

THIAGO PACHECO DE ALMEIDA SAMPAIO

**Relação entre a concentração de serotonina no plasma rico
em plaquetas e a resposta à terapia comportamental baseada
em exposição com prevenção de resposta no transtorno
obsessivo-compulsivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em ciências

Área de concentração: Psiquiatria

**São Paulo
2007**

THIAGO PACHECO DE ALMEIDA SAMPAIO

**Relação entre a concentração de serotonina no plasma rico
em plaquetas e a resposta à terapia comportamental baseada
em exposição com prevenção de resposta no transtorno
obsessivo-compulsivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em ciências

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof.Dr. Márcio Antonini Bernik

**São Paulo
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Sampaio, Thiago Pacheco de Almeida

Relação entre a concentração de serotonina no plasma rico em plaquetas e a resposta à terapia comportamental baseada em exposição com prevenção de resposta no transtorno obsessivo-compulsivo / Thiago Pacheco de Almeida Sampaio. -- São Paulo, 2007.

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

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Márcio Antonini Bernik.

Descritores: 1.Transtorno obsessivo-compulsivo 2.Terapia comportamental
3.Serotonina 4.Neurobiologia 5.Plasma rico em plaquetas 6.Plaquetas

USP/FM/SBD-430/07

Ao meu irmão Rodrigo,
e aos meus pais Olavo e Yara.

Agradecimentos

Agradeço a Cristiane Pinheiro Lima, por emprestar seu conhecimento e sua enorme capacidade de realização a todas as etapas desta pesquisa.

A Leda Talib e toda a equipe do LIM 23, coordenada pelo Professor Wagner Farid Gattaz, pelo apoio técnico laboratorial e pela realização das dosagens de serotonina.

À psicóloga Maria Cláudia Bravo, pela colaboração na elaboração do manual do terapeuta, e às psicólogas Jane Silva e Daniele Tartuce, pelo auxílio nos atendimentos clínicos.

Ao Dr. Fábio Corregiari, pelas preciosas contribuições ao trabalho.

A Celia Vaisbich Ignácio, Dra. Mariângela Savóia, Luciana Santos e a toda equipe do Ambulatório de Ansiedade do IPq-HC-FMUSP, pelo apoio.

Ao meu orientador, Dr. Márcio Antonini Bernik, pela oportunidade de realizar este trabalho que me trouxe um grande amadurecimento profissional e acadêmico.

Normalização adotada

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

Referências: adotado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)* Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelize Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva S. Aragão, Suely C. Cardoso e Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo. Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.
Abreviatura de títulos e periódicos de acordo com *Index of journals indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo	1
1.2 Preditores de resposta à EPR no TOC	2
1.3 Efeitos neurobiológicos da EPR	3
1.4 Serotonina e resposta clínica no TOC	4
1.5 Plasma Rico em Plaquetas	5
1.6 Serotonina e respostas de defesa no TOC	7
1.7 Objetivos	12
1.8 Hipóteses	12
2 MÉTODO	13
2.1 Casuística	13
2.1.1 Pacientes	13
2.1.2 Critérios de inclusão	14
2.1.3 Critérios de exclusão	14
2.2 Procedimentos	15
2.2.1 Inclusão e EPR	15
2.2.2 Análise laboratorial	17
2.2.2.1 Amostra (PRP)	17
2.2.2.2 metodologia	17
2.2.3 Instrumentos	19
2.2.4 Análise dos dados	20
3 RESULTADOS	22
3.1 Amostra	22
3.2 Dados sociodemográficos e clínicos	23
3.3 Concentrações de 5-HT da amostra	24
3.4 Eficácia	25
3.5 Comparações entre os grupos	25
3.5.1 Variáveis sociodemográficas	25
3.5.2 Sintomas secundários	25
3.5.3 Concentração basal e resposta clínica	27
3.5.4 Variação da concentração e resposta clínica	27
3.5.5 Serotonina e sintomas secundários	28
3.6 Grupos definidos pela CGI	28
4 DISCUSSÃO	30
4.1 Dados sociodemográficos e clínicos	30
4.2 Serotonina e resposta clínica	32
5 CONCLUSÕES	36
6 ANEXOS	37
Anexo A – Tabelas	37
Anexo B – Gráficos	43
7 REFERÊNCIAS	49
APÊNDICE	55

Listas de abreviaturas

ep	Erro padrão da média
dp	Desvio Padrão da Média
5-HT	5-Hidroxitriptamina (serotonina)
HAM-D	Escala de Hamilton para depressão
IRS	Inibidores de recaptura de serotonina
ISRS	Inibidores seletivos da recaptura de serotonina
NDR	Núcleos dorsais da rafe
NMR	Núcleos medianos da rafe
GR	Grupo de pacientes respondedores ao tratamento
GN	Grupo de pacientes não respondedores ao tratamento
PRAS	Escala de ansiedade de Sheehan
SCP	Substância cinzenta periaquedutal
SCPD	Substância cinzenta periaquedutal dorsal
SIC	Sistema de inibição comportamental
TOC	Transtorno obsessivo compulsivo

RESUMO

Sampaio TPA. Relação entre a concentração de serotonina no plasma rico em plaquetas e a resposta à terapia comportamental baseada em exposição com prevenção de resposta no transtorno obsessivo compulsivo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

INTRODUÇÃO: Entre os tratamentos existentes para o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) os mais eficazes são o farmacológico, com inibidores de recaptura de serotonina (IRS; inibidores seletivos de recaptura de serotonina [ISRS] e clomipramina), e o comportamental, baseado na técnica de exposição com prevenção de resposta (EPR). Ambas apresentam eficácia semelhante para os sintomas obsessivo-compulsivos e estudos demonstram que a EPR produz modificações neurobiológicas semelhantes às provocadas pelo tratamento com ISRS. Essas evidências sugerem que a resposta clínica à EPR está diretamente relacionada a um aumento da biodisponibilidade de 5HT no cérebro. A concentração de 5HT no sangue periférico é uma medida representativa do sistema serotoninérgico central, e é utilizada como um marcador biológico indireto. O objetivo deste estudo foi comparar a concentração serotoninérgica (basal e variação em 8 semanas) e a resposta à terapia comportamental baseada em EPR. **MÉTODOS:** Foram incluídos nesse estudo 30 pacientes com diagnóstico operacional de TOC. Destes, 29 iniciaram o tratamento, 27 chegaram até a quarta semana e 24 completaram o protocolo padronizado com 16 sessões (8 semanas) de terapia. As dosagens de 5-HT foram feitas nas semanas 0 e 8 e as avaliações clínicas pelas escalas Y-BOCS e CGI, bem como medidas de sintomas secundários (depressão, ansiedade e incapacidade) nas semanas 0, 4 e 8. **RESULTADOS:** Encontrou-se correlação positiva entre a concentração basal de 5HT e a resposta clínica em quatro semanas de EPR ($p < 0,05$). Observou-se maior concentração basal e maior redução em 8 semanas nos níveis de 5HT em pacientes respondedores comparados aos não respondedores. Entretanto não houve significância estatística. **CONCLUSÃO:** Na amostra estudada os dados sugerem que a alta concentração basal de 5-HT é um marcador biológico preditor de boa resposta clínica a quatro semanas de EPR. Amostras maiores talvez mostrassem a concentração de 5-HT no plasma rico em plaquetas como um preditor de resposta a 8 semanas de EPR. Protocolos com amostras maiores e com grupos controle são necessários para confirmar esses achados.

Descritores: 1. Transtorno obsessivo-compulsivo. 2. Terapia comportamental. 3. Serotonina. 4. Neurobiologia. 5. Plasma rico em plaquetas. 6. Plaquetas.

SUMMARY

Sampaio TPA. Relationship between platelet serotonin concentration and exposure with response prevention-based therapy response in obsessive-compulsive outpatients.[dissertation]. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo (Brazil); 2007.

INTRODUCTION: Both gold standard treatments for obsessive-compulsive disorder (pharmacotherapy with serotonin reuptake inhibitors, and behavioral with exposure and response prevention [ERP]) are equally effective. Studies have demonstrated similar neurobiological changes elicited by these different treatments in OCD patients. These findings are suggestive that the clinical response to ERP is directly related to an increase of the 5-HT concentration in the brain. The platelet 5-HT concentration have been shown as a representative measure of central serotonergic system and used as a biological marker of the synaptic transmission. **OBJECTIVE:** To compare the platelet 5-HT concentration (basal and variation in 8 weeks) and the clinical response to ERP treatment. **METHODS:** 30 OCD patients were included and 29 started the treatment. 27 patients completed at list 4 weeks and 24 completed all 8 weeks (16 sessions) ERP protocol. Patients had the basal and final (after 8 weeks) platelet 5-HT concentrations dosed and the clinical response measured by Y-BOCS, CGI and measures of secondary symptoms as well (depression, anxiety and disability). **RESULTS:** Data shows a positive correlation between the basal concentration of 5-HT and the 4 week ERP response ($p < 0,05$). There were higher basal concentration and reduction in 8 weeks of platelet 5-HT concentration in the responders group compared with non-responders. Nevertheless, this differences was not significant ($p > 0,05$). **CONCLUSION:** In the studied sample data suggest that high basal 5-HT platelet concentration is a biologic predictor of fast onset (4 weeks) of clinical response to ERP. Probably larger samples would show the basal 5-HT platelet concentration as a predictor of 8 weeks ERP outcome. Controlled trials are needed to confirm these findings.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

Entre os tratamentos existentes para o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) os mais eficazes são: o farmacológico, com inibidores de recaptura de serotonina (IRS) e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), e o comportamental, baseado na técnica de exposição com prevenção de resposta (EPR) (Foster, Eisler, 2001). Ambos são considerados tratamento de primeira escolha e 60 a 80% dos pacientes apresentam melhora clínica significativa (Gava, 2007).

A técnica de exposição com prevenção de resposta consiste no contato direto (ou na imaginação) com o estímulo eliciador de desconforto emocional (relacionado à ansiedade), enquanto o paciente é impedido de realizar os rituais compulsivos que aliviam a ansiedade/desconforto (Foa et al, 1982).

O objetivo das sessões de EPR é a redução do desconforto que acompanham as obsessões ou situações aversivas sem a realização de comportamentos compulsivos, neutralizações ou esquivas. Esse processo é chamado de habituação ou extinção. A habituação/extinção ocorre quando o indivíduo se mantém exposto ao estímulo sem realizar nenhum comportamento (ou pensamento) que gere alívio do desconforto, sendo o tempo de exposição o único fator na atenuação da resposta emocional. Exercícios de EPR feitos sistematicamente levam a uma redução do desconforto frente a novas apresentações desses estímulos, e é geralmente

acompanhada de uma diminuição da frequência de comportamentos compulsivos e pensamentos obsessivos (Marks, 1978).

