
1. INTRODUÇÃO

Esta tese está inserida no Projeto Temático intitulado “Patogênese e Tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo” apresentado à FAPESP em dezembro de 1999 e coordenado por Eurípedes Constantino Miguel Filho, do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Enquadra-se no Módulo 6 do referido Projeto Temático, que se refere à investigação de fatores preditivos de resposta ao tratamento do TOC e é subsequente a uma tese de doutoramento (Dra. Roseli G. Shavitt), onde se investigaram os fatores preditivos de resposta a um tratamento de curta duração com clomipramina.

Naquele estudo¹, definiu-se como respondedores todos os pacientes que apresentaram uma redução de pelo menos 40% no escore inicial da Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), e uma nota de melhor ou muito melhor na escala de Impressão Clínica Global nas primeiras 12 semanas de tratamento. Dados clínicos e demográficos foram então analisados em conjunto com estas variáveis para ver se houve relação entre esses fatores e a resposta terapêutica. A partir dos resultados encontrados, concluiu-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 hipótese inicial, os fenômenos sensoriais revelaram-se fatores indicativos de boa resposta ao tratamento;
- 2) estar casado ou coabitando associou-se a maiores graus 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.

Fatores cuja associação com a resposta terapêutica mereceriam continuar sendo investigados devido às tendências sugeridas pela análise univariada seriam:

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

2) a comorbidade com tricotilomania, “skin-picking” (dermatotilexia) ou onicofagia patológica, que se associaram a menor grau de resposta ao tratamento;

3) a comorbidade com o transtorno bipolar e a anorexia nervosa, que se associaram a menor grau de resposta ao tratamento¹.

Dando continuidade a essa linha de pesquisa, este trabalho foi dividido em duas partes: a primeira mostra resultados associados à situação atual dos pacientes, reforçando os conceitos existentes ou sugerindo novas variáveis que ajudem a identificar as características de refratariedade no TOC; e a segunda, que analisa quais as variáveis intrínsecas do TOC ou com relevância clínica mais importantes associadas à refratariedade.

É um trabalho gerador de hipóteses, as quais precisarão ser confirmadas com estudos prospectivos.

Assim, apresentaremos a seguir o que é o transtorno obsessivo-compulsivo e como ocorre seu tratamento convencional, quais as considerações sobre o conceito de refratariedade e o estado atual dos estudos sobre o tema, além da justificativa da importância de o estudar.

1.1- O Transtorno Obsessivo-Compulsivo

O TOC abrange um amplo espectro de sintomas que representam múltiplos domínios psicopatológicos, incluindo percepções, cognições, emoções, relacionamentos sociais e diversos comportamentos motores ².

Quando Esquirol em 1838 (apud Berrios³) classificou os fenômenos obsessivos como uma forma de monomania, inaugurou a linha que considerava os Transtornos Obsessivos como um tipo de insanidade ou loucura. Ele classificou monomania como *“uma enfermidade crônica do cérebro, sem febre, caracterizada por uma lesão parcial do intelecto, das emoções ou da vontade”*. Nesse sentido *“... o sujeito se encontra ligado a atos que não provêm de sua razão ou emoção, os quais são rechaçados por sua consciência e que sua vontade não pode interromper”*.

Morel, em 1866 descreveu os estados obsessivos como “delírios emotivos”, destacando que não eram “insanidade”, mas sim “neuroses”. Desde que Krafft-Ebing cunhou o termo “Zwangvorstellung” em 1867 para fazer referência aos pensamentos irresistíveis, e que Karl Westphal, em 1877, descreveu que esses pacientes apresentavam pensamentos irresistíveis e comportamentos incontroláveis (compulsões) (apud Berrios³), os sintomas nucleares do TOC, como entendemos hoje, quase não se modificaram.

As **obsessões** são definidas como idéias, pensamentos, impulsos ou imagens que são vivenciados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento; enquanto as **compulsões** são comportamentos repetitivos ou atos mentais cujo objetivo é prevenir ou reduzir a ansiedade ou sofrimento, ao invés de oferecer prazer ou gratificação; geralmente ou são excessivas ou não têm conexão realista com aquilo a que visam neutralizar ou evitar⁴. Os conteúdos das obsessões

são vários, como por exemplo: obsessões de contaminação, dúvidas repetidas, necessidade de organização, impulsos agressivos ou horrorizantes e imagens sexuais. Exemplos de compulsões são: lavagem ou limpeza, verificação, contagem, colecionismo, simetria, entre outros ^{4,5,6}.

Associados a esses, sintomas acessórios (ou secundários) podem ser citados, como por exemplo ansiedade e sintomas depressivos. Além disso podem existir comorbidades, sendo as mais importantes: Transtornos de Humor, Transtornos de Tiques, Transtorno Dismórfico Corporal, Transtornos de Uso e Abuso de Substâncias Psicoativas, Esquizofrenia e Transtornos Psicóticos, Fobias, Transtornos do Sono, Disfunção Sexual, Transtornos Alimentares e Automutilação ^{7,8,9}.

Vários autores estimam a prevalência de TOC como sendo de 1 a 10 %, incluindo pacientes ambulatoriais e hospitalizados ^{7,8}. Contudo alguns desses autores destacam a subestimação dos resultados, uma vez que os pacientes com TOC tendem a guardar segredo de seus sintomas e somente os casos mais graves buscariam ajuda em centros clínicos.

A prevalência na população em geral tem revelado valores em torno de 2%. O *National Epidemiologic Catchment Area Survey* (ECA) encontrou uma prevalência de 2,5% ao longo da vida nos Estados Unidos (apud Salgado e cols ⁸). Em 1992, Almeida Filho e cols.¹⁰ realizaram o estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras e encontraram prevalências de 0,7% em Brasília a 2,1% em Porto Alegre para maiores de 15 anos de idade.

Variáveis sociodemográficas. A distribuição não tem sido diferente entre o sexo masculino e o feminino na idade adulta, embora na infância e adolescência

alguns autores tenham encontrado prevalência maior no sexo masculino, sugerindo que a idade média de início nos homens seja mais precoce⁸.

No estudo brasileiro, as estimativas, de acordo com o gênero, mostraram 0,5 % para homens e 0,4 % para mulheres em Brasília e 1,7% para homens e 0,7% para mulheres em Porto Alegre¹⁰. A classe social não parece diferir entre pacientes com TOC e populações em geral. A posição na ordem de nascimento, a inteligência e fatores culturais e religiosos ainda carecem de maiores estudos, contudo, não parece haver diferenças quando se comparam pacientes com TOC e a população em geral quanto a esses aspectos⁸.

Neurobiologia. As teorias neurobiológicas do TOC podem ser subdivididas nos modelos baseados na anatomia e na farmacologia. Os modelos anatômicos enfatizam o papel de circuitos neuronais específicos corticoestriatais, enquanto o modelo farmacológico focaliza o sistema serotoninérgico. Tanto estudos de neuroanatomia quanto de neuroimagem revelam que o TOC está relacionado a uma hiperatividade de circuitos neuronais que envolvem o córtex orbitofrontal e cíngulo anterior, bem como o estriado, especialmente o núcleo caudado (aspectos cognitivos) e *putamen* (aspectos somatossensoriais). As participações da amígdala, tálamo, globo pálido e *nucleus accumbens*, entre outras estruturas, completariam a lista provável, contribuindo para a complexa variedade de sintomas no TOC¹¹.

A evidência de que os sintomas de TOC melhoram com medicações que inibem a recaptação da serotonina (IRS) proporcionou ferramenta valiosa no tratamento do TOC.^{12,13} Contudo, os benefícios obtidos com o aumento da neurotransmissão serotoninérgica não provam, necessariamente, que as anormalidades nesse sistema seriam a única causa dos sintomas do TOC, pois esses

neurônios serotoninérgicos também modulam as funções de vários outros sistemas (dopaminérgico, noradrenérgico, etc).

Assim, se faz a hipótese de que cada paciente com TOC, dependendo do sistema de neurotransmissão que utiliza, pode apresentar uma diversidade de sintomas e responder mais ou menos a um determinado fármaco ou combinação de fármacos, evidenciando a heterogeneidade da doença que hoje chamamos de TOC, mas que na realidade poderia representar várias doenças sob esse título, ou uma doença com vários subtipos.

1.2-O Tratamento Convencional do TOC

As principais alternativas terapêuticas são as farmacológicas e as psicoterápicas. Desde que a eficácia antiobsessiva da clomipramina foi documentada em 1980¹⁴, várias medicações foram estudadas no tratamento dessa entidade. Uma vez que os ensaios clínicos e os desenvolvimentos farmacêuticos avançaram muito nas duas últimas décadas, construiu-se um consenso entre os estudiosos da área de que os inibidores da recaptação da serotonina seriam o padrão-ouro de primeira linha no tratamento do TOC. Em adição, a terapia comportamental, principalmente com as técnicas de exposição e prevenção de resposta, também foi reconhecida como uma alternativa de primeira linha no tratamento do TOC e pode ser recomendada conjuntamente com o uso de medicações. Em 1997, um suplemento do *Journal of Clinical Psychiatry* publicou um consenso de especialistas para o tratamento do TOC¹⁵. Dos 79 especialistas aos quais foi enviada a pesquisa, 69 (87%) responderam. Nesse documento estão elaborados algoritmos de decisões sobre o tratamento farmacológico e psicoterápico do TOC, como exemplifica a Figura 1.

Várias meta-análises^{12,13,16,17,18,19} têm relatado a superioridade da clomipramina em relação aos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) em estudos controlados com placebo, mas quando essas comparações são realizadas diretamente entre a clomipramina e os diversos ISRS a superioridade do tamanho de efeito é menos evidente, embora não deixe de existir. Ressalvas devem ser feitas a estas revisões sistemáticas, pois os estudos originais revelam uma heterogeneidade grande quanto à intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e quanto às características dos pacientes, como tipo de sintomatologia, distribuição por gênero, idade de início e duração dos sintomas, o que poderia de modo enviesado ter revelado essa vantagem da clomipramina sobre as demais drogas.

De acordo com o consenso¹⁵, as medicações de primeira linha usadas em monoterapia seriam fluvoxamina (até 300 mg/dia), fluoxetina (até 80 mg/dia), clomipramina (até 300 mg/dia), sertralina (até 250 mg/dia) e paroxetina (até 60 mg/dia). O citalopram (até 60 mg/dia) mais recentemente entrou para esta lista²⁰. Tanto o escitalopram quanto a duloxetina ainda não foram aprovadas pelos órgãos governamentais para uso em TOC e não dispomos de estudos com esta finalidade, até o momento. A venlafaxina seria uma medicação de segunda linha. Outros fármacos foram incluídos como de terceira linha: Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO), clonazepam, nefazodona, neurolépticos e desipramina¹⁵.

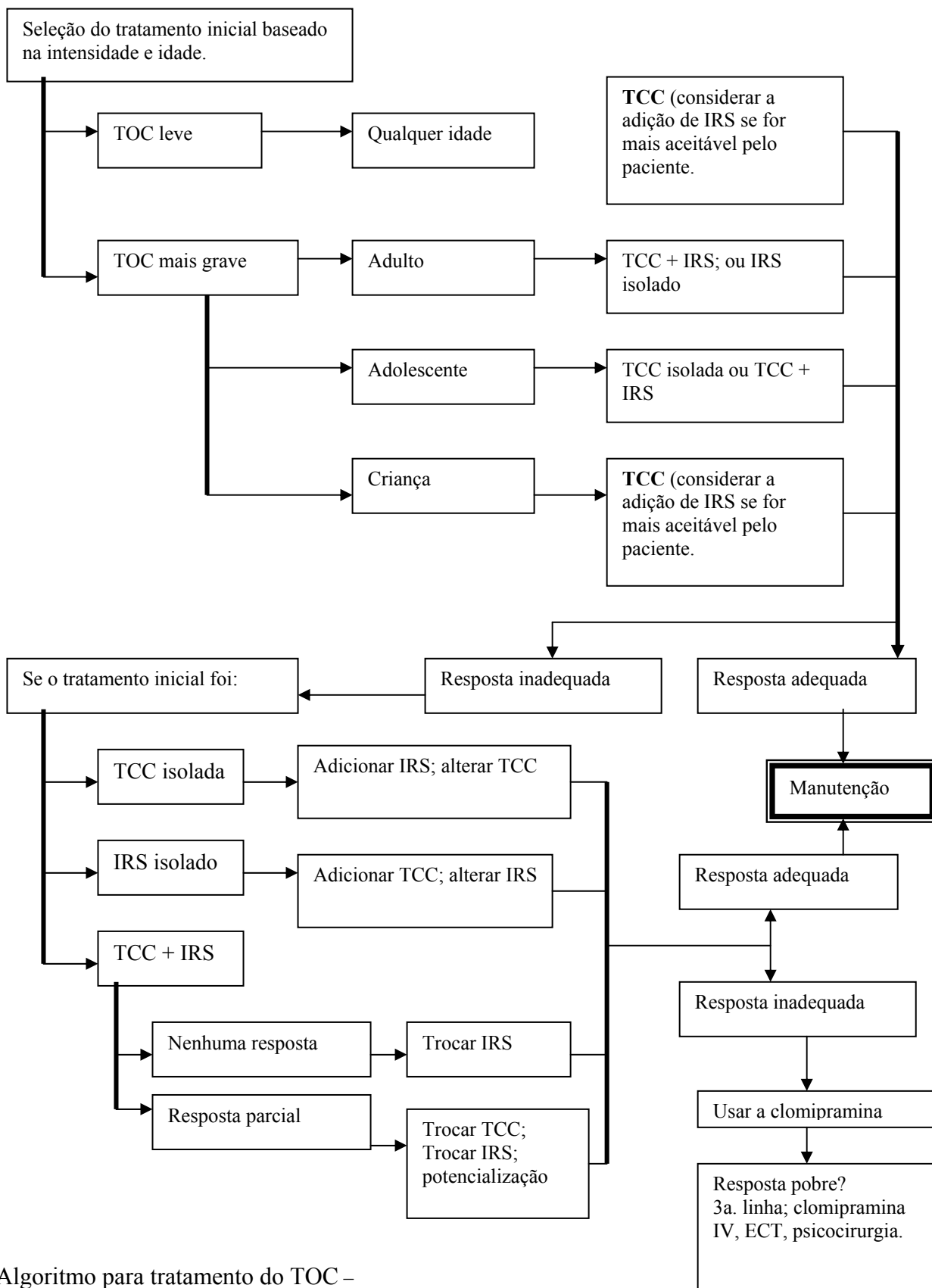


Fig.1- Algoritmo para tratamento do TOC – Adaptado de J Clin Psychiatry, 1997 (Supl 4)¹⁵

1.3- O Transtorno Obsessivo-Compulsivo Refratário.

Apesar das abordagens psicoterápicas e dos Inibidores da Recaptação da Serotonina (IRS) terem sido consagrados, até o momento, como tratamento de escolha para o TOC, é estimado que aproximadamente 40 a 60% dos pacientes com TOC não atinjam alívio satisfatório dos sintomas ^{21, 22, 23}. O alívio do sofrimento destes pacientes com os tratamentos existentes representa um desafio para o clínico, que diante destes pacientes ainda se apresenta, freqüentemente, com muitas questões sem respostas satisfatórias. Além disso, a prevalência de portadores de TOC na comunidade com características de refratariedade ainda é desconhecida e necessita de maiores investigações.

No dicionário Webster*, “refratário” viria do latim, “refractarius” (termo originado por volta de 1606), uma forma irregular de “refragari” (re + fragari) significando “opor-se”. Da mesma forma a palavra “resistente” viria do latim, de “resistere” (registrada a partir do século XII; re + sistere), significando “tomar um posicionamento” ou “tolerar, suportar”.

Pela literatura científica é difícil estabelecer critérios para refratariedade, pois alguns trabalhos os definem unicamente a partir de má resposta a apenas um único antidepressivo. Embora conduzidos de forma correta e adequada, esses estudos deixam de avaliar a possibilidade de resposta a outras alternativas terapêuticas, ainda que farmacológicas, ou mesmo psicoterápicas ^{24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34}.

De forma semelhante ao que ocorre na depressão resistente de Ayuso e Saiz (1981)** , Turón e Salgado³⁵, em 1995, definiram TOC resistente ou refratário ao

* Dicionário Merriam-Webster Online (www.Merriam-Webster.com) copyright 2004 by Merriam-Webster, Incorporated.

** (apud Turón e Salgado, 1995) ³⁵

tratamento como “*aquele quadro que, havendo sido corretamente diagnosticado, não respondeu à ação farmacológica dos antidepressivos serotoninérgicos (clomipramina e ISRS) ou aos Inibidores da Monoaminoxidase, associados a uma técnica bem definida de Terapia Comportamental. As medicações devem ter sido utilizadas em doses e por tempo recomendados e a Terapia Comportamental deve ter sido bem realizada pelo paciente*”.

Rauch e Jenike³⁶, em 1993, diferenciaram pacientes “resistentes” de pacientes “refratários” ao tratamento. Definem como “resistentes” aqueles pacientes que se submetem a um ensaio com alguma terapia de primeira linha, mas sem obter resposta satisfatória, enquanto pacientes “refratários” seriam aqueles que não respondem adequadamente a exaustivos tratamentos administrados de maneira adequada.

As causas mais comuns de não-resposta do TOC são a escolha inadequada de fármacos ou dose e tempo de medicações insuficientes. Algumas características próprias da constituição dos pacientes, como dificuldade ou disfunção na absorção ou no metabolismo hepático, podem comprometer a eficácia farmacológica. Falta de engajamento ao tratamento e o despreparo de terapeutas em utilizar técnicas comportamentais adequadas para o tratamento do TOC podem colaborar para os índices de não-resposta³⁷. Ainda, em relação a países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, acredita-se que o acesso ao tratamento adequado possa ser outro fator que colabore com a refratariedade.

Outras causas, felizmente não tão frequentes, podem estar ligadas diretamente às características de expressão do transtorno, refletindo, por exemplo, suas características neurobiológicas e genéticas (características intrínsecas).

Goodman e cols.³⁷, em 1993, sugeriram ainda que se o TOC se manifestar como uma síndrome com múltiplos fatores etiológicos, isso poderia contribuir para a porcentagem referida de casos que não respondem aos tratamentos convencionais.

Se a heterogeneidade clínica do TOC refletir realmente heterogeneidade patofisiológica, então certas características clínicas poderiam prever quais alternativas terapêuticas seriam mais indicadas para cada caso³⁸.

1.4- Fatores Preditivos de boa e má resposta terapêutica

De acordo com o Projeto Temático em que está inserido este projeto, Shavitt¹, em 2000, conduziu um estudo que teve por objetivo investigar possíveis fatores preditivos de resposta ao tratamento farmacológico do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) a curto prazo, usando a clomipramina como droga de referência. Os fatores investigados foram: idade de início dos sintomas, sexo, presença de comorbidades psiquiátricas, presença de tiques e características fenomenológicas associadas aos comportamentos repetitivos dos pacientes, tais como ansiedade autonômica, cognições e fenômenos sensoriais. Esse estudo deu continuidade a um estudo-piloto realizado de agosto de 1994 a março de 1998, com a introdução de algumas alterações metodológicas que contribuíram para um maior rigor científico.

Nesse estudo foram estudados 41 pacientes ambulatoriais que não se encontravam em uso de medicações (21 homens, idades entre 19 e 52 anos) com o diagnóstico de TOC de acordo com os critérios do DSM-IV⁴. A Entrevista Clínica Estruturada do DSM-IV, o Questionário Síndrome de Tourette – Transtorno Obsessivo-Compulsivo, a Escala de Intensidade Global de Tiques de Yale, a Entrevista para Comportamentos Repetitivos USP-Harvard, a Escala de Sintomas

Obsessivos Compulsivos de Yale-Brown (YBOCS), a escala de Impressão Clínica Global (CGI), os Inventários de Beck de Depressão e Ansiedade foram utilizados no momento inicial da avaliação. A Y-BOCS e a CGI foram utilizadas na 12^a semana de tratamento exclusivo com clomipramina (doses variáveis entre 75 e 250mg por dia) para avaliar a resposta ao tratamento. Os níveis de resposta medidos pela YBOCS não se mostraram estatisticamente diferentes entre os grupos. Mas a presença de “pelo menos um fenômeno sensorial” associou-se a maior grau de resposta ¹.

No que tange às terapias comportamentais, as causas mais comuns associadas a refratariedade seriam o não cumprimento adequado do tratamento, sintomas depressivos graves, presença unicamente de obsessões, pensamentos obsessivos supervalorizados ou crítica pobre sobre as obsessões, e pacientes com Transtornos de Personalidade, especialmente personalidade esquizotípica ^{21, 39, 40} e anancástica ²².

Sintomas depressivos, duração da doença, idade de início, situação familiar e profissional¹², histórico familiar, ausência de sintomas motores (compulsões ou tiques) e curso crônico²² não parecem ser preditivos de resposta terapêutica a técnicas cognitivo-comportamentais ou medicações. A análise do banco de dados de estudos multicêntricos da clomipramina não encontrou correlação entre os sub-tipos de TOC e predição ao resultado do tratamento. Por outro lado, encontrou-se que as mulheres parecem ter maior possibilidade de responder ao tratamento do que os homens portadores de TOC ²⁰. Moreno e cols.²², em 1995, elaboraram um quadro que resume a literatura no que diz respeito a fatores de bom ou mau prognóstico de pacientes com TOC (Tabela 1.1).

Tabela 1.1 – Preditores clínicos de resposta à terapêutica em pacientes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (adaptado livremente de Moreno e col.,1995)²²

Fatores de Bom Prognóstico	Fatores de Mau Prognóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas leves • Curta duração dos sintomas • Quadro atípico • Ausência de sintomas motores (tiques) • Depressão secundária • Curso intermitente • Ausência de Transtorno de Personalidade • Resposta terapêutica inicial completa • Ausência de histórico familiar de Transtorno Psiquiátrico • História familiar de TOC 	<ul style="list-style-type: none"> • Idade de início na infância ou adolescência (Início precoce) • Comorbidade com Fobia Social • Persistência dos sintomas após ter iniciado na infância • Ser solteiro • História familiar de qualquer Transtorno Psiquiátrico do Eixo I • Adaptação social inadequada • Gravidade dos sintomas mesmo após 5 semanas com clomipramina • Transtorno de Personalidade Prévia (Obsessiva, Esquizotípica, Esquizóide, Evitativa e Limítrofe) • Transtorno de Tiques • Predominância de Compulsões • Presença de fenômenos Sensoriais • Presença de Obsessões de Colecionamento e Somáticas • Insight pobre

Alguns sintomas podem ser considerados preditivos de resposta a tratamentos específicos, como por exemplo:

- tiques e sintomas psicóticos: adicionar neurolépticos²⁸. A porcentagem de resposta, de acordo com a presença ou não de tiques, é de 21% e 52%, respectivamente;
- personalidade esquizotípica: adicionar neurolépticos²⁵;
- simetria/organização e colecionamento: melhor resposta com cingulotomia⁴¹;
- rituais de lavagem: melhor resposta com exposição e prevenção de resposta^{42, 43} pior resposta com ISRS;
- rituais de verificação: pior resposta com Terapia Comportamental^{44, 45}; Outros autores não demonstraram diferenças para compulsões de lavagem e verificação quanto à terapêutica^{42, 46}.

Em resumo, ao revisar-se a literatura disponível sobre refratariedade no TOC, observa-se inicialmente que não há consenso, até o momento, sobre os conceitos operacionais de refratariedade no TOC. Por isso e pelas diversas metodologias aplicadas, vários estudos evidenciaram várias características potencialmente associadas à condição de refratariedade em pacientes com TOC, tornando destarte os resultados difíceis de serem generalizados ou adaptados para a prática clínica.

1.5- A importância de se estudar o TOC refratário

Efeitos do TOC sobre aspectos sócio-econômicos e na qualidade de vida.

Sendo uma das dez doenças da medicina que mais causam morbidade aos seus portadores⁴⁷ o TOC pode ser responsável por importantes dispêndios financeiros aos sistemas públicos de saúde, uma vez que os pacientes utilizam freqüente e

continuadamente esses recursos, além de elevar as quantias que deixam de ser produzidas pela força de trabalho dessas pessoas. Em 1990, o *Epidemiological Catchment Area* (ECA), estimou que a redução ou perda da capacidade produtiva de pacientes portadores de TOC custou aos Estados Unidos, naquele ano, aproximadamente \$5,9 bilhões de dólares, ou 70,4% do custo total que o TOC causou ao governo⁴⁸. No Brasil ainda não há estudos desta natureza.

Além do impacto financeiro, a deterioração da qualidade de vida dos pacientes e familiares parece óbvia, especialmente daqueles que apresentam formas mais graves ou refratárias aos tratamentos disponíveis. Contudo, nenhum estudo com metodologia adequada foi ainda realizado para evidenciar esse último aspecto.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a investigação da qualidade de vida deve incluir 6 grandes domínios: 1) físico; 2) psicológico; 3) nível de independência; 4) relacionamentos sociais; 5) ambiental; e 6) espiritualidade, religiosidade e crenças pessoais⁴⁸. Alguns estudos sobre a qualidade de vida de pacientes portadores de TOC revelaram interferência de moderada a grave nos relacionamentos familiares e sociais e na capacidade de estudar e trabalhar, além de reduzir a auto-estima e causar desejo de suicidar-se⁴⁸.

A inserção da família como fator mantenedor ou ativador dos sintomas no TOC parece estar de acordo com teorias cognitivas, principalmente no que diz respeito ao reforço negativo dos sintomas. A participação da família no TOC se distribui entre aquela que apóia e participa plenamente dos comportamentos (pólo de acomodação) até aquela que se recusa a participar e se opõe ao paciente (pólo antagonístico). Há ainda um terceiro padrão, onde a família se encontra dividida, com membros no pólo de acomodação e outros membros no antagonístico. Em uma

dissertação de mestrado em Saúde Mental, da Dra. Maria Luisa Guedes⁴⁹, da Escola Paulista de Medicina, estudou-se a relação entre a gravidade dos sintomas de TOC e o funcionamento familiar. Encontrou-se que havia uma correlação positiva entre a gravidade e a acomodação familiar. De modo interessante encontrou-se também que pacientes com rituais de limpeza eram mais freqüentes em famílias com alto índice de acomodação, enquanto as famílias de pacientes com rituais de verificação tinham índice de acomodação moderado ou leve.

Desta forma, no entender dos autores, portadores de TOC que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais disponíveis merecem atenção especial, tanto por sua prevalência, quanto pela gravidade dos casos, desencadeando não apenas sofrimento ao paciente, mas também aos seus cuidadores, além de custos sociais significativos.

Soma-se a isso o fato de que o conhecimento das características clínicas do TOC refratário pode orientar e facilitar as decisões terapêuticas, justificando, desta maneira, maiores investimentos na área de saúde pública voltada ao TOC.

Concluindo, as características clínicas dos pacientes refratários que se pretende identificar neste estudo, podem permitir, posteriormente, a montagem de estratégias adequadas de tratamento precoce para este subgrupo de pior prognóstico.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1- Objetivo Geral – Identificar fatores que diferenciam os pacientes com TOC que respondem dos refratários aos tratamentos convencionais (farmacológico e psicoterápico).

