir dessa caracterização, será possível investigar mais fidedignamente a relação entre os diversos subtipos clínicos de TOC e a resposta ao tratamento.

4.3.7. Comorbidade com transtornos de tiques

A síndrome de Tourette ou o transtorno de tiques crônicos estiveram presentes em 14 (34,1%) pacientes dessa amostra, sendo 9 (64,3%) homens e 5

(35,7%) mulheres (diferença não significativa). Não houve diferença significativa entre o grau de resposta dos pacientes com e sem algum transtorno de tiques.

O tratamento convencional dos transtornos de tiques baseia-se no uso de neurolépticos típicos ou atípicos (LECKMAN e cols., 1997a) ou agentes noradrenérgicos, como a clonidina e a guanfacina (SCAHILL e cols., 2001). Uma possível explicação para a melhora observada nos pacientes com TOC associado a tiques nessa amostra seria o perfil farmacológico da clomipramina, uma vez que os estudos que sugeriram má resposta à monoterapia no tratamento do TOC associado a tiques utilizaram inibidores seletivos de recaptura da serotonina (McDOUGLE e cols., 1993; 1994). Os pacientes com TOC associado a tiques nessa amostra podem ter se beneficiado dos efeitos noradrenérgico e antagonista dopaminérgico da clomipramina.

Adicionalmente, uma avaliação não sistematizada de 30 pacientes atendidos ao longo de 17 meses por integrantes do PROTOC, também não encontrou pior resposta nos pacientes com TOC associado a tiques. Quinze pacientes (50%) tinham algum transtorno de tiques, e todos receberam clomipramina ou algum ISRS, menos 1 paciente que recebeu apenas terapia comportamental. Após 17 meses de acompanhamento, 23 (76,7%) pacientes relataram melhora ou muita melhora de acordo com a Escala de Impressão Clínica Global, sendo 12 pacientes sem e 11 com tiques. A potencialização do tratamento com neurolépticos foi feita em 6 pacientes com e 4 sem tiques, não tendo sido observada diferença na resposta ao tratamento a longo prazo (MIGUEL e cols., no prelo).

Portanto, estudos adicionais utilizando diversos tipos de agentes farmacológicos serão necessários para verificar se o TOC associado a tiques tem, de fato, um pior prognóstico. Na literatura disponível, poucos estudos de tratamento do

TOC incluem pacientes com tiques, já que esta comorbidade é frequentemente um critério de exclusão.

4.3.8. Fenômenos sensoriais

Contrariamente à nossa hipótese, os pacientes com maiores escores para os fenômenos sensoriais apresentaram maior redução nos escores iniciais da YBOCS após 14 semanas de tratamento com a clomipramina.

Dos 23 (57,5%) pacientes que apresentaram pelo menos um comportamento repetitivo precedido por um fenômeno sensorial, na ausência de qualquer obsessão, 13 (56,5%) eram homens e 10 (43,5%) mulheres (diferença não significativa). A média da idade de início dos sintomas dos pacientes com e sem fenômenos sensoriais foi $12,1 \pm 5$ e $13,1 \pm 8,4$ anos (diferença não significativa). Excluindo-se os 13 pacientes com idade de início do TOC entre 11 e 16 anos, ficamos com 13 pacientes com fenômenos sensoriais, sendo 9 com início dos sintomas até os 10 anos e 4 com início dos sintomas após os 17 anos (diferença tendendo a mais pacientes com início precoce tendo fenômenos sensoriais, mas não significativa – $p = ,705$). Esses dados descritivos nos permitem especular que os pacientes com fenômenos sensoriais, mas sem tiques, dessa amostra, poderiam representar um subtipo de TOC situado num ponto mais próximo à extremidade ST do proposto espectro TOC – ST. Considerando os relatos de pacientes com a síndrome de Tourette tratados com sucesso com a clomipramina (DONAHUE, 1991; IANCU e cols., 1995), os pacientes com fenômenos sensoriais dessa amostra, assim como os pacientes com tiques, podem ter se beneficiado do perfil farmacológico da clomipramina.

O proposto espectro TOC – ST pode ser abordado do ponto de vista da apresentação clínica (MIGUEL e cols., 1997; 2000), dos estudos genéticos (PAULS e cols., 1995) e dos estudos de neuroimagem (EICHSTEDT ; ARNOLD, 2000). Os circuitos córtico-*striatum*-talâmico-corticais são entendidos, atualmente, como uma série de circuitos segregados que conectam áreas do córtex aos gânglios da base e ao tálamo (EICHSTEDT; ARNOLD, 2000). Projeções de áreas específicas do neocórtex convergem no *striatum*, que por sua vez, manda projeções diretas e indiretas, via gânglios da base, que influenciam a atividade de núcleos talâmicos específicos. Esses circuitos são então fechados por projeções do tálamo de volta para o córtex pré-frontal (LECKMAN e cols., 2000b). Cada um desses circuitos segregados parece servir a uma diferente função, correspondendo às áreas envolvidas do córtex, *striatum* e tálamo. Por exemplo, o circuito órbito-frontal, via núcleo caudado, parece mediar processos cognitivos complexos, como aqueles relacionados aos temas sociais ou emocionais; o circuito sensoriomotor cortical, via putamen, parece mediar sensações e movimentos, e um circuito límbico, via núcleo acumbens, (*striatum* ventral) parece mediar o afeto e a motivação (EICHSTEDT; ARNOLD, 2000). Tanto no TOC de início precoce como nos transtornos de tiques a patologia primária parece ocorrer no *striatum*. A extensão e a localização da disfunção no *striatum* poderia determinar a natureza dos sintomas apresentados. Por exemplo, o comprometimento do putamen, que recebe projeções do cortex sensoriomotor, poderia levar à manifestação das “premonições somatosensoriais” (incluindo os fenômenos sensoriais) e dos tiques, enquanto o comprometimento do núcleo caudado ventromedial, que recebe projeções do cortex orbitofrontal anterior, levaria à manifestação dos sintomas cognitivos do TOC e os afetos correspondentes; o

comprometimento de ambas as regiões levaria ao TOC associado a tiques (EICHSTEDT ; ARNOLD, 2000). Recentemente, técnicas de ressonância magnética funcional relacionada a eventos específicos vêm tentando monitorar a sequência temporal da atividade nos diferentes circuitos corticais-subcorticais durante a ocorrência de tiques (LECKMAN e cols., 2000b). Em breve, espera-se poder observar, com essa técnica, o envolvimento da área motora suplementar, uma vez que a estimulação elétrica nessa área provoca diversas experiências sensoriais, incluindo a “premência” para se realizar um movimento ou um sentimento premonitório de que um movimento está para acontecer (LECKMAN e cols., 2000b).

Diante dessas hipóteses, pode-se especular a respeito dos fenômenos sensoriais como características fenotípicas de um TOC intermediário entre o TOC sem tiques e o TOC associado a tiques, com um padrão particular de resposta ao tratamento.

Conforme citado anteriormente, no estudo piloto que foi realizado antes do estudo atual, a presença de fenômenos sensoriais associou-se a um menor grau de resposta ao tratamento com a clomipramina (Apêndice 1). Esse achado foi coerente com a hipótese que os autores queriam demonstrar. No entanto, algumas razões podem ser apontadas como responsáveis pelos resultados conflitantes com o estudo atual:

- Viés de seleção: o estudo piloto incluiu pacientes que procuraram o Instituto de Psiquiatria para tratamento do TOC e transtornos de tiques, no momento de implantação do PROTOC, que foi apresentado ao público como um grupo especializado. Além disso, foram incluídos pacientes particulares que apresentavam esses transtornos e aceitaram participar do

protocolo. Houve, portanto, um grande número de pacientes pré-selecionados com TOC associado a tiques.

- O estudo piloto desenvolveu-se simultaneamente ao treinamento para a utilização da Entrevista USP-Harvard para comportamentos repetitivos. Pode ter havido um viés de aferição, com atribuições inadequadas de escores relacionados aos fenômenos sensoriais.
- A avaliação da resposta ao tratamento não foi “cega” para os fenômenos subjetivos associados aos comportamentos repetitivos, nem para a comorbidade com transtornos de tiques. Isso pode ter levado os pesquisadores a encontrarem resultados mais de acordo com as suas hipóteses.

Portanto, os resultados conflitantes entre esse estudo e o estudo piloto podem ser devidos a razões fundamentalmente metodológicas.

Até onde foi possível verificar, esse é o primeiro estudo que investiga os fenômenos sensoriais em relação à resposta ao tratamento do TOC. Considerando o sucesso parcial dos tratamentos atualmente disponíveis, a pesquisa de fatores fenotípicos que se associem com a resposta terapêutica é justificada. Os fenômenos sensoriais parecem constituir fatores indicativos de boa resposta ao tratamento com a clomipramina. Enquanto se aguarda a replicação desses resultados com amostras maiores, e utilizando diferentes tipos de agentes farmacológicos, esses dados apóiam a idéia de que a identificação de subtipos fenotípicos do TOC pode melhorar a habilidade de se prever a resposta ao tratamento.

4.3.9. Número e tipos de comorbidades psiquiátricas

Trinta e quatro (85% dos casos válidos) pacientes apresentaram algum diagnóstico psiquiátrico adicional, taxa compatível com a literatura (RASMUSSEN; EISEN, 1998). Quanto maior o número de comorbidades apresentado, menor foi o grau de resposta. O número de comorbidades não apresentou paralelismo com a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos medido em termos de escores iniciais da YBOCS ($r = ,119$; $p = ,463$).

Os transtornos do humor e de ansiedade constituíram as comorbidades mais comuns dos pacientes dessa amostra, o que também vai de encontro à literatura (MIRANDA, 1999; COFFEY e cols., 1998). A tendência da depressão unipolar é surgir após o TOC, como um transtorno secundário (MIRANDA, 1999; RASMUSSEN; EISEN, 1998). A alta prevalência dos transtornos ansiosos em pacientes com TOC poderia ser resultado da expressão de uma vulnerabilidade comum às duas condições, e o fenótipo resultante seria secundário à combinação de fatores genéticos e psicossociais (RASMUSSEN; EISEN, 1998). Analogamente ao que foi discutido para o TOC associado a tiques, esse grupo de pacientes com TOC e alta prevalência de transtornos ansiosos estaria num ponto do espectro TOC – ST mais próximo ao extremo TOC, onde predomina alto nível de ansiedade associado à avaliação anormal dos riscos (RASMUSSEN; EISEN, 1998). Essa caracterização de subgrupos mais homogêneos de TOC, que deixa mais separados os pacientes que sofrem por uma avaliação exagerada de riscos e esquiva de situações “perigosas” daqueles que sofrem por sentimentos de incompletude e uma busca interminável da perfeição, deverá contribuir para novos estudos que trarão implicações importantes nas estratégias de tratamento.