Entretanto, nem todos os pacientes respondem bem a EPR (revisão em Ferrão et al, 2006). Apesar de resultados de diferentes estudos usando EPR demonstrarem que aproximadamente 60 a 80% dos pacientes melhoram marcadamente com a terapia (revisão em Marks, 1997 e Abramowitz, 2006), a dificuldade em tolerar o desconforto gerado pela técnica parece levar 22 a 33% dos pacientes a não aceitarem ou desistirem do tratamento (Foster, Eisler, 2001).

1.2 Preditores de resposta à EPR no TOC

Fatores ambientais, sintomatológicos e biológicos foram observados como preditores de resposta à terapia comportamental no TOC.

Em revisão, Ferrão et al (2007) apresentam os principais fatores intrínsecos e extrínsecos preditores de resposta aos tratamentos convencionais (ISR, IRS e EPR) no TOC. Entre os principais fatores associados à não aderência e não resposta à EPR estão: início precoce dos sintomas (Rosário-Campos, 2001) depressão comórbida (Foa et. al, 1982; Foa et al, 1983; Buchanan et al, 1996); problemas de personalidade e uso concomitante de ansiolíticos (Vaughan, Beech, 1985); ansiedade e disfunção familiar pós-tratamento (Steketee, 1988); gênero masculino, severidade dos rituais, obsessões bizarras, e déficit em habilidades sociais (Basoglu et al, 1987); escolaridade, homens que moram sozinho, maior prejuízo funcional

no trabalho e em casa antes do tratamento (Castle et al, 1994); características clínicas como tipos específicos de sintomas obsessivo-compulsivos, sendo o colecionismo (Mataix et al, 2002; Rufer et al, 2006) e obsessões sexuais e religiosas (Alonso et al, 2001) os preditores de pior resposta, principalmente pela elevada taxa de abandono. Outros fatores são preditores de boa resposta: aliança terapêutica positiva (Vogel et al, 2006); menos sintoma fóbicos, maior número de horas de exposição assistida pelo terapeuta e participação de um co-terapeuta (familiar, acompanhante terapêutico, etc) no tratamento (Castle et al, 1994).

Entre os parâmetros biológicos preditores de melhor resposta clínica à EPR está o nível de atividade cerebral de áreas específicas antes e depois do tratamento. Em estudo com 18 pacientes tratados com EPR, Brody et al (1998) encontraram como preditor de melhor resposta um maior metabolismo de glicose no córtex orbitofrontal esquerdo, antes do tratamento.

1.3 Efeitos neurobiológicos da EPR

Além das taxas de resposta, a EPR e os ISRS também parecem compartilhar efeitos fisiológicos. Estudos demonstram que a EPR produz modificações neurobiológicas semelhantes às provocadas pelo tratamento com ISRS em pacientes com TOC. Tanto em pacientes tratados com ISRS como com EPR verifica-se uma redução do consumo de glicose nos núcleos da base em relação ao consumo observado anteriormente ao tratamento (Baxter et al, 1992; Baxter, 1995). Além disso, em estudo com nove

pacientes, Schwartz et al (1997) encontraram maior diminuição bilateral do metabolismo de glicose no núcleo caudado naqueles que responderam à EPR do que nos que não responderam.

Estas observações preliminares, apesar do relativamente baixo número de sujeitos, levaram à hipótese de que os efeitos terapêuticos da EPR se devam em grande parte a mecanismos semelhantes aos atribuídos ao tratamento com ISRS. Baer (1996) defende que essas semelhanças nos efeitos neurobiológicos e clínicos entre os tratamentos farmacológicos serotoninérgicos e a EPR indicam que a resposta clínica à EPR possa estar diretamente relacionada a um aumento da biodisponibilidade de 5HT no cérebro. Entretanto, talvez pela dificuldade em utilizar métodos que investiguem diretamente a biodisponibilidade de 5HT na fenda sináptica, a hipótese de um mecanismo serotoninérgico mediador da resposta clínica à EPR no TOC nunca foi adequadamente testada.

1.4 Serotonina e resposta clínica no TOC

Em estudo com 19 pacientes tratados por 8 semanas com IRS, Delorme et al (2004) relatam redução da concentração de 5-HT no sangue total dos pacientes, e melhora clínica significativamente maior nos pacientes que tinham maior concentração de 5HT antes do tratamento. Concluindo que a concentração basal de 5-HT no sangue total é preditor de resposta a IRS e indica que um mecanismo intracelular anormal pode estar presente em pacientes com TOC.

Em 36 pacientes tratados com IRS (clomipramina), ISRS (paroxetina) ou placebo, Humble et al (2001) encontraram queda pronunciada na concentração de 5HT no sangue periférico dos pacientes tratados com antidepressivos, mas não no grupo placebo. A queda foi variável em uma semana, apresentando correlação negativa com a melhora clínica após 12 semanas ($r = -.61$, $p = 0,0006$), e uniformemente máxima em todos os pacientes, respondedores ou não, depois de quatro semanas de tratamento. Os autores concluíram que a diminuição rápida na concentração de 5HT no sangue total está associada com baixa resposta ao tratamento com IRS, e que isso poderia ocorrer devido a uma liberação mais rápida de 5-HT da plaqueta.

Deste modo, uma maior concentração de 5HT no sangue total antes e uma queda mais lenta durante o tratamento foram fatores preditivos de melhor resposta clínica ao tratamento farmacológico do TOC.

1.5 Plasma Rico em Plaquetas (PRP).

Existem muitas similaridades farmacológicas e bioquímicas entre as plaquetas presentes no sangue periférico e neurônios serotoninérgicos do SNC, tanto em nível estrutural como funcional. Estas similaridades permitem que a dosagem da 5-HT no sangue periférico seja utilizada como uma medida indireta da 5-HT no SNC (Da Prada et. al, 1988).

As plaquetas são estruturas repletas de 5-HT. Mais de 99% da serotonina periférica está contida nas plaquetas (Celada, 1994). Considerando o mecanismo de captação, as plaquetas acumulam 5-HT

através da atividade dos transportadores presentes na membrana que retiram a 5-HT livre no plasma carregando-a para dentro da plaqueta. Esse processo ocorre durante todo o ciclo vital da plaqueta (de 8 a 10 dias). Quando a 5-HT é retirada pelo transportador da membrana é liberada somente com a degradação da plaqueta (Aranda et al., 1994).

A caracterização bioquímica da liberação de 5-HT e a ação de inibidores da recaptção de 5-HT na plaqueta e nos neurônios serotoninérgicos sugerem que o armazenamento e o mecanismo de transporte de 5-HT nestas células esteja altamente correlacionados (Pletscher, A, 1979; Pletscher e Laubscher, 1980). Essas similaridades são fortes o suficiente para legitimar a utilização das plaquetas como um modelo confiável do sistema serotoninérgico cerebral (Da Prada et al. 1988).

Bianchi et al (2002) analisaram a influência da administração do ISRS fluoxetina nos níveis de 5-HT em regiões cerebrais e no sangue periférico (Plasma rico em plaquetas; PRP) em ratos. A administração de fluoxetina foi feita durante e após o teste do nado forçado (FST), utilizado como modelo de depressão. Observou-se uma correlação na redução dos níveis de 5-HT cerebral (homogenato de cérebro/ cérebro total) e plaquetário (níveis voltamétricos de 5-HT no PRP) após o FST. Além disso, esse mesmo estudo, replicando Ortiz e Artigas (1992) demonstrou aumento da concentração de 5-HT no PRP após tratamento agudo com fluoxetina. Os autores consideram que, a bem estabelecida ação neurofisiológica da fluoxetina no CNS (bloqueio de transportadores 5-HT aumentando os níveis extra-celulares de 5-HT) permite que se utilize a dosagem de 5-HT no PRP

como um marcador biológico indireto da biodisponibilidade desse neurotransmissor nos sistemas serotoninérgicos centrais (Bianchi, 2002).

Em concordância com esses achados, dados de Da Prada et al. (1988) mostram que muitos bloqueadores de 5-HT típicos e atípicos (i.e. paroxetina, citalopram, cianopramina, fluoxetina, indalpina, clomipramina, quipazina, amitryptilina, imipramina, desipramina e maprotilina) agem, na mesma proporção de potência (do menos potente, paroxetina, ao mais potente, maprotilina), sobre a captação de 5-HT nas plaquetas e nos sinaptossomos. Os autores concluem que a ação dos ISRS nas plaquetas parecem ser preditivas da ação desses antidepressivos serotoninérgicos na membrana plasmática do sinaptossomo.

Estes dados nos permitem considerar a concentração de 5HT no PRP uma medida relativamente generalizável da concentração de 5HT nos sistemas serotoninérgicos centrais.

1.6 Serotonina e respostas de defesa no TOC

A 5-HT parece estar envolvida na mediação de estados emocionais aversivos. Dados etoexperimentais e psicofarmacológicos mostram que estados emocionais com função de defesa com medo, ansiedade e pânico parecem ser respostas emocionais distintas. Estas reações estão relacionadas a sistemas e estruturas cerebrais diferentes, cuja atividade é iniciada em contextos ambientais diferentes e são afetadas diferentemente pelo uso de psicofármacos (Graeff, 1994).

A partir da análise de evidências experimentais encontradas na literatura Gray e McNaughton (2000) propuseram uma teoria integradora desses comportamentos de defesa. De acordo com essa teoria a ansiedade seria o resultado da ativação de sistemas cerebrais que controlam tendências comportamentais opostas: 1) O Sistema de Aproximação Comportamental, motivando a aproximação a estímulos apetitivos; 2) O sistema de fuga/luta que motiva a fuga ou luta defensiva frente a um estímulo aversivo. A ativação concomitante desses dois sistemas opostos produziria conflito, e acionaria outro sistema, responsável pela detecção e resolução do conflito, o Sistema de Inibição Comportamental (SIC). Esse sistema corresponde à ação da região septo-hipocampal e outras proximamente relacionadas (Gray e McNaughton, 2000).

Ao contrário, o pânico e o medo ocorreriam em situações de perigo que não envolvessem conflito, correspondendo à ação dos sistema de fuga/luta ou sistema cerebral aversivo (Graeff,1994), representado pelo hipotálamo medial, a SCP e a amígdala (Brandão et. al, 2003).

Outros fatores que podem determinar a ocorrência de uma reação de inibição comportamental ou pânico são a distância percebida da ameaça e a direção defensiva (a presença ou não de uma necessidade/tendência de aproximação da situação de ameaça). De acordo com Blanchard, Banchard (1990) a ansiedade é o estado emocional experimentado frente a um objeto a ser abordado ou ambiente a ser explorado (direção) em situações de ameaça potencial (distância), como o odor do predador ou estímulos

aversivos condicionados (ex. um ambiente no qual o animal já havia se deparado com um predador em outro momento).