2.2- Objetivos Específicos e hipóteses:

Os objetivos específicos avaliarão as seguintes hipóteses:

2.2.1- Pacientes refratários apresentarão como fatores associados a sua condição:

- 1- Mais freqüentemente não terão cônjuges;
- 2- Maior intensidade de sintomas: Obsessivo-compulsivos, de sintomas depressivos e ansiosos, de juízo crítico pobre;
- 3- Maior freqüência de sintomas de colecionamento;
- 4- Maior freqüência de início precoce ou menor idade média de início dos sintomas;
- 5- Maior freqüência de história familiar de Transtornos Psiquiátricos ou de TOC;
- 6- Maior freqüência do curso crônico dos sintomas;
- 7- Mais freqüentemente apresentarão alguma forma de Fenômeno Sensorial;
- 8- Maior número de comorbidades psiquiátricas de Eixo I;
- 9- Maior freqüência de comorbidade com Transtornos de Tiques;
- 10- Maior envolvimento dos familiares na expressão dos sintomas.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico de caso-controle, onde os fatores em estudo são as variáveis que podem estar associadas à condição de refratariedade. O desfecho é a resposta ao tratamento convencional (farmacológico e psicoterápico).

Assim temos 2 grupos de pacientes:

- Grupo de casos formado por pacientes com TOC refratário.
- Grupo de controles formado por pacientes com TOC que responde ao tratamento convencional.

3.2- População

A população-alvo constituiu-se de pacientes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo de acordo com os critérios do DSM-IV⁴.

3.3- Local de realização do estudo:

3.3.1- Projeto de Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas de São Paulo (USP) e Ambulatório de Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo do Serviço de Psiquiatria do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas, em Porto Alegre, RS.

3.4- Amostra e amostragem

3.4.1- Critérios de Inclusão no Grupo de Casos:

a) diagnóstico de TOC (DSM-IV); b) menos de 25% de melhora de acordo com a Y-BOCS após tratamentos adequados convencionais; c) não mais do que melhora mínima na CGI no final de tratamentos adequados convencionais; d) ter usado pelo menos 3 fármacos de primeira linha (clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina e citalopram), sendo um necessariamente a clomipramina, pelo período de 16 semanas, em dose máxima recomendada ou tolerada; e) ter passado por um programa de Terapia Cognitivo-Comportamental (Exposição com Prevenção de Resposta) de, no mínimo, 20 horas, ou ter participado por algum tempo e não ter tido engajamento; f) ter usado pelo menos duas terapias farmacológicas potencializadoras (como benzodiazepínicos, buspirona, outro inibidor da recaptação da serotonina ou neurolépticos), sem resposta satisfatória; g) consenso de especialistas em TOC sobre a refratariedade (Estimativa do Diagnóstico (Best Estimate Diagnosis)).

3.4.2 – Critérios de Inclusão no Grupo de Controles: a) diagnóstico de TOC (DSM-IV); b) mais de 40% de melhora de acordo com a Y-BOCS após tratamentos adequados; c) melhor ou muito melhor na CGI após tratamentos adequados; d) consenso da equipe de que o paciente responde ao tratamento (Estimativa do Diagnóstico (Best Estimate Diagnosis)), e) ter respondido a umas das terapêuticas recomendadas para TOC, quer seja farmacológica, psicoterápica ou combinadas; e f) ter mantido o nível de melhora por pelo menos 1 ano.

3.4.3. Critérios de Exclusão para ambos grupos: a) história de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática; b) história atual de outras doenças sistêmicas ou neurológicas, ou de uso de medicamentos capazes de induzir

manifestações psicopatológicas; c) gestantes ou lactentes; d) não concordar em participar do estudo; e e) idade abaixo de 18 e acima de 65.

A avaliação de melhora dos pacientes de acordo com a YBOCS tomou como base o pior escore registrado com a YBOCS em algum momento da vida dos pacientes (YBOCS basal) comparando-se ao escore atual (YBOCS atual). Para tal utilizou-se o índice de melhora (IM), com a seguinte fórmula:

$$IM = (YBOCS \text{ basal} - YBOCS \text{ atual}) / (YBOCS \text{ basal}).$$

Nesse sentido obtivemos para o grupo refratário o escore médio basal da escala YBOCS igual a 30,55 (DP de 5,28), enquanto para o grupo respondedor o escore médio basal foi de 31,08, (DP de 5,15) ($t = -0,35$; $p = 0,728$). Ao compararmos os IM, obtivemos índices médios de 10,15 (DP=7,34) para os refratários e 50,99 (DP=12,48) para os respondedores ($t = -13,37$; $p < 0,001$).

Além disso, foi solicitado ao paciente que relatasse o percentual de melhora (de 0 a 100%) que ele mesmo achava ter melhorado em algum momento de sua vida depois que havia iniciado o tratamento para TOC, ao que se denominou “percentual de melhora” (PM). Assim, obtivemos para os pacientes refratários o PM médio de 9,7% (DP=6,17), enquanto para os respondedores obtivemos o PM médio de 65,96% (DP=13,19) ($t = -18,71$; $p < 0,001$).

Vinhetas clínicas foram elaboradas para avaliação por psiquiatras independentes cegos para a condição de refratariedade (Dra. Roseli Shavitt (RGS), Doutora pela Faculdade de Medicina da USP, e do Dr. Antônio Carlos Lopes (ACL), pós-graduando da USP). A comparação do avaliador não-cego com os cegos serviu para a melhor estimativa diagnóstica (best estimate diagnosis). Para cada vinheta, os avaliadores cegos poderiam marcar “Refratário”, “Respondedor” ou “Indefinido”.

Como nós realizamos a decisão diagnóstica com três pesquisadores independentes, e os escores não eram binários, optamos por fazer a análise de confiabilidade com o coeficiente alfa de correlação intraclasse, já que o coeficiente kappa compara apenas dois observadores. Neste caso, a confiabilidade entre os entrevistadores para a condição de refratariedade dos pacientes da amostra (*interrater reliability*) foi de 0,90 (entre YAF e RGS o α foi de 0,96; entre YAF e ACL foi de 0,84; e entre RGS e ACL foi de 0,76).

3.5- Avaliação Psiquiátrica (instrumentos utilizados).

3.5.1- Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos de Eixo I do DSM-IV, versão clínica (SCID-I). Esta entrevista estruturada encontra-se de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV, da American Psychiatric Association. Constitui-se de 6 capítulos que incluem Transtornos do Humor e episódios de Alteração de Humor, Transtornos Psicóticos e Sintomas Associados, Diagnósticos Diferenciais de Transtornos Psicóticos, Transtornos decorrentes do uso e Abuso de Álcool e outras Substâncias e transtornos de Ansiedade e outros Transtornos. Cada capítulo possui perguntas específicas sobre os sintomas de cada transtorno a serem feitas aos pacientes, sendo as respostas transcritas para um caderno de respostas individual de cada paciente. As respostas dadas pelos pacientes são “sim” ou “não”. Foi utilizado o módulo de triagem e então aplicaram-se os capítulos que foram positivos. Foi aplicado por apenas um entrevistador (YAF).

3.5.2- Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos de Eixo I do DSM-IV, versão clínica, adaptada para Transtornos de Controle de Impulsos. Esta entrevista estruturada foi construída nos mesmos moldes da entrevista acima, abrangendo, por outro lado, questões relativas aos sintomas dos Transtornos de Controle dos Impulsos não Classificados em Outros Capítulos, que não foram incluídos na entrevista do item 7.5.3.1. Este instrumento foi desenvolvido pela Dra. Susan McElroy, do Programa de Psiquiatria Biológica da Universidade de Cincinnati, Ohio, Estados Unidos, e encontra-se em vias de publicação. O instrumento foi gentilmente fornecido por correspondência pela autora.

3.5.3- Entrevista Estruturada para Transtornos de Personalidade do DSM-IV, versão clínica (SIDP-IV). De autoria de Bruce Pfohl, Nancee Blum, and Mark Zimmerman, da American Psychiatric Publishing Inc. Esta entrevista semi-estruturada encontra-se de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV, e está estruturada em tópicos que permitem um melhor fluxo da entrevista ao invés de seguir uma ordem de critérios por transtorno específico. As entrevistas eram conduzidas por um

entrevistador na presença de, no mínimo, um segundo entrevistador. Ao final realizou-se um consenso sobre cada questão.

3.5.4- Apostila de 1^a Atendimento do Protoc – Elaborado Pela Equipe do Protoc/Famed/USP para abordar aspectos sócio-demográficos: dados de identificação pessoais, histórico escolar e profissional, história médica geral e fatores epigenéticos, tratamento psiquiátrico, história familiar e heredograma, classificação sócio-econômica. A entrevista sobre história familiar foi colhida com o paciente e pelo menos um familiar.

3.5.5- Escala de Hamilton para Depressão: foi desenvolvida para quantificar a gravidade da doença depressiva, além de evidenciar alterações dessa condição clínica. Consta de uma lista de 21 sintomas que devem ser assinalados por ordem de gravidade (de 0 a 4 ou de 0 a 2), baseando-se em uma entrevista. A escala depende da habilidade e experiência do entrevistador, sendo aconselhável a presença de dois entrevistadores, não aceitando discrepâncias maiores do que 1 entre avaliadores. Tem sido amplamente utilizada na clínica psiquiátrica e já se encontra traduzida e validada para o português.

3.5.6- Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton: avalia o grau de ansiedade e documenta as mudanças desse sintoma. É planejada para ser aplicada pelo médico e para obter respostas objetivas do paciente. Consta de 14 itens que devem ser pontuados de 0 a 4, conforme a gravidade dos sintomas. Tem sido amplamente utilizada na clínica psiquiátrica e já se encontra traduzida e validada para o português.

3.5.7- Escalas de Beck para Depressão e Ansiedade – Desenvolvidas por Aaron Beck colaboradores em 1961 e 1988, respectivamente. Constam de escalas categóricas com respostas de “0” a “3”. Ambas constam de 21 questões e possuem escores independentes elaborados pela soma dos resultados em cada item. São auto-aplicadas e esta característica foi útil para controlar eventuais erros de cegamento das escalas de Hamilton.

3.5.8- Escala de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown (Y-BOCS): esta escala foi desenvolvida por Goodman e col. Para resolver o problema de medir a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, independentemente do conteúdo das obsessões ou compulsões. Tanto a escala como a lista de sintomas são aplicadas pelo entrevistador e se constitui de 10 questões, onde cada uma é avaliada de “0” (sem sintomas) a “4” (gravidade extrema das compulsões ou obsessões). Cinco questões dizem respeito a obsessões e 5, a compulsões. Foi traduzida para o português pelo Programa de Distúrbio Obsessivo-Compulsivo do Departamento de Psiquiatria e Psicologia da Escola Paulista de Medicina e pelo Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Fernando Asbahr, Francisco Lotufo Neto, José Alberto Del Porto, Valentim Gentil e outros).

3.5.9- Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. Escala elaborada por James Leckman e col. seguindo trabalhos anteriores que utilizaram análises fatoriais

para agrupar pacientes com determinados tipos de sintomas obsessivo-compulsivos, nas chamadas “dimensões”. Assim, obteve-se 6 dimensões com os seguintes conteúdos: 1) agressividade; 2) sexual e religiosa; 3) simetria, ordenação e arranjo; 4) contaminação e limpeza; 5) colecionismo; e 6) diversos. De modo diferente da Y-BOCS, os escores não são dados para obsessões e compulsões e sim pela dimensão. Cada dimensão pode possuir obsessões e compulsões relacionadas. As características avaliadas para cada dimensão são o tempo despendido, o desconforto e a incapacitação por aquela dimensão proporcionada, variando de “0” a “5”. Ainda, para se ter o escore total avalia-se o nível de prejuízo geral do paciente por causa do TOC (varia de “0” a “12”). A escala em si é aplicada pelo entrevistador, mas a lista de sintomas é auto-aplicável, sendo apenas conferida pelo entrevistador. Foi traduzido e revisado pela equipe do PROTOC/IPq/FMUSP/USP. Os trabalhos de validação a confiabilidade estão em fase de publicação (ver artigo em anexo).

3.5.10- Escala de Avaliação de Crenças de Brown - Foi desenvolvida por Katharine Phillips, do Butler Hospital, da Brown University School of Medicine (EUA), para medir a convicção e o juízo crítico que os pacientes têm de suas crenças. A escala avalia sete dimensões: convicção, percepção dos outros sobre as crenças, explicação das diferenças de visão sobre as crenças, ideação fixa, tentativas de confrontar as crenças, insight e idéias/delírios de referência. Cada dimensão pode variar de 0 a 4 pontos (do menos para o mais severo). Foi traduzida e retro-traduzida pelo PROTOC/IPq/FAMED-USP. No caso deste estudo, as crenças centrais foram consideradas como sendo as obsessões.

3.5.11- CURSO.

Escala visual USP de Avaliação do Curso do Transtorno Obsessivo-Compulsivo – elaborada por Sada, P; Prado, HS, Rosário-Campos, MC e Miguel, EC, do PROTOC para avaliar aspectos relativos a história natural do TOC. Consta de 5 gráficos que representariam a flutuação dos sintomas ao longo da vida do paciente. Auto-aplicável.

Psychiatric State Rating (PSR) – elaborada por Eisen e cols. Constitui-se de um inventário sobre a forma como iniciaram os SOC e o desenvolvimento segundo 4 períodos: subclínico (sintomas ainda não interferem ou incomodam), clínico (sintomas interferindo, incomodando), pior episódio, intensidade atual. Baseia-se numa ancoragem crescente de 6 pontos (de 1 (“nenhum sintoma”) a 6 (“extremo”))

3.5.12- Entrevista Usp-Harvard (Usph) para Comportamentos Repetitivos- Esta entrevista foi desenvolvida por Maria Conceição do Rosário-Campos, Eurípedes Miguel e cols. 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 explicação para realizar esses comportamentos. Os comportamentos repetitivos que avaliamos foram: Tiques (motores e/ou vocais), e Compulsões. Após identificar os sintomas a serem estudados, caracterizaram-se as experiências subjetivas que precediam ou acompanhavam esses sintomas:

- 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 - sensações, percepções ou sentimentos físicos ou mentais desconfortáveis, perturbadores, que ocorrem antes ou durante a realização dos comportamentos repetitivos.

3.5.13- Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey - Entrevista para Qualidade de Vida –SF-36- É um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida de fácil administração e compreensão. É um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas ou componentes: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore final de 0 a 100 para cada componente, onde zero corresponde ao pior estado e 100 ao melhor estado. Auto-aplicada. Traduzido e validado por Ciconelli e colaboradores (1999).

3.5.14- Yale Global Tics Severity Scale- avalia os tipos de tiques e quantifica-os. Elaborado por Leckman, J.F.; Riddle, M.A.; Hardin, M.T. e colaboradores, Department Of Psychiatry Of Yale University School Of Medicine, EUA. Tradução Brasileira: Projeto dos Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) - Maria Conceição do Rosário-Campos, Marcos Tomanik Mercadante, Ana Hounie e Eurípedes Constantino Miguel Filho.

3.5.15- Escala de Acomodação Familiar – Elaborada por Calvocoressi e cols. em 1995, e traduzida e adaptada por Maria Luísa Guedes, da USP. Consta de 16 questões com respostas categóricas sobre a influência da doença, modificações na organização e desgaste da família do paciente. A correlação interna é adequada ($\alpha = 0,76$) e possui boa confiabilidade entre entrevistadores em itens individuais, com coeficientes de correlação intraclasse variando de 0,72 a 1,00.

3.5.16- Escala de criticismo percebido – instrumento auto-aplicado constituído por 5 escalas analógicas visuais sobre características relativas a como o paciente percebe as críticas de seus familiares relativas ao TOC. Questiona o paciente sobre aspectos relativos a dois familiares que coabitem com o paciente e que sejam maiores de idade.¹³³

O entrevistador principal avaliou os pacientes e realizou as entrevistas diagnósticas, classificando os pacientes nos dois grupos. A aplicação dos seguintes instrumentos, dentro do possível, foi realizada por entrevistadores “cegos” para a condição de respondedor/refratário: escalas de Hamilton para depressão e ansiedade, YBOCS, BABS e Escala de Acomodação Familiar.

Todos os entrevistadores foram devidamente treinados na aplicação dos instrumentos acima citados.

3.6- Logística

3.6.1- Seleção de pacientes e recrutamento

A composição amostral ocorreu de modo consecutivo, de acordo com os critérios do estudo. Como os pacientes são oriundos de 3 serviços de referência em TOC, analisamos as origens de recrutamento dos pacientes para verificar se haviam diferenças em relação a distribuição da condição de refratariedade.

Tabela 3.1 – Comparação entre os grupos de pacientes quanto à origem de recrutamento para a pesquisa.

	ATEOC	PROTOC	HCPA
Refratários	16	2	5
Respondedores	20	5	1

Legenda: ATEOC=Ambulatório de Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas; PROTOC= Programa de Transtorno Obsessivo-Compulsivo do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; HCPA= Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

Obtivemos um $\chi^2=4,229$ e uma significância de 0,121.

Ainda, se quisermos comparar a amostra do ATEOC com os encaminhamentos (PROTOC+HCPA) obtivemos um χ^2 Yates=0,07, com $p=0,796$. E se quisermos comparar os pacientes originários de Porto Alegre (ATEOC+HCPA) com os de São Paulo (PROTOC), teremos, pelo Teste Exato de Fisher um $p=0,42$. Ou seja, as amostras não diferem quanto a sua origem de recrutamento no que diz respeito a distribuição da condição de refratariedade.

Inicialmente foram colhidos os dados de 10 pacientes com TOC respondedor e 10 refratários, para uma estimativa do tamanho amostral. Para um $\alpha=5\%$ e um poder de 80% estimou-se que cada grupo deveria ter aproximadamente 25 pacientes.

3.6.2- Procedimentos

3.6.2.1- Após a apresentação da proposta de trabalho, o paciente assinou termo de consentimento livre e esclarecido (em anexo), concordando em participar da investigação. O termo foi lido juntamente com o paciente por um dos pesquisadores devidamente treinados para a aplicação.

3.6.2.2- Foram realizadas as entrevistas necessárias para o preenchimento dos instrumentos em questão. O tempo total de entrevista estava previsto para 8 horas, podendo ter sido realizada num único momento ou ser compartimentada em dois encontros (variou de 6 a 16 horas). No primeiro encontro, solicitou-se a presença de um familiar para responder às questões sobre acomodação familiar, histórico epigenético e história familiar de transtornos psiquiátricos.

3.6.2.3- Quase todos os pacientes estavam em acompanhamento com psiquiatras. Dois pacientes que não estavam em acompanhamento foram encaminhados para tal. Nenhum paciente necessitou encaminhamento para consulta com clínico para avaliação de situações clínicas não-psiquiátricas.

3.7- Análise Estatística dos dados

A análise estatística foi realizada inicialmente pelo cálculo das frequências e distribuições de cada variável em cada grupo para posterior comparação.

Para a análise univariada, foram utilizados testes paramétricos como o teste t de Student para amostras independentes (bicaudais), quando se tratava de variáveis

contínuas com distribuição normal. Todas as variáveis contínuas foram testadas quanto a sua homogeneidade de variâncias. Testes não-paramétricos (como Mann-Whitney) foram utilizados para variáveis sem distribuição normal. Foram necessários cálculos de qui-quadrado entre os desempenhos nas escalas e os diagnósticos. O nível estatístico de significância foi de 5%.

A regressão logística pelo método “stepwise” foi utilizada na análise das variáveis que poderiam permanecer associadas à condição de refratariedade a tratamentos convencionais após controle de outras variáveis de confusão. Para tal, introduzimos no modelo as variáveis que obtiveram um p menor do que 0,10 na análise univariada.

Utilizou-se para tal o Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 10.0.*

3.8- Considerações éticas

A participação no estudo ocorreu somente mediante autorização dos entrevistados, através de um termo de consentimento em que se garantia plena liberdade para interromper a participação quando desejado, sem implicar em perdas ou prejuízos no atendimento prestado aos pacientes nos serviços. Nesse documento foram explicados os objetivos, as justificativas e os riscos e desconfortos desta pesquisa (em anexo).

Uma vez que se aplicaram escalas e entrevistas diagnósticas que não manipularam a conduta dos participantes, e que vários estudos têm sido realizados no nosso meio com risco semelhante utilizando esses instrumentos, o Conselho Nacional de Saúde poderia classificar este estudo na categoria com risco mínimo.

* SPSS Inc. Statistical Package for Social Science (SPSS), 10.0. Chicago, EUA.

Ainda assim, os autores se responsabilizaram por dar atendimento sem ônus àqueles que pudessem sentir-se diretamente prejudicados pela pesquisa e que comprovassem tal prejuízo, respeitando e acatando as normas e regulamentações da Declaração de Helsinque e da resolução 196/96 do CNS do Ministério da Saúde.

O projeto teve aprovação dos comitês de ética locais.

4- RESULTADOS

PARTE 1

Análise Univariada das variáveis possivelmente associadas ao TOC refratário.

Esta primeira parte do trabalho testa as hipóteses do estudo. Desta forma, mostra os resultados da análise univariada para as seguintes variáveis: variáveis sócio-demográficas (especialmente o gênero); a intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, depressivos, ansiosos e de juízo crítico; tipos de sintomas obsessivo-compulsivos (especialmente o de colecionismo); idade de início dos sintomas (frequência de início precoce ou idade média de início); história familiar de transtornos psiquiátricos ou de TOC; curso da doença; presença de fenômenos sensoriais; comorbidades de eixo I ou de tiques; e envolvimento da família nos sintomas.

4.1- Perfil da Amostra: características sócio-demográficas

Os resultados encontrados para as variáveis: sexo, estado civil e grau de escolaridade estão na Tabela 4.1. Atualmente, os pacientes refratários possuem menos frequentemente um cônjuge e tendem a apresentar um menor grau de escolaridade.

Tabela 4.1 – Comparação de variáveis sócio-demográficas categóricas entre pacientes com TOC refratário e TOC respondedor aos tratamentos convencionais

	Refratários (n=23)	Respondedores (n=26)	p	OR (IC 95%)
Sexo				
feminino	11 (47,83%)	16 (61,54%)	0,337	1 1,745 (0,56 – 5,44)
masculino	12 (52,17%)	10 (38,46%)		
Estado civil atual				
com cônjuge	5 (21,74%)	21 (80,77%)	0,013	1 4,909 (1,39-17,30)
sem cônjuge	18 (78,26%)	5 (19,23%)		
Grau de escolaridade:				
Até I grau completo	10 (43,48%)	5 (19,23%)	0,054	*
Até II grau completo	6 (26,09%)	7 (26,92%)		
III grau completo	7 (30,43%)	14 (53,85%)		

Legenda: OR= razão de chances; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; * Teste de Mann-Whitney (U=204,5, Z=-1,927).

A variável “número de anos de estudo” também foi colhida, no intuito de auxiliar na análise da escolaridade. Os 22 pacientes refratários que responderam a essa questão estudaram em média 10,55 anos (DP=3,59), enquanto os 26 pacientes respondedores estudaram 13,27 anos (DP=4,30) ($t=2,353$; $p=0,023$).

Os grupos não diferiram significativamente quanto à idade atual, sendo que os refratários tiveram média de idade de $35,22 \pm 10,74$ e os Respondedores de $41,35 \pm 11,45$ ($t=1,918$; $p=0,061$). Os resultados encontrados para as variáveis: procedência, ocupação, religião e etnia estão na Tabela 4.2 e a classe sócio-econômica de acordo com a escala da Associação Brasileira de Instituições de Pesquisa de Mercado (ABIPEME) está na Tabela 4.3. Os pacientes refratários, no momento do estudo, mais frequentemente estão desempregados e tendem a pertencer a uma classe sócio-econômica menos privilegiada do que os pacientes respondedores.

Tabela 4.2 – Comparação de variáveis sócio-demográficas categóricas entre pacientes com TOC refratário e TOC respondedor aos tratamentos convencionais

	Refratários (n=23)	Respondedores (n=26)	p	OR (IC 95%)
Ocupação				
empregado	9 (39,13)	20 (76,92)	0,002	1
desempregado	14 (60,87%)	6 (23,08%)		7,62 (2,13 – 27,2)
Religião				
católica	13 (56,52%)	17 (65,38%)	0,526	0,69 (0,22 – 2,18)
outras	10 (43,48%)	9 (34,62%)		
Etnia				
caucasianos	21 (91,30%)	24 (92,31%)	0,898	0,875 (0,11-6,77)
não-caucasianos	2 (8,70%)	7 (7,69%)		

Legenda: OR = “Odds ratio”

Tabela 4.3 – Comparação da classificação socioeconômica de acordo com a ABIPEME.

Classe da ABIPEME	Refratários (n=23)	Respondedores (n=26)
A	1(4,3%)	2(7,7%)
B	5(21,7%)	13 (50,0%)
C	14(60,9%)	11(42,3%)
D	3(13,0%)	0

Não encontramos indivíduos na classe E nos grupos do estudo. Pelo teste de Mann-Whitney obteve-se $U=189,5$, $Z=-2,43$, com $p=0,015$.

4.2- Tratamentos psiquiátricos

Todos os 49 pacientes já haviam utilizado medicações com ação predominantemente serotoninérgica (Inibidores da Recaptação da Serotonina- IRS) em algum momento de sua doença. Enquanto os 23 pacientes refratários usaram antipsicóticos, 12 respondedores utilizaram essas medicações (Teste exato de Fisher, $p<0,001$); 17 pacientes refratários e 8 respondedores utilizaram estabilizadores do humor ($\chi^2=9,09$; $p=0,004$); 14 refratários haviam utilizado antidepressivos tricíclicos, enquanto apenas 7 respondedores o haviam feito ($\chi^2=5,74$; $p=0,022$). Não encontramos diferenças quanto ao uso de benzodiazepínicos e antidepressivos com ação predominantemente noradrenérgica. Como os critérios de inclusão indicaram, todos os 23 pacientes refratários já haviam realizado ou tentado realizar Terapia Cognitivo-Comportamental, enquanto que dos respondedores 19 tinham passado por essa experiência (Teste exato de Fisher, $p=0,0105$). Quatro dos 23 pacientes refratários já haviam realizado eletroconvulsoterapia (18%) enquanto apenas 1 (4%) dos respondedores já havia realizado o procedimento (Teste exato de Fisher, $p=0,17$). Dos 23 pacientes com TOC refratário, 15 (66%) já haviam internado em serviços de psiquiatria por causa do TOC, enquanto que dos 26 pacientes respondedores, apenas 6 (23%) já haviam internado (χ^2 Yates = 7,21; $p=0,0072$).

4.3- Fatores epigenéticos

Os resultados das variáveis relativas a aspectos epigenéticos, como presença de complicações na gravidez, uso materno de cigarros, bebidas alcoólicas, café em excesso e drogas na gravidez, local de nascimento, tipo de parto, uso de fórceps, intercorrências no parto, prematuridade, intercorrências médicas no pós-parto e presença de problemas emocionais na mãe durante a gravidez, estão apresentadas na tabela 4.4. Nenhuma das variáveis mostrou-se diferente entre os grupos estudados.