O transtorno bipolar esteve presente em 3 (7,3%) pacientes (2 mulheres), e associou-se a um pior grau de resposta ao tratamento. Estudos que pesquisaram a ocorrência do transtorno bipolar em pacientes com TOC observaram taxas de 2% para o transtorno bipolar I e 13,6% para o transtorno bipolar II (PERUGI e cols., 1997), e 14,3% para transtorno bipolar I e II (MIRANDA, 1999). Pacientes com transtorno bipolar e TOC tendem a ter início gradual dos sintomas obsessivo-compulsivos, curso episódico, maior comorbidade com abuso de álcool, sedativos, estimulantes e cafeína, maior frequência de obsessões sexuais e religiosas e menos rituais de verificação, enquanto os pacientes com TOC e depressão unipolar tendem a ser mais velhos, ter curso crônico do TOC e mais tentativas de suicídio (PERUGI e cols., 1997). Esses autores sugerem que, no caso da depressão unipolar, o tratamento convencional do TOC é o mais indicado, enquanto que na presença do transtorno bipolar este deve ter precedência sobre o TOC nas considerações sobre o tratamento.

Nessa amostra, o diagnóstico do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (THDA) esteve presente em 7 pacientes (17,1%), sendo 2 homens e 5 mulheres. Não houve diferença significativa entre a idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos para os pacientes com (10,3 $\pm$ 6 anos) e sem (12,9 $\pm$ 6,6 anos) THDA. Essa comorbidade apresentou tendência a associar-se com maior grau de resposta terapêutica. Como esse diagnóstico foi feito retrospectivamente, por pacientes adultos que apresentaram os sintomas requeridos para o diagnóstico antes dos 7 anos de idade, pode ter ocorrido um viés de aferição. No entanto, poderíamos especular que nos pacientes com TOC e THDA haveria uma responsividade maior à clomipramina, uma vez que um dos tratamentos eficazes do THDA envolve o uso de

agentes noradrenérgicos (SCAHILL e cols., 2001), incluindo os antidepressivos tricíclicos (KORAN, 1999).

O diagnóstico de anorexia nervosa (AN) esteve presente em 3 (7,3%) pacientes dessa amostra, e tendeu a associar-se a menor grau de resposta. Essa taxa está de acordo com aquelas de estudos de comorbidade em pacientes com TOC, que mostram a ocorrência de AN em 6 a 12% dos pacientes, enquanto a frequência do TOC em pacientes com AN só fica atrás dos sintomas depressivos (TAVARES e cols., 1996). Na AN, as preocupações persistentes com o peso, as formas do corpo e o valor calórico dos alimentos lembram pensamentos obsessivos, mas podem diferir destes quando são egosintônicos, e pela ausência de crítica na maioria das vezes. Jejum, exercícios físicos exagerados e rituais no preparo e ingestão dos alimentos podem ter a função de aliviar uma preocupação, semelhante à função das compulsões (TAVARES e cols., 1996). O tratamento psicofarmacológico da AN com antidepressivos tricíclicos parece obter resultados inferiores ao tratamento com ISRS (HOLLANDER; ROSEN, 2000), e a terapia comportamental costuma ser mais demorada e difícil do que nos transtornos depressivos, ansiosos e na bulimia (TAVARES e cols., 1996).

Um estudo familiar com pacientes com AN e bulimia nervosa (BN) detectou frequência mais elevada de TOC e transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva (TPOC) nas probandas com AN do que naquelas com BN e nos controles saudáveis (LILENFELD e cols., 1998). Os familiares de primeiro grau das probandas com AN apresentaram taxas significativamente mais altas de TOC e fobia social do que os familiares das probandas controles, e taxas significativamente mais altas de TPOC do que os familiares das probandas com BN e controles. No entanto, o padrão de

transmissão familiar mostrou-se independente para o TOC e para os transtornos alimentares, sugerindo que o TOC e os transtornos alimentares não compartilham uma causa comum. Por outro lado, foi observada transmissão familiar compartilhada entre a AN e o TPOC, levantando a hipótese de que pode ser necessária uma vulnerabilidade comum para o TPOC e para um transtorno alimentar, para que se manifeste a AN. Nesse caso, o TPOC e a AN representariam um continuum de expressões fenotípicas de um genótipo semelhante (LILENFELD e cols., 1998).

Enquanto mais estudos são aguardados para esclarecer se a anorexia nervosa também faz parte do espectro obsessivo-compulsivo, pode-se considerar que, nessa amostra, essa comorbidade funcionou como um fator que contribuiu para a resistência ao tratamento do TOC com a clomipramina.

4.3.10. Comorbidade com transtornos do espectro obsessivo-compulsivo do tipo “grooming”: tricotilomania, “skin-picking” e onicofagia

A comorbidade com os transtornos do tipo “grooming” nessa amostra apresentaram tendência de associação com menor grau de resposta. O “skin-picking” é aparentemente mais freqüente em mulheres (WILHELM e cols., 1999), enquanto a onicofagia parece ser mais frequente nos homens (BIENVENU e cols., 2000). Essas diferenças nas comorbidades podem ter contribuído para um maior equilíbrio entre as respostas dos pacientes do sexo masculino e feminino.

A tricotilomania, o “skin-picking” e a onicofagia foram analisados em conjunto, em função de um estudo familiar com metodologia rigorosa (cego, controlado), que sugere que esses três transtornos, agrupados, pertencem ao espectro

familiar obsessivo-compulsivo (BIENVENU e cols., 2000). Sua presença nos pacientes dessa amostra associou-se a menor grau de resposta à clomipramina.

Apesar de ser comum em pacientes com TOC e ter semelhanças clínicas com esse transtorno, como o início precoce dos sintomas e apresentar-se como uma compulsão, o “skin-picking” não se restringe aos pacientes com TOC, e apresenta importante associação com a depressão recorrente, transtorno dismórfico corporal, fobia social, transtorno de ansiedade generalizada e a hipocondria, independentemente da presença do TOC (CULLEN e cols., 2001).

Pacientes com tricotilomania, “skin-picking” e onicofagia apresentam características compulsivas e impulsivas, como sentimentos prazerosos durante os comportamentos repetitivos e pouco controle sobre seus impulsos. Os comportamentos repetitivos nesses quadros parecem ser realizados para regular afetos ou emoções, em vez de neutralizar obsessões (WILHELM e cols., 1999). As emoções descritas pelos pacientes com “skin-picking” como mais freqüentes antes de se cutucarem é a tensão; durante o comportamento é a satisfação, sentir-se dominado pelo comportamento e a falta de controle e, após o comportamento, vergonha e culpa, acompanhadas de dor física (WILHELM e cols., 1999). As mesmas emoções são encontradas acompanhando os comportamentos repetitivos da bulimia nervosa, da cleptomania e da tricotilomania, que por sua vez ocorrem com relativa freqüência em pacientes com “skin-picking” (WILHELM e cols., 1999). O tratamento do “skin-picking” com os ISRS isoladamente ou em combinação com a terapia comportamental mostrou resultados modestos no estudo de WILHELM e cols. (1999). Outros autores sugerem boa resposta aos ISRS (STEIN e cols., 1993; STOUT, 1990).

Em um estudo comparando pacientes com TOC e pacientes com transtornos de “grooming”, os pacientes com TOC apresentaram maiores escores na escala YBOCS. Isso se deveu ao fato de os pacientes com “grooming” praticamente só apresentarem compulsões (considerando-se os comportamentos de “grooming” como compulsões), aproximando esses transtornos do extremo ST do espectro TOC-ST (FERRÃO, 2001). No mesmo estudo, os pacientes com TOC acreditavam que teriam prejuízo se não agissem, enquanto os pacientes com grooming acreditavam que teriam benefício se não agissem. Se os transtornos de “grooming” estiverem mais próximos dos transtornos de tiques, os agentes dopaminérgicos poderiam ser mais eficazes que os serotoninérgicos (FERRÃO, 2001). É possível que, nessa amostra, peculiaridades da resposta terapêutica dos transtornos de “grooming” tenham contribuído para diminuir a média do grau de resposta dos pacientes com essa comorbidade.

Futuros estudos poderão revelar se a superposição de sintomas observada entre alguns transtornos do espectro obsessivo-compulsivo com os transtornos de controle dos impulsos corresponde a características comuns no plano neurobiológico, e se existiria uma resposta preferencial dos transtornos do espectro obsessivo-compulsivo aos ISRS.

4.4. PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O reduzido tamanho da amostra é uma limitação importante desse estudo, e a replicação desse projeto com um número maior de pacientes será necessária para ampliar a capacidade de generalização dos resultados apresentados. Outro aspecto

que poderia ser questionado é a falta de um grupo controle tratado com ISRS, uma vez que o perfil farmacológico particular da clomipramina pode ter influenciado os resultados. Isso impede que os resultados atuais sejam generalizados para os ISRS. A pesquisa retrospectiva da idade de início dos sintomas é outra limitação desse estudo. A propósito, tem havido muita discussão na literatura acerca de qual seria a melhor maneira de se estabelecer a idade de início dos sintomas. Por fim, a natureza subjetiva das experiências que precedem os comportamentos repetitivos constitui ao mesmo tempo uma limitação e um desafio à nossa capacidade de transformar a experiência clínica com cada paciente em um conjunto de evidências que sirvam para ajudar um número maior de pessoas com o mesmo transtorno.

Por outro lado, esta pesquisa contribuiu para a objetivação do estudo dos fenômenos sensoriais, por meio do uso da Entrevista USP-Harvard para Comportamentos Repetitivos (MIGUEL e cols., 1995). Além disso, chamou-se a atenção para a existência de fenômenos sensoriais em pacientes com TOC independentemente da presença de tiques, sugerindo que a avaliação clínica dos pacientes com TOC deve abranger, além das obsessões, outras experiências subjetivas associadas às compulsões, uma vez que essas características clínicas podem ter algo a dizer sobre a resposta ao tratamento. A padronização do tratamento, o uso de entrevistas estruturadas e a avaliação da resposta ao tratamento por um pesquisador “cego” para as variáveis fenomenológicas e de comorbidade também foram aspectos positivos desse trabalho, que devem ter contribuído para que se tenha evitado resultados enviesados.