Em contrapartida o medo ocorreria em situações de perigo distal, quando a fonte de perigo está presente, porém distante, e não há necessidade / tendência de aproximação da fonte de perigo. Seria mediado principalmente pela via serotoninérgica prosencefálica com projeções oriundas dos núcleos dorsais da rafe (NDR) chegando ao hipotálamo medial (HM) e à amígdala.

O Pânico, por outro lado, seria caracterizado por uma resposta eliciada por estímulos incondicionados que representam ameaças proximais e inescapáveis. Essa estimulação resulta em fuga rápida e desorientada, deflagrada pela substância cinzenta periaqueductal (SCP), que é compreendida como a estrutura mais primitiva desse sistema hierárquico de defesa (Graeff, 2002).

Recentemente esses modelos puderam ser testados em experimento com humanos. Utilizando um labirinto virtual computadorizado e imagens de ressonância magnética funcional de alta resolução (fMRI), Mobbs et. al (2007) mostraram que a aproximação de um “predador virtual” (objeto que perseguia o participante no labirinto virtual e que liberava choques reais em sua mão caso se aproximasse) altera o aumento de fluxo sanguíneo de áreas corticais pré-frontais (ativadas quando a ameaça ainda era potencial ou distal) para a amígdala central e principalmente a SCP.

Considerando o papel da serotonina nesses estados emocionais de defesa, resultados de estudos farmacológicos utilizando modelos animais de

conflito aproximação/esquiva sugerem que a 5-HT exerce papéis opostos na resposta comportamental de defesa a estímulos condicionados e incondicionados em vias serotoninérgicas distintas (Deaking, Graeff, 1991; Graeff et al., 1997). De acordo com esses estudos, a 5-HT agiria potencializando a resposta de defesa a estímulos condicionados na via serotoninérgica prosencefálica (via originária do NDR inervando a amígdala), enquanto eferências provenientes do NDR projetando-se à SCP (via periventricular), também acionadas em situações de perigo, inibiriam reações de defesa frente a estímulos incondicionados.

Em resumo, integrando as evidências obtidas nesses diferentes estudos, é provável que a serotonina potencialize respostas condicionadas frente a situações de perigo distal ou potencial agindo em estruturas prosencefálicas (amígdala e sistema septo-hipocampal) enquanto tenha um papel inibidor de respostas incondicionadas a ameaças proximais agindo em receptores 5-HT_{1a} e 5-HT_{2a} na SCP (Graeff, 1994; Graeff, 2002).

De acordo com a teoria etológica mais sobre a patogenia do TOC de Judith Rapoport (1991), os sintomas obsessivo-compulsivos estariam relacionados a exacerbações de comportamentos específicos-da-espécie como a auto-limpeza, a checagem de território e o acúmulo de objetos. Em nível neural, o córtex órbito-frontal e os gânglios da base estariam relacionados às obsessões, enquanto o estriado seria a estrutura crítica para a organização desses comportamentos inatos, não descartando a importância de outras estruturas na fisiopatologia do TOC.

A melhora sintomática produzida pela EPR não se limita à experiência subjetiva de desconforto, mas se generaliza para a redução da frequência de compulsões e obsessões. Estes efeitos terapêuticos da EPR são geralmente atribuídos à redução da resposta de ansiedade/desconforto através do processo de habituação/extinção decorrente da exposição prolongada e sistemática (Marks, 1978). É possível considerar a hipótese do envolvimento de estruturas do sistema cerebral aversivo (ver Graeff, 1994) na resposta terapêutica à EPR no TOC. O sistema cerebral aversivo está associado a respostas incondicionadas de defesa (sistema de fuga/luta; ameaças proximais). Segundo Graeff 2003, a potencialização dos sistemas serotoninérgicos cerebrais podem produzir uma dissociação entre estímulos aversivos e suas conseqüências emocionais, e a supressão do comportamento de fuga/esquiva em situações de perigo proximal. Uma atividade serotoninérgica reduzida poderia diminuir a tolerância de alguns indivíduos a estados aversivos, inibindo comportamentos aprendidos e desencadeando respostas de defesa específicas-da-espécie como alguns rituais do TOC (Rapoport, 1991).

Assim, as evidências da ação inibitória da 5-HT na SCP são sugestivas de um papel importante dessa estrutura na mediação da melhora sintomática obtida através da EPR no TOC. Em outras palavras, durante as sessões de EPR, as reações emocionais de defesa incondicionadas seriam inibidas pela ação da 5-HT na SCP, possibilitando que outros comportamentos aprendidos e mais elaborados substituíssem as compulsões.

1.7 Objetivos

O objetivo primário deste estudo foi avaliar se a concentração de 5-HT no plasma rico em plaquetas prediz a resposta clínica, melhor ou mais rápida, à terapia baseada em EPR.

Adicionalmente procurou-se verificar se variações da concentração de 5-HT no plasma rico em plaquetas durante a terapia se correlacionam à resposta clínica.

1.8 Hipóteses

Dos dados da literatura pode-se extrair as seguintes hipóteses nulas, que esperamos descartar:

I – A concentração inicial de 5HT no plasma rico em plaquetas não prediz melhor resposta à terapia baseada em EPR

II - A concentração inicial de 5HT no plasma rico em plaquetas não prediz resposta mais rápida à terapia baseada em EPR

III – Não existe correlação entre as variações de concentração de 5HT no plasma rico em plaquetas durante o tratamento e a resposta clínica.

2 MÉTODOS

2.1 Casuística

2.1.1 Pacientes

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de TOC entre 18 a 65 anos de idade.

O recrutamento de pacientes ocorreu das seguintes formas: (1) pacientes da lista de espera do Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (AMBAN-IPq-HC-FMUSP); (2) pacientes encaminhados após triagem para outra pesquisa em andamento no mesmo Instituto; (3) divulgação em associação de amigos familiares e portadores de TOC; (4) divulgação em emissoras de rádio e TV; (5) demanda espontânea.

2.1.2 - Critérios de inclusão

- Indivíduos masculinos e femininos entre 18 e 65 anos.
- Pacientes ambulatoriais que no episódio atual preencham critérios para TOC segundo a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, transtornos do eixo I, edição para pacientes, SCID-1/P (versão 2.0 - First et al).

2.1.3 Critérios de exclusão

- Pacientes em uso de antidepressivos ou que os tivessem usado nos três últimos meses que antecediam a coleta.
- Pacientes que, devido à gravidade da sintomatologia ou por qualquer outra razão particular, devessem usar drogas psicotrópicas ou eletroconvulsoterapia.
- Pacientes em terapia comportamental ou qualquer outro tipo de psicoterapia durante o período do estudo.
- Pacientes com outras patologias, psiquiátricas ou não, que na opinião dos pesquisadores contra-indicassem o tratamento isolado com EPR.
- Pacientes que fizessem uso de drogas que pudessem interagir especificamente com o sistema serotoninérgico.
- Pacientes que, devido a distúrbios emocionais, cognitivos ou psiquiátricos, estiverem incapacitados de assinar o termo de consentimento, ou satisfazer as necessidades do protocolo de pesquisa.
- Pacientes com sintomatologia depressiva moderada a grave (score na escala Hamilton para depressão de 17 itens >17 - HAM-D; Hamilton, 1960).

2.2 Procedimentos

2.2.1 Inclusão e EPR

Os pacientes foram triados e passaram por uma avaliação diagnóstica com psiquiatra experiente pelo SCID - 1/P (versão 2.0 - First et al).

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram informados sobre o desenho do estudo, os procedimentos e regras da EPR, e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Todas as medidas clínicas de todos os pacientes foram obtidas por um único avaliador. As escalas psicométricas foram aplicadas antes do tratamento (linha de base), após quatro semanas de EPR e após o término do tratamento (semana 8).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Aprovação nº 972/03. Todos os participantes forneceram termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes incluídos foram submetidos ao protocolo com 16 sessões de uma hora a uma hora e meia de terapia comportamental baseada em exposição com prevenção de resposta (EPR), sendo duas sessões por semana durante oito semanas.

Depois de avaliadas todas as obsessões, compulsões e os comportamentos de esquiva, terapeuta e paciente elaboravam juntos a hierarquia de exposição. A exposição assistida (ao vivo e/ou em fantasia) era realizada durante a sessão, e sessões de auto-exposição eram

programadas como tarefa de casa a cada novo item abordado. Na sessão seguinte os resultados da lição de casa eram discutidos e então novos exercícios eram planejados e executados durante a sessão, e novas tarefas de auto-exposição eram programadas. Os pacientes registravam todos os exercícios de auto-exposição em um diário de tarefas de casa. As sessões e os instrumentos utilizados seguiram um protocolo pré-determinado padronizado em um manual do terapeuta utilizado nas pesquisas realizadas pelo Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (AMBAN-Ipq-HC). O manual apresenta a descrição detalhada dos procedimentos de cada uma das 16 sessões e um check-list destes procedimentos para preenchimento do terapeuta ao final de cada sessão. O quadro 1 (Apêndice A) apresenta resumidamente os procedimentos para cada uma das 16 sessões de EPR.

Foram permitidas até duas faltas do paciente durante as 16 sessões. Na terceira falta o paciente era considerado desistente (dropout), retornando à lista de espera para atendimento ambulatorial no AMBAN-Ipq-HC-FMUSP.

A pesquisa contou com duas terapeutas psicólogas colaboradoras que, bem como o autor deste trabalho, são especialistas em Terapia Cognitivo-comportamental e com experiência na utilização da EPR com pacientes com TOC. As terapeutas foram orientadas e treinadas na utilização do manual e se reuniam semanalmente com o autor para discussão de casos e eventuais dúvidas de procedimentos ou dificuldades com o protocolo. Dos 29 pacientes que passaram pela EPR 25 foram

atendidos pelo autor deste trabalho, as duas terapeutas colaboradoras atenderam dois pacientes cada uma.

2.2.2 Análise laboratorial

As coletas de sangue ocorreram em duas ocasiões para cada paciente. A primeira na semana anterior ao início da EPR, e a segunda na oitava semana, após a última sessão de EPR. Tanto os terapeutas quanto os avaliadores não tiveram conhecimento dos resultados das análises laboratoriais, até o término do estudo.

2.2.2.1 Amostra (PRP)

As amostras de sangue foram colhidas em tubos de 7,5 mL contendo anticoagulante EDTA . O plasma rico em plaquetas (PRP) foi obtido por centrifugação do sangue a 300.g por 15 minutos e alíquotas de 1 mL foram armazenadas a - 80°C, até o momento da análise.