Tabela 4.4 - Comparação de variáveis relativas aos fatores epigenético entre pacientes com TOC refratário e TOC respondedor aos tratamentos convencionais

	Refratários (n=22)	Respondedores (n=26)	χ^2	p
Complicações na gravidez	8 (36,36%)	6 (23,08%)	0,22*	0,64
Cigarro na gravidez	1 (4,55%)	2 (7,69%)	**	1,00
Álcool na gravidez	0 (0%)	1 (3,85%)	2,523	0,471
Café na gravidez	3 (13,64%)	6 (23,08%)	**	0,46
Drogas na gravidez	4 (18,18%)	3 (11,54%)	**	1,00
Local do parto				
- hospitalar	16 (72,7%)	16 (61,54%)	0,203	0,904
Tipo de parto				
- normal	17 (77,27%)	21 (80,77%)	**	0,403
Uso do fórceps	2 (9,09%)	0 (0%)	2,321	0,509
Intercorrência no parto	8 (36,36%)	6 (23,08%)	0,20*	0,659
Parto prematuro	2 (9,09%)	1 (3,85%)	**	0,607
Intercorrência médica pós-parto	4 (18,18%)	2 (7,69%)	**	0,39
Mãe com problemas emocionais na gravidez	8 (36,36%)	8 (30,77%)	0,04*	0,85

Legenda: χ^2 = Qui-quadrado de Pearson. * Qui-quadrado de Yates; ** Teste exato de Fisher.

Não obtivemos o peso de nascimento de alguns pacientes porque não foi lembrado ou pelos pacientes ou por seus familiares. Nos 15 (65% do grupo) pacientes refratários e 13 (50% do grupo) pacientes respondedores de quem

obtivemos esses valores, o peso médio não diferiu significativamente entre os grupos, sendo que nos refratários o peso médio foi de 3,24 Kg (DP=0,83) e nos respondedores, de 3,50 Kg (DP=0,68) (Teste t =0,884; p=0,39).

4.4- Histórico Médico

Das condições clínicas questionadas aos pacientes, as mais comuns foram: infecções freqüentes de garganta (n=16; 32,6%), enxaqueca (n=16; 32,6%), tremores (n=8; 16,3%), asma (n=6; 12,2%), traumatismos crânio-encefálicos com perda de consciência (n=5; 10,2%), convulsões (n=4; 8,2%), hipotireoidismo (n=3; 6,1%) e Hipertensão Arterial Sistêmica (n=3; 6,1%). Dentre outras doenças clínicas importantes podemos citar: hipercolesterolemia, endometriose, ginecomastia, anemia falciforme, carcinoma de tireóide, coarctação da aorta, ovários policísticos e hemangioma hepático. Apenas um paciente teve diagnosticada Febre Reumática. Esse paciente encontra-se no grupo refratário (4,3%).

Ao compararmos os grupos com a condição de presença ou não de infecções de garganta, não obtivemos diferenças: χ^2 Pearson = 0,0, com p=0,99.

4.5- Qualidade de Vida (SF-36)

Das 8 dimensões da escala SF-36 para qualidade de vida, encontramos diferenças entre os grupos naquelas referentes à vitalidade, aspectos sociais e saúde mental, mostrando escores menores de qualidade de vida relativos a esses aspectos para o grupo dos pacientes refratários, como evidencia a tabela 4.5.

Tabela 4.5- Comparação entre os grupos Refratário e Respondedor nas dimensões de qualidade de vida da escala SF-36

	TOC Refratário (n=21) média (DP)	TOC Respondedor (n=26) média (DP)	t	p
Capacidade funcional	66,90(21,53)	74,42(18,51)	1,287	0,205
Limitação p/ aspectos físicos*	60,71(41,51)	63,46(39,52)	U=261 Z=(0,271)	0,787
Dor	65,81(28,11)	70,92(25,08)	0,658	0,514
Estado Geral de Saúde	54,57(20,66)	62,27(19,35)	1,316	0,195
Vitalidade	36,91(21,99)	54,61(18,27)	3,017	0,004
Aspectos Sociais	37,50(24,04)	68,85(21,26)	4,740	<0,001
Aspectos Emocionais*	20,15(33,18)	47,44(40,20)	U=207,5 Z=(1,461)	0,144
Saúde Mental	33,91(16,13)	57,54(16,08)	5,002	<0,001

* Não foi possível realizar o teste t por não distribuição normal, realizando-se então o Teste de Mann-Whitney.

Embora não tenha sido descrito pelos autores que desenvolveram o instrumento, resolvemos fazer uma média geral dos 8 domínios para cada grupo de pacientes com TOC e obtivemos, para os pacientes Refratários uma média de 48,31(DP=14,95) e para os respondedores, 62,44(DP=15,65). Ao realizarmos o teste t, obtivemos: $t = -3,14$, com $p = 0,003$.

4.6- Intensidade de sintomas obsessivo-compulsivos

Para tal foram utilizadas as escalas Y-BOCS e DYBOCS, conforme resultados nas tabelas abaixo.

A Tabela 4.6 evidencia os escores encontrados para cada grupo para a escala geral e para as subescalas de obsessões e compulsões de acordo com a YBOCS. A intensidade dos sintomas foi significativamente maior para o grupo refratário nas duas escalas.

A Tabela 4.7 mostra os resultados da comparação dos itens da escala YBOCS. A não ser pelos quartos itens, tanto da subescala de obsessões quanto da de

compulsões, todos os demais itens forma maiores para os pacientes do grupo refratário.

Tabela 4.6 – Comparação entre os grupos de pacientes com TOC refratário e TOC respondedor quanto ao desempenho na escala Y-BOCS

	TOC Refratário n=22 Média(DP)	TOC respondedor n=24 Média(DP)	t	p
YBOCS				
OBSESSÕES	13,64(2,98)	8,67 (4,47)	4,39	<0,001
YBOCS				
COMPULSÕES	14,18(4,00)	8,75(4,29)	4,43	<0,001
YBOCS				
TOTAL	27,82(6,09)	17,42(7,74)	5,03	<0,001
Escore Total da				
DYBOCS	21,65(4,26)	14,69(4,42)	5,598	<0,001

Tabela 4.7 – Comparação entre os grupos refratário e respondedor quanto aos itens das subescalas de obsessões e compulsões da YBOCS

YBOCS	TOC Refratário (n=22) média (DP)	TOC Respondedor (n=24) média (DP)	t	p
Subescala de Obsessões				
Questão 1	3,14(0,83)	2,22(1,13)	3,099	0,003
Questão 2	2,59(0,91)	1,44(0,90)	4,299	<0,001
Questão 3	2,64(0,90)	1,78(0,90)	3,173	0,003
Questão 4	2,05(1,59)	1,52(1,34)	1,196	0,238
Questão 5	3,41(0,80)	1,91(1,20)	4,896	<0,001
Subescala de Obsessões				
Questão 1	2,68(1,01)	1,61(0,78)	3,919	<0,001
Questão 2	2,46(1,10)	1,13(0,69)	4,848	<0,001
Questão 3	2,82(0,80)	1,87(0,87)	3,816	<0,001
Questão 4	2,41(1,62)	1,61(1,27)	1,847	0,072
Questão 5	3,27(0,88)	2,22(1,28)	3,210	0,003

Legenda: as questões de número 1 são relativas ao tempo despendido com os SOC; as questões de número 2 são relativas ao incômodo que os SOC proporcionam; as questões de número 3 questionam sobre a interferência dos SOC na vida dos pacientes; as questões de número 4 questionam a frequência com que o paciente tenta afastar os SOC, e as de número 5 a frequência com que o paciente consegue afastar os SOC. DP= desvio padrão.

4.7- Intensidade de sintomas depressivos e ansiosos

Para tal foram utilizadas as escalas HAMD e BDI para sintomas depressivos e HAMA e BAI para sintomas ansiosos. Os resultados estão

apresentados na Tabela 4.8. O grupo refratário mostrou maiores escores em todas as quatro escalas.

Tabela 4.8 – Comparação entre os grupos de pacientes com TOC refratário e TOC respondedor quanto ao desempenho nas escalas de depressão BDI e HAMD e de ansiedade BAI e HAMA

	TOC Refratário n=23 Média(DP)	TOC respondedor n=26 Média(DP)	t	p
BDI	22,04(9,45)	14,85(10,72)	2,48	0,017
HAMD	13.3(5.21)	6.89(3.77)	4,98	<0,001
BAI	20,5(10,29)	12,73(9,15)	2,77	0,008
HAMA	13,7(5,37)	7,54(4,72)	4,27	<0,001

Houve evidência de correlação positiva entre os escores obtidos na BDI e na HAMD ($r=0,532$; $p<0,001$), sendo uma correlação de intensidade regular, bem como de correlação positiva entre os escores obtidos na BAI e na HAMA ($r=0,475$; $p<0,001$), sendo uma correlação de intensidade regular.

4.8- Nível da crença nos sintomas (Juízo crítico)

O Grupo Refratário ($n=22$) obteve escore médio de $7,45 \pm 4,44$ na escala BABS, enquanto o grupo Respondedor obteve média de $6,67 \pm 5,24$ ($t=0,547$; $p=0,587$).

Para analisar uma possível correlação dos escores da BABS com o tempo de evolução da doença, realizamos uma análise de Correlação de Pearson, onde correlacionamos o escore total da BABS com o período entre o início dos sintomas e o início do tratamento e a duração da doença. Não encontramos correlação com o período sem tratamento ($r= - 0,095$, com $p=0,533$), nem correlação com a duração da doença ($r= -0,062$, com $p=0,684$).

4.9- Tipos de sintomas obsessivo-compulsivos

Na amostra geral (n=49), os sintomas mais comuns foram: simetria/ordem (75,5%), contaminação e limpeza (71,4%), agressividade (67,3%), sexual/religioso (51%) e colecionismo (28%). A dimensão denominada “diversos” apresentou frequência de 81,6%.

Para avaliar os tipos de obsessões e compulsões presentes em algum momento da vida dos pacientes utilizamos duas listas de sintomas: a da escala Y-BOCS e a da escala DYBOCS, como mostram as tabelas 4.9 e 4.10. Apenas a dimensão relacionada a sintomas sexuais/religiosos, segundo a DYBOCS, mostrou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 4.9 – Comparação entre o grupo de pacientes com TOC refratário e TOC respondedor quanto à presença de tipos de sintomas obsessivos e compulsivos de acordo com a lista de sintomas da Y-BOCS

	TOC REFRATÁRIO (n=21)	TOC RESPONDEDOR (n=25)	χ^2 Yates	P
Obs Agressividade	20 (95,24%)	19 (76,00%)	*	0,110
Obs Contaminação	16 (76,19%)	17 (68,00%)	0,08	0,775
Obs Sexuais	8 (38,10%)	9 (36,00%)	0,03	0,870
Obs Colecionismo	5 (23,81%)	9 (36,00%)	0,33	0,566
Obs Religiosas	11 (52,38%)	15 (60,00%)	0,05	0,825
Obs Simetria	15 (71,43%)	14 (56,00%)	0,6	0,440
Obs Diversas	21 (100%)	21 (84,00%)	*	0,110
Obs Somatização	9 (42,86%)	11 (44,00%)	0,05	0,825
Comp Limpeza	17 (80,95%)	17 (68,00%)	0,43	0,510
Comp Verificação	16 (76,19%)	23 (92,00%)	*	0,220
Comp Repetição	18 (85,71%)	18 (72,00%)	*	0,310
Comp Contagem	9 (42,86%)	7 (28,00%)	0,55	0,457
Comp Ordenação	9 (42,86%)	13 (52,00%)	0,10	0,747
Comp Colecionismo	5 (23,81%)	9 (36,00%)	0,33	0,566
Comp Diversas	20 (95,24%)	21 (84,00%)	*	0,360

Legenda: *Teste exato de Fisher.

Tabela 4.10 – Comparação entre o grupo de pacientes com TOC refratário e TOC respondedor quanto à presença de tipos de sintomas obsessivos e compulsivos de acordo com a lista de sintomas da DYBOCS

	TOC Refratário (n=22)	TOC Respondedor (n=26)	χ^2Yates	p
Dimensão Agressiva	18 (81,82%)	15 (57,69%)	1,269	0,260
Dimensão Sexual/Religiosa	16 (72,73%)	10 (38,46%)	4,112	0,043
Dimensão de Simetria/Ordem	18 (81,82%)	19 (73,08%)	0,000	1,000
Dimensão de Limpeza/Contaminação	19 (86,36%)	16 (61,54%)	*	0,202
Dimensão de Colecionismo	5 (22,73%)	10 (38,46%)	0,341	0,559
Dimensão de Sintomas Diversos	20 (90,91%)	20 (76,92%)	*	0,472

Legenda: * Teste Exato de Fisher

4.10- Idade de Início dos Sintomas Obsessivo-Compulsivos e tempo de evolução da doença

Conforme ilustra a tabela 4.11, apenas obtivemos diferença entre os grupos no que diz respeito a idade de início do tratamento, sendo que os respondedores buscaram atendimento com idades mais avançadas, e uma tendência a significância quanto ao intervalo de tempo entre o início dos sintomas o início do tratamento.

Tabela 4.11- Comparação entre pacientes com TOC Refratário e TOC Respondedor quanto à idade de início e tempo de evolução dos sintomas

	TOC Refratário (n=22)	TOC Respondedor (n=24)	t	p
	Média(DP)	Média(DP)		
Idade de início dos SOC	13,5 (6,46)	17,00 (8,82)	(1,524)	0,135
Duração da doença	22,27(10,55)	25,46(12,63)	(0,924)	0,361
Idade no início do tratamento	23,95 (7,04)	32,17 (9,42)	(3,324)	0,002
Intervalo de tempo para iniciar o tratamento	10,32 (7,88)	15,17 (10,45)	(1,764)	0,085

4.11- História Familiar

A história familiar de Transtornos Psiquiátricos de Eixo I, de TOC e de tiques, colhida com os pacientes e pelo menos um familiar com uma entrevista semi-

estruturada não evidenciou diferenças entre os grupos de pacientes em relação à frequência de quaisquer dos Transtornos acima mencionados, conforme ilustra a Tabela 4.12.

Tabela 4.12- Comparação entre pacientes com TOC Refratário e TOC Respondedor quanto à presença de história familiar de TOC, Tiques ou Transtornos Psiquiátricos

	TOC Refratário (n=22)	TOC Respondedor (n=26)	χ^2 Yates	p
Hist Fam Transt Psiquiátrico	17 (77,27%)	22 (84,62%)	*	0,58
Hist Fam de TOC	9 (40,91%)	10 (38,46%)	0,05	0,82
Hist Fam de Tiques	6 (27,27%)	6 (23,08%)	0,01	0,93

Legenda: * Teste Exato de Fisher

4.12 - Curso da Doença

Os dois grupos diferiram significativamente quanto ao curso da doença, sendo que os pacientes respondedores tiveram, mais freqüentemente, o curso intermitente de seus sintomas, enquanto os refratários tiveram o curso mais crônico. A tabela 4.13 mostra esses resultados.

Tabela 4.13- Comparação do curso dos sintomas obsessivo-compulsivos entre pacientes com TOC refratário e pacientes com TOC respondedor

	TOC Refratário (n=21)	TOC Respondedor (n=24)	Total
Curso intermitente	11 (52,38%)	23 (95,83%)	34
Curso crônico	10 (47,62%)	1 (4,17%)	11

Teste Exato de Fisher com **p=0,0027**

Os pacientes refratários e respondedores não diferiram quanto ao início da doença ser abrupto ou gradual ($\chi^2=2,151$; $p=0,341$).

De acordo com o *Psychiatry State Rating* (PSR) observou-se que quando os sintomas ainda eram subclínicos (ou seja, surgiram os SOC, mas ainda não interferiam no funcionamento ou não causavam desconforto), há uma tendência à intensidade dos sintomas ser maior nos pacientes refratários ($t=1,75$; $p=0,086$). Já quando os SOC passaram a causar desconforto, os pacientes refratários tiveram a intensidade maior dos SOC ($t=3,879$; $p<0,001$). No pior episódio dos SOC, não obtivemos diferenças entre os grupos ($t=1,529$; $p=0,133$). A intensidade dos sintomas na atualidade mostrou-se maior nos pacientes refratários ($t=8,669$; $p<0,001$). As médias e DP da PSR estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 4.14- Comparação do curso de acordo com a PSR entre pacientes com TOC refratário e pacientes com TOC respondedor

	Refratários	Respondedores		
	N=22	N=26	t	p
	Média(DP)	Média(DP)		
Subclínico	2,73 (1,08)	2,27 (0,72)	1,75	0,086
Clínico	3,86 (1,04)	2,81 (0,85)	3,879	<0,001
Pior episódio	5,23 (0,61)	4,92 (0,74)	1,529	0,133
Atual	4,45 (0,86)	2,23 (0,91)	8,669	<0,001

4.13- Fenômenos sensoriais (USP-Harvard)

Quando comparamos os grupos quanto à presença de fenômenos sensoriais obtivemos, pelo Teste de Fisher, um $p=0,71$. A comparação da presença de fenômenos sensoriais específicos como pode ser visto na tabela abaixo, não evidenciou diferenças entre os grupos para quaisquer dos fenômenos estudados.

Tabela 4.15- Comparação entre os grupos refratário e respondedor quanto a presença de fenômenos sensoriais específicos

	TOC Refratário (n=23)	TOC Respondedor (n=25)	χ^2 Yate s	p
Cognições	20(86,9%)	24(96,0%)	*	0,338
Ansiedade Física	17(73,9%)	14(56,0%)	0,989	0,32
Qualquer Fenômeno				
Sensorial	20(86,9%)	22(88,0%)	*	0,57
Sensação Mental	18(78,3%)	20(80,0%)	0,000	1,00
Sensação Física	6(26,1%)	6(24,0%)	0,000	1,00
Estar Legal	14(60,9%)	15(60,0%)	0,000	0,96
Incompletude	4(17,4%)	3(12,0%)	*	0,696
Energia	5(21,7%)	3(12,0%)	*	0,454
Ter Que	11(47,8%)	9(36,0%)	0,289	0,591

Legenda: * Teste Exato de Fisher

4.14- Comorbidades

4.14.1- Transtornos Psiquiátricos Maiores (Eixo I)

Dos 49 pacientes com TOC, 42 (85,4%) apresentaram alguma comorbidade psiquiátrica de Eixo I ao longo da vida conforme a SCID-IV, sendo que no grupo refratário 21 dos 23 pacientes (90,9%) apresentaram alguma comorbidade enquanto no grupo respondedor 21 dos 26 pacientes (80,8%) apresentaram alguma comorbidade (Teste exato de Fisher com $p=0,42$).

As comorbidades para cada grupo estão apresentadas na Tabela 4.15. Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à presença de comorbidades específicas para cada grupo de pacientes.

Tabela 4.16- Comparação de comorbidades psiquiátricas de Eixo I ao longo da vida entre pacientes com TOC refratário e pacientes com TOC respondedor

	TOC REF	TOC RES	P
	(n=23)	(n=26)	
	n(%)	n(%)	
Dependência Química	5 (21,7)	4 (15,4)	0,711*
Esquizofrenia	2 (8,7)	0 (0)	0,20*
T Afetivo Bipolar	0 (0)	1 (3,8)	1,00*
T Depressivos	17 (73,9)	17 (65,4)	0,50*
T de Ansiedade	9 (39,1)	12 (46,2)	0,96
Fobia social	3 (13,0)	4 (15,4)	1,00*
Fobia específica	1 (4,3)	5 (19,2)	0,198*
Pânico/Agorafobia	2 (8,7)	4 (15,4)	0,673*
Ansiedade Generalizada	3 (13,0)	2 (7,7)	0,648*
T Estresse Pós-Traumático	2 (8,7)	1 (3,8)	0,585*
T Alimentar	3 (13,0)	0(0)	0,088*
T Personalidade	12 (52,2)	10 (38,5)	0,59**
T de Controle dos Impulsos			
SP/Tricotilomania	4 (17,4)	4 (15,4)	1,00*
Outros	0 (0)	1 (3,8)	1,00*
THDA	0 (0)	1 (3,8)	1,00*
Ansiedade de Separação	5 (21,7)	2 (7,7)	0,228*
T Tourette	4 (17,4)	1 (3,8)	0,171*

Legenda: * Teste Exato de Fisher; ** Qui-quadrado com correção de Yates

O número de comorbidades de Eixo I pode ser analisado com um ponto-de-corte de até uma comorbidade em comparação com aqueles que possuem mais de uma. Nesse sentido o grupo Refratário apresentou 17 pacientes com mais de uma comorbidade (77,3%), enquanto que os Respondedores apresentaram 14 pacientes (53,8%) (χ^2 Yates=1,93; p=0,165). Se avaliada não como variável categórica, mas

sim como contínua, obtivemos pelo Teste de Mann-Whitney $U=212,5$, $Z=-1,566$, com $p=0,117$.

4.14.2 – Presença e Intensidade dos Tiques

Apesar do número pequeno de pacientes ($n=9$) apresentaram tiques na amostra total (18,4%), como era uma de nossas hipóteses iniciais, analisamos a intensidade dos tiques desses pacientes de acordo com a YGTSS. Obtivemos que os 5 pacientes refratários com tiques (21,7% do grupo) apresentaram média de 23,2 (DP=13,88) no escore total, enquanto os 4 pacientes com tiques do grupo respondedor (15,4%) mostraram média de 21,75 (DP=22,07). Ao compararmos os escores da YGTSS realizamos o Teste de Mann-Whitney, e obtivemos $U=8,00$, $Z=-0,49$, e $p=0,624$. Ao compararmos a frequência de pacientes com tiques nos grupos utilizamos o Teste Exato de Fisher com $p=0,716$.

Obtivemos as idades de início dos tiques desses 9 pacientes. A comparação entre grupos mostrou média de $13,75 \pm 5,38$ anos para os pacientes refratários contra $21,5 \pm 12,87$ anos para os respondedores, com $t=1,111$ e $p=0,309$. O intervalo de tempo que o paciente levou entre o início dos tiques e o início do tratamento (média de $17,0 \pm 15,43$ anos para os refratários e $8,25 \pm 3,95$ anos para os respondedores, com $U=5$, $Z=-0,871$, e $p=0,384$).

4.14.3- Transtornos de Personalidade (Eixo II)

Ao compararmos os grupos quanto à presença ou não de transtornos de personalidade de acordo com a SIDP-IV, não encontramos diferenças entre os grupos, pois 7 (31,8%) pacientes refratários tiveram essa comorbidade, enquanto 8 (30,8%) pacientes respondedores apresentaram algum transtorno de personalidade (χ^2 Yates = 0,05; $p=0,81$).

A Tabela abaixo mostra as frequências dos diferentes Transtornos de Personalidade de acordo com a SIDP-IV. Não encontramos diagnóstico de Transtornos de Personalidade Esquizotípica, Anti-social ou Limítrofe em nossa amostra.

Tabela 4.17- Comparação de Comorbidades psiquiátricas de Eixo II entre pacientes com TOC refratário e pacientes com TOC respondedor

	TOC Refratário N=22	TOC Respondedor N=26	Teste de Fisher p
Grupo A	3 (13,64%)	4 (15,38%)	1,00
TP Paranóide	1 (4,5%)	3 (11,5%)	0,61
TP Esquizóide	2 (9,0%)	1 (3,8%)	0,59
Grupo B	1 (4,5%)	1 (3,8%)	1,00
TP Histriônico	1 (4,5%)	0	0,46
TP Narcisista	0	1 (3,8%)	1,00
Grupo C	10 (45,45%)	8 (30,77%)	0,45*
TP Evitativo	4 (18,2%)	3 (11,50%)	0,69
TP Dependente	3 (13,6%)	1 (3,80%)	0,32
TP Anancástico	3 (13,6%)	4 (15,40%)	1,00
Qualquer TP	7 (31,82%)	8 (30,77%)	0,81**

Legenda- TP= Transtorno de Personalidade; * χ^2 de Yates=0,56; ** χ^2 de Yates=0,05.

4.16- Funcionamento familiar (Acomodação, criticismo)

4.16.1- Acomodação Familiar

A comparação do fenômeno de Acomodação familiar entre os grupos foi realizada de duas maneiras: pela média dos escores para cada índice, como mostra a Tabela 4.18, ou de modo categorial, de acordo com os pontos de corte sugeridos por Calvocoresi (1995): extrema, de 28 a 36 pontos; grave, de 19 a 27 pontos; moderada, de 10 a 19 pontos; leve, de 1 a 9 pontos; e nenhuma, 0 pontos (tabela 4.19).

Tabela 4.18- Comparação entre pacientes Refratários e Respondedores quanto ao desempenho médio na Escala de Acomodação Familiar

	TOC			
	Refratário (n=21)	Respondedor (n=26)	t	p
Part Familiar	11,71(6,02)	5,08(4,32)	4,399 U=65	<0,001
Modific Func	8,05(4,51)	2,00(2,15)	Z=(4,482) U=64,5	<0,001
IAF	19,76 (9,35)	7,08 (5,68)	Z=(4,470)	<0,001
IDF	3,29(2,83)	1,27 (0,92)	3,423	0,001
Conseq Pac	5,24(3,00)	3,31(2,62)	2,355	0,023

Legenda: Part. Familiar (Questões 1 a 5) = Participação dos familiares nos comportamentos do TOC no último mês; Modific Func (Questões 6 a 9) = Modificação do funcionamento (rotina e atividades) da família por causa do TOC no último mês; IAF (Questões 1 a 9) = Índice de Acomodação Familiar; IDF (Questão 10) = Avaliação subjetiva que o familiar faz de sua participação na doença (Índice de desgaste familiar); e Conseq Pac. (Questões 11 a 13) = Conseqüência para o paciente (ansiedade, agressividade, lentidão) da não participação do familiar na doença.

Poderia ser cogitado que a acomodação familiar poderia estar correlacionada à duração da doença e à gravidade dos SOC. Contudo, a correlação de Pearson não mostrou significância na correlação do Índice de Acomodação Familiar com a duração da doença. $r = -0,013$, com $p = 0,931$ nem do Índice de Desgaste Familiar com a duração da doença ($r = -0,223$; $p = 0,14$). Já as correlações de Pearson do Índice de Acomodação Familiar com a intensidade dos sintomas medida pela Y-BOCS ($r = 0,709$; $p < 0,001$), bem como a do Índice de Desgaste Familiar com a mesma escala ($r = 0,50$; $p < 0,001$), mostraram-se significativas.

Tabela 4.19- Comparação entre os grupos Refratários e Respondedores quanto ao desempenho categorial na Escala de Acomodação Familiar

	Extremo (28 a 36)	Grave (19 a 27)	Moderado (10 a 18)	Leve (1 a 9)	Nenhum (0)
Refratários (n=21)	5(23,8%)	6(28,6%)	7(33,3%)	2(9,5%)	1(4,8%)
Respondedores (n=26)	0	1(3,8%)	5(19,2%)	18(69,2%)	2(7,7%)

O teste de Mann-Whitney mostrou $U=64,5$ e $p<0,001$.

4.8.2- Criticismo Percebido

As tabelas abaixo comparam os grupos de pacientes Refratários e Respondedores quanto à média dos escores para o criticismo percebido em relação a dois familiares que coabitam com o paciente e de acordo com o maior e menor escore obtido para cada familiar. Em nenhuma das formas de analisar o instrumento encontrou-se diferenças entre os grupos.