4.5. PERSPECTIVAS FUTURAS

O estado atual do conhecimento sobre os fatores preditivos de resposta ao tratamento do TOC ainda é limitado. Um dos campos de pesquisa que pode contribuir para avanços nessa área é a busca de subtipos mais homogêneos de pacientes. Se à heterogeneidade clínica do TOC corresponder uma heterogeneidade neurobiológica, características clínicas específicas poderiam indicar tratamentos farmacológicos diferenciados para cada caso. Idealmente, os estudos deveriam ser pareados e determinar a eficácia de diferentes estratégias de intervenção em amostras de pacientes bem caracterizados fenomenologicamente, como vem sendo feito para o TOC associado a tiques (MIGUEL e cols., 2001). Paralelamente, estudos de farmacogenética poderiam rastrear genes associados à resposta terapêutica a medicamentos específicos (McDOUGLE e cols., 1998), a exemplo do que vem sendo feito na depressão (SMERALDI e cols., 1998).

Estudos de tratamento realizados em conjunto com estudos de neuroimagem da anatomia e neuroquímica funcionais do cérebro poderiam identificar fatores que estariam presentes desde o início da doença, e fatores que poderiam surgir ou sofrer alterações ao longo do tratamento, com implicações no desenvolvimento de novos tratamentos (ROSENBERG e cols., 2001). Por exemplo, padrões específicos neuroanatômicos, neuroquímicos e funcionais poderiam prever a resposta preferencial aos inibidores seletivos de recaptura de serotonina ou à terapia cognitiva-comportamental (ROSENBERG e cols., 2001), e, possivelmente, a outras abordagens terapêuticas que se mostrem eficazes no futuro.

5. CONCLUSÕES

A partir dos resultados encontrados, conclui-se que para o tratamento do TOC com a clomipramina no curto prazo:

1. A presença de fenômenos sensoriais não se associou a uma pior resposta ao tratamento. Contrariamente à nossa hipótese, os fenômenos sensoriais revelaram-se fatores indicativos de boa resposta ao tratamento.
2. Estar casado ou coabitando associaram-se a maior grau de resposta ao tratamento.
3. Pacientes do sexo masculino não apresentaram pior resposta ao tratamento.
4. O início precoce dos sintomas não apresentou associação com uma pior resposta ao tratamento.
5. A comorbidade com algum transtorno de tiques ao longo da vida não apresentou associação com uma pior resposta ao tratamento.

Outros fatores, cuja associação com a resposta terapêutica merece continuar sendo investigada, devido às tendências sugeridas pela análise univariada, são:

1. A gravidade inicial dos sintomas obsessivo-compulsivos, que apresentou relação inversa com o grau de resposta ao tratamento.

2. A comorbidade com a tricotilomania, “skin-picking” (dermatotilexia) ou onicofagia patológica, que se associaram a um menor grau de resposta ao tratamento.
3. A comorbidade com o transtorno bipolar e a anorexia nervosa, que se associaram a um menor grau de resposta ao tratamento.

6. ANEXOS

ANEXO A

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV PARA O TOC (APA, 1994)

A. Presença de obsessões ou compulsões

Obsessões, definidas por (1), (2), (3) e (4):

- (1) pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que, em algum momento durante a perturbação, são experimentados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento.
- (2) os pensamentos, impulsos ou imagens não são meras preocupações excessivas com problemas da vida real.
- (3) a pessoa tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens, ou neutralizá-las com algum outro pensamento ou ação.
- (4) a pessoa reconhece que os pensamentos, impulsos ou imagens obsessivas são produto de sua própria mente (não imposta a partir de fora, como na inserção de pensamentos).

Compulsões, definidas por (1) e (2):

- (1) comportamentos repetitivos (por ex., lavar as mãos, organizar, verificar) ou atos mentais (por ex., orar, contar ou repetir palavras em silêncio) que a pessoa se sente compelida a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas.
- (2) os comportamentos ou atos mentais visam prevenir ou reduzir o sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida; entretanto, esses comportamentos ou atos mentais não têm uma conexão realista com o que visam neutralizar ou evitar ou são claramente excessivos.

B. Em algum ponto durante o curso do transtorno, o indivíduo reconhece que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais. Nota: isso não se aplica a crianças.

C. As obsessões ou compulsões causam acentuado sofrimento, consomem tempo (mais de uma hora por dia) ou interferem significativamente na rotina, funcionamento ocupacional (ou acadêmico), atividades ou relacionamentos sociais habituais do indivíduo.

D. Se um outro transtorno do Eixo I está presente, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele.

E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., abuso de drogas, medicamentos) ou de uma condição médica geral.

ANEXO B**CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS DOENÇAS – DÉCIMA VERSÃO (CID-10) PARA O TOC (OMS, 1993)**

Para um diagnóstico definitivo, sintomas obsessivos, atos compulsivos ou ambos devem estar presentes na maioria dos dias por pelo menos duas semanas consecutivas e ser uma fonte de angústia ou de interferência com as atividades.

Os sintomas obsessivos devem ter as seguintes características:

- (a) devem ser reconhecidos como pensamentos ou impulsos do próprio indivíduo;
- (b) deve haver pelo menos um pensamento ou ato que é ainda resistido, sem sucesso, ainda que possam estar presentes outros aos quais o paciente não resiste mais;
- (c) o pensamento de execução do ato não deve ser em si mesmo prazeroso (o simples alívio de tensão ou ansiedade não é, neste sentido, considerado como prazer);
- (d) os pensamentos, imagens ou impulsos devem ser desagradavelmente repetitivos.

ANEXO C

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV PARA OS TRANSTORNOS DE TIQUES (APA, 1994)

SÍNDROME DE TOURETTE

- A. Presença de múltiplos tiques motores e pelo menos um tique vocal em algum período da doença, não necessariamente concomitantes. (Um tique é um movimento ou vocalização estereotipados, repentinos, rápidos, recorrentes e não rítmicos).
- B. Os tiques ocorrem várias vezes ao dia (geralmente em ataques), quase todos os dias ou intermitentemente ao longo de um período de pelo menos 1 ano, e durante esse período não há um período livre de sintomas superior a 3 meses consecutivos.
- C. O distúrbio causa sofrimento e interferência significativos no funcionamento social, ocupacional, ou outras áreas importantes do funcionamento.
- D. Início dos sintomas antes dos 18 anos.
- E. O distúrbio não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex. estimulantes) ou uma condição médica geral (p. ex. Doença de Huntington ou encefalite pós-viral).

TRANSTORNOS DE TIQUES MOTORES OU VOCAIS CRÔNICOS

- A. Tiques motores ou vocais únicos ou múltiplos (vocalizações ou movimentos repentinos, rápidos, recorrentes, não-rítmicos e estereotipados), mas não ambos, presentes em algum momento durante a doença.
- B. Os tiques ocorrem várias vezes ao dia quase todos os dias ou intermitentemente durante um período superior a um ano, e durante esse período não houve um período livre de tiques maior do que 3 meses consecutivos.
- C. O distúrbio causa sofrimento ou prejuízo significativo no funcionamento social, ocupacional, ou outras áreas importantes do funcionamento.
- D. Início antes dos 18 anos.
- E. O distúrbio não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex. estimulantes) ou uma condição médica geral (p. ex. Doença de Huntington ou encefalite pós-viral).
- F. Nunca preencheu critérios diagnósticos para a Síndrome de Tourette.

ANEXO D

ENTREVISTA "USP-HARVARD" PARA COMPORTAMENTOS REPETITIVOS

ENTREVISTADOR:

Prezado Paciente e/ou Familiar:

Antes de começar a entrevista, por favor leia esta introdução.

Esta entrevista foi desenvolvida para investigar os diversos tipos de experiências subjetivas que podem preceder ou acompanhar os seus comportamentos repetitivos. As perguntas se referem a qualquer experiência que possa desencadear, ser o motivo ou a explicação para a realização desses comportamentos. Os comportamentos repetitivos que avaliaremos são:

- Tiques (motores e/ou vocais) – movimentos, gestos ou vocalizações súbitos, repetitivos, geralmente de curta duração.
- Compulsões – rituais, comportamentos repetitivos ou “atos mentais” realizados da mesma maneira várias vezes; geralmente a pessoa se sente obrigada a realizá-los em resposta a uma obsessão (idéias, imagens ou pensamentos intrusivos e desagradáveis), de acordo com regras rígidas ou para se livrar de sensações ou sentimentos desagradáveis.

Como primeiro passo, gostaríamos que revisasse as suas respostas no questionário TS-OC (contém descrições de compulsões listadas na escala YBOCS e tiques listados na escala YGTSS, para identificar os comportamentos mais graves do último mês e os colocasse em ordem decrescente de gravidade. Nós gostaríamos que você também escrevesse a idade de início, a frequência e a intensidade de cada sintoma.

Depois de identificar os sintomas a serem estudados nós vamos tentar caracterizar as experiências subjetivas que podem preceder ou acompanhar esses sintomas.

As definições mais frequentes de experiências subjetivas são:

- A. Fenômenos Cognitivos - pensamentos, idéias, imagens, medos, preocupações ou obsessões;
- B. Fenômenos de Ansiedade Autonômica - sintomas físicos de ansiedade, tais como boca seca, calafrios, ondas de calor, tontura, palpitação, náusea;
- C. Fenômenos Sensoriais – sentimentos, percepções ou sensações físicas ou mentais desconfortáveis, perturbadores, que ocorrem antes ou durante a realização dos comportamentos repetitivos. Alguns exemplos desses fenômenos são:

C.1- Sensações Físicas (corporais)- sensações corporais focais ou generalizadas que ocorrem antes ou durante a realização dos comportamentos repetitivos;

C.2- Sensações Mentais – sentimentos ou percepções que ocorrem na mente antes ou durante os comportamentos repetitivos.

Cada comportamento pode ser precedido por diversas experiências subjetivas e um mesmo comportamento pode ser precedido às vezes por um tipo de experiência e outras vezes por outro tipo. Por exemplo, em relação à necessidade de tocar em objetos ou pessoas: alguns pacientes referem que

necessitam tocar um objeto para evitar que algum mal aconteça a si próprio ou a alguém da família (Fenômeno Cognitivo). Outros referem que têm que tocar partes do corpo para aliviar uma pressão interna, ou uma energia que cresce e necessita ser descarregada (Fenômeno Sensorial Mental). Outros dizem não saber porque necessitam tocar, eles apenas “têm que” tocar repetidas vezes (Fenômeno Sensorial Mental).

Se você não tem certeza de como responder a alguma questão, ou não está 100% certo da sua resposta, não se preocupe. Você pode explicar ao seu médico ou entrevistador como se sente em suas próprias palavras. Isto não é um teste.