2.2.2.2 Metodologia

O método utilizado para a determinação da concentração de serotonina foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) com detector de fluorescência. Após simples procedimento de desproteíntização, utilizando-se 250 µL de PRP e 50 µL de ácido perclórico (HClO₄) 3,4 M., seguido de agitação em vórtex por 30 segundos e centrifugação a 14.000 rpm a 4°C por

20 minutos. Transferiu-se 00 μL do sobrenadante para *vials* de 1mL adicionando 50 μL de 5-metoxi-triptamina 1000 ng/mL (padrão externo).

A curva de calibração foi feita em plasma pobre em plaquetas (PPP) com concentrações de serotonina de 6,25 a 200 ng/ml. A curva de calibração foi preparada a partir de soluções contendo padrão de serotonina a 1000 e 2000 ng/mL. As soluções padrão de serotonina e a solução do padrão externo 5-metoxi-triptamina foram preparadas em fosfato de sódio 30 mM, pH 7.4 e armazenadas em frasco âmbar e temperaturas menores que 5°C.

Utilizou-se o sistema cromatográfico de bombas binárias (LC10ADVP Shimadzu), detector de fluorescência (RF-10 A XL Shimadzu) em $\lambda_{\text{exc}} = 270$ nm e $\lambda_{\text{em}} = 330$ nm, autoinjeter (SIL 10ADVP Shimadzu) com volume de injeção definido em 50 μL e coluna Spheri-5 RP-18 de 250x4.6 mm (PerkinElmer).

Para a eluição foi aplicado gradiente de fase móvel e fluxo, sendo a fase móvel A: fosfato de sódio 10 mM pH=3 + SDS 10 μM : Acetonitrila: Metanol (70: 15: 15 v/v/v) e fase móvel B: fosfato de sódio 10 mM pH=3 + SDS 10 μM : Acetonitrila: Metanol (20: 65: 15 v/v/v). A variação do fluxo foi de 0,8 mL/min a 1,1 mL/min e a variação da fase móvel de 100 % a 20 % da fase A, durante 19 minutos. O tempo de retenção da serotonina e do 5-metoxi-triptamina foi de 5 e 12 minutos, respectivamente.

2.2.3 Instrumentos

A avaliação diagnóstica inicial foi feita através da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, transtornos do eixo I, edição para pacientes, SCID-1/P (versão 2.0 - Firt et al).

Para as avaliações quantitativas de gravidade sintomatológica foram utilizadas cinco escalas. Todas as escalas foram aplicadas pelo mesmo colaborador com treinamento e teste de confiabilidade. As aplicações das escalas ocorreram antes da primeira sessão de terapia (semana 0), exatamente no meio do processo terapêutico (semana 4), e após o tratamento (semana 8). As escalas utilizadas foram:

Para sintomas depressivos: Escala de Hamilton para Depressão 17 itens (HAM-D; Hamilton, 1960) – versão adaptada de Blacker (2000).

Para sintomas ansiosos: Escala de Ansiedade de Sheehan "Patient-Rated Anxiety-Scale" (PRAS; Sheehan, 1983).

Para sintomas obsessivo-compulsivos: Escala para sintomas obsessivo-compulsivos Yale-Brown "Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale" (Y-BOCS; Goodman et al, 1989a, 1989b; versão em português de: Asbahr et al., 1992).

Para medir o impacto do tratamento na vida do paciente: "Escala de incapacidade de Sheehan" (1996)

Para avaliação global da gravidade e da melhora: Escala de impressão clínica global. (CGI) "Clinical Global Impressions" (National Institute of Mental Health, 1985).

2.2.4 Análise dos dados

Inicialmente realizou-se uma análise descritiva dos dados com o objetivo de caracterizar a amostra estudada e conhecer as características das variáveis. Foram utilizadas estatísticas descritivas de média, desvio padrão, mínimo, máximo, e percentis, que dividem a amostra em quatro partes: percentil 25, percentil 50 (ou mediana) e percentil 75. Apresentaram-se em forma de tabelas as freqüências relativas (%) absolutas (n) das classes de cada variável qualitativa.

Utilizou-se o Teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a hipótese de distribuição normal. Dada a característica de normalidade dos dados, optou-se por uma análise paramétrica com correção para pequenas amostras, quando necessário. Foi utilizado teste de correlação de Pearson para variáveis quantitativas contínuas. O Teste t para amostras independentes foi empregado para as variáveis quantitativas na verificação da diferença entre médias de dois grupos.

A análise de Qui-quadrado foi utilizada para verificar se houve associação entre variáveis categóricas (qualitativas). Em análises de dados secundários nas quais a distribuição dos valores não era simétrica, como na verificação do valor preditivo de resposta de algumas características sociodemográficas da amostra, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney (um teste não paramétrico).

Foram considerados respondedores (GR) os pacientes que obtiveram diminuição maior ou igual a 35% na Y-BOCS, e não respondedores (GN) os

que obtiverem diminuição menor que 35% na mesma escala. Nas análises que utilizaram a escala CGI para separar os grupos GR e GN os pacientes que obtiveram avaliação menor ou igual a 2 na semana 8 (CGI - melhora) foram considerados respondedores.

Os testes foram realizados para um $\alpha=5\%$, considerando como “tendência” os valores de p entre 0,05 e 0,07.

Foram usados na elaboração das análises estatísticas desse trabalho os softwares: MSOffice Excel versão 2003 para o gerenciamento do banco de dados e formatação de tabelas e SPSS for Windows versão 12.0 para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de tabelas.

3 RESULTADOS

3.1 Amostra

De um total de 57 pacientes selecionados após a primeira avaliação, cinco não concordaram em participar da pesquisa. Dezesesseis voluntários foram excluídos por estarem usando medicações que não eram permitidas pelos critérios de exclusão da pesquisa (cinco usavam apenas benzodiazepínicos e 11 usavam IRS ou ISRS com ou sem benzodiazepínicos). Dois pacientes foram excluídos por apresentarem sintomas depressivos de moderado a grave (HAM-D 17 itens > 17).

Dos 34 pacientes que preenchiam todos os critérios para inclusão no estudo, quatro não participaram alegando as seguintes razões: Não aceitação das técnicas de EPR (um paciente); indisponibilidade de tempo para duas sessões semanais (dois pacientes), não ter condição financeiras para arcar com os custos do transporte até o hospital duas vezes por semana (um paciente).

Deste modo, 30 pacientes foram incluídos inicialmente como participantes da pesquisa. Um paciente foi excluído de todas as análises após quebra de protocolo (Transtorno de personalidade diagnosticado durante as sessões de EPR e considerado quadro clínico que contraindicava o tratamento isolado com protocolo estruturado de EPR). Quatro pacientes desistiram da terapia e não completaram as 16 sessões de ERP (desistentes) e foram excluídos das análises com amostra dos pacientes que chegaram à semana 8 (completadores). Dois deles desistiram após a

avaliação da semana 4, e foram incluídos nas análises considerando a medida da quarta semana na oitava semana (Last observation carried forward, LOCF) na amostra ITT (Intent to treat sample). Em um caso, ocorreu erro na análise laboratorial da concentração basal de 5-HT e o participante foi retirado apenas das análises relativas à concentração de 5-HT. Um paciente não compareceu à avaliação final (semana 8) não fazendo a coleta de sangue, sendo excluído apenas da análise de variação da concentração de 5-HT.

Desta forma, as análises contaram com diferentes números de participantes: dados sociodemográficos (n = 29); análise de eficácia ITT (n = 27); análise de eficácia sem os desistentes (n = 25); concentração basal de 5-HT (completadores) (n = 24); concentração basal de 5-HT (ITT) (n = 26); e variação das concentrações de 5-HT durante o tratamento (n = 23).

As análises envolvendo concentração basal de 5-HT da amostra ITT não apresentaram diferenças significativas com relação às análises da amostra dos completadores em nenhuma das medidas utilizadas, e, portanto, não serão relatadas neste trabalho.

Todos os pacientes que completaram as 16 sessões de EPR realizaram no mínimo 20 horas de exposição ao vivo e/ou em fantasia.

3.2 Dados sociodemográficos e clínicos

A tabela 1 (Anexo B) descreve os dados sociodemográficos e clínicos da amostra.

Considerando os 29 pacientes incluídos no estudo 17 (58.6%) eram do sexo feminino. A idade (média \pm desvio padrão) foi de 39.5 ± 10.4 anos de idade; a idade de início dos sintomas obsessivos foi de 15.9 ± 8.6 , dos sintomas compulsivos 16.4 ± 8.7 , do prejuízo funcional 24.6 ± 10.2 , e da primeira vez que buscou tratamento 34.5 ± 12.2 anos. Quatorze participantes (48,3%) eram casados e 17 (58.6%) trabalhavam. Três pacientes (10.3%) haviam sido tratados previamente com medicação antidepressiva (IRS e/ou ISRS). Nenhum paciente havia passado por terapia comportamental.

Com relação às comorbidades do eixo 1 do DSM IV (diagnosticados através do SCID) a mais freqüente foi depressão ($n = 3$; 10.3%), seguido de transtorno de ansiedade social e transtorno bipolar ($n = 2$; 7%, cada) e fobia simples (subtipo animal $n = 1$; 3,5%; e claustrofobia $n = 1$; 3.5%).

3.3 Concentrações de 5-HT da amostra.

Na tabela 2 (anexo A) observa-se que a concentração basal de 5HT da amostra (média \pm dp) foi de $325,6 \pm 272,5$ ng/ml. A média das variações numérica e percentual nas concentrações de 5-HT entre as semanas 0 e 8 foram de $-3,62 \pm 160,42$ ng/ml e $15,23 \pm 72,90\%$.

3.4 Eficácia

Considerando toda a amostra ($n = 29$) 16 pacientes (55,2%) responderam, 11 (31%) não responderam, e quatro pacientes (13,8%) não aderiram à EPR (Anexo B, Gráfico 1). Na amostra ITT ($n=27$) 16 pacientes (55%) responderam, 13 (38%) não responderam e dois (7%) não aderiram

(Anexo B, Gráfico 2). E considerando apenas os pacientes que completaram as oito semanas (n=25), 64% dos pacientes responderam e 36% não responderam à EPR (Anexo B, Gráfico 3).

O gráfico 4 (Anexo B) mostra a dispersão dos pacientes de acordo com a variação percentual na escala Y-BOCS entre as semanas 0 e 8 em relação à nota de corte entre os grupos GR e GN.

3.5 Comparações entre os grupos GR e GN

3.5.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas

A tabela 3 (anexo A) apresenta os sintomas principais nos grupos GR e GN de acordo com a Y-BOCS. A tabela 4 (Anexo A) mostra a relação entre os grupos GR e GN com as variáveis sociodemográficas. Escolaridade apresentou diferença significativa entre os dois grupos pelo teste de Qui-quadrado. Observa-se uma maior proporção de respondedores em relação a não respondedores dentre os participantes com pelo menos terceiro grau completo ($p = 0,02$).