Tabela 4.20- Comparação entre pacientes Refratários e Respondedores quanto ao desempenho médio na Escala de Criticismo Percebido

	TOCR (n=23)	TOCr (n=26)	t	p
Suporte emocional	60,10(26,63)	58,29(20,52)	0,268	0,790
Crítica do familiar	53,67(27,69)	52,18(22,56)	0,208	0,836
Crítica do paciente	44,48(23,92)	45,65(22,46)	0,177	0,860
Tristeza quando criticado	56,90(28,31)	64,97(25,51)	1,049	0,299
Efetivo em ajudar no TOC	54,58(22,87)	52,84(23,95)	0,259	0,796

Legenda: TOCR = TOC refratário; TOCr = TOC respondedor.

Tabela 4.21- Comparação entre pacientes Refratários e Respondedores quanto ao desempenho médio na Escala de Criticismo Percebido para o maior escore e para o menor escore

	Maior resultado				Menor resultado			
	TOCR	TOCr			TOCR	TOCr		
	Média (DP)	Média (DP)	t	p	Média (DP)	Média (DP)	U	p
Suporte emocional	77,06 (25,51)	71,23 (18,47)	0,92	0,36	43,31 (28,95)	45,83 (26,75)	256,0	0,68
Crítica do familiar	67,73 (30,66)	65,22 (26,50)	0,31	0,76	39,45 (33,78)	39,09 (26,73)	256,5	0,69
Crítica do paciente	55,24 (26,59)	53,70 (25,03)	0,21	0,84	31,74 (24,92)	36,52 (23,93)	243,5	0,50
Tristeza quando criticado	65,75 (28,54)	74,34 (25,27)	(1,12)	0,27	45,96 (32,52)	55,30 (29,79)	232,0	0,36
Efetivo em ajudar no TOC	71,92 (24,05)	69,89 (26,29)	0,28	0,78	37,11 (30,82)	34,80 (30,87)	261,5	0,77

Legenda: TOCR = TOC refratário; TOCr = TOC respondedor; DP= desvio padrão; U= Teste de Mann-Whitney.

PARTE 2

Esta segunda parte avalia as principais variáveis intrínsecas e extrínsecas do TOC ou com destacada relevância clínica e que estejam possivelmente associadas à condição de refratariedade do TOC.

De todas as variáveis associadas à condição de refratariedade encontradas (com nível de significância de até $p=0,10$ na análise univariada), selecionamos algumas para serem incluídas em dois modelo de regressão logísticas com método “stepwise” (com probabilidade de entrada de 0,05 e de saída de 0,10), onde a variável dependente foi a condição de refratariedade.

No primeiro modelo, as variáveis independentes incluídas foram aquelas que consideramos como sendo intrínsecas da fenomenologia descritiva do TOC e/ou com relevância na prática clínica: escore total da Y-BOCS, período de tempo entre o

início dos sintomas e o início do tratamento, curso do TOC e presença de SOC sexuais/religiosos de acordo com a lista de sintomas da DYBOCS.

No segundo modelo, as variáveis independentes foram aquelas que consideramos extrínsecas ao TOC (influência ambiental) e como as mais importantes: estado civil atual (com cônjuge x sem cônjuge), anos estudados, ocupação (empregado x desempregado), nível sócioeconômico de acordo com a ABIPEME, qualidade de vida de acordo com a SF-36 e o Índice de Acomodação Familiar.

A presença de comorbidade com Transtornos Alimentares não foi incluída porque só ocorreu no grupo refratário, dificultando destarte a interpretação. O Índice de Desgaste Familiar e o Índice de conseqüências para o paciente dos familiares não participarem dos SOC não foram incluídos por estarem fortemente associados ao Índice de Acomodação familiar. Os escores da escala DYBOCS, das escala de sintomas depressivos e ansiosos não foram incluídas por apresentarem colinearidade com a intensidade da YBOCS.

As tabelas 4.22 e 4.23 mostram os resultados finais destas regressões logísticas. O primeiro modelo evidenciou que a maior intensidade dos SOC medida pela YBOCS e a presença de sintomas sexuais/religiosos pela lista de sintomas da DYBOCS estão associadas à refratariedade. O segundo modelo mostrou que a menor classe sócio-econômica pela escala da ABIPEME e maiores índices de Acomodação Familiar também estão associadas a refratariedade.

Tabela 4.22- Resultados da Regressão Logística para as variáveis intrínsecas ao TOC associadas à condição de refratariedade

Variável	Coefficiente (Erro padrão)	p	Razão de Chances	IC 95%
Sintomas				
Sexuais/religiosos	1,66 (0,824)	0,044	0,19	(0,038 – 0,954)
Gravidade medida pela YBOCS	0,198 (0,058)	0,001	1,22	(1,087 – 1,367)

Nota: Variável que entrou na etapa 1: gravidade medida pela YBOCS
Variável que entrou na etapa 2: Sintomas Sexuais/Religiosos

Tabela 4.23- Resultados da Regressão Logística para as variáveis extrínsecas ao TOC associadas à condição de refratariedade

Variável	Coefficiente (Erro padrão)	p	Razão de Chances	IC 95%
Classificação sócio- econômica pela ABIPEME	3,031 (1,369)	0,027	20,72	(1,42 – 303,32)
Índice de Acomodação Familiar	0,423 (0,162)	0,009	1,527	(1,111 – 2,097)

Nota: Variável que entrou na etapa 1: Índice de acomodação familiar
Variável que entrou na etapa 2: classificação sócio-econômica pela ABIPEME

Resumo dos principais resultados

Os principais resultados da análise univariada mostraram que, quando comparados com os pacientes respondedores, os pacientes refratários apresentam características específicas:

1- aspectos extrínsecos à fenomenologia descritiva do TOC:

1.1- aspectos sócio-demográficos:

- mais freqüentemente não possuem um cônjuge;
- possuem menor número médio de anos estudados;
- estão mais freqüentemente desempregados;
- estão situados em classes sócio-econômicas menos privilegiadas;

1.2- aspectos familiares

- tiveram maiores índices de acomodação familiar, de desgaste familiar e de conseqüências caso não participassem dos rituais do paciente.

2- aspectos intrínsecos da fenomenologia descritiva do TOC:

- apresentaram maior intensidade de sintomas obsessivo-compulsivos, depressivos e ansiosos;
- apresentaram maior freqüência de sintomas obsessivo-compulsivos de conteúdo sexual/religiosos de acordo com a lista de sintomas da DYBOCS;
- apresentaram mais freqüentemente o curso crônico da doença;
- apresentaram maior gravidade desde o início dos sintomas, de acordo com a PSR;

3- aspectos secundários `a gravidade do TOC:

- utilizaram com maior frequência medicamentos antipsicóticos, estabilizadores do humor e antidepressivos tricíclicos;
- tiveram mais frequentemente internações hospitalares por causa do TOC;
- apresentaram menor qualidade de vida em geral de acordo com a SF-36, mas especialmente nas aspectos relativos a vitalidade, sociabilidade e saúde mental; e
- apresentaram menor idade média no início do tratamento.

Nas análises de regressão logística, para as variáveis significativas da análise univariada ($p < 0,10$), permaneceram nos modelos como associadas à condição de refratariedade as seguintes variáveis:

- para as variáveis intrínsecas ao TOC: maior gravidade de acordo com a YBOCS e a presença de sintomas sexuais/religiosos de acordo com a lista de sintomas da DYBOCS;
- para as variáveis extrínsecas ao TOC: classificação sócio-econômica menos privilegiada de acordo com a ABIPEME e maiores índices de acomodação familiar.

5. DISCUSSÃO

5.1- Características da amostra

5.1.1- Características Sóciodemográficas.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto a peso atual, altura, distribuição por gênero, procedência, religião e etnia. Recentemente Hollander e cols.⁵⁰, em 2002, publicaram dados iniciais de 274 pacientes de 5 centros participantes do Consórcio internacional de pacientes com TOC refratário ao tratamento. Não encontraram diferenças significativas entre pacientes respondedores e não-respondedores quanto à idade, distribuição por gênero, idade de início dos sintomas, duração da doença e subtipos de sintomas.

No estudo anterior de nosso grupo, Shavitt e cols.¹ também não encontraram diferenças entre pacientes respondedores ou não a clomipramina quanto ao gênero dos pacientes. A distribuição por gênero tem sido relatada como diferente na infância, com uma prevalência maior para o sexo masculino (2,5:1,5), vindo a igualar-se na idade adulta⁵¹. Como tiques também são mais frequentes em meninos, postulou-se que o TOC de início precoce pudesse ter uma relação com Transtornos de Tiques ou Transtorno de Tourette.

Encontramos uma tendência ($0,10 > p > 0,05$) para diferença estatística entre os grupos quanto à idade atual e nível de escolaridade. Os grupos diferiram significativamente quanto ao número de anos estudados ($p=0,023$), sendo que os pacientes refratários tiveram, em média 3 anos a menos de estudo do que os pacientes respondedores. Associado ao achado do nível de escolaridade, podemos

concluir que o desempenho acadêmico dos pacientes refratários parece ser pior do que dos pacientes respondedores.

A classe socioeconômica dos pacientes refratários é mais baixa do que a dos respondedores ($p=0,015$). A análise da escolaridade e classe socioeconômica permitem inferir que a gravidade dos SOC nos pacientes refratários é maior já em idades mais precoces, comprometendo seus desempenhos acadêmicos e profissionais.

Os grupos diferiram também quanto ao estado civil atual ($p=0,037$), sendo que os pacientes refratários encontram-se em maior número sem um cônjuge no momento, confirmando nossa hipótese inicial. Os pacientes refratários mostraram também que, com maior frequência, encontram-se desempregados ($p=0,025$). 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 solteiros⁵². Naquele estudo, estar casado ou coabitando associaram-se a menores escores de gravidade global, que refletem o funcionamento geral do paciente. Estes achados reforçam a gravidade e as perdas decorrentes da condição de refratariedade dos pacientes, e concordam com os achados iniciais de nosso grupo, nos quais estar casado ou coabitando está associado a maiores graus de resposta ao tratamento^{1,22}.

Fica a questão de se o TOC refratário faz os pacientes ficarem sem um cônjuge (causa) ou se estar sem um cônjuge é fator preditivo de má resposta ao tratamento (efeito). Neste caso, acreditamos que a qualidade do relacionamento conjugal e o fenômeno de acomodação do cônjuge aos sintomas do TOC devam ser variáveis de confusão e merecem melhor investigação.

5.1.2- Fatores epigenéticos

Os resultados das variáveis relativas ao histórico médico como presença de complicações na gravidez, uso materno de cigarros, bebidas alcoólicas, café em excesso e drogas na gravidez, local de nascimento, tipo de parto, uso de fórceps, peso de nascimento, intercorrências no parto, prematuridade, intercorrências médicas no pós-parto e presença de problemas emocionais na mãe durante a gravidez não mostraram diferença significativa entre os grupos. Apesar de esses dados terem sido colhidos, sempre que possível, com as mães dos pacientes, lembramos que eles foram obtidos retrospectivamente e podem colaborar com algum viés de memória nos resultados encontrados. Aqui também podemos estar diante de um erro tipo II, pois o tamanho amostral pode não ter sido suficiente para as diferenças atingirem a significância.

5.1.3- Histórico Médico e Psiquiátrico

Apesar de a hipótese imunológica do TOC^{53, 54} nos fazer pensar que haveria uma maior presença de infecções de garganta (especialmente as beta-estreptocócicas) de repetição nos pacientes refratários, não encontramos essa associação. Isso pode ter se dado ao fato da entrevista ser retrospectiva, estando à mercê do viés de memória, ou devido a um erro do tipo II. Além disso, não há o hábito na clínica diária de se solicitar cultura de secreção orofaríngea para detectar-se o agente patógeno em infecções de garganta, impossibilitando aferirmos corretamente as respostas. Estudos prospectivos seriam necessários para comprovar esta associação. Interessante é a proporção (32,6%) de pacientes na amostra total que respondeu positivamente a essa questão. Isso pode ter ocorrido porque a maior parte da amostra era de Porto Alegre,

RS, uma região de clima subtropical úmido onde o inverno é rigoroso, proporcionando condições propícias a infecções de vias aéreas.

Todos os 49 pacientes já haviam utilizado medicações psiquiátricas em algum momento de sua doença. De acordo com os critérios de inclusão, os 23 pacientes refratários já haviam realizado ou tentado realizar Terapia Cognitivo-Comportamental, enquanto que 19 pacientes respondedores tinham passado por essa experiência (Teste exato de Fisher, $p=0,0105$). Pode-se perceber que os pacientes respondedores, muitas vezes, não necessitam passar por psicoterapia para terem melhora dos sintomas.

Quatro dos 23 pacientes refratários já haviam realizado eletroconvulsoterapia (18%) enquanto apenas 1 (4%) dos respondedores já havia realizado o procedimento (Teste exato de Fisher, $p=0,17$). Apesar de não termos encontrado resultados significativos cabe aqui supor que o número maior de pacientes refratários submetidos a ECT, muito provavelmente, se deve ao fato do grande sofrimento desses pacientes e familiares (e de seus médicos assistentes) que não conseguem ver melhora dos sintomas apesar dos exaustivos tratamentos. Pode ser realizado mais como uma tentativa de que após as sessões de ECT os pacientes passem a responder à medicação, seguindo o modelo do que se acredita acontecer muitas vezes nos Transtornos de Humor⁵⁵. Entretanto, não há evidências de que o ECT tenha algum efeito sobre os sintomas de TOC, ficando restrito seu uso a pacientes com comorbidade de TOC e depressão com o quadro depressivo tão grave e incapacitante que esteja colocando o paciente em risco de vida. No consenso de 1997 sobre tratamento do TOC¹⁵, os “experts” deixam a ECT como última alternativa, até

mesmo após a neurocirurgia, o uso de clomipramina intravenosa* e de Inibidores da Monoaminoxidase.

Dos 23 pacientes com TOC refratário, 15 (66%) já haviam sido internados em serviços de psiquiatria por causa do TOC, enquanto que dos 26 pacientes respondedores, apenas 6 (23%) já haviam sido internados (χ^2 Yates = 7,21; $p=0,0072$). Aqui mais uma vez temos uma comprovação da gravidade maior dos pacientes refratários em comparação com os respondedores.

Analisando-se os dados acima, pode-se supor que os custos com os pacientes refratários realmente devam ser maiores, envolvendo cuidados mais complexos, como equipes multidisciplinares, recursos de atenção terciária e tecnologias de ponta, o que muitas vezes só está disponível em instituições de ensino e não corresponde à realidade geral do sistema de saúde brasileiro.

5.1.4- Comorbidades

Apesar de não termos encontrado resultados positivos, como a maioria dos pacientes com TOC apresenta comorbidades, tornando este aspecto de suma importância na prática clínica, decidiu-se por discutir sumariamente os resultados negativos para cada um dos Transtornos Psiquiátricos de Eixo I investigados.

Diagnósticos do Eixo I freqüentemente coexistentes são depressão maior (67%), fobia simples (22%), fobia social (18%) e transtornos alimentares (17%)⁵³. Além desses, abuso ou dependência de substância, transtorno do pânico e síndrome de Tourette também são relativamente comuns⁵⁶. Em nossa amostra, dos 49 pacientes com TOC, 42 (85,4%) apresentaram alguma comorbidade psiquiátrica ao longo da vida conforme a SCID do DSM-IV, sendo que no grupo refratário 21 dos 23 pacientes (90,9%) apresentaram alguma comorbidade enquanto no grupo

* Nota: a clomipramina IV não está mais disponível no mercado brasileiro desde março de 2001.

respondedor 21 dos 26 pacientes (80,8%) apresentaram alguma comorbidade, uma diferença não significativa estatisticamente. Assim, a presença de comorbidades não se associou significativamente com a condição de refratariedade ao tratamento, fazendo-nos supor que essa condição possa dever-se a fatores intrínsecos ao TOC.

Miranda⁵⁷, ao avaliar 42 pacientes com TOC, comparativamente com um grupo controle normal, verificou que os transtornos psiquiátricos presentes ao longo da vida mais freqüentemente encontrados entre os casos foram depressão maior (57,1%), fobia específica (52,4%), fobia social (40,5%) e tique (19,0%) enquanto que, nos controles, os mais freqüentes foram fobia específica (33,3%), depressão maior (19,0%) e tique (9,5%). Os casos apresentaram, ao longo da vida, maiores taxas de fobia social (OR = 13,6; IC 95%: 2,9-64,0; p< 0,001), depressão maior (OR = 5,7; IC 95%: 2,1-15,1; p< 0,001), dependência de substância (OR = 2,1; IC 95%: 1,7-2,7; p< 0,05) e compulsão alimentar periódica (OR = 2,1; IC 95%: 1,7-2,7; p<0,05) que os controles. No estudo de Shavitt e cols.¹, 34 (85%) pacientes apresentaram algum diagnóstico psiquiátrico adicional, destacando que essas taxas estão compatíveis com a literatura.

Transtornos Alimentares

Pacientes com Transtornos Alimentares (TA), incluindo Anorexia Nervosa e Bulimia, apresentam SOC primários suficientes para serem diagnosticado como tendo TOC⁵⁸. Alguns autores parecem compreender os TA como fazendo parte do Espectro Obsessivo-Compulsivo^{59,60,61} baseando-se em aspectos compartilhados, como: as manifestações clínicas, como obsessões com conteúdos alimentares e compulsões dirigidas para a alimentação excessiva (bulimia) ou restritiva (anorexia); os traços de personalidade, como perfeccionismo, meticulosidade e rigidez; os

epidemiológicos, envolvendo principalmente: prevalência, idade de início, história familiar de transtornos psiquiátricos, curso dos sintomas e comorbidades; neurobiológicos, principalmente no que diz respeito ao envolvimento do sistema serotoninérgico em ambos transtornos; e terapêuticos, tanto do ponto de vista psicoterápico, quanto medicamentoso.

Outros autores discordam dessa teoria, e sugerem que os dois transtornos são entidades distintas com sintomas comuns, constituindo uma comorbidade. Neste caso, os anoréxicos seriam ego-sintônicos e possuiriam sintomas obsessivo-compulsivos relacionados à simetria e ordem, enquanto os pacientes com TOC apresentariam uma abrangência mais ampla de sintomas, incluindo obsessões e compulsões envolvendo conteúdos de contaminação, agressivos, sexuais e somáticos, entre outros.^{59,60} Analisando os dados de onze estudos sobre comorbidade em anorexia, Rothenberg e cols., em 1990, concluiu que os sintomas relacionados ao TOC estão em segundo lugar (ocorrendo em cerca de 35% dos casos), sendo superado apenas pelos sintomas depressivos⁶¹.

Tavares e cols.⁶² salientam que algumas vezes os pacientes com anorexia apresentam pensamentos ego distônicos, à semelhança do que ocorre no TOC. Contudo, na maior parte dos casos, os pensamentos sobre comida e imagem corporal estão de acordo com a auto-avaliação, seguindo a distorção central do transtorno, qual seja, a de que estão acima de seus pesos ideais, embora na realidade corram risco de vida pelo baixo peso. A ocorrência de juízo crítico pobre sobre os sintomas “obsessivo-compulsivos” nos pacientes com esta comorbidade poderia ser o fator que os levaria a não obterem resposta adequada aos tratamentos convencionais.

No estudo de Shavitt e cols.¹ o diagnóstico de anorexia nervosa esteve presente em 3 (7,3%) pacientes dessa amostra, e tendeu a associar-se a menores graus de resposta. Da mesma forma, em nosso estudo os Transtornos Alimentares revelaram uma tendência a ser mais freqüente nos pacientes refratários ($p=0,088$). Contudo, no grupo respondedor não foram encontrados pacientes com Transtornos Alimentares em nossa amostra, o que dificulta a análise desses resultados .

Os instrumentos classificatórios dos transtornos mentais contribuíram sobremaneira para a uniformização de conceitos, a padronização de critérios diagnósticos, a instituição de tratamentos apropriados, além de facilitarem a pesquisa em psiquiatria. No entanto, tendo em vista o aspecto multifacetado do fenômeno “doença mental”, seus matizes e peculiaridades fenomenológicas, tais instrumentos estão e devem estar sempre sujeitos a aperfeiçoamentos, a partir de estudos que propiciem um entendimento mais profundo dos transtornos mentais. Sendo assim, os autores consideram alguns subtipos de transtornos alimentares, fundamentados na experiência clínica, na semelhança fenomenológica e na resposta aos tratamentos convencionais, em realidade, como subtipos do transtorno obsessivo-compulsivo. Contudo, estudos com amostras abrangentes e mais aprofundados sobre o tema em questão se fazem necessários para uma precisa delimitação da intersecção entre os transtornos alimentares e os obsessivo-compulsivos ⁶³.

Transtornos de Ansiedade

Atualmente o TOC está classificado no DSM-IV⁴ dentro do capítulo de Transtornos de Ansiedade e como tal apresenta uma percentagem grande de comorbidades dentro desse grupo. 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. Analogamente ao TOC associado a tiques, esse grupo de pacientes com TOC e alta prevalência de Transtornos Ansiosos estaria num ponto do espectro [TOC–T.Ansiedade] mais próximo ao extremo TOC, onde predomina alto nível de ansiedade associado à avaliação anormal dos riscos, dificultando o sucesso na terapêutica. Contudo nossa amostra não evidenciou diferenças entre os grupos, não confirmando essa hipótese.

Esquizofrenia e Transtornos Psicóticos

O achado de 8,7% de pacientes com comorbidade entre TOC e Esquizofrenia no grupo dos refratários está acima do encontrado por Eisen e Rasmussen⁶⁴, em 1993, quando avaliaram 475 pacientes com diagnóstico de TOC. Naquela oportunidade, identificaram 18 pacientes (4%) com essa comorbidade e 8 (2%) com comorbidade de TOC e Transtorno Delirante. Welber e cols.⁶⁵, entre 150 pacientes com TOC, encontraram 2 pacientes (1,33%) com essa comorbidade e 12 (8%) de pacientes com Transtorno Delirante. Em nossa amostra não identificamos pacientes com Transtorno Delirante. Apesar de nossa amostra ser bem menor, podemos ter encontrado uma percentagem maior da comorbidade TOC e Esquizofrenia porque nosso estudo focalizou em pacientes refratários ao tratamento, enquanto os estudos de Eisen e Rasmussen⁶⁴ e Welner e cols.⁶⁵ consideraram pacientes com TOC em geral.

Depressão e Transtornos do Humor

Os Transtornos Depressivos ao longo da vida chegam a ser descritos em até de 85% dos pacientes com TOC^{7,66,67} o que não se distancia tanto de nossa amostra. A influência da presença dessa comorbidade com TOC na resposta ao tratamento

parece estar muito mais relacionada às terapias comportamentais, pois o paciente deprimido não se esforça nas tarefas de exposição e prevenção de resposta⁶⁸. Felizmente, para muitos pacientes, tanto o recurso psicofarmacológico como o psicoterápico podem resolver os sintomas depressivos associados aos obsessivo-compulsivos.

De acordo com nossos resultados, não nos parece que a presença de diagnóstico co-mórbido de depressão torne os pacientes com TOC menos capazes de resposta ao tratamento, concordando com Cassano e cols.⁶⁹ Apresentam sim escores maiores na BDI e HAMD, talvez como fenômeno secundário à gravidade do TOC refratário, concordando com a literatura que relata que a tendência da depressão unipolar é surgir após o TOC, como uma comorbidade secundária.^{56, 57}

A quase ausência de pacientes com diagnóstico de TAB em nossa amostra (apenas um paciente) está de acordo com o postulado pelo Grupo de Barcelona⁷⁰, onde colocam que é significativa a incompatibilidade de sintomas obsessivos com estado hipomaniacos ou maníacos. Os estados obsessivos, supostamente ancorados numa hipofunção do sistema nervoso central e num esquema rígido de crenças, são impensáveis num contexto maníaco, onde impera uma hiperativação nervosa superior e um taquipsiquismo, com associações rápidas de idéias, humor expansivo e um mundo de crenças tão permissivo que permite o aparecimento de comportamentos instintivos que, num estado normal, permaneceriam controlados. Sugere que num estado de euforia se dissipam as dúvidas, incluindo as normais, pois o paciente tem uma supervalorização de sua pessoa que mais o estimula para ações impulsivas do que a reflexão e ruminação, próprias do obsessivo. Se alguma compulsão permanece durante uma crise maníaca, provavelmente perde seu caráter

angustiante e egodistônico, tornando-se tão somente um ato automático e residual, ou seja, pode permanecer alguma característica de seu componente motor, mas o componente cognitivo (obsessões, dúvidas patológicas) e emocional (ansiedade) desaparecem na crise maníaca.

Por outro lado, Transtorno Afetivo Bipolar esteve presente em 3 (7,3%) pacientes (2 mulheres), e associou-se a um pior grau de resposta ao tratamento a clomipramina no estudo de Shavitt e cols.¹ Outros estudos que pesquisaram a ocorrência do Transtorno Bipolar em pacientes com TOC observaram taxas de 2% para o Transtorno Bipolar tipo I e 13,6% para o tipo II⁷¹, 3% para TAB tipo I e 8% para Tab tipo II⁷², e 14,3% para Transtorno Bipolar tipos I e II⁵⁷. Pacientes com comorbidade entre 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 dos SOC e mais tentativas de suicídio.⁷² Recentemente Hantouche e cols.⁷² encontraram em 628 pacientes com TOC que a comorbidade com ciclotimia é muito comum (em torno de 50%) e prediz uma pobre resposta a agentes antiobsessivos. 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.

Transtorno de Tiques e Tourette

A ocorrência de tiques em geral em pacientes com TOC tem sido relatada como variando de aproximadamente 7 a 20% em crianças⁷³. Curiosamente o

percentual de Transtorno de Tourette na amostra dos refratários (17,4%) está de acordo com os resultados sugeridos por alguns autores (15%) como sendo a taxa comum dessa comorbidade⁷⁴, mas o achado de 3,8% para os respondedores está bem abaixo desses valores.

Transtorno pelo Uso e Abuso de Substâncias Psicoativas

O Transtorno pelo uso e abuso de substâncias tem até sido descrito como sendo mais baixo nos pacientes com TOC do que na população em geral^{66,75}, sugerindo percentuais de 14 a 16% de comorbidade. Em nossa amostra, encontramos percentuais mais parecidos com os acima citados nos pacientes respondedores, mas valores mais altos para pacientes refratários (21,7%). A possível interferência dessas substâncias na absorção intestinal e no metabolismo hepático poderia interferir nas medicações antiobsessivas, causando uma possível não-resposta, mas não encontramos significância em nossa amostra. Isso pode ter ocorrido devido a um erro do tipo II.

Ansiedade de Separação

Rasmussen e Tsuang⁶⁷ encontraram de 2 a 17% de ansiedade de separação em pacientes com TOC, enquanto nossa amostra mostrou 21,7% nos pacientes refratários e 7,7% nos pacientes respondedores, o que não se afasta muito da literatura.