Para as questões de frequência e gravidade não se compare com outros pacientes que conhece. Para nós é importante avaliar a frequência e gravidade baseados em como VOCÊ se sente.

Obrigado por sua participação.

Para citação: Tradução da USP-Harvard Repetitive Behavior Interview. Autores: Rosário-Campos MC; Silva-Prado H; Shavitt RG; Hounie A; Miguel EC. Para uso favor contactar o PROTOC .

Parte I – Resumo dos Sintomas

Por favor, descreva seus comportamentos repetitivos (tiques/movimentos/ barulhos/rituais/comportamentos/compulsões) incluindo a idade de início de cada um. Enumere-os em ordem decrescente, de acordo com a gravidade e a frequência.

Para o entrevistador: Procure no Questionário TS-OC qual o número correspondente a cada comportamento que vai ser estudado. Caso não haja um exemplo correspondente na TS-OC, use o número 99.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento No. TS-OC Idade de início Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

Parte II – Investigação Fenomenológica

Agora faremos perguntas sobre experiências que você pode ter antes de realizar seus comportamentos repetitivos ou durante a sua realização.

1. Você tem algum pensamento, idéia, imagem ou obsessão antes de realizar seus comportamentos repetitivos? Sim___ Não___

Se Não, vá para a questão 2.

Se Sim, por favor descreva-os:

2. Você tem algum medo ou preocupação antes de realizar qualquer dos seus comportamentos repetitivos? Por exemplo, você tem medo que algo ruim aconteça se você não fizer o comportamento? Sim___ Não___

Se Não, vá para a questão 3.

Se Sim, por favor descreva-os:

Se Sim nas questões 1 e/ou 2, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por estes fenômenos cognitivos e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Para o entrevistador: Procure no Questionário TS-OC qual o número correspondente ao exemplo de pensamento/idéia/imagem/medo/preocupação relatado pelo paciente. Caso não haja um exemplo correspondente na TS-OC, use o número 99.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento No. na TS-OC Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

3. Você tem sentimentos, percepções ou sensações mentais que ocorrem antes dos comportamentos repetitivos ou durante a sua realização? Sim ____ Não ____

Se Não, vá para a questão 4.

Se Sim, por favor descreva:

Se Sim, qual (is) dos itens abaixo melhor descreve (m) seus Fenômenos Sensoriais Mentais?

A. Sensação ou percepção de não “estar legal” – sensação geral de que não está bem, em ordem, e precisar realizar os comportamentos até sentir que está “legal” ou “em ordem”. Para muitos pacientes esta percepção está especificamente associada a modalidades sensoriais. Para outros, é apenas uma percepção interna, sem qualquer associação com estímulos sensoriais.

Sim ____ Não ____

Se Não, vá para a questão 3.B.

Para o entrevistador: se “Sim”, por favor tente especificar entre os exemplos abaixo o (s) tipo (s) de percepção “just right” que melhor descreve (m) o relato do paciente:

A.1. “Estar legal” visualmente – uma percepção de que alguma coisa não está “legal”, visualmente, ou não parece em ordem, e sente a necessidade de realizar o comportamento repetitivo até que o (s) objeto (s) pareçam “em ordem”, ou visualmente “just right”. Por exemplo: você se sente incomodado (a) caso um determinado objeto em seu quarto ou casa pareça não estar “em ordem” visualmente?

Você precisa ajustar a TV ou a tela do computador várias vezes, até parecer “legal”?

Sim ____ Não ____ Associado a qual (is) comportamento (s) _____

Se Não, vá para a questão A.2.

Se Sim na questão A.1, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por estas percepções visuais ou necessidade de “estar em ordem” e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

A.2. “Estar legal” tátil – você sente a necessidade de realizar seu comportamento repetitivo até obter uma sensação tátil específica de que parte do seu corpo “está legal”, ou em ordem? Por exemplo, necessidade de tocar ou esfregar objetos até obter uma sensação tátil de “estar legal”?

Sim ____ Não ____ Associado a qual (is) comportamento (s) _____

Se Não, vá para a questão A.3.

Se Sim na questão A.2, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por estas percepções táteis ou necessidade de “estar em ordem” e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

A.3. “Estar legal” auditivo – você sente a necessidade de realizar seu comportamento repetitivo até obter um determinado som ou ruído que soe “legal”? Por exemplo: ajustar e reajustar o rádio ou aparelho de som até ele soar “legal”; falar ou exigir que as pessoas falem com determinada entonação ou tonalidade; repetir palavras até elas soarem exatamente como deseja, até soarem “legal”.

Sim ___ Não ___ Associado a qual (is) comportamento (s) _____

Se Não, vá para a questão A.4.

Se Sim na questão A.3, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por estas percepções auditivas ou necessidade dos sons “soarem legais e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

A.4. “Estar legal” internamente – você tem a sensação ou percepção de não “estar legal”, “em ordem” internamente e precisar fazer o comportamento até sentir-se “legal” ou “just-right”? Este fenômeno não é acompanhado por nenhum estímulo sensorial.

Sim ___ Não ___ Associado a qual (is) comportamento (s) _____

Se Não, vá para a questão B

Se Sim na questão A.4, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por estas percepções internas ou necessidade de “sentir-se legal” e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

B. Energia – você tem uma sensação geral de tensão interna ou pressão; uma energia mental que cresce e precisa ser descarregada pela realização do comportamento repetitivo?

Sim ___ Não ___ Associado a qual (is) comportamento (s) _____

Se Não, vá para a questão C.

Se Sim na questão “B”, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por esta sensação de “energia crescente” e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

C. Incompletude – você tem uma sensação interna de incompletude, imperfeição ou insuficiência; uma sensação subjetiva de desconforto que precisa ser aliviado através da realização do comportamento repetitivo?

Para o entrevistador: esta sensação difere do exemplo A.4 pois a pessoa não realiza o comportamento com o objetivo de se sentir “just-right” mas apenas com o objetivo de diminuir o desconforto causado por esta percepção de incompletude.

Sim ____ Não ____ Associado a qual (is) comportamento (s) _____

Se Não, vá para a questão D

Se Sim na questão C, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por estas percepções de incompletude e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

D. Outros – Você tem algum outro tipo de sensação ou percepção mental precedendo, desencadeando ou acompanhando seus comportamentos repetitivos?

Sim ____ Não ____ Associado a qual (is) comportamento (s) _____

Se Não, vá para a questão 4.

Se Sim na questão D, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por estas percepções e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

4. Você tem alguma sensação física incômoda ou desconfortável (tais como coceira, queimação ou pinicada) em alguma região do corpo que precede, desencadeia ou acontece junto com seus comportamentos repetitivos? Sim___ Não___

Se Não, você realiza esses comportamentos para obter alguma sensação física específica?

Sim___ Não___

Se Não nas duas questões acima, vá para a questão 5.

Se Sim em alguma das questões acima, por favor descreva:

Se Sim, ela (s) é (são) focais ou generalizadas?

0 = não tenho nenhuma sensação;

1. Sensações focais ou localizadas (por exemplo, sensações anormais claramente localizadas em alguma parte do corpo; uma coceira, formigamento, dormência ou pinicada em certa parte do corpo);
2. Sensações generalizadas (por exemplo, formigamento ou queimação em todo o corpo ou pele);
3. Ambos (ou seja, algumas vezes apresenta sensações generalizadas, no corpo todo, e algumas vezes apresenta sensações localizadas).

Comportamentos: Focais/Generalizados

Se Sim, em que modalidade (s) sensorial (is) isso ocorre?

1= tátil (sensação na pele); 2 = músculo-esquelético//vísceras profundas; 3= ambos

Comportamentos: Modalidade

Se Sim, com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos por essas sensações físicas e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos?

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

5. Você tem sensações de Ansiedade Física que ocorrem antes ou durante a realização dos comportamentos repetitivos? Sim ____ Não ____

Se Não, você sente (ou acha que sentiria) sensações de Ansiedade Física caso fosse IMPEDIDO de realizar os comportamentos? Sim ____ Não ____

Se Não para as duas questões acima, vá para a questão 6.

Se Sim para alguma das duas questões acima, por favor marque qual (is) dos sintomas abaixo você tem: (circule)

1. boca seca	8. tremores
2. sudorese	9. sufocamento
3. calafrios ou queimação	10. náusea ou mal-estar abdominal
4. tontura	11. dormência ou formigamento
5. ficar arrepiado	12. dificuldade para engolir (caroço na garganta)
6. palpitação ou coração acelerado	13. outros:
7. dificuldade para respirar	

Número de Sintomas _____ Pior Sintoma (atualmente)= _____

Se Sim, com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos ou acompanhados por estes sintomas de ansiedade físicas e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos?

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

6. Apenas “ter que” – você tem algum comportamento que não é precedido por nenhum fenômeno sensorial, nenhum pensamento, medo, preocupação ou sintoma físico de ansiedade? Algum comportamento precedido apenas por um “ter que” fazer inexplicável?

Sim ____ Não ____ Associado a qual (is) comportamento (s) _____

Se Não, vá para a questão 7.

Se Sim na questão 6, por favor responda com que frequência seus comportamentos repetitivos são precedidos apenas por este “ter que” e qual a intensidade/gravidade destes fenômenos.

Frequência	Intensidade
0 = nunca	0 = nenhuma
1 = raramente	1 = leve
2 = alguma parte do tempo	2 = moderado
3 = a maior parte do tempo	3 = grave
4 = sempre	4 = muito grave/extrema

Comportamento Frequência (0-4) Intensidade (0-4)

AGORA EU VOU PERGUNTAR SOBRE EXPERIÊNCIAS QUE VOCÊ PODE TER DEPOIS DE REALIZAR OS COMPORTAMENTOS REPETITIVOS

7. Como você se sente logo depois de realizar os comportamentos repetitivos?

Você sente alívio ?	Sim ____ Não ____
Você sente prazer ?	Sim ____ Não ____
Você sente mais ansiedade ?	Sim ____ Não ____
Você sente culpa ?	Sim ____ Não ____

Se Não para as questões acima, vá para a questão 8.

Se Sim para qualquer das questões acima, por favor especifique:

COMPORTAMENTOS:

TIPO DE SENSACÃO

8. Você acha que é mais sensível a determinados estímulos do que a maioria das pessoas (por exemplo, sensações na pele, roupa, cheiros, barulhos), a ponto de se sentir incomodado?

Sim _____ Não _____

Se Não, vá para a questão 9.

Se Sim, quais?