3.5.2 Sintomas secundários

A tabela 5 (anexo A) mostra a variação dos escores das escalas HAM-D, PRAS e Sheehan incapacidade (trabalho, vida familiar e vida social) nos dois grupos.

O grupo GR teve redução significativamente maior nos escores da escala de incapacidade de Sheehan vida familiar (GR = $78,13 \pm 30,37$;

GN = $-34,09 \pm 51,89$; $p=0,01$) e dos sintomas ansiosos medidos pela escala PRAS (GR = $-51,67 \pm 89,10$; GN = $10,76 \pm 102,81$; $p = 0,05$). A tabela mostra também uma tendência a maior redução de sintomas depressivos na escala HAM-D no grupo GR ($p = 0,06$). Pelo Coeficiente de Correlação de Pearson encontrou-se correlação positiva significativa entre as variações percentuais (semanas 0 e 8) nos escores das escalas Y-BOCS e: HAM-D ($r = 0,59$; $p = 0,002$), PRAS ($r = 0,54$; $r^2 = 0,29$; $p = 0,005$), Incapacidade de Sheehan trabalho ($r = 0,83$; $r^2 = 0,69$; $p < 0,001$), Incapacidade de Sheehan vida social ($r = 0,79$; $r^2 = 0,62$; $p < 0,001$), Incapacidade de Sheehan vida familiar ($r = 0,83$; $r^2 = 0,69$; $p < 0,001$).

Não foram encontradas correlações significativas entre a variação percentual na escala Y-BOCS (semanas 0 e 8) e os escores basais das escalas: Y-BOCS ($r = -0,35$; $r^2 = 0,12$; $p = 0,08$), HAM-D ($r = 0,15$; $r^2 = 0,02$; $p = 0,48$), PRAS ($r = -0,36$; $r^2 = 0,13$; $p = 0,08$), Incapacidade de Sheehan-trabalho ($r = 0,02$; $r^2 = 0,0002$; $p = 0,94$), Incapacidade de Sheehan-vida social ($r = -0,14$; $r^2 = 0,02$; $p = 0,51$), Incapacidade de Sheehan-vida familiar ($r = -0,16$; $r^2 = 0,03$; $p = 0,45$) (Anexo A, Tabela 7).

Os resultados da escala CGI foram paralelos àqueles obtidos com a Y-BOCS. A diferença na variação média (\pm desvio padrão) dos escores na escala CGI - Melhora entre os grupos GR e GN definidos pela Y-BOCS foi significativa. Conforme demonstra o gráfico 5 (anexo B) o grupo GR obteve melhora significativamente maior do que o grupo GN (GR = $-43,33 \pm 16,42$; GN = $-20,37 \pm 15,65$; $p=0,003$).

3.5.3 Concentração basal e resposta clínica.

Conforme mostra o Gráfico 6 (anexo B), respondedores possuíam em média concentração maior de 5HT do que o grupo de não respondedores (GR = $376,7 \pm 322,4$ ep= 83,2; GN = $275,9 \pm 213,8$ ep = 71,3). Entretanto, diferença entre as médias de concentração de 5-HT dos dois grupos não atingiu significância estatística ($t = 0,83$; $p = 0,41$).

O Gráfico 7 (Anexo B) mostra que não houve correlação entre a concentração basal e variação percentual nos escores da escala Y-BOCS entre as semanas 0 e 8 ($r = -0,31$; $r^2 = 0,10$; $p = 0,14$).

Entretanto, encontrou-se correlação entre a concentração basal de 5HT e a variação percentual da YBOCS em quatro semanas (Anexo B, Gráfico 8). Essa correlação apresenta-se negativa, ou seja, em média, quanto maior a concentração basal de 5-HT maior a redução percentual dos escores da escala YBOCS ($r = -0,43$; $r^2 = 0,18$; $p = 0,03$).

3.5.4 Variação da concentração e resposta clínica

Na comparação da variação percentual média da concentração de 5-HT observou-se redução no GR e aumento no GN entre as semanas 0 e 8 (GR = $-17,7 \pm 87,5$ ep=22,6; GN = $11,2 \pm 43,1$ ep = 14,4). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($t = -1,39$; $p = 0,18$).

Não houve correlação entre a variação percentual da concentração de 5-HT e a variação percentual da Y-BOCS entre as semanas 0 e 8 ($r = 0,07$; $r^2 = 0,01$; $p = 0,18$).

3.5.5 Serotonina e sintomas secundários

Basal

A tabela 8 (Anexo A) mostra os resultados das análises de correlação entre a concentração basal de 5-HT e a variação percentual entre as semanas 0 e 8 nos escores das escalas HAM-D, PRAS e Sheehan incapacidade.

Conforme mostra o Gráfico 9 (Anexo B) houve correlação negativa entre a concentração basal de 5-HT e a variação percentual dos escores da escala HAM-D entre as semanas 0 e 4 ($r = -0,43$; $r^2 = 0,18$; $p = 0,03$). O gráfico 10 (anexo B) mostra que considerando a variação na HAM-D entre as semanas 0 e 8 também houve correlação negativa com a concentração basal de 5-HT ($r = -0,42$; $r^2 = 0,18$; $p = 0,04$). Ou seja, quanto maior a concentração basal de 5-HT maior a redução percentual nos escores da HAM-D.

Varição

Não houve correlação entre a variação percentual de serotonina e a variação percentual de nenhuma escalas de avaliação de gravidade sintomatológica entre as semanas 0 e 8 (Anexo A, Tabela 10).

3.6 Grupos definidos pela CGI

5-HT Basal

Comparando a concentração basal média dos grupos definidos pela CGI - Melhora (GR = $327,1 \pm 303$ ep = 69,5; GN = $353,5 \pm 218,9$ ep = 89,4) não

se verificou diferença significativa ($t = -0,19$; $p = 0,84$). Os grupos GR e GN também não apresentaram diferença significativa ($t = 0,50$; $p = 0,62$) entre as variações percentuais na concentração de 5-HT entre as semanas 0 e 8 (GR = $19,1 \pm 79,9$ ep = 18,3; GN = $0,5 \pm 38,3$ ep = 17,1).

4. DISCUSSÃO

4.1 Dados sociodemográficos e clínicos

A divulgação na mídia sobre o transtorno e a sobre proposta de tratamento não farmacológico parece ter atraído participantes com perfil sócio-demográfico diferente do encontrado em pacientes que buscam espontaneamente os serviços do AMBAN-Ipq-HC-FMUSP. Observa-se que a maioria dos pacientes possuía pelo menos terceiro grau incompleto, e que apenas três pacientes já haviam feito algum tratamento para o TOC. A proporção entre homens e mulheres foi semelhante à descrita na literatura (Basoglu, et al, 1987), bem como as comorbidades mais freqüentes, depressão e fobia social (Buchanan et al, 1996).

A escolaridade diferenciou significativamente os grupos GR e GN, sugerindo que o nível de instrução mais alto prediz melhor resposta à EPR (Castle et. al, 1994). Outras variáveis sociodemográficas descritas na literatura como gênero, trabalho, estado civil, comorbidade e tipo de sintomas (Basoglu et al, 1987; Steketee, 1988; Mataix et al, 2002) não foram preditoras de resposta na amostra estudada; bem como início dos sintomas, início do prejuízo funcional, e religião. Maior gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos (Basoglu et al, 1987) e dos sintomas ansiosos (Steketee, 1988) quase se apresentaram como preditor de má resposta ($p = 0,08$ para ambos). Talvez essas relações se confirmassem em uma amostra maior.

A análise da eficácia demonstra taxa de resposta abaixo da descrita na literatura. Observou-se resposta clínica em 55,5% (64% considerando apenas os que completaram as 16 sessões) versus 60 a 80% de resposta referidos na literatura (Marks, 1997; Abramowitz, 2006). Um fator que pode explicar esta discrepância foi o protocolo com poucas sessões. Um protocolo com um maior número de sessões ao longo de mais tempo, contemplando as 20 horas de exposição assistida durante as sessões de EPR, possivelmente produziria uma taxa de eficácia e abandono mais próximas às descritas na literatura. De fato, a aderência ao tratamento foi relativamente alta se comparada com outros dados da literatura que mostram que entre 22% a 33% não aceitam ou não toleram a EPR (Foster, Eisler, 2001).

A diferença significativa no índice de melhora do CGI entre os grupos respondedores e não-respondedores definidos pela Y-BOCS demonstra correspondência entre as duas escalas de avaliação da resposta terapêutica. Confirmando a utilidade da escala CGI como uma avaliação rápida da gravidade e melhora sintomática pra ser utilizada na prática clínica cotidiana.

A tendência observada a uma redução da ansiedade maior no grupo respondedor na escala PRAS e a correlação entre a variação percentual da Y-BOCS e da PRAS apontam para uma relação entre a melhora sintomática do TOC e a redução da sintomatologia ansiosa. Isto pode ter ocorrido devido à generalização dos efeitos da habituação frente aos estímulos específicos abordados durante as sessões de EPR para situações da vida cotidiana (Marks, 1978). Outra tendência encontrada foi a de maior redução nos sintomas depressivos nos pacientes que responderam à EPR. Encontrou-se

correlação positiva entre as variações nos escores das escalas Y-BOCS e HAM-D. Um resultado esperado já que é comum os sintomas depressivos serem secundários aos sintomas obsessivo-compulsivos.

A correlação positiva entre os escores das escalas de incapacidade de Sheehan e a redução percentual na Y-BOCS sugerem que o funcionamento global acompanha a melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos. Isso parece ser particularmente verdadeiro com relação à vida familiar, única característica medida pelas escalas secundárias que obteve média de melhora significativamente maior no GR, sugerindo que este é o aspecto do funcionamento global mais favorecido pela melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos.

4.2 Serotonina e resposta clínica

Apesar dos dados apresentarem concentração basal média do grupo GR maior do que a do grupo GN, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Seriam necessários por volta de 90 participantes no estudo para se verificar essa hipótese com poder estatístico de 80%.

Nas análises de correlação, entretanto, observou-se a correlação entre a concentração basal de 5-HT e a redução da YBOCS em quatro semanas de EPR. Esta correlação indica que a maior concentração basal de 5HT relacionou-se à maior rapidez da resposta à EPR. Essa correlação não foi observada na oitava semana de EPR.