Transtorno de Hiperatividade e Déficit de Atenção (THDA)

Estudos mostram que existe uma associação entre TOC e THDA. Miguel e cols.⁶⁶ mostraram que essa associação é mais evidente em pacientes com TOC que têm também Transtorno de Tourette, enquanto Peterson e Cols.⁷⁶ acharam exatamente o contrário, que o TOC estaria associado a THDA quando não houvesse

essa comorbidade. Nossa amostra encontrou apenas um paciente (3,8%) com THDA no grupo respondedor. Shavitt cols.¹ encontraram o diagnóstico de THDA em 17,1%, sendo 2 homens e 5 mulheres. Essa comorbidade apresentou tendência a associar-se com maiores graus de resposta terapêutica à clomipramina, sugerindo que essa capacidade de resposta se daria devido aos efeitos noradrenérgicos do medicamento.

Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)

Apesar das semelhanças fenomenológicas em alguns aspectos entre o TEPT e o TOC, não existem estudos mostrando percentuais de comorbidade entre esses dois transtornos. Relatos de casos mostram pacientes que desenvolveram TOC após experiências traumáticas e suposições para o aparecimento dos sintomas^{77, 78, 79}.

Transtornos de Controle dos Impulsos

Apesar de alguns autores relatarem a ocorrência de cerca de 20% de Jogo Patológico em pacientes com TOC⁸⁰, e afirmarem que o Jogo patológico faz parte do Espectro Obsessivo-Compulsivo por dividir com o TOC algumas características^{84, 81}, não encontramos esse diagnóstico em nossa amostra.

Vários investigadores têm sugerido que Tricotilomania e Dermatitilexomania são variantes de TOC.^{82,83} Para que isso fosse verdade, deveríamos esperar uma incidência maior de outras obsessões ou compulsões em pacientes com Tricotilomania/Dermatitilexomania. O'Sullivan e cols.⁸⁴ procuraram por Tricotilomania em 3 subgrupos e encontraram os seguintes percentuais: 0% em pacientes com TOC, 20% em pacientes com Transtorno de Tourette (TT) e 35% em pacientes com TOC+TT. Apesar de ser comum em pacientes com TOC e ter semelhanças clínicas com esse transtorno, a Tricotilomania e Dermatitilexomania não se restringem 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 TOC⁸⁵. Em sua dissertação de mestrado, Ferrão e cols.⁸⁶ compararam 20 pacientes com TOC e 20 pacientes com Tricotilomania/Dermatotilexomania quanto à intensidade de sintomas e características fenomenológicas do chamado “espectro impulsivo-compulsivo”. Encontraram que os pacientes com Tricotilomania/Dermatotilexomania tinham escores menores na YBOCS devido aos baixos escores na subescala de obsessões, escores semelhantes na HAMA e na HAMD e também encontraram que os pacientes com Tricotilomania/Dermatotilexomania tinham: maior dificuldade em retardar o ato; respostas mais rápidas quando tinham o desejo de agir, ou seja, não planejavam o ato; menores sentimentos de culpa durante o ato, mas com maior intensificação desse sintoma após o ato; menor ritualização dos atos; e maior crença que teriam benefícios se não realizassem o ato.

Em nossa amostra, encontramos 17,4% e 15,4%, respectivamente para os grupos refratário e respondedor, de diagnóstico de automutilação superficial (Tricotilomania e Dermatotilexomania) o que está de acordo com a literatura. Shavitt e cols.¹ encontraram que essa comorbidade seria preditiva de menor resposta ao tratamento com clomipramina, contudo esse dado não pode ser comparado com o nosso, devido às diferenças dos critérios de seleção das amostras, pois em nossa amostra os pacientes poderiam ter recebido antipsicóticos como potencializadores. Essas medicações têm se mostrado efetivas em tratar casos de Tricotilomania/Dermatotilexomania, associadas ou não a ISRS^{87, 88} evidenciando um possível papel para o sistema dopaminérgico nessa condição.

Não encontramos pacientes com Cleptomania, Comprar Compulsivo, Piromania e Transtorno Explosivo Intermitente em nossa amostra.

Transtornos de Personalidade (TP)

Segundo Hantouche⁸⁹, a prevalência de TP em pacientes com TOC varia de 49 a 83%, sendo na maior parte das vezes personalidades do Grupo C (Personalidades evitativa, dependente, passivo-agressivo e anancástica). Quando está associado um tipo de personalidade do Grupo A (paranóide, esquizotípica ou esquizóide), sugere que a resposta ao tratamento seja mais difícil. Recomenda, contudo, que só se faça o diagnóstico de TP quando os sintomas de TOC estejam estabilizados, pois a presença dos SOC pode atrapalhar a avaliação da personalidade. Relata que 9 de 10 pacientes com TOC que inicialmente apresentavam diagnóstico de TP, após o tratamento adequado, deixaram de ter esses diagnóstico. Nossas amostras revelaram percentuais de 31,8% para os pacientes com TOC refratário e 30,8% para os TOC respondedores. Torres⁹⁰ comparou 40 pacientes com TOC com 40 controles sem TOC, utilizando a SIDP e encontrou maior frequência nos pacientes com TOC de: Personalidade Evitativa (52,5%), Personalidade Dependente (40%), Personalidade Histriônica (20%), Personalidade Paranóide (20%) e Personalidade Anancástica (17,5%). Quando agrupadas por grupo, de acordo com o DSM-III-R, também se mostraram superiores ao grupo controle, perfazendo os seguintes percentuais: Grupo C - 60%; Grupo B - 25% e Grupo A - 22,5%. Samuels e cols.⁹¹ comparando 72 pacientes com TOC a 72 controles normais com a SIDP encontraram aproximadamente 45% de Transtornos de Personalidade nos casos e 10% nos controles ($p < 0,001$), sendo as personalidades anancástica (32%), evitativa (15%) (com diferença estatística) e narcisista (sem diferença estatística) as mais comuns nos

pacientes. Apesar do achado acima de 32% dos pacientes com TOC apresentarem TPOC, Rosenthal⁹², aplicando o Sistema Compreensivo do Psicodiagnóstico de Rorschach, em 11 pacientes diagnosticados como TOC de acordo com o DSM-IV, com quadro clínico caracterizando evolução desfavorável, sintomatologia de intensidade grave e doença incapacitante, não encontrou dados suficientes para dizer que existia essa correlação.

Embora não tenhamos localizado diferenças entre os grupos, nossos achados concordam com os resultados de que o Grupo C é o mais comum nos pacientes com TOC, principalmente os Transtornos de Personalidade evitativo e anancástico. Um dos fatores limitantes talvez tenha sido o tamanho pequeno de nossa amostra.

Número de comorbidades

Seria de se esperar que quanto maior o número de comorbidades com TOC, maior a probabilidade de o paciente ter uma resposta inadequada aos tratamentos e perseverar com os sintomas do TOC. Shavitt e cols.¹ confirmaram que quanto maior o número de comorbidades apresentadas, menor foi o grau de resposta à clomipramina. Encontrou também que o número de comorbidades não apresentou paralelismo com a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos medido em termos de escores iniciais da YBOCS ($r = 0,119$; $p = 0,463$). Miranda e cols.⁵⁷ encontraram uma média de 4,6 diagnósticos psiquiátricos co-mórbidos ao longo da vida para os pacientes com TOC, enquanto que o grupo controle recebeu em média 1,2 ($\pm 1,3$) diagnósticos ($p < 0,001$).

Em nossa amostra, quando comparados em relação ao número médio de comorbidades apresentadas por cada grupo, não houve diferença estatisticamente significativa, pois o grupo refratário apresentou 2,43 comorbidades ao longo da vida

e o grupo respondedor 1,92 ($t=1,372$, $p=0,177$). Comparando os dois grupos quanto à presença ou não de comorbidades, não se obteve diferença estatisticamente significativa (Teste exato de Fisher com $p=0,59$). Quando consideramos um ponto de corte no número de comorbidades, separamos os pacientes naqueles com até 1 comorbidade e naqueles com mais de uma. Desta forma, os grupos também não diferiram quanto ao número absoluto de comorbidades ao longo da vida ($U=212,5$; $p=0,117$), mostrando que a presença e a quantidade de comorbidades não parecem estar associadas à condição de refratariedade. Entretanto, talvez o tamanho da amostra não tenha sido o suficiente para evidenciar essa diferença (erro tipo II). Poderíamos pois, neste ponto, reconsiderar a possibilidade de que a condição de refratariedade estaria ligada a fatores unicamente intrínsecos ao TOC.

5.1.5- Características Psicopatológicas do TOC

O Curso e a História Natural do TOC

De acordo com a escala visual de curso do TOC e a PSR, em nossa amostra, os pacientes respondedores revelaram possuir uma história natural de seu TOC com um curso mais intermitente do que os refratários. Ainda aqui não temos certeza da relação de causa e efeito, pois não sabemos se o curso crônico (e o desgaste por ele proporcionado com o passar dos anos) acaba tornando o TOC refratário, ou se o TOC refratário desde o início proporciona uma evolução mais crônica por características neurobiológicas próprias. Hollander e cols.⁵⁰ encontraram que pacientes refratários chegam a ter 90% das vezes o curso crônico da doença, contra 70% das vezes dos pacientes respondedores.

Os achados dos instrumentos acima citados levam a crer que os pacientes refratários apresentam, além de um curso mais crônico, uma maior intensidade dos SOC desde o início da doença. Durante o pico máximo na intensidade dos sintomas os grupos não diferem, mas os respondedores voltam a ter sua intensidade reduzida, enquanto que os refratários permanecem com uma intensidade maior.

O início da doença, se insidioso ou abrupto, não se diferenciou entre os grupos e não parece ter relação com a condição de refratariedade. Poucos estudos forma conduzidos sobre a forma de início dos SOC. Bogetto e cols.⁹³, comparando 160 pacientes com TOC quanto ao gênero, encontrou que os pacientes masculinos mais freqüentemente apresentavam início insidioso dos sintomas, mas não fizeram relação com a resposta a tratamentos. Já Moreno e cols.²² encontraram que a presença de início insidioso seria um preditor positivo de resposta ao tratamento a curto prazo.

Tipos de sintomas do TOC

Baer e cols.⁹⁴ propuseram que o dimensionamento dos sintomas de TOC, que podem estar presentes em vários níveis e combinações de acordo com cada paciente, poderia ser útil para identificar os subgrupos de pacientes com TOC. Ao realizar uma análise fatorial conseguiu confirmar a natureza multidimensional e heterogênea do TOC e sugeriu que a identificação dessas dimensões em pesquisas futuras poderia ajudar no entendimento da etiopatogenia, genética e desempenho dos tratamentos disponíveis.

Para replicar e estender os resultados, Mataix-Cols e cols.⁹⁵ realizaram nova análise fatorial com 354 pacientes e encontraram 5 dimensões de sintomas, com algumas características interessantes para cada dimensão. A primeira dimensão foi

chamada de **Ordem/Simetria** (obsessões de simetria e ordenamento, contagem e compulsões de repetição). Pacientes com Transtornos de Tiques co-mórbidos tiveram maiores escores nesse fator, confirmando estudos anteriores^{2, 96}. Esses pacientes também tiveram idade de início mais precoce e a maioria era do sexo masculino. Os escores nessa dimensão tiveram correlação com o escore total da YBOCS e com os escores da subescala de compulsões, mas não com a subescala de obsessões. Este fator, pois, poderia ser comparado com um tique e, da mesma forma que os pacientes com Transtorno de Tourette e Tricotilomania, têm uma sensação interna de imperfeição, e que suas ações nunca estão completas e nunca os satisfazem¹⁰². Poderia corresponder à forma de TOC que se pensa esteja correlacionada geneticamente ao Transtorno de Tourette, como alguns estudos genéticos e de família sugerem⁹⁶. Assim, sua presença deveria estar mais comumente relacionada a maior uso de medicações dopaminérgicas. Nem Mataix-cols e cols.⁹⁵, nem nossa amostra identificou, contudo, essa diferença ($\chi^2=0,355$, $p=0,551$).

A segunda dimensão encontrada foi a de **coleccionismo**. A literatura aponta que de 18 a 42% dos pacientes com TOC possuem coleccionismo. Nossa amostra mostrou 21,7% e 34,6% para os respectivos grupos de refratários e respondedores. Pela literatura os pacientes com coleccionismo e obsessões somáticas tendem a responder menos ao tratamento^{97, 98}. Saxena e cols.⁹⁹ ao testarem essa hipótese compararam a melhora após o tratamento combinado de TCC e ISRS em pacientes com TOC + coleccionismo e TOC sem coleccionismo e encontraram os mesmos níveis de melhora entre os grupos, embora ressaltem que os níveis de intensidade dos sintomas permaneceram maiores nos pacientes colecionadores mesmo após o tratamento. Shavitt e cols.¹ investigaram se a presença do colecionamento teria

alguma influência na resposta terapêutica à clomipramina, mas não encontraram resultados significativos, justificando que isso ocorreu porque possivelmente nenhum dos 13 pacientes analisados tinha o colecionamento como queixa única ou principal. Nossos achados, de certa forma, corroboram essas impressões.

A terceira e quarta dimensões foram as clássicas dimensões de **contaminação e verificação** e foram as dimensões mais frequentes em sua amostra.

Finalmente, há a dimensão **Sexual/religiosa**, que tenderia a apresentar puramente obsessões.

A razão para se acreditar num modelo dimensional do TOC é a hipótese de que a fenomenologia heterogênea do TOC poderia ser mediada por diferentes estruturas neuroanatômicas. De acordo com esse modelo, os diferentes sintomas do TOC poderiam ser causados por distintas formas e níveis de comprometimento do circuito córtico-estriatal. Isso explicaria, por exemplo, porque sintomas diferentes podem ocorrer sozinhos ou em combinação com outros sintomas num mesmo paciente, porque haveria uma certa correlação de subtipos de sintomas e transtornos co-mórbidos, e porque certos pacientes com o mesmo tipo de sintomatologia são refratários ao tratamento.

Ainda assim, em nossa amostra, quando utilizamos a lista de sintomas da YBOCS não encontramos diferenças entre os grupos nas frequências com que apareceram os tipos de obsessões ou compulsões (vide tabela 4.8).

Quando avaliamos a presença ou não em cada grupo dos sintomas, de acordo com a lista de sintomas da DYBOCS, e agrupamos os sintomas nas 6 dimensões sugeridas por Leckman e cols.², verificamos que os pacientes refratários possuem, com maior frequência, sintomas relacionados a conteúdo sexual/religioso. Ao

contrário do relatado por Mataix-Cols⁹⁵, não encontramos diferenças nas médias das subescalas de obsessões e compulsões ($p=0,275$ e $p=0,517$) entre os pacientes que apresentam essa sintomatologia e os que não a apresentam. Ou seja, nossa amostra de pacientes com obsessões sexuais/religiosas apresenta compulsões da mesma forma que nas outras dimensões, não sendo essa uma dimensão “puramente de obsessões”.

A presença de sintomas sexuais/religiosos como fator associado à refratariedade será discutida mais adiante na seção de regressão logística.

Estudos com amostras maiores são necessários para que se tenha uma idéia exata da distribuição dos subtipos de sintomas de TOC de acordo com a natureza da resposta aos tratamentos.

Gravidade do TOC

A YBOCS e a DYBOCS possuem itens que quantificam aspectos interessantes dos sintomas de TOC.

A YBOCS mede: 1) o tempo despendido; 2) o desconforto que os sintomas causam; 3) a interferência dos sintomas; 4) se o paciente tenta resistir; e 5) se ele consegue afastar os sintomas.

As medidas são feitas para obsessões e compulsões. Nesse aspecto percebemos que os pacientes refratários obtiveram escores maiores em todos os itens, com exceção do item que indaga se os pacientes tentam afastar os sintomas. Ou seja, o TOC refratário demonstra maior gravidade em todos os itens da escala, mas não parece diferir do TOC respondedor quanto à intensidade do esforço dos pacientes em afastar os sintomas (obsessões e compulsões). O que os diferencia, nesse aspecto, é que os refratários realmente não conseguem vencer os sintomas,

enquanto que os respondedores conseguem fazê-lo, refletindo possivelmente uma maior intensidade dos sintomas no primeiro grupo.

A DYBOCS permite medir: 1) o tempo despendido; 2) o desconforto; 3) a interferência dos sintomas; e 4) o prejuízo que o entrevistador acredita que o paciente tenha em seu funcionamento. Em todos os itens o grupo refratário teve escores maiores do que o grupo respondedor, como o esperado.

Tanto medida pela YBOCS como pela DYBOCS, a gravidade do TOC mostrou-se maior nos pacientes refratários, em nossa amostra. No estudo de Shavitt e cols.¹, maiores escores iniciais na escala YBOCS associaram-se a menor grau de resposta ao tratamento. Nesse estudo, 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, estudos que avaliaram a resposta como variável categórica, de acordo com a redução dos escores da YBOCS, também encontraram associação entre maiores escores iniciais da YBOCS e uma pior resposta ao tratamento^{44, 100}.

Na avaliação de 274 pacientes de 5 centros do Consórcio internacional com TOC refratário, a gravidade foi um dos achados mais importantes associados à condição de refratariedade⁵⁰. Assim sendo, tanto o resultado de Shavitt e cols.¹ quanto o nosso se mostram coerentes com estudos anteriores, evidenciando que a gravidade pode ser um fator a ser analisado quando de estudos preditivos de resposta ao tratamento no TOC. Contudo, a gravidade só passará a ser um fator preditivo

quando se obtiver, via estudos prospectivos, uma linha de tempo com as respectivas intensidades dos sintomas.

Idade de Início e duração dos sintomas

Apesar de alguns autores relatarem que a idade de início precoce (menos de 10 anos) estaria relacionada a pior prognóstico, e de encontrarmos uma idade de início média inferior no grupo refratário, não obtivemos significância estatística. A maior parte desses estudos, na realidade, relata que os pacientes com início precoce dos SOC não respondem a ISRS apenas, considerando-os “resistentes” ou “refratários”, não seguindo os mesmos critérios rígidos que nós seguimos ao conceituarmos pacientes refratários. Ou seja, muitos dos nossos pacientes já haviam recebido potencialização de seus tratamentos com antipsicóticos, o que provavelmente gerou esta diferença de nossos achados com a literatura.

De outra forma, o que a literatura diz é que pacientes com TOC de início precoce têm menor possibilidade de responder a monoterapia com ISRS, e que, por terem características fenomenológicas parecidas com o Transtorno de Tourette, merecem receber potencialização com fármacos antipsicóticos com ação dopaminérgica.

Rosário-Campos e cols.¹⁰¹ avaliaram as características clínicas, psicopatológicas e de comorbidade de 42 pacientes com TOC, buscando diferenças entre aqueles com início dos SOC antes dos dez anos de idade. Os grupos não diferiram em idade, sexo, níveis educacional e econômico. O grupo com início precoce dos sintomas apresentou maior pontuação na Y-BOCS; mais tiques ($p=0,01$); mais compulsões semelhantes a tiques ($p=0,0001$) e fenômenos sensoriais ($p=0,008$). Não encontramos na literatura evidências do percentual de melhora que a adição de

antipsicóticos podem trazer a pacientes com TOC de início precoce em uso de ISRS, mas estudos nesse sentido devem ser conduzidos para elucidar essa questão.

Fontenelle e cols.¹⁰² compararam 33 pacientes com início precoce dos SOC (antes de 17 anos de idade) com 33 pacientes com início após essa idade e encontraram que o início precoce estava associado ao sexo masculino, maior número de obsessões e compulsões, maior frequência de rituais de repetição e maior gravidade dos sintomas.

Por outro lado, em nossa amostra, a idade com que os pacientes refratários começam o tratamento é inferior a dos pacientes respondedores ($p=0,002$), e o período que levam entre iniciar os sintomas e iniciar o tratamento é, em média, 5 anos menor, ou seja, os pacientes respondedores tendem ($p=0,08$) a permanecer, em média, 5 anos a mais sem realizar tratamento.

Uma 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 associado a não-resposta, mas que tenha a sua influência modulada por outros fatores, como a presença de história familiar, a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, as comorbidades, o curso da doença e a interação com fatores ambientais, entre outros.

Por exemplo, para Ravizza e cols.¹⁰³, o início precoce dos sintomas associou-se ao curso crônico, sugerindo pior prognóstico, enquanto Steketee e cols.⁵² e Eisen e cols.¹⁰⁴ sugerem que quanto mais precoce a melhora, maior a possibilidade de ocorrer uma remissão completa dos sintomas, independentemente da idade de início. Possíveis explicações para que os pacientes refratários, apesar de não iniciarem antes

com os sintomas, procurem tratamento mais precocemente, são a gravidade da doença e os sintomas secundários mais intensos, como depressão e ansiedade.

Concluindo, apesar das evidências a favor de uma associação entre o TOC de início precoce com pior prognóstico^{105,106}, estudos de acompanhamento não demonstraram essa associação^{1,52,107}. Os achados do presente estudo concordam com o 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.

TOC e juízo crítico sobre os sintomas.

Idéias supervalorizadas, ou juízo crítico pobre sobre os sintomas do TOC, são correlacionadas como preditores de resposta inadequada aos tratamentos^{108, 109}. Hollander e cols.⁵⁰ encontraram juízo crítico pobre em 20% dos pacientes não-respondedores, contra 10% dos pacientes respondedores ($p < 0,025$). Alguns instrumentos, como a BABS, tentam medir isso, mas em nossa amostra esse instrumento não evidenciou diferenças entre os 2 grupos. Neziroglu e cols.¹⁰⁸ não encontraram correlação entre os escores de idéias supervalorizadas e gravidade do TOC medida pela YBOCS, mas encontrou que pacientes com escores maiores de idéias supervalorizadas tendem a responder menos ao tratamento associado de TCC e ISRS. Em outro estudo usando a BABS em 71 pacientes com TOC, Eisen e cols.¹¹⁰ não encontraram o nível de crença nas obsessões como sendo fator preditivo de resposta ao tratamento com sertralina, acrescentando que a redução nos escores finais da BABS acompanharam a melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos. Neziroglu e cols.¹⁰⁹ avaliaram as idéias supervalorizadas como predictoras de resposta ao

tratamento com fluvoxamina e encontraram que isso possa ser um possível preditor de resposta para obsessões, mas não para compulsões.

Poderia ser argüido que o tempo de evolução dos sintomas sem tratamento poderia levar a que o paciente passasse a acreditar nos sintomas como sendo seus (egossintônico), ou que ocorresse uma espécie de acomodação ao sintoma no próprio paciente. Isso proporcionaria uma correlação linear entre os escores da BABS e do período entre o início dos sintomas e o início do tratamento, ou da BABS com a duração do TOC. A análise de Correlação de Pearson mostrou $r = -0,095$, com $p = 0,533$ para o período sem tratamento e $r = -0,062$, com $p = 0,684$ para a duração da doença, ou seja, sem correlação significativa, contrariando a hipótese acima.

História familiar de TOC , Tiques e outros Transtornos Psiquiátricos

Estudos de famílias sugerem que genes estão envolvidos na etiologia do TOC, mas a agregação familiar não necessariamente comprova a participação de fatores genéticos na etiologia de uma doença, uma vez que a agregação familiar também é observada em casos de fatores ambientais compartilhados, tais como agentes infecciosos ou aspectos culturais¹¹¹. Vários estudos de famílias com casos de TOC concluíram que a sintomatologia obsessivo-compulsiva é familiar¹¹². Entretanto, enquanto em alguns estudos a frequência de TOC entre os parentes em 1º grau de pacientes com TOC foi de 35%¹¹³, em outros^{114,115} não se observou aumento na frequência de TOC entre os familiares dos pacientes. A comparação entre estes estudos é difícil e a interpretação dos resultados deve ser cuidadosa devido aos diferentes critérios diagnósticos e metodologias utilizados.

Vários trabalhos realizados sugerem que há uma maior prevalência de TOC, sintomas obsessivo-compulsivos, Transtorno de Tourette e Transtorno de Tique

Motor ou Vocal Crônico entre os familiares de pacientes com TOC.^{115,116,117,118} No primeiro estudo realizado com famílias de pacientes com TOC na América Latina, Nicolini e cols.¹¹⁹, em 1993, investigaram 268 parentes em 1º grau e 187 parentes em 2º grau de 27 probandos com TOC. Trinta por cento dos pacientes apresentava uma história familiar positiva para TOC. Entre os parentes em 1º grau, a frequência de TOC foi de 4,85% e entre os parentes de 2º grau, foi de 2,13%. Os probandos com história familiar positiva apresentavam idade de início dos sintomas menor que os probandos sem história familiar de TOC.

Pauls e cols.¹²⁰, em 1995, estudaram com entrevistas psiquiátricas (a mesma que nós utilizamos) estruturadas parentes em 1º grau de 100 probandos com TOC (n=466) e 133 parentes (controles) em 1º grau de 33 indivíduos sadios. Observaram 10,9% de TOC e 7,9% de TOC subclínico nos parentes em 1º grau dos probandos. Entre os controles as taxas foram de 1,9% de TOC e 2,0% de TOC subclínico. Os autores também observaram uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de Transtornos de Tiques (Transtorno de Tourette e Transtorno de Tique Motor ou Vocal Crônico) nos parentes dos probandos quando comparados aos controles: 4,6% e 1,0%, respectivamente.

Um grande estudo familiar sobre o TOC foi realizado pelo grupo de pesquisadores da Universidade John Hopkins em Baltimore, nos EUA, chamado *The Johns Hopkins OCD Family Study*¹²¹ Os autores utilizaram metodologia cuidadosa e abordaram diversos aspectos envolvendo a história familiar de pacientes com TOC: prevalência de TOC entre os familiares em 1º grau, relação com transtornos do Espectro do TOC¹²², prevalência de Transtornos de Personalidade entre os parentes dos pacientes com TOC e controles⁸², e prevalência de Transtornos Afetivos e

Ansiosos entre os parentes dos pacientes e controles⁸⁹. Oitenta pacientes participaram do estudo, e o grupo controle (n=73) foi pareado por sexo, etnia e idade. Foram obtidas entrevistas relativas a 343 parentes em 1º grau dos pacientes e de 300 parentes em 1º grau dos controles. Os autores encontraram uma prevalência ao longo da vida de TOC de 11,7% entre os parentes dos pacientes e de 2,7% entre os parentes dos controles. A idade de início dos SOC nos probandos foi fortemente relacionada à história familiar. Todos os probandos com história familiar positiva apresentaram idade de início dos SOC abaixo dos 18 anos.

Mais recentemente, aqui no Brasil, Gonzáles¹²³, ao comparar uma amostra constituída por 173 parentes em 1º grau de pacientes com diagnóstico de TOC, inclusive de crianças com idade igual ou superior a 6 anos, com 348 parentes em 1º grau de 42 pacientes de um serviço ambulatorial de Otorrinolaringologia, concluiu, entre outras coisas, que: 1) TOC e SOC são condições que se agregam em famílias; 2) Os Transtornos de Tique, Transtorno Dismórfico Corporal e Transtorno de Compulsão Alimentar Periódico são mais prevalentes entre familiares de pacientes com TOC do que entre controles e parecem fazer parte de um espectro familiar do TOC; 3) Parentes de pacientes com TOC de início precoce apresentam maior risco de desenvolver TOC, SOC, Transtornos de Tique e a somatória dos transtornos estudados do que os parentes de pacientes com TOC de início tardio.