- sensações táteis (roupas)	Sim _____ Não _____
- sons	Sim _____ Não _____
- cheiros	Sim _____ Não _____
- visual	Sim _____ Não _____
- gostos	Sim _____ Não _____
- outros	Sim _____ Não _____

9. Há alguma outra coisa sobre seus comportamentos repetitivos que você gostaria de nos contar?

Fique à vontade para nos falar qualquer coisa que queira.

10. Para o examinador: tempo usado para completar esta entrevista:

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, D.L.; GREENLAND, S.; BYSTRITSKY, A.; MORGENSTERN, H.; KATZ, R.J. Predictors of Treatment Response in Obsessive-Compulsive Disorder: Multivariate Analyses From a Multicenter Trial of Clomipramine. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.14, n.4, p.247-54, 1994.
- ACKERMAN, D.L.; GREENLAND, S.; BYSTRITSKY, A.; KATZ, R.J. Relationship Between Early Side Effects and Therapeutic Effects of Clomipramine Therapy in Obsessive-Compulsive Disorder. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.16, n.4, p.324-8, 1996.
- ACKERMAN, D.L.; GREENLAND, S.; BYSTRITSKY, A. Side Effects as Predictors of Drug Response in Obsessive-Compulsive Disorder. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.19, n.5, p.459-65, 1999.
- ALARCON, R.D.; LIBB, J.W.; SPITLER, D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder response to clomipramine. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.13, p.210-3, 1993.
- ALLEN, A.J.; LEONARD, H.L.; SWEDO, S.E. Case Study: A new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's Syndrome. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.34, n.3, p.307-11, 1995.
- ALONSO, P.; MENCHON, J.M.; PIFARRE, J.; MATAIX-COLS, D.; TORRES, L.; SALGADO, P.; VALLEJO, J. Long-Term Follow-up and Predictors of Clinical Outcome in Obsessive-Compulsive Patients Treated With Serotonin Reuptake Inhibitors and Behavioral Therapy. **J. Clin. Psychiatry**, v.62, p.535-40, 2001.
- ALSOBROOK, J.P.; LECKMAN, J.F.; GOODMAN, W.K.; RASMUSSEN, S.A.; PAULS, D.L. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. **Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.)**, v.88, p.669-75, 1999.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4. ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994.

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 4. ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995.
- ASBAHR, F.R.; LOTUFO NETO, F.; TURECKI, G.X.; DEL PORTO, J.A.; RODRÍGUEZ, L.R.; BARUZZI, M.; LIMA, M.A.; GENTIL, V. **Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos**, tradução brasileira, São Paulo, 1992.
- BAER, L.; JENIKE, M.A.; BLACK, D.W.; TREECE, C.; ROSENFELD, R.; GREIST, J. Effect of Axis II Diagnoses on Treatment Outcome With Clomipramine in 55 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.49, p.862-6, 1992.
- BAER, L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. **J. Clin. Psychiatry**, v.55, p.18-23, 1994.
- BAXTER, L.R.; SCHWARTZ, J.M.; BERGMAN, K.S.; SZUBA, M.P.; GUZE, B.H.; MAZZIOTTA, J.C.; ALAZRAKI, A.; SELIN, C.E.; FERNG, H.K.; MUNFORD, P.; PHELPS, M.E. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.49, p.681-9, 1992.
- BECK, A.T.; WARD, C.H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, G. An Inventory for measuring depression. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.4, p.561-71, 1961.
- BECK, A.T.; BROWN, G.; EPSTEIN, N.; STEER, R.A. An Inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **J. Consult. Clin. Psychol.**, v.56, p.893-7, 1988.
- BIENVENU, O.J.; SAMUELS, J.F.; RIDDLE, M.A.; HOEN-SARIC, R.; LIANG, K.Y.; CULLEN, B.A.M.; GRADOS, M.A.; NESTADT, G. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: Results from a family study. **Biol. Psychiatry**, v.48, p.287-93, 2000.
- BISSERBE, J.C.; LANE, R.M.; FLAMENT, M.; FRANCO-BELGIUM STUDY GROUP. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. **Eur. Psychiatry**, v.12, p.82-97, 1997.
- BLACK, D.W.; MONAHAN, P.; GABLE, J.; BLUM, N.; CLANCY, G.; BAKER, P. Hoarding and treatment response in 38 nondepressed subjects with obsessive-compulsive disorder. **J. Clin. Psychiatry**, v.59, n.8, p. 420-5, 1998.
- BRODY, A.L.; SAXENA, S.; SCHWARTZ, J.M.; STOESSEL, P.W.; MAIDMENT, K.; PHELPS, M.E.; BAXTER, L.R. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. **Psychiatry Res.**, v.84, p.1-6, 1998.

- BUSATTO, G.F.; BUCHPIGEL, C.; ZAMIGNANI, D.R.; GARRIDO, G.E.J.; GLABUS, M.; ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; CASTRO, C.C.; MAIA, A.; ROCHA, E.; McGUIRE, P.K.; MIGUEL, E.C. Regional Cerebral Blood Flow Abnormalities in Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder: An Exploratory SPECT Study. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.40, n.3, p.347-54, 2001.
- CALVOCORESSI, L.; LEWIS, B.; HARRIS, M.; TRUFAN, S.; GOODMAN, W.; McDUGLE, C.; PRICE L. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.152, p.441-3, 1995.
- CARRASCO, J.L.; HOLLANDER, E.; SCHNEIER, F.R.; LIEBOWITZ, M.R. Treatment Outcome of Obsessive-Compulsive Disorder With Comorbid Social Phobia. **J. Clin. Psychiatry**, v.53, p.11, 1992.
- COFFEY, B.J.; MIGUEL, E.C.; SAVAGE, C.R.; RAUCH, S.L. Tourette's disorder and related problems: a review and update. **Harvard Review of Psychiatry**, v.35, p.615-747, 1994.
- COFFEY, B.J.; MIGUEL, E.C.; BIEDERMAN, J.; BAER, L.; RAUCH, S.L.; O'SULLIVAN, R.; SAVAGE, C.R.; PHILLIPS, K.; BORGMAN, A.; GREEN-LEIBOVITZ, M.I.; MOORE, E.; PARK, K.S.; JENIKE, M.A. Tourette's Disorder with and without Obsessive-Compulsive Disorder in Adults: Are They Different? **J. Nerv. Ment. Dis.**, v.186, p.201-6, 1998.
- CULLEN, B.A.; SAMUELS, J.F.; BIENVENU, O.J.; GRADOS, M.; HOEN-SARIC, R.; HAHN, J.; LIANG, K.Y.; WELLEN, D.; DEES, M.; RIDDLE, M.A.; NESTADT, G. The relationship of pathologic skin-picking to obsessive-compulsive disorder [letter]. **J. Nerv. Ment. Dis.**, v.189, n.3, p.193-5, 2001.
- DEL PORTO, J.A. Epidemiologia e aspectos transculturais do transtorno obsessivo-compulsivo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.23, p.3-5, 2001. Suplemento II.
- DONAHUE, D.H.; MEADOR, M.; FORTUNE, T.; LLORENA, R. Tourette's syndrome and treatment with clomipramine hydrochloride. **W. V. Med. J.**, v.87, n.10, p.468-70, 1991.
- EICHSTEDT, J.Á.; ARNOLD, S.L. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD? **Clin. Psychol. Rev.**, v.21, n.1, p. 137-58, 2000.
- EISEN, J.L.; GOODMAN, W.K.; KELLER, M.B.; WARSHAW, M.G.; DeMARCO, L.M.; LUCE, D.D.; RASMUSSEN, S.A. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: A 2-year prospective study. **J. Clin. Psychiatry**, v.60, p.346-51, 1999.

- ERIKSSON, E. Clomipramine – pharmacology . In: **Anafranil (clomipramine) – Past, present and future – a product profile**. Ciba-Geigy Limited, Basle, Switzerland, 1995. p. 83-93.
- ERZEGOVESI, S.; CAVALLINI, M.C.; CAVEDINI, P.; DIAFERIA, G.; LOCATELLI, M.; BELLODI, L. Clinical Predictors of Drug Response in Obsessive-Compulsive Disorder. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.21, p.488-92, 2001.
- FERRÃO, Y.A. **Estudo comparativo de sintomas impulsivos e compulsivos em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos de controle dos impulsos não classificados em outros capítulos do DSM-IV**. Porto Alegre, 2001. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- FINEBERG, N.A.; MONTGOMERY, S.A. Are serotonin receptors involved in obsessive compulsive disorder? **Eur. Neuropsychopharmacol.**, v.2, p.179-181, 1992.
- FINEBERG, N.A. Refining treatment approaches in obsessive-compulsive disorder. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v.11, n.5, p.13-22, 1996.
- FIRST, M.B.; SPITZER, R.L.; GIBBON, M.; WILLIAMS, J.B.W. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders - patient edition (SCID-I/P, Version 2.0). **Biometrics Research Department**, New York, NY, New York State Psychiatric Institute, 1995.
- FLAMENT, M.; RAPOPORT, J.L.; BERG, C.J.; SCEERY, W.; KILTS, C.; MELLSTROM, B.; LINNOILA, M. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder – A double blind controlled study. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.42, p.977-83, 1985.
- FLAMENT, M.F.; RAPOPORT, J.L.; MURPHY, D.L.; BERG, C.J.; LAKE, C.R. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.44, p.219-25, 1987.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais**. 3. ed. Trad. de Bruce B. Duncan e Maria I. Schmidt. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996.
- FREEMAN, C.P.L.; TRIMBLE, M.R.; DEAKIN, J.F.W.; STOKES, T.M.; ASHFORD, J.J. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. **J. Clin. Psychiatry**, v.55, p.301-5, 1994.
- GABRIËLS, L.; COSYNS, P.; NUTTIN, B. Therapeutic effects of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. In:

- INTERNATIONAL OBSESSIVE-COMPULSIVE CONFERENCE, 5., Sardinia, Italy, 2001. **Textbook**. Sardinia, 2001.
- GARVEY, M.A.; PERLMUTTER, S.J.; ALLEN, A.J.; HAMBURGER, S.; LOUGEE, L.; LEONARD, H.; WITOWSKY, M.E.; DUBBERT, B.; SWEDO, S.E. A pilot study of penicilin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. **Biol. Psychiatry**, v.45, p.1564-71, 1999.
- GELLER, D.; BIEDERMAN, J.; JONES, J.; PARK, K.; SCHWARTZ, S.; SHAPIRO, S.; COFFEY, B. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.37, n.4, p.420-7, 1998.
- GIEDD, J.N.; RAPOPORT, J.L.; LEONARD, H.L.; RICHTER, D.; SWEDO, S.E. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.35, p.913-5, 1996.
- GOODMAN, W.K.; PRICE, L.H.; RASMUSSEN, S.A.; MAZURE, C.; FLEISCHMAN, R.L.; HILL, C.L.; HENINGER, G.R.; CHARNEY, D.S. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. development use and reliability. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.46, p.1006-11, 1989a.
- GOODMAN, W.K.; PRICE, L.H.; RASMUSSEN, S.A.; MAZURE, C.; DELGADO, P.; HENINGER, G.R.; CHARNEY, D.S. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: II. validity. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.46, p.1012-16, 1989b.
- GOODMAN, W.K.; PRICE, L.H.; RASMUSSEN, S.A.; DELGADO, P.L.; HENINGER, G.R.; CHARNEY, D.S. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 46, n.1, p.36-44, 1989c.
- GREENBERG, B.D.; MURPHY, D.L.; RASMUSSEN, S.A. Neuroanatomically based approaches to obsessive-compulsive disorder. Neurosurgery and transcranial magnetic stimulation. **Psychiatr. Clin. North Am.**, v.23, n.3, p.671-86, 2000.
- GREIST, J.H.; JEFFERSON, J.W.; KOBAK, K.A.; KATZELNICK, D.J.; SERLIN, R.C. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.52, p.53-60, 1995a.
- GREIST, J.H.; CHOUINARD, G.; DuBOFF, E.; HALARIS, A.; KIM, S.W.; KORAN, L.; LIEBOWITZ, M.; LYDIARD, B.; RASMUSSEN, S.A.; WHITE, K.; SIKES, C. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.52, p.289-95, 1995b.

- GUY, W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. **NIMHANS**, v.76, n.338, p.217-22, 1976.
- HEWLETT, W.A.; VINOGRADOV, S.; AGRAS, W.S. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. **J. Clin. Psychopharmacol.** v.12, p.420-30, 1992.
- HOLLANDER E, STEIN D, DE CARIA CM, SAOUD JB, KLEIN DF, LIEBOWITZ MR. A Pilot Study of Biological Predictors of Outcome in Obsessive-Compulsive Disorder. **Biol. Psychiatry**, v.33, p.747-749, 1993.
- HOLLANDER, E.; ROSEN, J. Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: A Review. In: MAJ, M.; SARTORIUS, N.; OKASHA, A.; ZOHAR, J., eds. **Obsessive-Compulsive Disorder**. John Wiley & Sons Ltd., 2000. p.203-24.
- IANCU, I.; KOTLER, M.; BLEICH, A.; LEPKIFKER, E. Clomipramine efficacy for Tourette Syndrome and Major Depression: A case study. **Biol. Psychiatry**, v.38, p.407-9, 1995.
- INSEL, T.R.; MURPHY, D.L.; COHEN, R.M.; ALTERMAN, I.; KILTS, C.; LINNOILA, M. Obsessive-compulsive disorder – A double-blind trial of clomipramine and clorgyline. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 40, p.605-12, 1983.
- INSEL, T.R. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 49, p.739-44, 1992.
- JASKARI, M.O. Observations on mianserin in the treatment of obsessive neuroses. **Curr. Med. Res. Opin.**, v.6, p.128-31, 1980.
- JENIKE, M.A.; BAER, L.; MINICHIELLO, W.E.; RAUCH, S.L.; BUTTOLPH, L. A placebo controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.154, p.1261- 64, 1997.
- JENIKE, M.A.; BAER, L.; MINICHIELLO, W.E. An Overview of Obsessive-Compulsive Disorder. In: JENIKE, M.A.; BAER, L.; MINICHIELLO, W.E., eds. **Obsessive-Compulsive Disorders – Practical Management**. 3. ed. St. Louis, MO, Mosby, Inc. 1998. p.3-11.
- JENIKE, M.A. Drug treatment of obsessive-compulsive disorders. In: JENIKE, M.A.; BAER, L.; MINICHIELLO, W.E., eds. **Obsessive-Compulsive Disorders – Practical Management**. 3. ed. St. Louis, MO, Mosby, Inc. 1998. p.469-532.
- JENIKE, M.A.; BAER, L. Buspirone in obsessive-compulsive disorder: an open trial. **Am. J. Psychiatry**, v.145, p.1285-6, 1988.
- KARNO, M.; GOLDING, J.M. Obsessive-compulsive disorder. In: ROBINS, L.N.; REGIER, D.A., eds. **Psychiatric disorders in America**. New York, The Free Press, 1991. p.204-19.

- KING, R.A.; LECKMAN, J.F.; SCAHILL, L.; COHEN, D.J. Obsessive-Compulsive Disorder, Anxiety, and Depression. In: LECKMAN JF, COHEN DJ, eds. **Tourette's Syndrome – tics, obsessions, compulsions**. New York, John Wiley & Sons, Inc, 1999. p.43-62.
- KORAN, L.M.; McELROY, S.L.; DAVIDSON, J.R.T.; RASMUSSEN, S.A.; HOLLANDER, E.; JENIKE, M. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: A double-blind comparison. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.16, p.121-129, 1996.
- KORAN, L.M. Obsessive-compulsive and related disorders in adults: a comprehensive clinical guide. **Cambridge, Cambridge University Press**, 1999. 370 p.
- LECKMAN, J.F.; RIDDLE, M.A.; HARDIN, M.T.; ORT, S.I.; SWARTZ, K.L.; STEVENSON, J.; COHEN, D.J. The Yale Global Tic Severity Scale: Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.28, p.566-73, 1989.
- LECKMAN, J.F.; WALKER, D.E.; COHEN, D.J. Premonitory urges in Tourette's syndrome. **Am. J. Psychiatry**, v.150, p.98-102, 1993.
- LECKMAN, J.F.; WALKER, D.E.; GOODMAN, W.K.; PAULS, D.L.; COHEN, D.J. "Just-right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. **Am. J. Psychiatry**, v.151, p.675-80, 1994.
- LECKMAN, J.F.; PETERSON, B.S.; PAULS, D.L.; COHEN, D.J. Tic disorders. **Psychiatr. Clin. North Am.**, v.20, n.4, p.839-61, 1997a.
- LECKMAN, J.F.; GRICE, D.E.; BOARDMAN, J.; ZHANG, H.; VITALE, A.; BONDI, C.; ALSOBROOK, J.; PETERSON, B.S.; COHEN, D.J.; RASMUSSEN, A.S.; GOODMAN, W.K.; McDOUGLE, C.J.; PAULS, D.L. Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.154, p.911-917, 1997b.
- LECKMAN, J.F.; WOODY, S.; ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; SCAHILL, L.; MIGUEL, E.C.; KANO, Y. Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. **Yale University**, New Haven, 2000a.
- LECKMAN, J.F.; RIDDLE, M.A. Tourette's Syndrome: When Habit-Forming Systems Form Habits of Their Own? **Neuron**, v.28, p.349-54, 2000b.
- LENANE, M.C.; SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; PAULS, D.L.; SCEERY, W.; RAPOPORT, J.L. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.29, p.407-12, 1990.

- LENSI, P.; CASSANO, G.B.; CORREDDU, G.; RAVAGLI, S.; KUNOVAC, J.L.; AKISKAL, H.S. Obsessive-compulsive disorder: Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. **Br. J. Psychiatry**, v.169, p.101-7, 1996.
- LEONARD, H.L.; SWEDO, S.E.; LENANE, M.C.; RETTEW, D.C.; HAMBURGER, S.D.; BARTKO, J.J.; RAPOPORT, J.L. A 2- to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.50, p.429-39, 1993.
- LILENFELD, L.R.; KAYE, W.H.; GREENO, C.G.; MERIKANGAS, K.R.; PLOTNICOV, K.; POLLICE, C.; RAO, R.; STROBER, M.; BULIK, C.M.; NAGY, L. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.55, p.603-10, 1998.
- LIMA, M.A. Quadro clínico e diagnóstico do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: MIGUEL, E.C., ed. **Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo: Diagnóstico e Tratamento**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996. p.7-16.
- LÓPEZ-IBOR Jr., J.J.; SAIZ, J.; COTTRAUX, J.; NOTE, I.; VIÑAS, R.; BOURGEOIS, M.; HERNÁNDEZ, M.; GÓMEZ-PÉREZ, J.C. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, v.6, p.111-18, 1996.
- LUCA, C.; CARVALHO, M.; LABATE, M.C.S.; LANAS, C. ASTOC – Associação de Portadores da Síndrome de Tourette e Transtornos Obsessivo-Compulsivos. **Inform. Psiqu.**, v.16, p.27-28, 1997. Suplemento 1.
- MARCH, J.S.; FRANCES, A.; CARPENTER, D.; KAHN, D.A. The expert consensus guideline series – Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. **J. Clin. Psychiatry**, v. 58, 1997. Supplement 4.
- MARCH, J.S.; BIEDERMAN, J.; WOLKOW, R.; SAFFERMAN, A.; MARDEKIAN, J.; COOK, E.H.; CUTLER, N.R.; DOMINGUEZ, R.; FERGUSON, J.; MULLER, B.; RIESENBERG, R.; ROSENTHAL, M.; SALLEE, F.R.; WAGNER, K.D.; STEINER, H. Sertraline in children and adults with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. **J.A.M.A.**, v.280, n.20, p.1752-6, 1998.
- MATAIX-COLS, D.; RAUCH, S.; MANZO, P.A.; JENIKE, M.A.; BAER, L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.156, p.1409-16, 1999.