A melhora mais rápida observada nos pacientes com maior concentração basal de 5-HT no PRP vão ao encontro dos resultados relatados por Delorme et al (2004), que encontraram correlação positiva entre a alta concentração basal de 5-HT no sangue periférico e a resposta clínica mais rápida a IRS e ISRS. É possível que um transportador de serotonina mais ativo nos respondedores rápidos seja responsável pela maior concentração de serotonina nas plaquetas (Delorme, 2004). Entretanto, isso parece pouco provável, pois diminuiria a disponibilidade de serotonina na fenda sináptica, efeito oposto ao dos IRS. Parece mais provável que a maior concentração de serotonina no PRP nos respondedores rápidos esteja relacionada a uma maior disponibilidade de serotonina no plasma, possivelmente devido a uma maior produção endógena de serotonina ou a uma atividade reduzida da monoaminoxidase.

Outro dado que chama a atenção é que todos os quatro pacientes que pioraram ou não melhoraram dos sintomas obsessivo-compulsivos entre as semanas 0 e 4 possuíam valores de 5-HT basal bem abaixo da média da amostra (Gráfico 8 Anexo B). Entretanto, o baixo número de pacientes não permitiu que o modelo de regressão linear fosse construído eficazmente de modo a estabelecer relações claras entre essas variáveis.

Os resultados não confirmam a hipótese de uma correlação entre as variações na concentração de 5-HT e a resposta clínica a oito semanas de EPR. Observou-se, entretanto, diminuição da concentração de 5-HT nos pacientes do GR, enquanto o GN apresentou aumento da concentração de 5-HT. Embora sem alcançar o nível de significância de 5%, esse dado também

está de acordo com os estudos com drogas serotoninérgicas (Humble et al, 2001; Delorme, 2004) onde se observou que todos os pacientes tratados com IRS e ISRS obtiveram redução nas concentrações de 5-HT, enquanto os pacientes que tomavam placebo não apresentaram essa redução.

Das similaridades entre os resultados obtidos neste estudo e nos relatados por Humble (2001) e Delorme (2004) podemos considerar a existência de similaridades neurobiológicas entre o tratamento com IRS/ISRS e a EPR. Outros estudos clínicos e experimentais são necessários para que a relação entre as variações na concentração de 5-HT e a resposta clínica a tratamentos farmacológicos e psicológicos seja mais bem compreendida.

Adicionalmente, a maior concentração basal de 5-HT foi preditora da redução de sintomas depressivos após oito semanas de EPR. É possível que um sistema serotoninérgico mais íntegro favoreça a diminuição dos sintomas depressivos secundários durante o tratamento comportamental do TOC.

Tradicionalmente considera-se que o papel da serotonina na fisiopatogenia do TOC estaria associado à supersensibilidade de receptores pré-sinápticos do tipo 5-HT_{1d} encontrados seletivamente no estriado em neurônios provenientes dos NDR. Segundo Graeff (2001), no caso do tratamento farmacológico, a administração crônica dos ISRS produziria a diminuição dessa sensibilidade. Entretanto, a hipótese do envolvimento de estruturas do sistema cerebral aversivo (Graeff, 1994) na resposta terapêutica à EPR no TOC é mantida pelos dados do presente estudo.

A predição do estudo de que indivíduos com níveis basais de 5-HT mais elevados apresentariam respostas maiores e mais rápidas à EPR foi

construída a partir da compreensão etológica de Rapoport (1991) dos sintomas obsessivo-compulsivos e do modelo proposto por Deakin, Graeff (1991) e Graeff (1997) sobre o papel da 5-HT nas respostas de defesa.

A partir de evidências da ação inibitória da 5-HT sobre reações de defesa incondicionadas deflagradas pela SCP Graeff (2003) sugere que a potencialização do sistema 5-HT sobre a SCP produz uma dissociação entre a estimulação aversiva e suas conseqüências emocionais, suprimindo respostas de fuga/esquiva incondicionadas em situações de ameaça proximal. De acordo com este modelo, uma biodisponibilidade reduzida de 5-HT poderia diminuir a tolerância de alguns indivíduos a estes estados aversivos, sem que respostas incondicionadas, como algumas compulsões, ocorressem. Isso restringiria o aprendizado de novas estratégias de enfrentamento mais adaptativas.

As situações relacionadas à ameaça (obsessões e ansiedade / desconforto) são intencionalmente produzidas durante as sessões de EPR, enquanto o paciente é orientado a não realizar os rituais. Desta forma, é possível considerar que, pacientes com maior concentração de 5-HT estejam neurobiologicamente mais predispostos do que pacientes com menos 5-HT à aprendizagem de outras estratégias de enfrentamento em situações aversivas através da EPR. Estudos controlados investigando a atividade serotoninérgica em áreas cerebrais específicas e sua relação com os efeitos clínicos da EPR podem testar essa hipótese.

5- CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que a alta concentração serotoninérgica basal é preditora de resposta clínica mais rápida (4 semanas) à EPR em pacientes com TOC. Os dados não confirmam o valor preditivo da concentração basal de 5-HT para maior resposta a oito semanas de EPR. Não se observou correlação entre a variação da concentração de 5-HT no PRP e a resposta clínica à EPR. Protocolos com amostras maiores e com grupo controle pareado por idade e sexo são necessários para confirmar esses achados.

6. ANEXOS

Anexo A - Tabelas

Tabela 1. Dados sociodemográficos e clínicos da amostra. N = 29

Variáveis	Valores		
SEXO	%	N	
Masc.	41,4	12	
Fem.	58,6	17	
IDADE	Média	dp	ep
Idade (anos)	39,5	10,4	0,4
Idade de início das obsessões	15,9	8,6	0,3
Idade de início das compulsões	16,4	8,7	0,3
Idade de início do prejuízo funcional	24,6	10,2	0,3
Idade quando buscou tratamento pela primeira vez	34,5	12,2	0,4
ESTADO CIVIL	%	N	
Casados	48,3	14	
Solteiros	51,7	15	
ESCOLARIDADE	%	N	
1º grau incompleto	6,9	2	
1º grau completo	6,9	2	
2º grau incompleto	6,9	2	
2º grau completo	20,7	6	
3º grau incompleto	13,8	4	
3º grau completo	44,8	13	
RELIGIÃO	%	N	
Católica	44,8	13	
Evangélica	20,7	6	
Judaica	3,4	1	
Espírita	3,4	1	
Espiritualista	13,8	4	
Nenhuma	13,8	4	
Trabalhando	%	N	
Sim	58,6	17	
Não	41,4	12	
Renda mensal	Média	dp	Ep
Pessoal	R\$ 1.902,86	2097,47	72,3
Familiar	R\$ 2.472,00	1655,78	57,1
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRÉVIO*	%	N	
	10,3	2	
COMORBIDADE EIXO I	%	N	
Depressão	10,3	3	
Ansiedade Social	6,9	2	
Transtorno Bipolar (remitidos)	6,9	2	
Fobia Simples (animal)	3,4	1	
Fobia Simples (claustrofobia)	3,4	1	

*Nenhum paciente havia passado por EPR.

Tabela 2 - Estatística descritiva das concentrações basais de 5-HT da variação da concentração em oito semanas de EPR de toda a amostra.

Variáveis	n	média	mediana	dp	mínimo	ep	máximo	percentil	
								25	75
Idade	28	38,5	39	11,2	19	0,4	61,00	30,00	45,00
Concentração Basal	28	325,8	203,2	272,5	62,7	9,7	1080,75	153,38	523,65
Varição Numérica 5-HT	23	-3,6	5,1	160,4	-460,9	7	304,72	-68,43	92,91
Varição Percentual. 5-HT	23	15,2	3	72,9	-57,5	3,2	314,33	-27,84	33,56

NOTA: Da amostra para concentração basal de 5-HT foram retirados: a quebra de protocolo e o paciente cuja amostra laboratorial foi perdida. Para os cálculos referentes às variações na 5-HT também foram retirados os 4 desistentes e o paciente que não fez a coleta de sangue da semana 8.

Tabela 3 – Sintomas principais nos grupos respondedor (GR) e não respondedor (GN) de acordo com a Y-BOCS

Grupo	Obsessões principais	Total	Compulsões principais	Total
GR	Agressão	4	Limpeza	4
	Contaminação	5	Verificação	6
	Colecionismo	1	Repetição	3
	Simetria	2	Ordenação /arranjo	2
	Diversas Obsessões	3	Contagem	0
	Outras ¹	1	Colecionismo	1
	Subtotal	16	Subtotal	16
GN	Agressão	2	Verificação	2
	Contaminação	1	Repetição	5
	Colecionismo	2	Contagem	1
	Diversas Obsessões	1	Ordenação /arranjo	1
	Outras ¹	5	Colecionismo	2
	Subtotal	11	Subtotal	11
Desistentes	Agressão	0	Limpeza	0
	Contaminação	1	Verificação	1
	Somáticas	1	Repetição	1
	Outras ¹	0	Contagem	0
	Subtotal	2	Subtotal	2

NOTA: Divisão dos grupos de acordo com amostra ITT.

¹ Obsessão referente à Superstição, Homossexualidade, Necessidade de ter certeza de sentir satisfação.

Tabela 4 – Características sociodemográficas e clínicas e resposta a EPR: Porcentagem de pacientes com determinada característica sociodemográfica e clínica que responderam (GR) e que não responderam (GN) à EPR.

IDADE	GR			GN			p
	média	dp	ep	média	dp	ep	
	37,6	11,7	2,9	41,9	11,7	2,3	0,27
SEXO	%	N		%	N		p
Masculino	66,7	8		43,3	4		0,70
Feminino	53,5	8		46,5	7		
ESTADO CIVIL	%	N		%	N		p
Casados	71,4	10		28,6	4		0,25
Não casados ¹	46,2	6		53,8	7		
TRABALHO	%	N		%	N		p
Trabalhando	62,5	10		37,5	6		0,71
Sem trabalho	54,5	6		45,5	5		
RELIGIÃO	%	N		%	N		p
Com alguma religião	56,5	13		43,5	10		0,21
Nenhuma	85,7	6		14,3	1		
ESCOLARIDADE	%	N		%	N		p
Até o 1º grau completo	25	1		75	3		0,02
Até o 2º grau completo	28,6	2		71,4	5		
Até o 3º grau completo	81,5	13		18,5	3		
COMORBIDADE	%	N		%	N		p
Com comorbidade Eixo I	50	5		50	5		0,68
Sem comorbidade Eixo I	64,7	11		35,3	6		
SINTOMAS	%	N		%	N		p
Obsessões agressão	66,7	4		33,3	2		ns
Obsessões contaminação	83,3	5		16,7	1		
Obsessões colecionismo	33,3	1		66,7	2		
Obsessões simetria	100	2		-	0		
Obsessões diversas	75	3		25	1		
Outras obsessões ²	16,7	1		83,3	5		
Compulsões Limpeza	100	4		-	0		
Compulsões Verificação	75	6		25	2		ns
Compulsões Repetição	37,5	3		62,5	5		
Compulsões Ordenação /arranjo	66,7	2		33,3	1		
Compulsões Colecionismo	33,3	1		66,7	2		

¹Participantes que não moravam com cônjuge à época do tratamento;

²Obsessão referente à superstição, homossexualidade, necessidade de ter.