A frequência de história familiar de TOC, de Transtornos Psiquiátricos e de Tiques não diferiu entre os grupos em nosso estudo, ao contrário do que se esperava, pois acreditávamos que um componente genético pudesse influenciar de modo negativo no tratamento. Isso pode ter ocorrido em nossa casuística porque estudos familiares necessitam de amostras maiores. O fato de não termos entrevistado

diretamente os familiares para investigar a presença de sintomas, mas sim através apenas de entrevistas indiretas com o paciente e pelo menos um dos familiares poder ter colaborado para nosso achado negativo. Por outro lado, poderíamos pensar que ter história familiar de TOC não necessariamente prediz resposta inadequada ao tratamento, pois a herança genética poderia facilitar o tratamento, como por exemplo: um pai que possui um polimorfismo específico em um receptor serotoninérgico que possibilita uma boa resposta a algum ISRS pode passar isso geneticamente a seu filho portador de TOC. Desta forma, a condição de resposta ou refratariedade aos tratamentos não estaria relacionada ao padrão de hereditariedade da doença. Estudos com metodologia mais acurada, com amostras maiores, e com tecnologia de genética molecular poderão, no futuro, elucidar o acima discutido.

TOC e Fenômenos Sensoriais

Alguns autores especulam que os pacientes com fenômenos sensoriais poderiam representar um subtipo de TOC situado num ponto do proposto espectro TOC – ST mais próximo à extremidade ST.

O proposto espectro TOC – ST pode ser abordado do ponto de vista da apresentação clínica^{124, 125}, dos estudos genéticos e dos estudos de neuroimagem. Estes últimos têm revelado anormalidades nos córtices orbitofrontal e do cíngulo, além de comprometimento do estriado, na fisiopatologia do TOC. Os circuitos córtico-estriado-talâmicos são uma série de circuitos paralelos, segregados, conectando áreas do córtex, gânglios da base e o tálamo. Projeções de áreas específicas do neocórtex convergem no estriado, 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-frontal¹²⁶. Cada um desses

circuitos segregados parece servir a uma diferente função, correspondendo às áreas envolvidas do córtex, estriado e tálamo.

Por exemplo, o circuito orbitofrontal via núcleo caudado parece mediar processos cognitivos complexos, como aqueles relacionados aos temas sociais ou emocionais; o circuito sensoriomotor cortical via putâmem parece mediar sensações e movimentos, e um circuito límbico via núcleo acumbens (estriado ventral) parece mediar o afeto e a motivação¹²⁷. Tanto no TOC de início precoce como nos transtornos de tiques a patologia primária parece ocorrer no estriado. A extensão e a localização da disfunção no estriado poderia determinar a natureza dos sintomas apresentados. Por exemplo, o comprometimento do putâmem, que recebe projeções do córtex sensoriomotor, poderia levar à manifestação das “premonições somatossensoriais” (incluindo os fenômenos sensoriais) e dos tiques, enquanto o comprometimento do núcleo caudado ventromedial, que recebe projeções do córtex orbitofrontal anterior, levaria à manifestação dos sintomas cognitivos do TOC e os afetos correspondentes¹²⁷. O comprometimento de ambas as regiões levaria ao TOC associado a tiques. Diante dessas hipóteses, podemos 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.

O estudo de Shavitt e cols.¹ encontrou 23 (57,5%) pacientes apresentando pelo menos um comportamento repetitivo precedido por um fenômeno sensorial na ausência de qualquer obsessão, sendo que 13 (56,5%) eram homens e 10 (43,5%) mulheres (diferença não significativa). Esse foi o primeiro estudo que investigou os fenômenos sensoriais em relação à resposta ao tratamento do TOC. Encontrou que os fenômenos sensoriais parecem constituir fatores indicativos de boa resposta ao tratamento com a

clomipramina. Considerando os relatos de pacientes com a síndrome de Tourette tratados com sucesso com clomipramina^{128, 129}, os pacientes com fenômenos sensoriais, assim como os pacientes com tiques, podem ser beneficiados com os efeitos noradrenérgico e antagonista dopaminérgico da clomipramina.

Enquanto é aguardada a replicação desses resultados com amostras maiores e a utilização de diferentes agentes farmacológicos, esses dados apoiam a idéia de que a identificação de subtipos fenotípicos do TOC pode melhorar a habilidade de se prever a resposta ao tratamento.

Em nossa casuística, os pacientes refratários não diferiram dos respondedores quanto à presença geral de fenômenos sensoriais, nem quanto aos subtipos de fenômenos sensoriais detectáveis pelo instrumento. A presença de comorbidade com Tiques ou Transtorno de Tourette também não diferenciou os grupos em relação a fenômenos sensoriais.

Intensidade e presença de Tiques (YGTSS)

A presença de tiques ou Transtorno de Tourette não marcou diferença nos dois grupos em estudo, ou seja, não parece estar relacionada à condição de refratariedade no TOC. Avaliamos então se a intensidade dos tiques poderia de certa forma estar influenciando na resposta adequada do TOC ao tratamento e mais uma vez não encontramos diferença estatisticamente significativa quando utilizamos a YGTSS. Embora os tiques dos pacientes refratários tenham tido, em média, um início mais precoce do que os tiques dos pacientes respondedores (14 versus 21 anos), não encontramos diferença estatística. Isso provavelmente se deve ao tamanho muito pequeno da subamostra de pacientes com tiques.

No estudo de Shavitt e cols.¹ o Transtorno de Tourette ou o Transtorno de Tiques Crônicos estiveram presentes em 14 (34,1%) pacientes, sendo 9 (64,3%) homens e 5 (35,7%) mulheres (diferença não significativa). Encontraram uma maior melhora com o uso da clomipramina nos pacientes que possuíam essa comorbidade. Tal fato sugere que isso se deveria ao perfil farmacológico da clomipramina, uma vez que outros estudos de mau prognóstico para o TOC associado a tiques utilizaram inibidores seletivos de recaptura da serotonina^{28,29}.

Os pacientes com TOC associado a tiques na amostra de Shavitt e cols.¹ podem ter se beneficiado dos efeitos noradrenérgico e antagonista dopaminérgico da clomipramina. Por outro lado, a presença de um transtorno de tiques em parentes de primeiro grau teve tendência estatística a associar-se com uma menor resposta ao tratamento com clomipramina, o que poderia ser um dado adicional a favor das evidências de uma pior resposta ao tratamento com IRS para pacientes com TOC associado a tiques^{28,29}.

5.1.6- Qualidade de vida

O SF-36 mostrou escores significativamente menores em 3 das 8 dimensões: vitalidade, aspectos sociais e saúde mental.

O domínio “Vitalidade” poderia ter uma correlação com a intensidade dos sintomas depressivos, por isso avaliamos essa correlação: a correlação com a BDI é inversa ($r=-0,605$, $p=0,000$) e é uma correlação forte; com a HAMD a correlação também é inversa ($r=-0,433$, $p=0,002$), mas ocorre numa intensidade regular. Desta forma, a presença de depressão pode influenciar nesse resultado. Se a condição de refratariedade piora a intensidade da depressão, a vitalidade será pior no grupo refratário. Lochner e cols.¹³⁰, comparando a qualidade de vida entre pacientes com

TOC, fobia social e transtornos de pânico, encontrou que os pacientes com intensidades maiores de depressão apresentaram piores condições de qualidade de vida como um todo. Da mesma forma, Maselis e cols.¹³¹ encontraram que a comorbidade com depressão é o principal fator a predizer pior qualidade de vida em pacientes com TOC.

A pior qualidade de vida dos pacientes refratários por aspectos sociais deve-se muito provavelmente à gravidade dessa condição e à incapacitação para o trabalho e relacionamentos sociais e amorosos, já descritos anteriormente nas variáveis sócio-demográficas. A qualidade de vida pior devido a fatores relacionados a saúde mental era esperada e também reflete uma maior gravidade dos pacientes refratários.

Embora isso não tenha sido descrito pelos autores que desenvolveram o instrumento, resolvemos fazer uma média geral dos 8 domínios para cada grupo de pacientes com TOC e obtivemos: TOCR=47,06 (25,89) e TOCr=62,44 (24,78). Ao realizarmos o teste t, obtivemos: $F=108,73$, com $p<0,0001$. Ou seja, a qualidade de vida dos pacientes com TOC refratário é bem inferior, no geral, ao dos pacientes respondedores.

5.1.7- Funcionamento familiar

Acomodação familiar

Nossa amostra evidenciou diferenças estatisticamente significativas em todos os escores da escala de Acomodação Familiar. A participação dos familiares nos sintomas (como por exemplo, a mãe que lava as maçanetas da casa porque o filho com TOC acha que ela está contaminada; o marido que verifica se a fechadura da porta está chaveada porque a esposa com TOC já está deitada para dormir; a mãe que leva a filha com obsessões somáticas a vários médicos para verificar se ela está doente, etc) é um dos fatores que chamamos de Acomodação Familiar.

Quando o familiar participa diretamente do sintoma, dando condições para que o paciente realize a compulsão, ele está, sem se dar conta, reforçando o sintoma do paciente. A modificação dos hábitos, costumes e papéis na família (como por exemplo a família participar dos rituais no horário das refeições; deixar de ir a algum lugar ou evitar alguém por causa dos comportamentos evitativos do paciente; o pai que constrói uma lavanderia anexa ao quarto do paciente com compulsão de lavagem, etc) colaboram da mesma forma, integrando também o Índice de Acomodação Familiar (IAF).

Em TCC utiliza-se a técnica de exposição e prevenção de respostas para tratar o TOC, que nada mais é do que a dessensibilização, ou seja, habituar o paciente aos níveis de ansiedade gerados sempre que ele não atender à compulsão.

Cada vez que um paciente atende a uma compulsão ele “reforça” o TOC; cada vez que ele desafia um sintoma e não o pratica, ele “enfraquece” o TOC. Se isso acontece em nível individual, ocorre também em nível grupal, ou familiar.

O Índice de Desgaste Familiar refere-se diretamente ao desgaste geral que o paciente com TOC proporciona aos familiares e é de se esperar que fosse maior no grupo de refratários devido à gravidade dos quadros apresentados. As reações dos pacientes quando da não participação dos familiares nos rituais é um outro fator e, mais uma vez, obtivemos maiores escores no grupo refratário. Guedes⁴⁹, ao avaliar 26 familiares de 26 pacientes com TOC, encontrou que todas as famílias apresentavam algum grau de acomodação familiar. No seu estudo houve uma correlação positiva moderada entre o grau do IAF e a intensidade dos sintomas medidos pela Y-BOCS ($r=0,41$; $p=0,003$). Nossa amostra replicou essa correlação, com $r=0,709$; $p<0,001$. Guedes⁴⁹ encontrou também que os rituais de limpeza

estariam correlacionados a maiores graus no IAF e os rituais de verificação, ao contrário, estariam relacionados a menores graus no IAF.

Em nossa amostra, observamos que o IAF dos familiares dos pacientes respondedores também possui um certo grau de acomodação familiar, mas no nível da acomodação leve.

Já os familiares dos pacientes refratários possuem uma acomodação grave ($U=64,5$, $p<0,001$). Em seu estudo original, Calvocoresi e cols.¹³², em 1995, encontraram 61% das famílias com grau leve ou nenhum grau no IAF e não encontrou pacientes com grau extremo. Guedes⁴⁹ encontrou 35 % das famílias no grau leve e 38% no grau grave/extremo. Nossa amostra revelou que as famílias dos respondedores encontravam-se 76,9% no grau leve/nenhum, versus 14,3% dos familiares dos pacientes refratários. No outro extremo encontramos 52,4% dos familiares dos pacientes refratários no grau grave/extremo, contra 3,8% dos familiares de pacientes respondedores.

Mais uma vez o desenho de nosso estudo permite discussões sobre causalidade reversa: ou a condição de refratariedade, devido a sua cronicidade e gravidade, acaba por “cansar” pacientes e familiares, tornando-os mais “acomodados” a essa condição; ou o IAF é realmente um fator que dificulta uma resposta adequada ao tratamento do TOC. Steketee e cols.¹³³ relataram que altos graus de IAF poderiam predizer piores resultados nas técnicas de terapia comportamental.

Criticismo percebido

Nossa amostra não evidenciou diferenças entre os grupos nos diferentes aspectos relativos ao criticismo percebido, que, de outra forma, revela aspectos do

funcionamento familiar, como atritos gerados entre o paciente e seus familiares devido aos problemas relacionados ao TOC (rituais, lentificação, etc). Da mesma maneira que na acomodação familiar, Steketee e cols.¹³³ relacionaram altos índices de criticismo e hostilidade percebidos com pior desempenho terapêutico, especialmente na terapia comportamental. Não há relatos na literatura sobre o criticismo percebido pelo paciente em associação com resposta a terapêutica farmacológica.

Estudos mais detalhados com intervenções terapêuticas e com seguimento de famílias após essas intervenções poderiam ajudar na avaliação dessas variáveis quanto a sua influência nas respostas aos tratamentos do TOC.

5.2- Fatores associados à refratariedade ao tratamento convencional do TOC

De acordo com os modelos de regressão logística utilizado, obtivemos para nossa amostra, que a presença de sintomas obsessivo-compulsivos da dimensão sexual/religiosa da DYBOCS e a gravidade dos sintomas medidos pela YBOCS como fatores intrínsecos do TOC, e pertencer a classe social menos favorecida e altos índices de acomodação familiar* permaneceram no modelo dos fatores extrínsecos ao TOC, associando-se à condição de refratariedade definida neste estudo.

Tek e Ulug¹³⁴, em 2001, compararam 19 pacientes com TOC com obsessões religiosas e 26 pacientes com TOC sem esse conteúdo obsessivo. Não encontraram diferenças de gravidade na YBOCS, na HAMD e no Índice de Prática Religiosa (instrumento desenvolvido para esse estudo). Assim como nós, Mataix-Cols e cols.¹³⁵

* O fenômeno de Acomodação Familiar já foi discutido na seção 5.1.6.

encontraram que, após controlar para gravidade dos sintomas, altos escores na dimensão sexual/religiosa predizia piores resultados com terapia comportamental (exposição e prevenção de resposta). Alonso e cols.¹³⁶, acompanharam 60 pacientes com TOC por 1 a 5 anos (media de 2,5 anos) e também encontraram que conteúdo sexual/religioso predizia piores resultados terapêuticos a longo prazo. Apesar de nossos achados concordarem com os acima expostos, não encontramos evidências na literatura de como o conteúdo sexual ou religioso poderia estar associado à refratariedade. Podemos apenas especular que esse conteúdos podem estar sendo mediados por circuitos neurobiológicos e/ou neurotransmissores diferentes dos envolvidos em outros conteúdos, podendo estar sendo modulado por influência ambiental, através do fator cultural.

6. PRINCIPAIS LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este trabalho não pretende esgotar o estudo dos fatores associados a resposta aos tratamentos convencionais do TOC, mas sim ser um gerador de hipóteses sobre o tema. Por isso envolveu tantas variáveis e instrumentos de entrevistas.

Nesse sentido, seus resultados devem ser interpretados com certa cautela, principalmente por causa do tamanho amostral que, para algumas variáveis, não obteve poder estatístico para mostrar diferenças entre os grupos. Ainda assim, várias outras variáveis revelaram tal diferença estatística mesmo com esse tamanho de amostra.

Possuindo um desenho de caso-controle, ficamos sujeitos a vieses de memória. A maior parte das informações foi colhida com o paciente, mas outras foram colhidas com um dos familiares (condições da gravidez e parto do paciente, história familiar e funcionamento familiar, por exemplo).

A conceituação dos critérios de inclusão nos grupos adveio da literatura e da experiência clínica e de pesquisa do autor principal e de seu orientador. Deve-se ressaltar que os critérios selecionados para o estudo não impedem que, no futuro, um paciente incluído no grupo respondedor possa, por algum motivo, tornar-se refratário. Já para um paciente refratário tornar-se respondedor, seriam necessárias medidas intervencionistas não previstas nos critérios de inclusão: como uso de medicações não-convencionais (e portanto ainda não consagradas) ou de procedimentos neurocirúrgicos. Como ainda não temos a consagração desses

critérios e tampouco a dos critérios de resposta ou de remissão de sintomas, a generalização dos resultados deste trabalho deverá ser feita com cuidado.

7.CONCLUSÕES

O TOC refratário possui algumas características próprias, quando comparadas com pacientes respondedores, que foram verificadas em nossa amostra. Desta forma, os principais achados do estudo estão abaixo arrolados:

- estado civil: não ter um cônjuge foi mais comum nos refratários;
- grau de escolaridade: menor nos refratários. Reforça isto o fato do número de anos estudados também ser menor nos refratários;
- ocupação: maior número de desempregados no grupo refratário;
- classe sócio-econômica: mais baixa para os refratários;
- intensidade do sintomas obsessivo-compulsivos: de acordo com escores da YBOCS e DYBOCS, há maior gravidade nos pacientes refratários. A DYBOCS evidenciou ainda maior intensidade para dois sub-tipos de SOC: de simetria/ordem e contaminação/limpeza;
- intensidade de sintomas ansiosos e depressivos: medidos pelas escalas de Hamilton e Beck, os escores foram maiores para os refratários;
- Sub-tipos de SOC: avaliado pela DYBOCS, o conteúdo sexual/religioso dos SOC mostrou-se mais freqüente nos pacientes refratários;
- internações psiquiátricas: maior número médio de internações para os refratários;
- qualidade de vida: de acordo com a SF-36, a qualidade de vida dos refratários foi pior quanto a vitalidade, aspectos sociais e aspectos relativos a saúde mental;
- Funcionamento familiar: as famílias dos pacientes refratários tiveram maiores índices de acomodação familiar e de desgaste familiar;

- Curso: o curso dos refratários mostrou-se mais freqüentemente crônico, quando comparado com o curso mais episódico dos respondedores.

Quando controlado para possíveis variáveis de confusão, através do uso da regressão logística, verificamos que das variáveis intrínsecas à fenomenologia do TOC, permaneceram no modelo como variáveis associadas à refratariedade:

- maior intensidade dos sintomas medida pela YBOCS, e
- presença de sintomas da dimensão sexual/religiosa da lista de sintomas da DYBOCS.

Ao se fazer esse controle de variáveis de confusão para fatores extrínsecos ao TOC, permaneceram no modelo como condições associadas á refratariedade do TOC:

- menor classe sócio-econômica, e
- maior Índice de Acomodação Familiar.

8. EXPECTATIVAS FUTURAS

Espera-se que estes achados permitam que:

- se aprofundem os estudos dos sub-tipos de TOC de acordo com o grau de resposta, avaliando aspectos inerentes somente à doença que possam prever refratariedade;

- que estes achados possam servir de base para novos estudos com maior tamanho amostral e que possuam desenho prospectivos, permitindo melhor compreensão para: estudos de neuroimagem; estudos farmacogenéticos; estudos farmacoeconômicos; e estudos envolvendo estratégias terapêuticas.

9. ANEXOS

Anexo A
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº..... APTO:

BAIRRO:..... CIDADE

CEP:..... TELEFONE:DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **Características Clínicas do Transtorno Obsessivo-Compulsivo Refratário aos Tratamentos Convencionais**

PESQUISADOR: Eurípedes Constantino Miguel Filho

CARGO/FUNÇÃO: Professor Doutor INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45280

UNIDADE DO HCFMUSP: .Departamento de Psiquiatria da FMUSP/PROTOC

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Esta é uma pesquisa para identificar características que podem fazer com que um paciente com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) não responda ao tratamento convencional, de autoria do Dr. Eurípedes Miguel Filho e Dr. Ygor Arzeno Ferrão.

Obsessões são pensamentos indesejáveis que não conseguimos tirar de nossa cabeça por mais absurdo que pareçam. Causam angústia e sofrimento. Exemplos são obsessões de contaminação, de dúvida, de conteúdo agressivo. Compulsões são atos que devemos fazer para que as obsessões desapareçam ou para aliviar uma sensação desconfortável. Esses comportamentos não fazem sentido, mas a pessoa é “obrigada” a fazer, pois se não fizer pode ficar ansiosa, irritada ou ter mais obsessões. Exemplos são: lavagem excessiva das mãos, verificar portas e gás repetidas vezes, e outros. Tanto as obsessões quanto as compulsões levam a pessoa a perder tempo e a ter prejuízos no seu funcionamento e no modo de se relacionar com as outras pessoas.

Nesta pesquisa você passará por **entrevistas** de aproximadamente 90 minutos cada, com um dos membros responsáveis pelo estudo, onde você deverá responder a questionários sobre condições clínicas e sintomas do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Será também realizada uma **avaliação clínica** com clínico geral e um **exame de sangue** para fazermos futuramente um estudo genético que ajude na possível identificação de um gene que faz com que as pessoas respondam ou não ao tratamento tradicional do TOC.

O estudo tem por objetivo diferenciar vários aspectos clínicos e psiquiátricos de pacientes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo que respondem ao tratamento daqueles que não respondem adequadamente aos tratamentos disponíveis.

Justifica-se sua realização para entendermos melhor essas características e pelas facilidades que isso pode gerar no **planejamento de seu tratamento e de outras pessoas que padecem do transtorno**, tanto do ponto de vista medicamentoso, como psicoterápico e socioterápico, além de ajudar no acompanhamento da evolução desses sintomas.

Sua participação consiste em responder aos questionários e realizar a colheita de sangue venoso. Não há riscos à saúde física ou mental em responder-se aos questionários. A identificação dos questionários com o nome do paciente e o endereço visa, caso necessário, verificar ou complementar informações para a pesquisa, além de facilitar o encaminhamento a especialistas para um tratamento adequado, se esse for necessário. A colheita de sangue pode causar algum desconforto no momento da picada da agulha. O local será devidamente coberto com um curativo. O sangue retirado será congelado e guardado para futura análise genética.

Fica desde já comunicado o caráter confidencial destas informações, ou seja, seu nome não será divulgado em momento algum. Todas as informações serão utilizadas apenas para este estudo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Ygor Arzeno Ferrão
Rua Padre Chagas, 66/801
Porto Alegre, RS, CEP:90570-080

Tel: 51-33461077

E-mail: ygoraf@terra.com.br

Dr. Eurípedes C. Miguel Filho
Dr. Ovídio Pires de Campos, S/N – sala 4025
São Paulo, SP, CEP: 05403-010

Tel: 11-30852978 ou 11-30889198

E-mail: ecmiguel@usp.br

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Artigo Principal da Tese

Clinical features of refractory Obsessive-Compulsive Disorder patients.

Ygor Arzeno Ferrão,MD,MSc^{1,2}, Roseli Gedanke Shavitt¹,MD,PhD, Nádia Richter Bedin²,MD, Maria Eugênia de Mathis¹, Antônio Carlos Lopes¹,MD,MSc, Leonardo Fontenelle³,MD,PhD, Eurípedes Constantino Miguel Filho¹,MD,PhD.

¹Department of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil,

² Psychiatric Service, Presidente Vargas Hospital, Porto Alegre, Brazil,

³ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil.

Acknowledgments:

This research was funded by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), grant # 99/08560-6 and CNPq grant # 521369/96-7 to Dr. Miguel.

The authors thank Paulo Rogério Aguiar for his help in data collection, Mariana Curi for statistical help.

Correspondence and reprints:

Ygor Arzeno Ferrão

Obsessive-Compulsive Disorder Clinic (PROTOC), University of São Paulo Medical School

Rua Carlos Von Koseritz, 1540/204

Tele/fax:55-51-33461077

Porto Alegre, RS, CEP:90540-030

E-mail: ygoraf@terra.com.br

Running title: Clinical features refractory OCD

Abstract

Some patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) do not respond to conventional treatments, including serotonin reuptake inhibitors (40 to 60%) and cognitive behavior therapy (20 to 40%). Although there are many efforts to describe the clinical features of these treatment refractory OCD patients, current findings are very inconsistent. In this study, we compared 23 patients with refractory OCD to 26 patients with OCD who have responded to conventional treatments. We found that higher severity, the presence of sexual/religious content of obsessive-compulsive symptoms, lower socio-economic status and higher scores of Family Accommodation Index were the most relevant factors associated to conventional treatment refractory OCD. Other factors associated to OCD refractoriness were: marital status (having no spouse), lower education level, unemployment, chronic course, worse quality of life according to SF-36, higher severity since the beginning of OCD according to Psychiatric State Rating. Further longitudinal studies are needed to investigate these variables prospectively.

Key words: Obsessive-compulsive disorder, Treatment, predictive factors of response.

Introduction

Despite the proven effectiveness of cognitive-behavioral therapy and serotonin reuptake inhibitors (SRIs) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD), as about 20% (1,2) to 40% (3-5) of patients do not respond to adequate trials with these treatment strategies respectively. These findings led to several studies trying to identify predictors of treatment response.

Factors that were already shown to be of potential value in predicting worse treatment response in OCD include: early Onset of OCS (6-9), lack of a partner (10), chronic course of obsessive-compulsive symptoms (OCS) (11,12), presence or high score on sexual/religious dimension (13,14), presence of Hoarding (15-18), Somatic obsessions (8,19), poorer insight (8,19), psychiatric comorbidity (e.g.: Bipolar Disorder, Eating Disorder and Schizotypal, Borderline and Paranoid Personality Disorders) (10,20-23), family history of tic disorder (10,24), lack of family history (8), higher severity of OCD(24), and absence of sensory phenomena (10).

Jenike and Rauch (1994) termed “*treatment-resistant*” the individuals with OCD who do not respond satisfactory to any first line therapy trial, and “*treatment-refractory*” those patients with OCD who, despite being treated with all available therapeutic alternatives, do not show a satisfactory reduction in the severity of symptoms (4). Most current studies compare treatment resistant cases and responders (5,10,20,23-28). This study compares treatment refractory OCD cases with treatment responders with the aim of investigating which factors reported above are associated to refractoriness.

Early identification of socio-demographic and clinical predictors of treatment refractoriness may save patients lengthy trials that are unlikely to be effective and steer treatment toward modalities that have higher probabilities of succeeding.

METHODS

Patients

OCD patients (according to DSM-IV criteria) were consecutively recruited from three reference centers: 1) the obsessive-compulsive spectrum disorders clinic at *Hospital Presidente Vargas* (n=36), 2) the anxiety disorders clinic at *Hospital das Clínicas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul* (n=6) [both centers located in the city of Porto Alegre], and 3) the OCD clinic (PROTOC), at the Institute of Psychiatry, *Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo* (n=7) [in the city of São Paulo]. Patients did not differ in terms of treatment refractoriness and response as to their origin of recruitment ($\chi^2=4,229$; $p=0,121$). Inclusion criteria comprised: (1) age between 18 and 65 years old, (2) OCD as the most significant current psychiatric diagnosis, (3) absence of general medical or neurological disease. All patients have provided a written informed consent before entering the study, approved by the local ethics committee.

We defined refractory OCD by the following criteria: 1) less than 25% decrease of the initial Y-BOCS scores or less than a minimal improvement on CGI, after treatment with first line drugs, 2) at least 3 therapeutic trials with first line drugs (clomipramine included necessarily), for 16 weeks each, with maximum recommended or tolerated doses, 3) at least one pharmacological augmentation strategy (including other SRIs or neuroleptics), 4) at least 20 hours of cognitive-behavioral therapy (exposure and response prevention). A given patient was

considered a treatment responder if, after treated by any conventional therapy: 1) the patient displayed at least a 35% decrease in the initial YBOCS scores or 2) the patient was considered to be better or much better on the CGI, and 3) the improvement was maintained for at least one year. The refractory group was composed by 23 patients and the responder group by 26.