- MAVISSAKALIAN, M.R.; JONES, B.; OLSON, S.; PEREL, J.M. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: clinical response and plasma levels. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.10, p.261-8, 1990.
- McDOUGLE, C.J.; GOODMAN, W.K.; LECKMAN, J.F.; BARR, L.C.; HENINGER, G.R.; PRICE, L.H. The efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: Effects of comorbid chronic tic disorder. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.13, p.354-8, 1993.
- McDOUGLE, C.J.; GOODMAN, W.K.; LECKMAN, J.F.; LEE, N.C.; HENINGER, G.R.; PRICE, L.H. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: a double blind, placebo controlled study in patients with and without tics. **Arch.Gen. Psychiatry**, v.51, p.302-8, 1994.
- McDOUGLE, C.J. Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. **J. Clin. Psychiatry**, v. 58, 1997. Supplement 12.
- McDOUGLE, C.J.; EPPERSON, C.N.; PRICE, L.H.; GELERNTER, J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. **Mol. Psychiatry**, v.3, p.270-3, 1998.
- McDOUGLE, C.J. The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. In: CHARNEY DS, NESTLER EJ, BUNNEY BS, eds. **Neurobiology of mental illness**. New York, Oxford University Press, 1999. p.518-33.
- McDOUGLE, C.J.; EPPERSON, C.N.; PELTON, G.H.; WASYLINK, S.; PRICE, L.H. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.57, p.794-801, 2000.
- MERCADANTE, M.T.; BUSATTO, G.F.; LOMBROSO, P.J.; PRADO, H.S.; ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; VALLE, R.; MARQUES-DIAS, M.J.; KISS, M.H.; LECKMAN, J.F.; MIGUEL, E.C. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. **Am. J. Psychiatry**, v. 157, p.2036-8, 2000.
- MIGUEL, E.C.; COFFEY, B.J.; BAER, L.; SAVAGE, C.R.; RAUCH, S.L.; JENIKE, M.A. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome. **J. Clin. Psychiatry**, v.56, p.246-55, 1995.
- MIGUEL, E.C.; BAER, L.; COFFEY, B.J.; RAUCH, S.L.; SAVAGE, C.R.; O'SULLIVAN, R.L.; PHILLIPS, K.; MORETTI, C.; LECKMAN, J.F.; JENIKE, M.A. Phenomenological Differences of repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's Syndrome. **Br. J. Psychiatry**, v.170, p.140-5, 1997a.
- MIGUEL, E.C.; ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; PRADO, H.S.; VALLE, R.; RAUCH, S.L.; COFFEY, B.J.; BAER, L.; SAVAGE, C.R.; O'SULLIVAN, R.L.; JENIKE, M.A.; LECKMAN, J.F. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. **J. Clin. Psychiatry**, v.61, p.150-6, 2000.

- MIGUEL, E.C.; SHAVITT, R.G. Neurobiologia do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: MIGUEL EC, ed. **Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo- Diagnóstico e Tratamento**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996. p. 51-71.
- MIGUEL, E.C.; ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; SHAVITT, R.G.; HOUNIE, A.G.; MERCADANTE, M.T. The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. **Adv. Neurol.**, v.85, p.43-55, 2001.
- MIGUEL, E.C.; SHAVITT, R.G.; FERRÃO, Y.A.; BROTTTO, S.A.; DINIZ, J.B. How to treat OCD in patients with Tourette's syndrome. **J. Psychosom. Res.** [no prelo].
- MIRANDA, M.A. **Transtorno obsessivo-compulsivo e comorbidade – Um estudo caso-controlado**. São Paulo, 1999. 181p. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- MONTGOMERY, S.A. Clomipramine in obsessional neurosis: a placebo-controlled trial. **Pharm. Med.**, v.1, p.189-92, 1980.
- MONTGOMERY, S.A.; McINTYRE, A.; OSTERHEIDER, M.; SARTESCHI, P.; ZITTERL, W.; ZOHAR, J.; BIRKETT, M.; WOOD, A.J. THE LILLY EUROPEAN OCD STUDY GROUP. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, v.3, p.143-52, 1993.
- MORAULT, P.; GUILLEM, F.; BOURGEOIS, M.; PATY, J. Improvement predictors in obsessive-compulsive disorder. An event-related potential study. **Psychiatry Res.**, v.81, p.87-96, 1998.
- MUNDO, E.; BAREGGI, S.R.; PIROLA, R.; BELLODI, L. Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: Is gender a predictive variable? **Biol. Psychiatry**, v.45, p.290-4, 1999.
- NESTADT, G.; SAMUELS, J.; RIDDLE, M.; BIENVENU III, J.; LIANG, K.Y.; LaBUDA, M.; WALKUP, J.; GRADOS, M.; HOEN-SARIC, R. A family study of obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.57, p.358-63, 2000.
- NEZIROGLU, F.A.; YARYURA-TOBIAS, J.A.; LEMLI, J.M.; YARYURA, R.A. A demographic study of obsessive-compulsive disorder. **Acta psiquiat. Psicol. Am. Lat.**, v.40, n.3, p.217-23, 1994.
- NEZIROGLU, F.; STEVENS, K.P.; McKAY, D.; YARYURA-TOBIAS, J.A. Predictive validity of the overvalued ideas scale: outcome in obsessive-compulsive and body dysmorphic disorders. **Behav. Res. Ther.**, v.39, n.6, p.745-56, 2001.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Trad. Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

- PATO, M.T.; ZOHAR-KADOUCHE, R.; ZOHAR, J.; MURPHY, D.L. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.145, p.1521-2, 1988.
- PATO, M.T.; PIGOTT, T.A.; HILL, J.L.; GROVER, G.N.; BERNSTEIN, S.; MURPHY, D.L. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.148, p.127-9, 1991.
- PATO, M.T. Beyond depression: citalopram for obsessive-compulsive disorder. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v.14, p.19-26, 1999. Supplement.
- PAULS, D.L.; LECKMAN, J.F. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behavior-evidence for autosomal dominant transmission. **N. Engl. J. Med.**, v. 315, p.993-7, 1986.
- PAULS, D.L.; TOWBIN, K.E.; LECKMAN, J.F.; ZAHNER, G.E.P.; COHEN, D.J. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder: Evidence supporting a genetic relationship. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.43, p.1180-2, 1986.
- PAULS, D.L.; ALSOBROOK, J.P.II; GOODMAN, W.; RASMUSSEN, S.; LECKMAN, J.F. A family study of obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.152, p.76-84, 1995.
- PERLMUTTER, S.; LEITMAN, S.; GARVEY, M.; HAMBURGER, S.; FELDMAN, E.; LEONARD, H.L.; SWEDO, S.E. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. **Lancet**, v.354, p.1153-58, 1999.
- PERSE, T.; GREIST, J.H.; JEFFERSON, J.W.; ROSENFELD, R.; DAR, R. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.144, p.1543-48, 1987.
- PERUGI, G.; AKISKAL, H.S.; PFANNER, C.; PRESTA, S.; GEMIGNANI, A.; MILANFRANCHI, A.; LENSÍ, P.; RAVAGLI, S.; CASSANO, G.B. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. **J. Affective Disord.**, v. 46, p.15-23, 1997.
- PICCINELLI, M.; PINI, S.; BELLANTUONO, C.; WILKINSON, G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. **Br. J. Psychiatry**, v. 166, p.424-33, 1995.
- PIGOTT, T.; PATO, M.T.; BERNSTEIN, S.E.; GROVER, G.N.; HILL, J.L.; TOLLIVER, T.J.; MURPHY, D.L. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.47, p.926-32, 1990.
- PIGOTT, T.; L'HEREUX, F.; RUBENSTEIN, C.S.; BERNSTEIN, S.E.; HILL, J.L.; MURPHY, D.L. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.12, p.156-62, 1992.

- POTTER, W.Z.; MANJI, H.K.; RUDORFER, M.V. Tricyclics and tetracyclics. In: **The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology**. 2. Ed. 1998. p.199-218.
- RAPOPORT, J.L.; SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L. Childhood Obsessive Compulsive Disorder. **J. Clin. Psychiatry**, v.53, n.4, p.11-16, 1992. Supplement.
- RASMUSSEN, SA; EISEN, J. The epidemiology and clinical features of Obsessive-Compulsive Disorder. In: JENIKE MA, BAER L, MINICHIELLO WE. eds. **Obsessive-Compulsive Disorders – Practical Management**. 3. ed. St. Louis, MO, Mosby, Inc. 1998. p. 12-43.
- RASMUSSEN, S.A.; TSUANG, M.T. Clinical Characteristics and Family History in DSM-III Obsessive-Compulsive Disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.143, p.317-22, 1986.
- RAUCH, S.L.; O’SULLIVAN, R.L.; JENIKE, M.A. Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine: a series of ten cases. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.16, n.1, p.81-4, 1996.
- RAVIZZA, L.; BARZEGA, G.; BELLINO, S.; BOGETTO, F.; MAINA, G. Predictors of response in obsessive-compulsive disorder. **J. Clin. Psychiatry**, v.56, p.368-73, 1995.
- RAVIZZA, L.; MAINA, G.; BOGETTO, F. Episodic and chronic obsessive-compulsive disorder. **Depress. Anxiety**, v.6, p.154-8, 1997.
- REYNGHE DE VOXRIE, G.V. Anafranil (G34586) in obsessive neurosis. **Acta Neurolog. Belg.**, v.68, p.787-92, 1968 apud FINEBERG, N., 1996, p.14.
- RIDDLE, M.; HARDIN, M.; KING, R.; SCAHILL, L.; WOOLSTON, J.L. Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette’s and OCD: Preliminary clinical experience. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.29, p.45-9, 1990.
- ROBINS, L.N.; HELZER, J.E.; WEISMANN, M.M. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 41, p.958-67, 1984.
- ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; AYRES, A.M.; MERCADANTE, M.T.; KARMAN, L.; MIGUEL, E.C. **Yale Global Tic Severity Scale – YGTSS**. Tradução brasileira, Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo – PROTOC, São Paulo, 1994.
- ROSÁRIO-CAMPOS, M.C.; LECKMAN, J.F.; MERCADANTE, M.T.; SHAVITT, R.G.; PRADO, H.S.; SADA, P.; ZAMIGNANI, D.; MIGUEL, E.C. Adults with Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.158, p.1899-903, 2001.