Tabela 5 – Comparação das variações percentuais nos escores das escalas de gravidade sintomatológica dos grupos respondedor (GR) e não respondedor (GN).

ESCALAS	GR			GN			
	MÉDIA	dp	ep	MÉDIA	dp	ep	p
HAMD	- 47,10	53,93	2	-10,72	24	0,9	0,06
PRAS	-51,67	89,10	3,3	10,76	102,81	3,8	0,05
INCAPACIDADE DE SHEEHAN – trabalho	-77,31	32,13	1,2	-14,48	98,75	3,7	0,09
INCAPACIDADE DE SHEEHAN - vida social	-71,31	38,01	1,4	-36	60,93	2,3	0,09
INCAPACIDADE DE SHEEHAN - vida família	-78,13	30,37	1,1	-34,09	51,89	1,9	0,01

NOTA: A tabela mostra variação média \pm desvio padrão e erro padrão. Em todos os casos os valores negativos indicam melhora dos sintomas. N = 27

Tabela 6 – Relação entre a variação percentual dos escores da Y-BOCS e variação percentual dos escores das escalas de avaliação da gravidade sintomatológica

ESCALAS	r	r ²	p
HAMD	0,59	0,35	0,002
PRAS	0,54	0,29	0,005
INCAPACIDADE DE SHEEHAN – trabalho	0,83	0,69	<0,001
INCAPACIDADE DE SHEEHAN - vida social	0,79	0,62	<0,001
INCAPACIDADE DE SHEEHAN - vida família	0,83	0,69	<0,001

Tabela 7 – Relação entre os escores basais nas escalas de avaliação da gravidade sintomatológica e a variação percentual nos escores da Y-BOCS.

ESCALAS	r	r ²	p
Y-BOCS	-0,35	0,12	0,08
HAMD	0,15	0,02	0,48
ANSIEDADE DE SHEEHAN	-0,36	0,13	0,08
INCAPACIDADE DE SHEEHAN – trabalho	0,02	0,0002	0,94
INCAPACIDADE DE SHEEHAN - vida social	-0,14	0,02	0,51
INCAPACIDADE DE SHEEHAN - vida família	-0,16	0,03	0,45

Tabela 8 - Correlação entre a concentração basal de 5-HT e as variações percentuais nos escores das escalas de avaliação da gravidade sintomatológica entre as semanas 0 e 8.

Variáveis	N	r	r ²	p
HAM- D	24	-0,42	0,18	0,04
PRAS	24	-0,28	0,08	0,19
Incapacidade Sheehan-trabalho	24	-0,20	0,04	0,41
Incapacidade Sheehan-vida social	24	-0,35	0,12	0,11
Incapacidade Sheehan-vida familiar	24	-0,23	0,05	0,30
Impressão Clínica Global	24	-0,16	0,03	0,46
Impressão Clínica Global – Melhora ¹	24	0,13	0,02	0,57

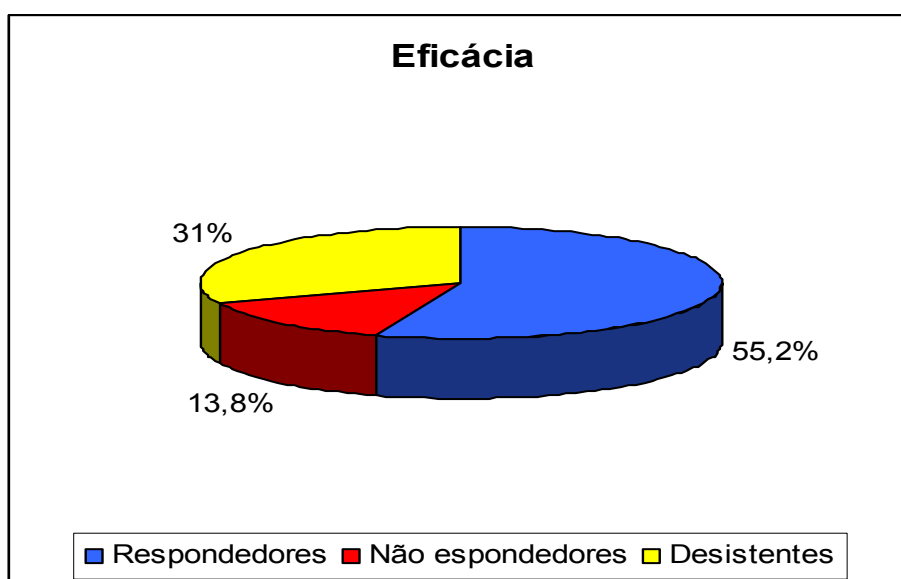
¹ Na escala CGI - Melhora o tempo medido é entre a semana 4 e 8.

Tabela 9 - Correlação entre Variação percentual de Serotonina e a variação percentual nas escalas de avaliação de gravidade sintomatológica entre as semanas 0 e 8.

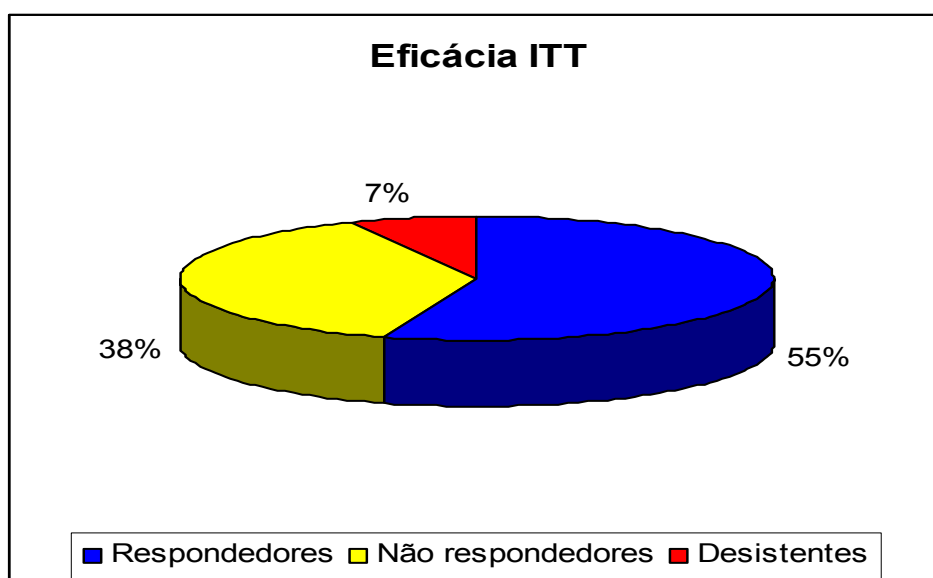
Variáveis	N	r	r ²	p
Y-BOCS	24	0,07	<0,01	0,73
HAM- D	24	-0,11	0,01	0,62
PRAS	24	-0,06	<0,01	0,77
Incapacidade Sheehan-trabalho	24	0,27	0,07	0,33
Incapacidade Sheehan-vida social	24	0,28	0,08	0,21
Incapacidade Sheehan-vida familiar	24	0,29	0,08	0,18

*A correlação não é significativa ao nível de 5%.

ANEXO B – Gráficos

Gráfico 1. Eficácia da EPR

NOTA: N = 29

Gráfico 2. Eficácia da EPR. Análise considerando os valores da semana 4 na semana 8 para os dois pacientes que abandonaram o tratamento após a semana 4.

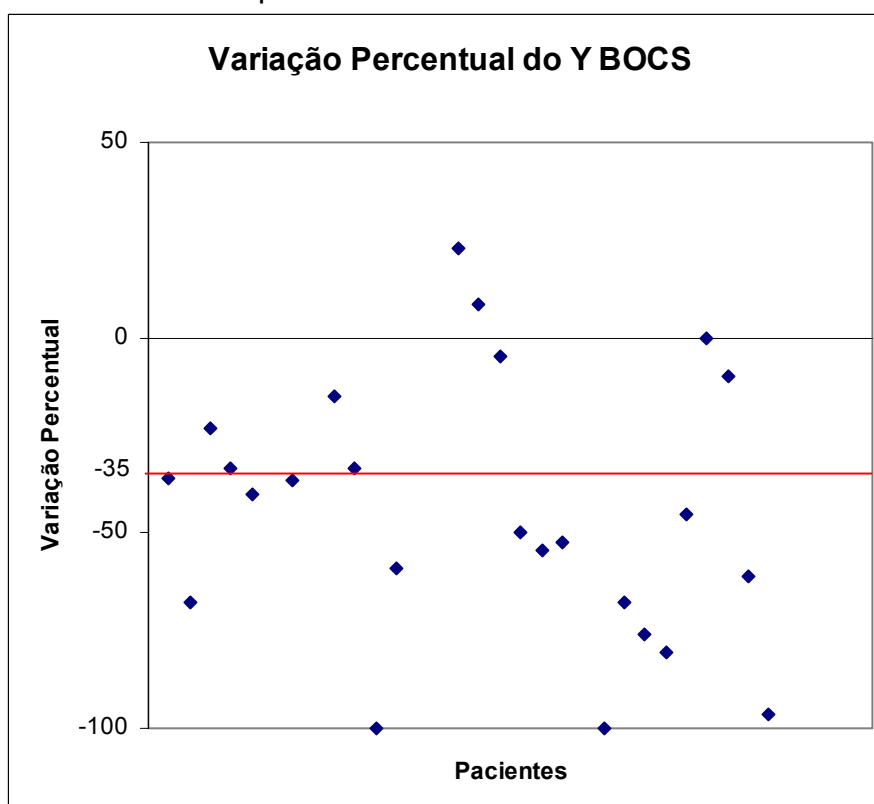
NOTA: N = 29

Gráfico 3. Eficácia da EPR considerando apenas os pacientes que chegaram à semana 8 (completadores)



NOTA: N = 25

Gráfico 4 – Dispersão dos pacientes de acordo com a variação percentual no escore da escala Y-BOCS.



NOTA: - 35 (linha em vermelho) indica o corte entre respondedores e não respondedores

Gráfico 5. Paralelo entre Y-BOCS e CGI – Melhora. Variação média na escala CGI-Melhora entre os grupos GR e GN definidos a partir das variações nos escores da Y-BOCS.