Assessment

The following instruments were employed for the evaluation of our patients with OCD:

1) Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. A chapter on Impulse Control Disorders not otherwise classified was included (29),

2) Structured Interview for Personality Disorders of DSM-IV (30). It was applied by at least 2 interviewers at the same time, with a consensus drawn afterwards,

3) Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) and Symptom Checklist for the assessment of Obsessions and Compulsions. Applied by a blind rater (31,32),

4) Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DYBOCS). It includes a self-report and expert clinician ratings. This instrument measures the severity for each of six symptom dimensions (contamination/cleaning, hoarding, symmetry, aggressive, sexual/religious, and miscellaneous). Innovative features include the joint consideration of obsessions and compulsions in assessing the severity of each domain, separation of specific forms of checking, repetition and mental rituals into discrete dimensions, and inclusion of avoidance in measures of

severity. The list of symptoms was self-reported, and confirmed later on with an interviewer (33),

5) Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS) for the assessment of vocal and motor tics (34),

6) Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS), which measure the patient's conviction and insight about the obsessions (35). Applied by a blind rater,

7) Family Accommodation Scale (36), constituted by questions on family accommodation to the patient's obsessive-compulsive symptoms, family distress, reaction of the patients when the family resists to accommodate. Applied by a blind rater,

8) Hamilton Anxiety (HAMA-14 items) and Depression Scales (HAMD-21 items) (37,38). Applied by a blind rater,

10) Structured Interview for Socio-demographic data of OCD Clinic (PROTOD-USP). It was developed to gather personal aspects of OCD patients, including identification data, marital status, occupation, educational status, psychiatric treatments, family history, socio-economic classification and epigenetic factors,

11) OCD course visual instrument, a self-report instrument that consists of 5 graphics with possible courses for OCS,

12) Psychiatric Status Ratings (PSR), which measures the severity of OCS for 4 periods of patients' life: sub-clinical, clinical, worse episode and current episode. It also collects information about the onset of the OCS (abrupt or insidious) (39),

13) Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey (SF-36), a self-report instrument which consists of 36 questions, divided in 8 dimensions which reflect quality of life (40).

Whenever possible (3 patients had to be interviewed at home because of their symptoms severity), the raters were blind to the type of response exhibited by the patient.

Statistical analysis

Student's t test or Mann-Whitney test were used to compare continuous variables. Continuous variables were tested for its variance homogeneity. Chi-square test with Yates's correction or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. A stepwise logistic regression was employed to find factors associated to refractoriness, controlling confounding variables. Variables entered on the model were those with $p \leq 0,10$ on univariate analysis and that were intrinsic to OCD phenomenology or those considered relevant for clinical practice). The statistical significance level chosen was 5%. Statistical Package for Social Science for Windows, 10.0 version (SPSS 10.0) was used to analyze data.

Results

As expected based on the patient recruitment criteria, more patients of the refractory group: 1) have performed Cognitive Behavioral Therapy (all of the refractory group and 19(73,1%) of the responder group; Fisher's Exact Test, $p=0,011$); have been hospitalized (15(65,2%) patients of the refractory group and 6 (23,1%) of the responder group ($\chi^2=7,21$; $p=0,007$)); and have been submitted to eletroconvulsivetherapy (4 (17,4%) patients of the refractory group and 1(3,8%) patient of the responder group (Fisher's Exact Test, $p=0,17$)). The mean (SD)

YBOCS total score of the refractory group was 27,82 (6,09) while for responder group it was 17,42 (7,74) ($t=5,03$; $p<0,001$), the mean (SD) YBOCS obsessions subscale score was 13,64 (2,98) for refractory group and 8,67 (4,47) for the responders ($t=4,39$; $p<0,001$), the mean (SD) YBOCS compulsions subscale score was 14,18 (4,00) for refractory group and 8,75 (4,29) for the responder group ($t=4,43$; $p<0,001$). The mean (SD) DYBOCS total score for the refractory group was 21,65 (4,26) and for the responder group it was 14,69 (4,42) ($t=5,60$; $p<0,001$).

The mean (SD) severity of anxiety and depression symptoms were higher for refractory group: HAMA=13,7 (5,37) for the refractory group versus 7,54 (4,72) for the responder group ($t=4,27$; $p<0,001$), and HAMD=13,3 (5,21) for the refractory group versus 6,89 (3,77) for the responder group ($t=4,98$; $p<0,001$).

The quality of life measured by MOS SF-36 showed worse mean (SD) scores for refractory group on 3 dimensions: vitality=36,91 (21,99) for refractory versus 54,61 (18,27) for responder group ($t=3,017$; $p=0,004$); social aspects=37,50 (24,04) for refractory versus 68,85 (21,26) for responder group ($t=4,74$; $p<0,001$); and mental health=33,91 (16,13) for refractory versus 57,54 (16,08) for responder group ($t=5,00$; $p<0,001$).

In addition, comparing the groups according to the use of lifetime used psychiatric medication, it was observed that all the patients were treated at least once in their life with a serotonergic agent. Twenty-two (96%) patients of the refractory group and 12 (46%) of the responder group used antipsychotic agents (Fisher's Exact Test, $p<0,001$), 17 (74%) of the refractory group and 8 (31%) of the responder group used mood stabilizers ($\chi^2=9,09$; $p=0,004$), 14 (61%) of the refractory and 7 (27%) of the responder group used tricyclics ($\chi^2=5,74$; $p=0,022$). No differences were found

on benzodiazepines and noradrenergic agents. These findings reflect the current severity of OCD and associated features and their impact on the patients' life, and provide further validity for the entry criteria used for the refractory group.

A detailed account of the general socio-demographic data, patterns of comorbidity, types of OCD symptoms, and clinical aspects and severity scales is given in the Tables 1, 2, 3 and 4 respectively. Table 1 shows that the refractory group patients more frequently are single or have no spouse, are unemployed, belong to a lower social-economic class and have a tendency to have lower education level. Table 2 shows that there were no differences according to all Axis I and Axis II psychiatric comorbidities investigated between the two groups. Frequency comparison of the content of obsessive-compulsive symptoms according to the YBOCS and DYBOCS are described in Table 3. The groups did not differ in frequencies of OCS according to YBOCS, but according to the DYBOCS the refractory patients showed more frequently sexual/religious content of OCS. Table 4 interestingly shows higher frequency of chronic course, earlier age of OCD treatment onset, and higher Family Accommodation Index for the refractory group. Surprisingly the period of time between the age of OCS onset and the treatment onset showed a tendency to be shorter for the refractory group.

Insert TABLE 1, TABLE 2, TABLE 3 and TABEL 4 about here.

According to Psychiatric State Rating, when OCS were sub-clinic (when OCS started, with no interference on functioning or discomfort to the patient) there was a tendency of a higher severity of OCS for refractory patients ($t=1,75$; $p=0,086$). When

OCS become uncomfortable and start to interfere on functioning, refractory patients have higher severity of the disease ($t=3,879$; $p<0,001$). At the worse period of OCS, there were no differences between groups ($t=1,529$; $p=0,133$). As expected, current severity of OCS is higher for refractory than respondent patients ($t=8,669$; $p<0,001$).

Analyzing the frequency of at least one sensory phenomena we found no differences between the refractory and the responder group ($n=20$ (86,9%) versus $n=22$ (88,0%), Fisher's Exact Test, $p=0,57$). No differences were also found when comparing the following specific sensory phenomena: autonomic anxiety ($\chi^2_{Yates}=0,99$; $p=0,32$), mental sensation ($\chi^2_{Yates}=0,00$; $p=1,00$), body sensation ($\chi^2_{Yates}=0,00$; $p=1,00$), "just right" ($\chi^2_{Yates}=0,00$; $p=0,96$), emptiness (Fisher's Exact Test, $p=0,70$), energy (Fisher's Exact Test, $p=0,45$), and "urges" ($\chi^2_{Yates}=0,29$; $p=0,59$).

To verify the association of the significant variables ($p\leq 0,10$) of the univariate analysis with refractoriness condition (dependent variable), we performed 2 stepwise logistic regression analysis (enter probability of 0,05 and exit probability of 0,10). For the first model we entered the following OCD intrinsic factors (intrinsic factors are those that exclusively depend on the phenomenology of OCD): OCS symptom severity according to YBOCS, period of time between OCD onset and treatment onset, course of OCS, and presence of sexual/religious dimension according to DYBOCS symptoms checklist. For the second model we entered the following OCD extrinsic factors (extrinsic factors are those that are not inherent to the phenomenology of OCD): marital status, education level, occupation, socio-economic level and Family Accommodation Index. Other variables were not included because of its colinearity with OCS severity and/or Family Accommodation

Index. The table below (Table 5) presents logistic regression final analysis results, after 2 steps. As it can be seen, the severity according to YBOCS and the presence of sexual/religious dimension according to DYBOCS and lower socio-economic level and higher scores of Family Accommodation stayed at the regression model as the principal aspects related to OCD refractoriness.

Insert Table 5 here

Discussion

Different than previous studies, we used a more strict criteria for refractoriness, which in this study was partially validated by findings such as higher OCS severity according to YBOCS or DYBOCS, higher severity of depressive and anxious symptoms, worse quality of life according to SF-36 found in the refractory group. Likewise, our responder group included only patients with at least one year of consistent measures of treatment improvement. This strategy may be more reliable in finding distinct subgroups in terms of treatment response. However, our attempt to find more divergent subgroups could not preclude the fact that current responders could change to refractory cases in the future. This study has also the merit of testing a vast array of variables associated to the OCD clinical expression, including some new symptom related instruments (e.g.: DYBOCS) and epigenetic factors which were not used before.

Our study found that higher severity according to YBOCS, the presence of sexual/religious content of OCS according to DYBOCS, lower socio-economic level and higher scores of Family Accommodation Index were the most relevant factors associated to conventional treatment refractory OCD. Other factors associated to OCD

refractoriness were: marital status (having no spouse), lower education level, unemployment, chronic course, worse quality of life according to SF-36, higher severity since the beginning of OCD according to Psychiatric State Rating.

The sexual/religious dimension (according to the DYBOCS) found more frequently in our refractory group was also associated with worse response in previous studies (13,14). Mataix-Cols et al (2002) found that, after controlling for symptom severity, higher scores on the 'sexual/religious obsessions' factor predicted poorer outcome with behavioral therapy (14). Although our findings agree with the studies above, there are no evidences on literature on how sexual or religious content of OCS could explain refractoriness. The expression of religious obsessions seems not to be related to cultural influences (41).

Currently, there have been 11 factor-analytic studies published suggesting that these OCD symptom dimensions are valid and reliable constructs and fairly consistent and temporally stable (17,22,41-49). Furthermore, recent neuroimaging studies have provided additional support for the validity of these factors: different patterns of activation have been observed for different OC symptom dimensions (50), leading to the hypothesis that the heterogeneous phenomenology of OCD could be mediated by different neuroanatomical structures. According to this model, the different symptoms of OCD could be a consequence of particular forms and levels of involvement of cortico-striatal circuits. It would explain, for example, why distinctive symptoms occur alone or in combination to other symptoms at a same patient, why would be a correlation of certain sub-types of symptoms and comorbid disorders, and why patients with the same type of symptom could become refractory to treatment.

Our sample evinced significant differences for all scores of Calvocoresi's family accommodation scale (36). The participation of relatives on patients' symptoms and the family modification of functioning due to OCS compose what Calvocoresi called Family Accommodation Index (FAI). When the relative does a ritual together with the patient, it reinforces the patient's symptom. The Family Distress Index (FDI) refers directly to the distress that OCD offers to the relatives. In our study it is higher in the refractory group. The patients' reactions when relatives do not participate on compulsions and rituals contributes to accommodate family to OCS, and also for this factor, the refractory group had higher scores. Guedes (2002), evaluating 26 OCD patients, found that all their families had some degree of family accommodation. There was a positive correlation between FAI and severity of YBOCS scores ($r=0,41;p=0,003$) (52). This correlation was also found in our study ($r=0,709; p<0,001$).

Our study showed that relatives of patients of the responder group have mild family accommodation, and relatives of refractory patients have serious accommodation ($U=64,5; p<0,001$). In our sample, most (76,9%) families of responders were in the none/mild level of accommodation versus only 14,3% of the families of refractory patients. Contrasting, in the other extreme, we found half (52,4%) of families of refractory patients on the severe/extreme level, and only 3,8% of families of responders' patients.

The higher levels of FAI may lead to a worse performance on Cognitive-Behavioral Therapy techniques (53). The influence of family accommodation over CBT could be explained by the fact that the family members respond adaptively by engaging in problem solving with the patient or maladaptively by becoming over-involved or frustrated, angry, and rejecting. Maladaptive reactions provoke more stress in the

patient, leading to more symptoms and eventual relapse. Some evidence supports a negative effect of hostility, emotional over-involvement, and criticism perceived by the patient on behavioral treatment outcome. Family accommodation, as mentioned above, predicted poorer family functioning and more severe OCD symptoms after behavioral treatment (53). Conversely, the phenomenon of accommodation could be also secondary of more severe and/or complex cases. Further well-designed studies are needed to better understand this association .

We found a trend to statistical difference between groups in terms of educational level ($p=0,054$). Patients of the refractory group came from a lower social-economic class than responders ($p=0,015$). Refractory patients, in general, have no spouses, comparing to responders ($p=0,037$). As Steketee et al. (1999) pointed out married OCD patients had twice a chance of presenting partial remission of symptoms in a five-year period, comparing to singles (54). Those findings agree with initial results of our group, when being married or having a spouse is associated to a better improvement degree (10).

It seems thus that refractory OCD patients have reduced productivity, resulting in smaller wages, probably posing a huge economic burden to patients and their families, employers, and society. Our results agree with Stein et al (1996), suggesting that OCD (and specially refractory OCD) causes significant morbidity, leading to clear distress and interference with social, academic and occupational function (55). Lower social status is a consequence. Burden associated to refractory OCD should be better investigated.

In our sample, 42 (85,4%) patients, 21 refractory (90,9%) and 21 responders (80,8%), presented some kind of lifetime psychiatric comorbidity. These prevalences

are comparable to the literature, where the most prevalent lifetime psychiatric comorbidities are major depression (57,1%), simple phobia (52,4%), social phobia (40,5%) and tics (19,0%) (56,57).

Eating disorders (ED) tended to be more prevalent in refractory patients ($p=0,088$). It must be stressed that we did not find any ED diagnosis at the respondent group, which makes an interpretation difficult. ED patients would be ego-sintonic, with OCS, more frequently, related to symmetry, order and arrangement (58), aggression obsessions and, less frequently, related to pathological doubts or cleaning/washing compulsions (59). OCD patients, otherwise, would present more wide and complex OCS dimensions (58). It could be argued that ED and OCD comorbidity could make OCD refractory due to poor insight or to overvalued ideas that ED offers to the person's cognitive process. Shavitt et al. (2003) confirmed that a higher number of comorbid psychiatric disorders was related to a worse response to clomipramine. She also found that the number of comorbid disorders has no parallelism with OCD severity ($r=0,119$; $p=0,463$) (10). Other way, our study evinces that the presence and number of comorbidities did not seem to be related to refractoriness. Sample size probably was too small to evince the expected difference between groups (type II error).

Refractory patients had a more chronic course and responders, more frequently, an intermittent course. Hollander et al (2002) found that refractory OCD patients in 90% of the time have a chronic course of the disease (versus 70% of responders) (24). Ravizza et al (1997) concluded that chronic course was associated with earlier onset, longer duration of illness, male gender, more severe compulsions and more family history of psychiatric disorders (60).

Our results of Psychiatric State Rating suggest that refractory patients, beyond a more chronic course, have more severe OCS since the onset, even before meeting OCD criteria. The higher severity of OCD since the beginning turns the patients less productive on emotional, social and professional aspects as mentioned above, which may contribute for a worse treatment response.

In our sample, the mean age at the onset of the treatment is lower for refractory patients than responders ($p=0,002$). Responders had a trend to remain a mean of 5 years more without treatment ($p=0,08$) when compared to refractory patients. As opposed to what we expected, no differences were found between groups for the difference of age of first treatment and age of OCD onset. Maybe age of onset is not itself a refractoriness predictive factor. Its influence could be modulated by other variables (family history, OCS severity, OCD course and interaction with environmental aspects: family accommodation). Refractory patients may seek treatment earlier either because OCD itself starts more severe or due to secondary depressive and anxious symptoms.

Limitations of this study include the sample size and inherent bias of a case-control design. That is, several variables associated with the refractory group, such as lower economic status, lower education level, having no spouse and unemployment could be in fact secondary to the severity of the condition itself. Future prospective studies are necessary to investigate whether or not some of these variables are true risk factor for refractoriness. Nevertheless, the findings reported above corroborate for the importance of early treatment interventions in OCD associated with social and family approaches to avoid negative influences of the disease in the development of the individual (avoiding lower education, and difficulties in work) as well as maladaptive

behaviors of the family in dealing with patients symptoms. In addition, symptoms such sexual/religious obsessions in OCD patients may consist of an alert for clinicians to establish a more comprehensive treatment to avoid future refractoriness.

References

1. Piacentini J, Bergman RL, Jacobs C, McCracken JT, Kretchman J. Open trial of cognitive behavior therapy for childhood obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2002, 16(2):207-19.
2. Benazon NR, Ager J, Rosenberg DR. Cognitive behavior therapy in treatment-naive children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Behav Res Ther* 2002, 40(5):529-39.
3. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, Pato M, Stein D, Zohar J. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002, 5(2):181-91.
4. Jenike MA, Rauch SL Managing the patient with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry* 1994, 55 (Suppl):11-7.
5. DeVaugh-Geiss J, Katz R, Landau P, Goodman W, Rasmussen S. Clinical predictors of treatment response in obsessive compulsive disorder: exploratory analyses from multicenter trials of clomipramine. *Psychopharm Bull* 1990, 26(1):54-9.
6. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995, 56(8):368-73.
7. Rosario-Campos M, Leckman J, Mercadante M, Shavitt RG, Miguel EC et al. Adults With Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 2001, 158:1899–1903.
8. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedinei P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21(5):488-92.

-
9. Ackerman D L, Greenland S, Bystritsky A, Morgenstern H, Katz RJ. Predictors of treatment response in Obsessive-Compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994, 14, 247-254.
 10. Shavitt RG. Fatores preditivos de resposta ao tratamento em pacientes com o transtorno obsessivo-compulsivo. São Paulo, 2002. 137p. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo.
 11. Moreno AC, Calo JJP, Pinero MV, Zaragoza CL, Navarro VF, Marsa MD. Evolución y respuesta terapéutica en el Transtorno Obsesivo-Compulsivo. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1995, 23(1):9-19.
 12. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(2):121-7.
 13. Alonso P, Menchon JM, 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* 2001, 62(7):535-40.
 14. Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behavior therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom* 2002, 71(5):255-62.
 15. Abramowitz JS, Schwartz AS, Moore KM, Luenzmann KR. Obsessive-compulsive symptoms in pregnancy and the puerperium: a review of the literature. *J Anxiety Disord* 2003, 17(4):461-78.
 16. Saxena S, Maidment KM, Vapnik T, Golden G, Rishwain T, Rosen RM, Tarlow G, Bystritsky A. Obsessive-compulsive hoarding: symptom severity and response to multimodal treatment. *J Clin Psychiatry* 2002,63:21-27.

-
17. Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, 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* 1999, 156:1409-1416.
 18. Black DW, 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* 1998, 59, 420-425.
 19. Neziroglu FA, Stevens PK, Yaryura-Tobias JA. Overvalued ideas and their impact on treatment outcome. *Rev. Bras. Psiquiat* 1999, 21(4):209-216.
 20. Minichello WE, Baer L, Jenike MA et al. Schizotypal personality disorder: a poor prognostic indicator for behavioral therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 1987, 1:273-6.
 21. Mundo E, Erzegovesi S, Bellodi L. Follow-up of obsessive-compulsive patients treated with proserotonergi agents. *J Clin Psychopharmacol* 1995,15(4):288-9.
 22. Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994,55(suppl):18-23.
 23. McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS, Heninger GR. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990,147(5):652-4.
 24. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen AS, Ravizza L, Benkelfat C, Saxena S, Greenberg BD, Sasson Y, Zohar J. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002, 63(Suppl 6):20-9.

-
25. De Hann E, van Oppen P, van Balkom AJLM, Spinhoven P, Hoogduin KAL, Van Dyck R et al. Prediction of outcome and early vs. Late improvement in OCD patients treated with cognitive behavior therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 96:354-61.
 26. Alarcon RD, Libb JW, Spitler D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1993, 13(3):210-3.
 27. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Barr LC, Heninger GR, Price LH. The efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid chronic tic disorder. *J Clin Psychopharmacology* 1993, 13(5), 354-358.
 28. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994,51(4):302-8.
 29. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders: clinical version (SCID-CV). Washington, DC: American psychiatric Press, 1997.
 30. Pfohl B, Blum N, Zimmerman M. Structured Interview for DSM-IV® Personality (SIDP-IV). Washington, DC: American psychiatric Press, 1997.
 31. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:1006-1001.
 32. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:1006-1001.

33. Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao YA, Findley D, Scahill L, King R, Woody S, Tolin D, Hollander E, Kano Y, Leckman JF. The Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scales (D-YBOCS): development and initial testing of a new instrument for assessing the severity of obsessive-compulsive symptom dimensions. (submitted).
34. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989, 28:566-73.
35. Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA. The Brown Assessment of Beliefs Scale:reliability and validity. *Am J Psychiatry* 1998, 155:102-108.
36. Calvocoressi L, Lewis B, Harris M, Trufan S, Goodman W, Mcdougale C, Price L. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995,152:441-3.
37. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol* 1959, 32: 50-55.
38. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967,6(4):278-96.
39. Keller MB, Lavori PW, Friedman B et al. The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation: a comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987,44:540-48.
40. Ware JE, Gandek B. IQOLA Project Group: The SF-36 health survey: development and use in mental health research and the IQOLA project. *Int J Ment Health* 1994, 23:49-73.

-
41. Tek C, Ulug B. Religiosity and religious obsessions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001, 104:99-108.
42. Hantouche EG, Lancrenon S. Modern typology of symptoms and obsessive-compulsive syndromes: results of a large French study of 615 patients. *Encephale* 1996,22 (1):9-21.
42. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen AS, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997,154:911-917.
43. Summerfeldt LJ, Richter MA, Antony MM, Swinson RP. Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. *Behaviour Research Therapy* 1999, 37(4), 297-311.
44. Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, Rasmussen SA, Jenike MA. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002, 159(2):263-8.
45. Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchiodi F, Bellodi L. Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet* 2002,114(3):347-53.
46. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, Salkovskis PM. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess* 2002,14(4):485-96.

-
47. Feinstein SB, Fallon BA, Petkova E, Liebowitz MR. Item-by-item factor analysis of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Symptom Checklist. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003,15(2):187-93.
48. Leckman JF , Pauls DL , Zhang H , Rosario-Campos MC , Katsovich L , Kidd KK , Pakstis AJ , Alsobrook JP , Robertson MM , McMahon WM , Walkup JT , van de Wetering BJ , King RA , Cohen DJ. Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2003,116B(1):60-8.
49. Mataix-Cols D, Fullana M.A, Alonso P, Menchon JM, Vallejo J. Convergent and discriminate validity of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist. *Psychotherapy Psychosomatics*. (In press).
50. Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo P, Leahy L *et al*. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectrums* 1998;3, 37-43.
51. Mataix-Cols D, Cullen S, Lange K, Zelaya F, Andrew C, Amaro E, Brammer MJ, Williams SC, Speckens A, Phillips ML. Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol Psychiatry* 2003, 53(6), 482-493.
52. Guedes ML. Transtorno Obsessivo-Compulsivo: um estudo do processo de acomodação familiar. São Paulo, 1997. 80p. Dissertação (Mestrado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
53. Steketee G, VanNoppen B. Family approaches to treatment for obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2003; 25(1):43-50.

54. Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1999; 89(3):229-38.
55. Stein DJ, Roberts M, Hollander E, Rowland C, Serebro P. Quality of life and pharmaco-economic aspects of obsessive-compulsive disorder. A South African survey. *Afr Med J* 1996; 86(12 Suppl):1579, 1582-5.
56. Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(Suppl) 13:9-13.
57. Vallejo J. Relación de los trastornos obsesivos con otras patologías psíquicas. In: Vallejo J and Berrios GE, Eds. *Estados Obsesivos*, 2^a Ed. Madrid: Masson, 1995. p-71-90.
58. Thiel A, Zuger M, Jacoby GE, Schübler G. Thirty-month outcome in patients with Anorexia or Bulimia Nervosa and concomitant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):244-9.
59. Thiel A, Brooks A, Ohlmeier M, Jacoby GE, Schübler G. Obsessive-compulsive disorder among patients with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:52-5
60. Ravizza L, Maina G, Bogetta F. Episodic and chronic Obsessive-compulsive Disorder. *Depression and anxiety* 1997;6:154-8.

Table 1 - Socio-demographic variables possibly associated to OCD refractoriness.

	Refractory (N=23)	Responder (N=26)	Analysis	
	N(%)	N(%)	χ^2 Yates	p
Male	12(52,2)	10(38,5)	0,456	0,499
Caucasian	21(91,3)	24(92,3)	*	1,00
Marital status (no spouse)	18(78,3)	5(19,2)	6,62	0,037
Occupation (unemployed)	14(60,9)	6(23,1)	5,04	0,025
Socio-economic classification				
Class A	1(4,3)	2(7,7)		
Class B	5(21,7)	13(50,0)	7,09**	0,069
Class C	14(60,9)	11(42,3)		
Class D	3(13,0)	0(0,0)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	t	p
Current age	35,22(10,74)	41,35(11,45)	1,918	0,061
Education level	4 (2;4;6)	6 (4;6;7)	***	0,054

* Fisher's Exact Test; ** Pearson χ^2 ; ***Mann-Whitney Test (U=204,5)- Median level and quartiles are presented; SD, Standard Deviation; OCD, Obsessive-compulsive Disorder.

Table 2- Comparison of Axis I and II psychiatric comorbidities between refractory and responder OCD groups of patients.