- ROSENBERG, D.R.; MacMILLAN, S.N.; MOORE, G.J. Brain anatomy and chemistry may predict treatment response in pediatric obsessive-compulsive disorder. **Int. J. Neuropsychopharmacol.**, v.4, p.179-90, 2001.
- SAXENA, S.; BRODY, A.L.; MAIDMENT, K.M.; DUNKIN, J.J.; COLGAN, M.; ALBORZIAN, S.; PHELPS, M.E.; BAXTER Jr, L.R. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment of obsessive compulsive disorder. **Neuropsychopharmacol.**, v.21, p.683-93, 1999.
- SAXENA, S.; MAIDMENT, K.M.; VAPNIK, T.; GOLDEN, G.; RISHWAIN, T.; ROSEN, R.M.; TARLOW, G.; BYSTRITSKY, A. Obsessive-compulsive hoarding: symptom severity and response to multimodal treatment. **J. Clin. Psychiatry**, v.63, n.1, p.21-7, 2002.
- SCAHILL, L.; CHAPPELL, P.B.; KIM, Y.S.; SCHULTZ, R.T.; KATSOVICH, L.; SHEPERD, E.; ARNSTEN, A.F.T.; COHEN, D.J.; LECKMAN, J.F. A Placebo-Controlled Study of Guanfacine in the Treatment of Children With Tic Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Am. J. Psychiatry**, v.158, p.1067-74, 2001.
- SHAVITT, R.G.; BRAVO, M.C.; BELOTTO, C.; MIGUEL, E.C. Predictive factors of treatment response in OCD. **The Behavior Therapist**, v.24, n.3, p.57-60, 2001a.
- SHAVITT, R.G.; FERRÃO, Y.A.; BRAVO, M.C.; BELOTTO, C.; JUNIOR A.L.; MIGUEL, E.C. Transtorno obsessivo-compulsivo resistente: conceito e estratégias de tratamento. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.23, p.52-7, 2001b. Suplemento II.
- SKOOG, G.; SKOOG, I. A 40-Year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.56, p.121-7, 1999.
- SMERALDI, E.; ZANARDI, R.; BENEDETTI, F.; DiBELLA, D.; PEREZ, J.; CATALANO, M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. **Mol. Psychiatry**, v.3, n.6, p.508-11, 1998.
- STEIN, D.J.; HUTT, C.S.; SPITZ, J.L.; HOLLANDER, E. Compulsive picking and obsessive-compulsive disorder. **Psychosomatics**, v.34, p.177-80, 1993.
- STEKETEE, G.; EISEN, J.; DYCK, I.; WARSHAW, M.; RASMUSSEN, S. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. **Psychiatry Res.**, v.89, p.229-38, 1999.
- STOUT, R.J. Fluoxetine for the treatment of compulsive facial picking [Letter]. **Am. J. Psychiatry**, v.147, p.370, 1990.
- SUMMERFELDT, L.J.; RICHTER, M.A.; ANTONY, M.M.; SWINSON, R.P. Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. **Behav. Res Ther**, v.37, n.4, p.297-311, 1999.

- SWEDO, S.; RAPOPORT, J.; LEONARD, H.; LENANE, M.; CHESLOW, D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: clinical phenomenology of 70 consecutive cases. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.46, p.335-41, 1989a.
- SWEDO, S.E.; SCHAPIRO, M.G.; GRADY, C.L.; CHESLOW, D.L.; LEONARD, H.L.; KUMAR, A.; FRIEDLAND, R.; RAPOPORT, S.I.; RAPOPORT JL. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.46, n.6, p.518-23, 1989b.
- SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; GARVEY, M.; MITTELMAN, B.; ALLEN, A.J.; PERLMUTTER, S.; DOW, S.; ZAMKOFF, J.; DUBBERT, B.K.; LOUGEE, L. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. **Am. J. Psychiatry**, v.155, p.264-71, 1998.
- TAVARES, H.; SEGAL, A.; CORDÁS, T.A. Transtornos alimentares e transtorno obsessivo-compulsivo. In: MIGUEL EC, ed. **Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo- Diagnóstico e Tratamento**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996. p. 124-137.
- TAVARES, M. (coordenador). **Entrevista clínica estruturada para diagnóstico dos Transtornos do Eixo I do DSM-IV – Edição do paciente, versão 2.0 (SCID-I/P, Versão 2.0)**. Tradução brasileira, Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília, 1996.
- THE CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.48, p.730-8, 1991.
- THE TOURETTE SYNDROME CLASSIFICATION STUDY GROUP. Definitions and classification of tic disorders. **Arch. Neurol.**, v.50, p.1013-16, 1993.
- THOMSEN, P.H. Obsessive-Compulsive disorder in children and adolescents: predictors in childhood for long-term phenomenological course. **Acta Psychiatr. Scand.**, v.92, p.255-9, 1995.
- THORÉN, P.; ASBERG, M.; CRONHOLM, B.; JORNESTEDT, L.; TRASKMAN, L. Clomipramine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder – I. A Controlled Clinical Trial. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.37, p.1281-85, 1980.
- TOLLEFSON, G.; RAMPEY, A.; POTVIN, J.H.; JENIKE, M.A.; RUSH, A.J.; DOMINGUEZ, R.A.; KORAN, L.M.; SHEAR, K.; GOODMAN, W.; GENDUSO, L.A. A multi-center investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.51, p.559-67, 1994.
- TORRES, A.R.; SMAIRA, S.I. Quadro clínico do transtorno obsessivo-compulsivo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.23, p.6-9, 2001. Suplemento II.

- TORRES AR. Diagnóstico diferencial do transtorno obsessivo-compulsivo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.23, p.21-3, 2001. Suplemento II.
- VALLEJO, J.; OLIVARES, J.; MARCOS, T.; BULBENA, A.; MENCHON, J.M. Clomipramine versus Phenelzine in Obsessive-Compulsive Disorder: A Controlled Clinical Trial. **Br. J. Psychiatry** v.161, p.665-70, 1992.
- VAN Noppen, B.L.; STEKETEE, G. Individual, Group and Multifamily Cognitive-Behavioral Treatments. In: PATO MT, ZOHAR J. eds. **Current Treatments of Obsessive-Compulsive Disorder**. 2. ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc. 2001. p.133-172.
- WEISSMAN, M.M.; BLAND, R.C.; CANINO, G.J.; GREENWALD, S.; HWU, H.G.; LEE, C.K.; NEWMAN, S.C.; OAKLEY-BROWNE, M.A.; RUBIO-STIPEC, M.; WICKRAMARATNE, P.J.; WITTCHEN, H.U.; YEH, E.K. The cross-national epidemiology of obsessive-compulsive disorder: The Cross National Collaborative Group. **J. Clin. Psychiatry**, v.55, p.5-10, 1994. Supplement 3.
- WEWETZER, C.; JANS, T.; MULLER, B.; NEUDORFL, A.; BUCHERL, U.; REMSCHMIDT, H.; WARNKE, A.; HERPERTZ-DAHLMANN, B. Long-term outcome and prognosis of obsessive-compulsive disorder with onset in childhood or adolescence. **Eur. Child Adolesc. Psychiatry**, v.10, p.37-46, 2001.
- WHEADON, D.E.; BUSHNELL, W.D.; STEINER, M. A fixed dose comparison of 20, 40 or 60 mg paroxetine to placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. In: AMERICAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY MEETING, Honolulu, Hawai, 1993. **Proceedings**. Honolulu, 1993.
- WILHELM, S.; KEUTHEN, N.J.; DECKERSBACH, T.; ENGELHARD, I.M.; FORKER, A.E.; BAER, L.; O'SULLIVAN, R.; JENIKE, M.A. Self-injurious skin-picking: clinical characteristics and comorbidity. **J. Clin. Psychiatry**, v.60, p.454-9, 1999.
- WINSBERG, M.E.; CASSIC, K.S.; KORAN, L.M. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: a report of 20 cases. **J. Clin. Psychiatry**, v.60, n.9, p.591-7, 1999.
- YARYURA-TOBIAS, J.A.; GRUNES, M.S.; WALZ, J.; NEZIROGLU, F. Parental obsessive-compulsive disorder as a prognostic factor in a year- long fluvoxamine treatment in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v.15, p.163-8, 2000.
- ZAMIGNANI, D.; LABATE, M.C.S. O Grupo de Apoio a Familiares e Portadores de TOC e Síndrome de Gilles de la Tourette. In: GUILHARDI, H.J.; MADI, M.B.P.; QUEIROZ, M.C., org. **Sobre comportamento e cognição: expondo a variabilidade**. Santo André, ESETEC Editores Associados, v.8. p. 413-419, 2001.

- ZITTERL, W.; DEMAL, U.; AIGNER, M.; LENZ, G.; URBAN, C.; ZAPOTOCZKY, H.G.; ZITTERL-EGLEER, K. Naturalistic course of obsessive compulsive disorder and comorbid depression. Longitudinal results of a prospective follow-up study of 74 actively treated patients. **Psychopathology**, v.33, n.2, p.75-80, 2000.
- ZOHAR, J.; INSEL, T.R. Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment and pathophysiology. **Biol. Psychiatry**, v. 22, p.667-87, 1987.
- ZOHAR, J.; JUDGE, R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. **Br. J. Psychiatry**, v.169, p.468-474, 1996.
- ZOHAR, A.H. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. **Child Adolesc. Psychiatr. Clin. North Am.**, v.8, n.3, p.445-60, 1999.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

RESUMO DOS RESULTADOS DO ESTUDO PILOTO (n = 30)

VARIÁVEIS	CATEGORIAS	n	Média (d.p.)	p*
Sexo	Feminino	21	51 (26,3)	,920
	Masculino	9	49,7 (41,4)	
Idade de início do TOC	Até 10 anos	12	45,4 (31,4)	,213
	17 anos ou mais	9	62,3 (27,4)	
Comorbidades psiquiátricas	Nenhuma	5	41,4 (38,8)	,466**
	1 ou mais	24	52,6 (29)	
Síndrome de Tourette	Sim	8	49,4 (45,8)	,896
	Não	22	51,1 (23,6)	
Sintomas de ansiedade autonômica	Sim	9	37,4 (23)	,152
	Não	21	55,7 (31,8)	
Fenômenos sensoriais	Sim	25	43,2 (29,3)	<u>,015</u>
	Não	5	79,2 (20)	
Sensação física	Sim	9	39,9 (37,3)	,285
	Não	21	53,2 (27,7)	
Sensação mental	Sim	25	43,2 (29,3)	<u>,015</u>
	Não	5	79,2 (20)	
"Ter que"	Sim	6	63,8 (30,9)	,201
	Não	24	45,6 (30,4)	
Energia mental	Sim	15	33,7 (27,1)	<u>,004</u>
	Não	15	64,7 (26,9)	
Incompletude	Sim	13	41 (30,6)	,207
	Não	17	55,5 (30,5)	
"Just-Right"	Sim	16	36,9 (27,2)	<u>,017</u>
	Não	14	63,3 (29,5)	
Compulsões "tic-like"	Sim	9	47,9 (35,1)	,777
	Não	19	51,6 (29,7)	

* teste-t de *student*; **faltam dados de 1 paciente

TRIAGEM: PROJETO CLOMIPRAMINA

DATA:

TRIADO POR:

1. IDENTIFICAÇÃO:

- Nome:
- Idade:
- Ocupação:

2. QUEIXA PRINCIPAL:

- Os sintomas obsessivo-compulsivos são o problema principal?

3. SITUAÇÃO DE TRATAMENTO:

- Já recebeu ou está recebendo algum tipo de tratamento?

4. YBOCS =

- Para só obsessões ou compulsões: YBOCS mínimo = 10
- Para obsessões e compulsões: YBOCS mínimo = 18
- Disponibilidade para consultas quinzenais, por quatorze semanas, nos períodos da tarde nas segundas, quartas e sextas.