	Refractory	Responder	Analysis	
	(n=23)	(n=26)	χ^2 Yates	P
Substance use and abuse	5 (21,7)	4 (15,4)	*	0,716
Schizophrenia	2 (8,7)	0 (0)	*	0,215
Bipolar Disorder	0 (0)	1 (3,8)	*	1,00
Major Depression	17 (73,9)	17 (65,4)	0,11	0,737
Anxiety Disorders	9 (39,1)	12 (46,2)	0,04	0,836
Social Phobia	3 (13,0)	4 (15,4)	*	1,00
Simple Phobia	1 (4,3)	5 (19,2)	*	0,194
Panic/Agoraphobia	2 (8,7)	4 (15,4)	*	0,67
Generalized Anxiety	3 (13,0)	2 (7,7)	*	0,655
Pos-Traumatic Stress Disorder	2 (8,7)	1 (3,8)	*	0,594
Eating Disorders	3 (13,0)	0(0)	*	0,096
Trichotilomania / Skin Picking	4 (17,4)	4 (15,4)	*	1,00
Attention Deficit/Hyperactivity Disorder	0 (0)	1 (3,8)	*	1,00
Tourette Disorder	4 (17,4)	1 (3,8)	*	0,173
Tics Disorder	1(4,3)	3(11,5)	*	0,608
Personality Disorders	7(31,8)	8(30,8)	0,08	0,775
Cluster A	3(13,05)	4(15,3)	*	1,00
Paranoid	1(4,35)	3(11,5)	*	0,612
Schizoid	2(8,70)	1(3,8)	*	0,594
Cluster B	1(4,35)	1(3,8)	*	1,00
Hystrionic	1(4,35)	0	*	0,469
Narcisist	0(0)	1(3,8)	*	1,00
Cluster C	10(43,5)	8(30,8)	0,39	0,533
Evitative	4(17,4)	3(11,5)	*	0,692
Dependent	3(13,04)	1(3,8)	*	0,33
Anancastic	3(13,04)	4(15,4)	*	1,00
Till 1 psychiatric comorbidity	17(77,3)	14(53,8)	1,93	0,165
	Mean (SD)	Mean (SD)	t	p
Number of Axis I comorbidities	2,41(1,26)	1,92(1,20)	1,372	0,177

Legend: * Fisher Test; SD, Standart Deviation.

Table 3- Frequency comparison of obsessive-compulsive symptoms sub-types according to YBOCS and DYBOCS.

	Refractory	Responders	Analysis	
	(N=23)	(N=26)	χ^2 Yates	p
YBOCS - Obsessions of: ^a				
Agressivity	20(95,2)	19(76,0)	*	0,11
Contamination	16(76,2)	17(68,0)	0,08	0,775
Sexual content	8(38,1)	9(36,0)	0,03	0,87
Hoarding	5(23,8)	9(36,0)	0,33	0,566
Religiosity	11(52,4)	15(60,0)	0,05	0,825
Symmetry	15(71,9)	14(56,0)	0,6	0,44
Somatic content	9(42,9)	11(44,0)	0,05	0,825
Other contents	21(100)	21(84,0)	*	0,11
YBOCS – Compulsions of: ^a				
Cleaning/washing	17(80,9)	17(68,0)	0,43	0,51
Checking	16(76,2)	23(92,0)	*	0,22
Repetition	18(85,7)	18(72,0)	*	0,31
Counting	9(42,9)	7(28,0)	0,55	0,457
Ordering/arrangement	9(42,9)	13(52,0)	0,10	0,747
Hoarding	5(23,8)	9(36,0)	0,33	0,566
Other contents	20(95,2)	21(84,0)	*	0,36
DYBOCS ^b				
Agressivity dimension	18(81,8)	15(57,7)	1,269	0,26
Sexual/religious dimension	16(72,7)	10(38,5)	4,112	0,043
Simetry/order dimension	18(81,8)	19(73,1)	0,000	1,00
Contamination/cleaning dimension	19(86,4)	16(61,5)	*	0,202
Hoarding dimension	5(22,7)	10(38,5)	0,341	0,559
Other contents dimension	20(90,9)	20(76,9)	*	0,472

Legend- * Fisher Test; a-Refractory=21 and Responder=25; b-Refractory=22 and responders=26; YBOCS, Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale; DYBOCS, Dimensional Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale.

Table 4- Results of comparison of clinical features, epigenetic variables and clinical scales between refractory and respondent groups

	Refractory	Responder	Analysis	
	(n=23)	(n=26)	χ^2 Yates	p
Chronic Course ^a	10(47,6)	1(4,2)	*	0,0027
Familial History of OCD ^b	9 (40,9)	10(38,5)	0,05	0,82
Familial History of Psychiatric Disorders ^b	17 (77,3)	22 (84,6)	*	0,58
Familial History of Tic Disorders ^b	6 (27,3)	6 (23,1)	0,01	0,93
Epigenetic factors ^b				
Pregnancy related events	8 (36,4)	6 (23,1)	0,22	0,64
Pregnancy smoking	1(4,5)	2 (7,7)	*	1,00
Pregnancy alcohol use	0 (0)	1 (3,8)	2,523	0,471
Pregnancy exaggerated coffee consumption	3 (13,6)	6 (23,08)	*	0,46
Pregnancy illicit drugs use	4 (18,18)	3 (11,54)	*	1,00
Childbirth site (hospital)	16 (72,7)	16 (61,54)	0,203	0,904
Childbirth type (eutocic)	17 (77,3)	21 (80,8)	*	0,403
Forceps use	2 (9,09)	0 (0)	2,321	0,509
Childbirth medical occurrence	8 (36,4)	6 (23,08)	0,20	0,659
Premature childbirth	2 (9,09)	1 (3,8)	*	0,607
Post-childbirth medical occurrence	4 (18,18)	2 (7,7)	*	0,39
Mother with emotional problems on pregnancy	8 (36,4)	8 (30,8)	0,04	0,85
	Mean (SD)	Mean (SD)	t	p
BABS ^d	7,45(4,44)	6,67 (5,24)	0,547	0,587
Family Accommodation Index ^b	20 (11,5;20;27)	6,5 (3;6,5;9,25)	**	<0,001
Obsessive-compulsive age at onset ^b	13,5 (6,46)	17,0 (8,82)	1,524	0,135
OCD duration ^b	22,27 (10,55)	25,46 (12,63)	0,924	0,361
Age of treatment onset ^b	23,95 (7,04)	32,17 (9,42)	3,324	0,002
Period of time to start treatment ^b	10,32 (7,88)	15,17 (10,45)	1,764	0,085

Legend- * Fisher's Exact Test; ** Mann-Whitney Test (U=64,5)-Median rate and quartiles are presented; a-Refractory=21 and Responder=24; b-Refractory=22 and responder=26; c-Refractory=23 and responder=25; d-Refractory=21 and responder=26; SD, Standard Deviation; OCD, Obsessive-compulsive Disorder; OCS, Obsessive-compulsive Symptoms; BABS, Brown Assessment of Beliefs Scale.

Table 5 – Logistic regression analysis results of variables associated to OCD refractoriness.

Variable	Coefficient	p	Odds Ratio	95% Confidence Interval
	(SE)			
OCD intrinsic Factors *				
Sexual/religious dimension	1,66 (0,824)	0,044	0,19	(0,038 – 0,954)
YBOCS scores of severity	0,198 (0,058)	0,001	1,22	(1,087 – 1,367)
OCD extrinsic factors**				
Socio-economic class	3,03(1,37)	0,027	20,72	(1,42 – 303,32)
Family Accommodation				
Index	0,423(0,162)	0,009	1,527	(1,111 – 2,097)

Legend: SE- Standard Error; OCD-Obsessive-compulsive disorder; YBOCS-Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale; *Variable entered in step 1: YBOCS scores of severity; variable entered in step 2: Sexual/religious dimension; ** Variable entered in step 1: Family Accommodation Index; variable entered in step 2: socio-economic class

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Shavitt RG. Fatores preditivos de resposta ao tratamento em pacientes com o transtorno obsessivo-compulsivo. São Paulo, 2002. 137p. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- ² Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL: Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:911–917
- ³ Berrios GE. Historia de los trastornos obsesivos. In: Ruiloba JV, Berrios GE editors. 2nd edition. *Estados Obsesivos*. Barcelona: Masson; 1995. p. 1-14.
- ⁴ American Psychaitry Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Psychiatry Disorders*, 4th edition. Washington: American Psychiatry Press; 1994.
- ⁵ Goodman WK, Price LH, Rasmussen S. et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1006-1011.
- ⁶ Goodman WK, Price LH, Rasmussen S. et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1012-1016.
- ⁷ Weissmann MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder: the cross national collaborative group. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(3):5-10.
- ⁸ Salgado P, Turón VJ, Olivares J. Epidemiologia e historia natural de los trastornos obsesivo-compulsivos. In: Ruiloba JV, Berrios GE editors. 2nd edition. *Estados Obsesivos*. Barcelona: Masson; 1995. p. 15-26.
- ⁹ Yaryura-Tobias JA. *Obsessive-Compulsive Disorder Spesctrum*. American Psychiatric Press; 1997. 320 pp.
- ¹⁰ Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes JF e cols. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Revista ABP-APAL* 1992; 14(3):93-104.
- ¹¹ Miguel EC, Rauch SL, Jenike MA. Obsessive-Compulsive Disorder. *Psych Clin North Am* 1997; 20(4):863-884.
- ¹² Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorders: a meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166, 424-43.
- ¹³ Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacoterapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 1995; 10:11-8.

-
- ¹⁴ Schindler KM, Pato MT. Clomipramine. In: Current Treatments of Obsessive-compulsive disorder. American Psychiatric Press; Washington DC, 2001. Ch.2, p.19-37.
- ¹⁵ March JS, Frances A, Carpenter D, Kanh DA, editors. The expert consensus guidelines series: treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4): 4-64.
- ¹⁶ Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:53–60.
- ¹⁷ Ackermann DL, Greenblat S. Multivariate Meta-Analysis of Controlled Drug Studies for Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:309–317.
- ¹⁸ Abramowitz J. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:44–52.
- ¹⁹ Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a metaanalysis. *Psychopharmacology* 1998;136:205–16.
- ²⁰ Bareggi SR, Bianchi L, Cavallaro R, Gervasoni M, Siliprandi F, Bellodi L. Citalopram concentrations and response in obsessive-compulsive disorder. Preliminary results. *CNS Drugs* 2004; 18(5):329-35.
- ²¹ DeVaugh-Geiss J, Katz R, Landau P, Goodman W, Rasmussen S. Clinical predictors of treatment response in obsessive compulsive disorder: exploratory analyses from multicenter trials of clomipramine. *Psychopharm bull* 1990; 26(1):54-9.
- ²² Moreno AC, Calo JJP, Pinero MV, zaragoza CL, Navarro VF Marsa MD. Evolución y respuesta terapéutica en el Transtorno Obsesivo-Compulsivo. *Actas Luso esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1995; 23(1):9-19.
- ²³ De Hann E, van Oppen P, van Balkom AJLM, Spinhoven P, Hoogduin KAL, Van Dyck R et al. Prediction of outcome and early vs. Late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:354-61.
- ²⁴ McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychiatr* 1991; 11(3):175-84.
- ²⁵ McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS et al. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatr* 1990; 147(5):652-4.

-
- ²⁶ Jenike MA. Pharmacologic treatment of Obsessive-Compulsive Disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15(4):895-919.
- ²⁷ Goodman WK, McDougle CJ, Price LH. Pharmacotherapy of Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1992;53(4)suppl:29-40.
- ²⁸ McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:302-8.
- ²⁹ McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson N, Wasylink S, Leckman JF, Price LH. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory Obsessive-Compulsive Disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(11):526-28.
- ³⁰ Saxena S, Wang D, Bystritsky, Baxter L. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(7):303-6.
- ³¹ Barr LC, Goodman WK, Anand A, McDougle CJ, Price L. Addition of desipramine to serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1293-5.
- ³² Rasmussen AS, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl13):9-13.
- ³³ Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S et al. Intravenous clomipramine for Obsessive-Compulsive Disorder refractory to oral clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:918-24.
- ³⁴ Pallantini S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999; 14:101-6.
- ³⁵ Turón VJ, Salgado P. Estrategias terapéuticas en el trastorno obsesivo-compulsivo refractario. In: Ruiloba JV, Berrios GE editors. 2nd edition. *Estados Obsesivos*. Barcelona: Masson; 1995. p. 397-416.
- ³⁶ Rauch SL, Jenike MA. Management of treatment resistant Obsessive-Compulsive Disorder: concepts and strategies. (Submitted).
- ³⁷ Goodman WK, McDougle CJ, Barr LC, Aronson SC, Price LH. Biological approaches to treatment-resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(6)suppl:16-26.
- ³⁸ Rauch S. Frontiers in the pharmacotherapy of Obsessive-Compulsive Disorder: when serotonergic reuptake inhibitors fail. (Submitted)

-
- ³⁹ Jenike MA, Baer L, Minichello W et al. Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder: a poor prognostic indicator. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:296-7.
- ⁴⁰ Minichello WE, Baer L, Jenike MA et al. Schizotypal personality disorder: a poor prognostic indicator for behavioral therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 1987; 1:273-6.
- ⁴¹ Jenike MA, Baer L, Ballantine T, Martuza RL, Tynes S, Giriunas I et al. Cingulotomy for refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:548-55.
- ⁴² Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res Ther* 1977; 15(5):389-95.
- ⁴³ Buchanan AW, Meng KS, Marks IM. What predicts improvement and compliance during the behavioral treatment of obsessive compulsive disorder? *Anxiety* 1996; 2(1):22-7.
- ⁴⁴ Alarcon RD, Libb JW, Spitler D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(3):210-3.
- ⁴⁵ Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(8):368-73.
- ⁴⁶ Lelliott PT, Noshirvani HF, Basoglu M, Marks IM, Monteiro WO. Obsessive-compulsive beliefs and treatment outcome. *Psychol Med* 1988; 18(3):697-702.
- ⁴⁷ Murray CL, Lopez AD. The global burrion of diseases: a comprehensive assesment of mortality and disability from diseases. Cambridge,Massk; Harvar University Press,1996
- ⁴⁸ Koran L. Quality of life in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psych Clin North America* 2000;509-517.
- ⁴⁹ Guedes ML. Transtorno Obsessivo-Compulsivo: um estudo do processo de acomodação familiar. São Paulo, 1997. 80p. Dissertação (Mestrado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- ⁵⁰ Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, Pallanti S, Marazziti D, Rasmussen AS, Ravizza L, Benkelfat C, Saxena S, Greenberg BD, Sasson Y, Zohar J. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 6:20-9.
- ⁵¹ Eichstedt JA, Arnold SL. Childhood-Onset Obsessive-Compulsive Disorder:A Tic-Related Subtype Of Ocd? *Clinical Psychology Review* 2001;21(1):137–158.

-
- ⁵² Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1999; 89(3):229-38.
- ⁵³ Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosário-Campos MC, do Valle R, Marques-Dias MJ, Kiss MH, Leckman JF, Miguel EC. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12):2036-8.
- ⁵⁴ Ronchetti R, Böhme ES, Ferrão YA. A hipótese imunológica no Transtorno Obsessivo-Compulsivo: revisão de um subtipo (PANDAS) com manifestação na infância. *R Psiquiatr RS* 2004; 26(1):62-69.
- ⁵⁵ Bergqvist PB, Bouchard C, Blier P. Effect of long-term administration of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45(2):164-74.
- ⁵⁶ Nestadt G, Addington A, Samuels J, Liang KY, Bienvenu OJ, Riddle M, Grados M, Hoehn-Saric R, Cullen B. The identification of OCD-related subgroups based on comorbidity. *Biol Psychiatry* 2003; 53(10):914-20.
- ⁵⁷ Miranda MA. Transtorno obsessivo-compulsivo e comorbidade – Um estudo caso-controlado. São Paulo, 1999. 181p. Tese (Doutorado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- ⁵⁸ Matsunaga H, Miyata A, Iwasaki Y, Matsui T, Fujimoto K, Kiririke N. A comparison of clinical features among Japanese eating-disordered women with obsessive-compulsive disorder. *Comp Psychiatry* 1999;40(5):337-42.
- ⁵⁹ Lee S. Anorexia Nervosa and OCD. *Br J Psychiatry* 1990;157:778-9.
- ⁶⁰ Thiel A, Zuger M, Jacoby GE, Schübler G. Thirty-month outcome in patients with Anorexia or Bulimia Nervosa and concomitant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):244-9.
- ⁶¹ Rothemberg A. Differential diagnosis of anorexia nervosa and depressive illness: a review of 11 studies. *Compr Psychiatry* 1988; 29(4):427-32.
- ⁶² Tavares H, Segal A, Cordás TA. Transtornos alimentares e Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: Eurípedes C. Miguel. *Transtornos do espectro Obsessivo-Compulsivo- Diagnóstico e tratamento*. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1996. p.124-37.
- ⁶³ Ferrão YA, Almeida VP, Aguiar PR, Bedin N, Rosa R, Busnello ED. Intersecção de sintomas e características clínicas entre os transtornos obsessivo-compulsivo e os transtornos alimentares. *R Psiquiatr RS* 2003; 25(1):166-173.

-
- ⁶⁴ Eisen JL, Rasmussen AS. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(10):373-9.
- ⁶⁵ Welner A, Reich T, Robins E et al. Obsessive-compulsive neurosis: record, family and follow-up studies. *Comp Psychiatry* 1976; 17:527-539.
- ⁶⁶ Miguel EC, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, Rauch SL, Jenike MA. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(6):246-55.
- ⁶⁷ Rasmussen S, Tsuang M. Clinical characteristics and family history in DSM III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:317-22.
- ⁶⁸ Foa EB. Failure in treating obsessive-compulsives. *Behav Res Ther* 1979; 17:169-76.
- ⁶⁹ Cassano G, Castrogiovanni P, Mauri M. A multicenter controlled trial in phobic-obsessi psychoneurosis. The effect of clomipramine and of its combinations with haloperidol and diazepam. *Prog Neuro-psychopharmacol* 1981; 5:129-38.
- ⁷⁰ Vallejo J. Relación de los transtornos obsesivos con otras patologías psíquicas. In: Vallejo J and Berrios GE, *Estados Obsesivos*, 2^a Ed. Masson, Madrid, 1995. p-71-90.
- ⁷¹ Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Lenzi P, Ravagli S, Cassano GB. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 1997; 46(1):15-23.
- ⁷² Hantouche EG, Angst J, Demonfaucon C, Perugi G, Lancrenon S, Akiskal HS. Cyclothymic OCD: a distinct form? *J Affect Disord* 2003; 75(1):1-10.
- ⁷³ Coffey BJ, Miguel EC, Biederman J, Baer L, Rauch SL, O'Sullivan RL, Savage CR, Phillips K, Borgman A, Green-Leibovitz MI, Moore E, Park KS, Jenike MA. Tourette's disorder with and without obsessive-compulsive disorder in adults: are they different? *Nerv Ment Dis* 1998; 186(4):201-6.
- ⁷⁴ Coffey BJ, Miguel EC, Savage CR, Rauch SL. Tourette's disorder and related problems: a review and update. *Harv Rev Psychiatry* 1994; 2(3):121-32.
- ⁷⁵ Neziroglu FA, Yaryura Tobías JÁ, Lemli JM, Yaryura RA. Estudio demográfico del trastorno obsesivo-compulsivo. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1994; 40(3):217-23.
- ⁷⁶ Peterson BS, Pine DS, Cohen P, Brook JS. Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(6):685-95.
- ⁷⁷ Gershuny BS, Baer L, Radomsky AS, Wilson KA, Jenike MA. Connections among symptoms of obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder: a case series. *Behav Res Ther* 2003; 41(9):1029-41.

-
- ⁷⁸ Dinn WM, Harris CL, Raynard RC. Posttraumatic obsessive-compulsive disorder: a three-factor model. *Psychiatry* 1999; 62(4):313-24.
- ⁷⁹ Lipinski JF, Pope HG. Do "flashbacks" represent obsessional imagery? *Compr Psychiatry* 1994; 35(4):245-7.
- ⁸⁰ McElroy SL, Phillips KA, Keck PE. Obsessive compulsive spectrum disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl:33-51; discussion 52-3.
- ⁸¹ Cavedini P, Riboldi G, Keller R, D'Annunzi A, Bellodi L. Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biol Psychiatry* 2002; 51(4):334-41.
- ⁸² Christenson GA, Pyle RL, Mitchell JE. Estimated lifetime prevalence of trichotillomania in college students. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(10):415-7.
- ⁸³ Swedo SE, Leonard HL. Trichotillomania. An obsessive compulsive spectrum disorder? *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15(4):777-90.
- ⁸⁴ O'Sullivan RL. Trichotillomania. *Am Psychiatr Assoc Annu Meet. Philadelphia.CME Syllabus Scientific Proceeding*, 1994. pp 299-300.
- ⁸⁵ Nestadt G, Samuels J, Riddle MA, Liang KY, Bienvenu OJ, Hoehn-Saric R, Grados M, Cullen B. The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD Family Study. *Psychol Med* 2001; 31(3):481-7.
- ⁸⁶ Ferrão YA. Estudo Comparativo de Sintomas Impulsivos e Compulsivos em Pacientes com Transtornos Obsessivo-Compulsivo e Transtornos de Controle de Impulsos não classificados em outros capítulos do DSM-IV. Porto Alegre, 2000. 94 p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- ⁸⁷ Keuthen NJ. Trichotillomania:current issues in conceptualization and treatment. *Psychoter Psychosom* 1998; 67:202-13.
- ⁸⁸ Iyo M, Sekine Y, Matsunaga T, Tsukamoto T, Takei N, Mori Net al. Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective risperidone treatment: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(5):337-8.
- ⁸⁹ Hantouche EG. Troubles obsessionnels compulsifs. In: *Encycl Med Chir (Paris-France), Psychiatrie*, 1995: 37-370-A-10, 14p.
- ⁹⁰ Torres AR. Relações entre o Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtornos de Personalidade. In: EC Miguel Ed. *Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo: diagnóstico e tratamento*. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1996. p.72-85.

-
- ⁹¹ Samuels J, Nestadt G, Bienvenu OJ, Costa PT, Riddle MA, Liang KY, Hoehn-Saric R, Grados MA, Cullen BA. Personality disorders and normal personality dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2000; 177:457-62.
- ⁹² Rosenthal MCP. Transtorno obsessivo - compulsivo e personalidadeL uma investigação como psicodiagnóstico de Rorschach através do sistema compreensivo. São Paulo, 2000. 120 p. Dissertação (Mestrado). PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SÃO PAULO.
- ⁹³ Bogetto F, Venturello S, Albert U, Maina G, Ravizza L. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999; 14(8):434-41.
- ⁹⁴ Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(March suppl):18-23
- ⁹⁵ Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, 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* 1999;156:1409-1416.
- ⁹⁶ George MS, Trimble MR, Ring HA, Sallee FR, Robertson MM. Obsessions in obsessive-compulsive disorder with and without Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993; 150(1):93-7.
- ⁹⁷ Pauls DL, Alsobrook JP II, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF: A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:76-84
- ⁹⁸ Solvason HB, Ernst H, Roth W. Predictors of response in anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26(2):411-33.
- ⁹⁹ Saxena S, Maidment KM, Vapnik T, Golden G, Rishwain T, Rosen RM, Tarlow G, Bystritsky A. Obsessive-compulsive hoarding: symptom severity and response to multimodal treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63:21-27.
- ¹⁰⁰ Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Hamburger SD, Bartko JJ, Rapoport JL. A 2- to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(6):429-39.
- ¹⁰¹ Rosario-Campos M, Leckman J, Mercadante M, Shavitt RG, Miguel EC et al. Adults With Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1899-1903.
- ¹⁰² Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: na exploratory clinical and therapeutic study. *J Psychiatric Research* 2003; 37:127-133.

-
- ¹⁰³ Ravizza L, Maina G, Bogetta F. Episodic and chronic Obsessive-compulsive Disorder. *Depression and anxiety* 1997;6:154-8.
- ¹⁰⁴ Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, Rasmussen AS. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(5):346-51.
- ¹⁰⁵ Karno M, Golding JM. Obsessive-Compulsive Disorder. In: Robins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric Disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York: The Free Press, 1991:204-219.
- ¹⁰⁶ Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(2):121-7.
- ¹⁰⁷ Thomsen PH. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: predictors in childhood for long-term phenomenological course. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92(4):255-9.
- ¹⁰⁸ Neziroglu, FA, Stevens, KP, Yaryura-Tobias, JA. Overvalued ideas and their impact on treatment outcome. *Rev Bras Psiquiatr* 1999;21(4):209-216.
- ¹⁰⁹ Neziroglu FA, Pinto A, Yaryura-Tobias JA, McKay D. Overvalued ideation as a predictor of fluvoxamine response in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 2004; 125:53-60.
- ¹¹⁰ Eisen JL, Rasmussen SA, Phillips KA, Price LH, Davidson J, Lydiard RB, Ninan P, Piggott T. Insight and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2001; 42(6):494-7.
- ¹¹¹ Pardes H, Kaufmann CA, Pincus HA, West A. Genetics and psychiatry: past discoveries, current dilemmas, and future directions. *Am J Psychiatry* 1989; 146(4):435-43.
- ¹¹² Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48(1):154-63.
- ¹¹³ Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29(3):407-12.
- ¹¹⁴ Insel TR, Hoover C, Murphy DL. Parents of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 1983; 13(4):807-11.
- ¹¹⁵ McKeon P, Murray R. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1987; 151:528-34.

-
- ¹¹⁶ Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29(5):766-72.
- ¹¹⁷ Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 42(2):111-20.
- ¹¹⁸ Black DW, Noyes R, Goldstein RB, Blum N. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(5):362-8.
- ¹¹⁹ Nicolini H, Weissbecker K, Mejía JM, Sánchez de Carmona M. Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res* 1993; 24(2):193-8.
- ¹²⁰ Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF: A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:76-84.
- ¹²¹ Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(4):358-63.
- ¹²² Bienvenu OJ, Samuels JF, Riddle MA, Hoehn-Saric R, Liang KY, Cullen BA, Grados MA, Nestadt G. The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biol Psychiatry* 2000; 48(4):287-93.
- ¹²³ Gonzáles C. Estudo de famílias no Transtorno Obsessivo Compulsivo. São Paulo, 2003. Tese (Doutorado). Universidade Federal de São Paulo.
- ¹²⁴ Miguel EC, do Rosário-Campos MC, Prado HS, do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, O'Sullivan RL, Jenike MA, Leckman JF. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(2):150-6.
- ¹²⁵ Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, Pauls DL, Cohen DJ. "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1994; 151(5):675-80.
- ¹²⁶ Alexander GE, Crutcher MD. Substrates of parallel processing. *TINS* 1990; 13(7):266-71.
- ¹²⁷ Miguel EC, Rauch SL, Jenike MA. Obsessive-Compulsive Disorder. *Psych Clin North Am* 1997; 20(4):863-83.

-
- ¹²⁸ Donahue DH, Meador M, Fortune T, Llorena R. Tourette's syndrome and treatment with clomipramine hydrochloride. *W V Med J* 1991;87 (10): 468-70.
- ¹²⁹ Iancu I, Kotler M, Bleich A, Lepkifker E. Clomipramine efficacy for Tourette Syndrome and Major Depression: A case study. *Biol Psychiatry* 1995; 38:407-9.
- ¹³⁰ Lochner C, Mogotsi M, du Toit PL, Kaminer D, Niehaus DJ, Stein DJ. Quality of life in anxiety disorders: a comparison of obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, and panic disorder. *Psychopathology* 2003; 36(5):255-62.
- ¹³¹ Masellis M, Rector NA, Richter MA. Quality of life in OCD: differential impact of obsessions, compulsions, and depression comorbidity. *Can J Psychiatry* 2003; 48(2):72-7.
- ¹³² Calvocoressi L, Lewis B, Harris M, Trufan S, Goodman W, Mcdougale C, Price L. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 441-3.
- ¹³³ Steketee G, Van Noppen B. Family approaches to treatment for obsessive compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2003; 25(1):43-50.
- ¹³⁴ Tek C, Ulug B. Religiosity and religious obsessions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001; 104:99-108.
- ¹³⁵ Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom* 2002; 71(5):255-62.
- ¹³⁶ Alonso P, Menchon JM, 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* 2001; 62(7):535-40.