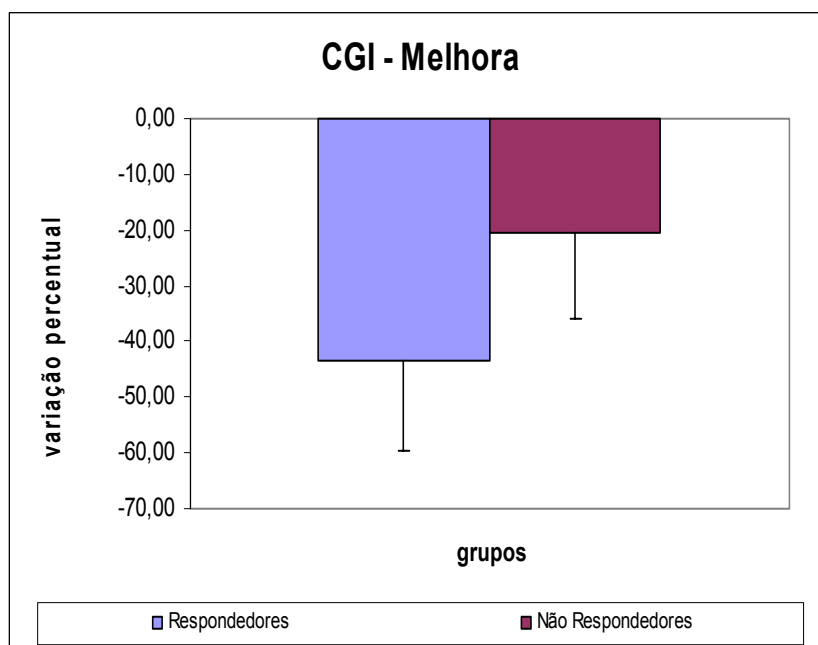
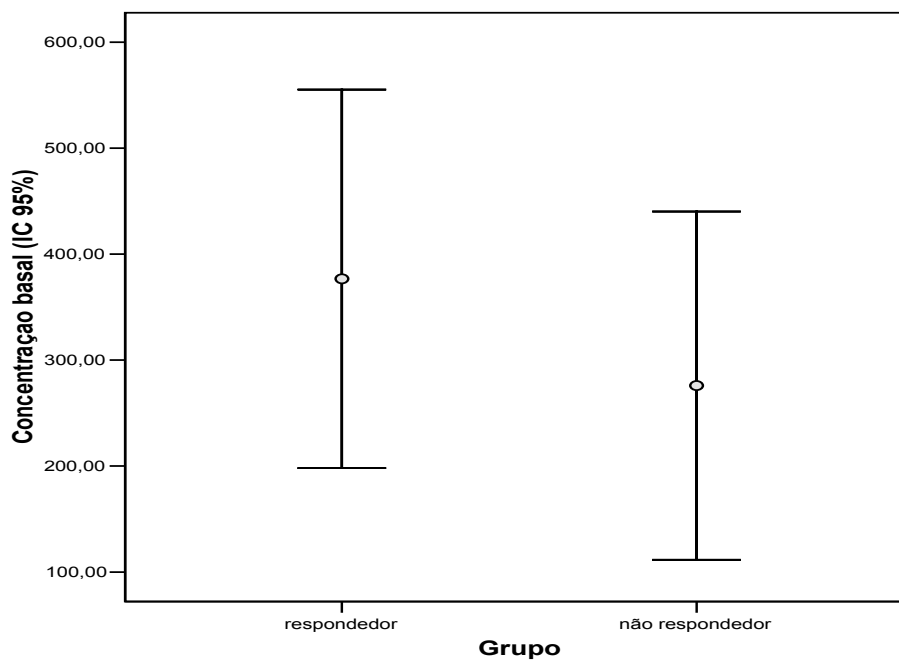


Gráfico 6. Comparação das médias de concentração basal de 5HT dos grupos GR e GN.



NOTA: $p > 0,05$

Gráfico 7 – Correlação entre a concentração basal de 5-HT e a variação percentual da Y-BOCS entre as semanas 0 e 8 ($p > 0,05$)

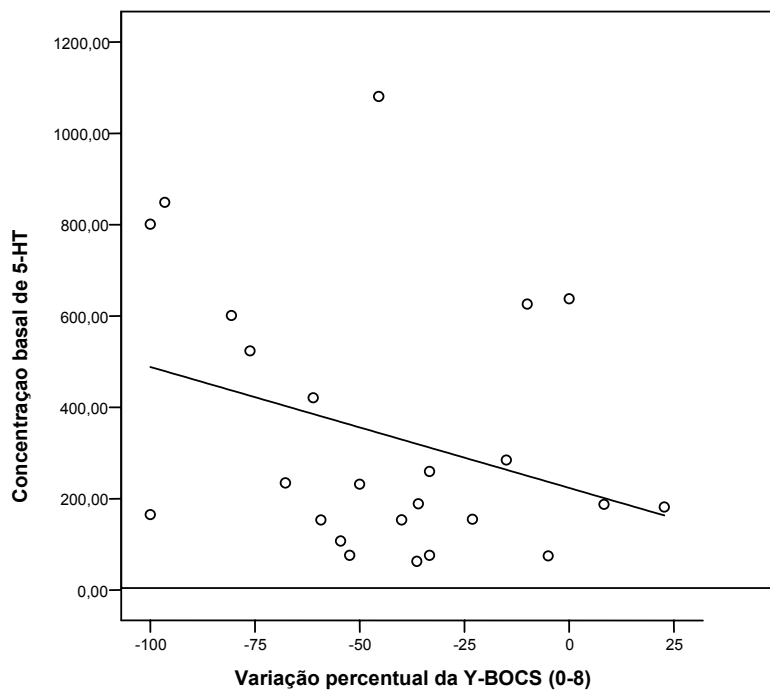


Gráfico 8. Correlação entre a concentração basal de 5HT e variação percentual da Y-BOCS em quatro semanas de EPR ($p = 0,03$)

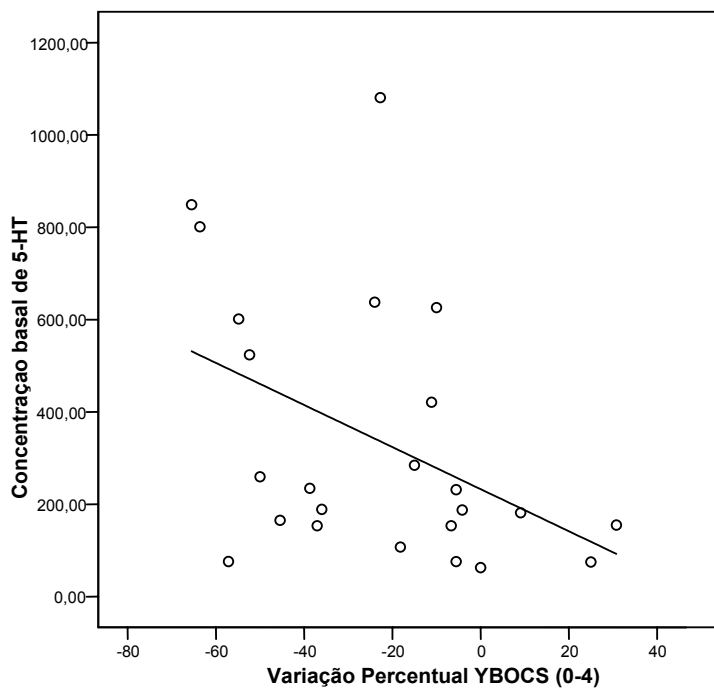


Gráfico 9. Correlação entre a concentração basal de 5-HT e a variação percentual no escore da escala HAM-D ($p = 0,03$).

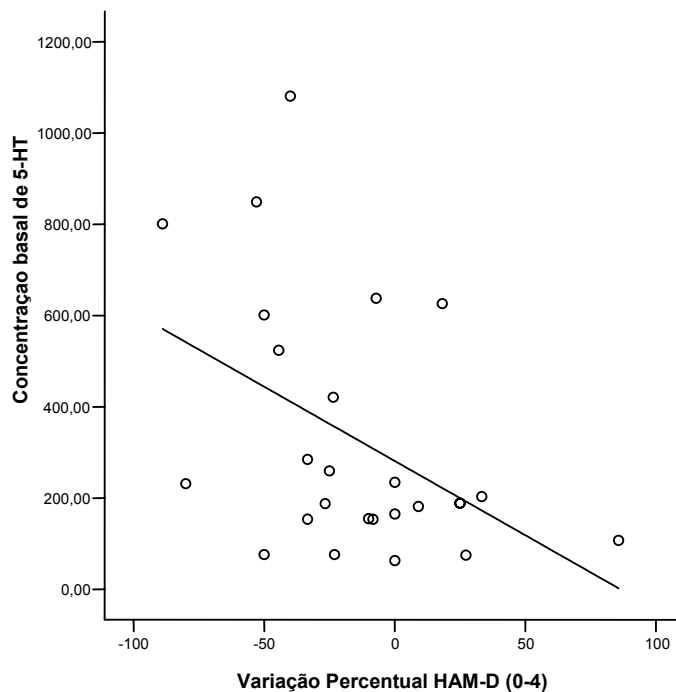
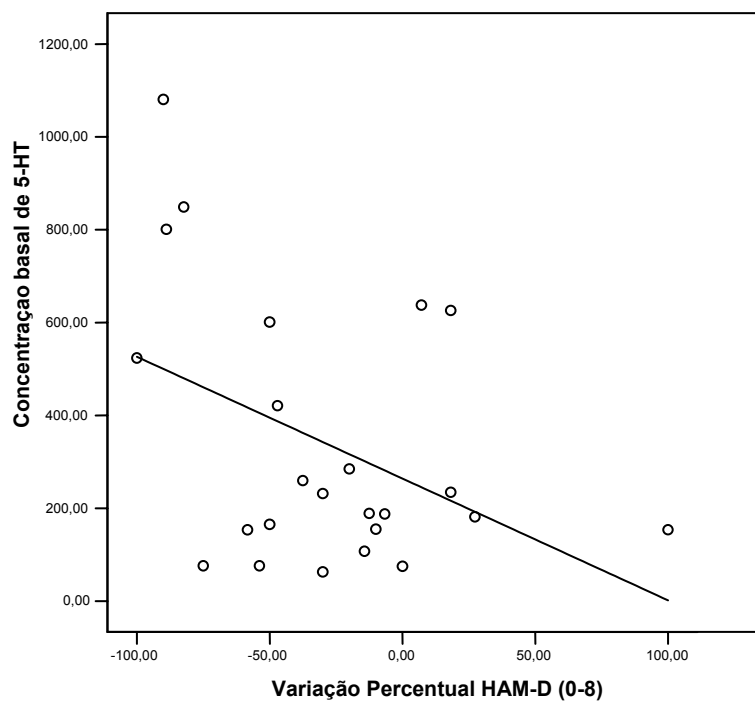


Gráfico 10 – Correlação entre a concentração basal de 5-HT e a variação percentual dos escores da HAM-D entre as semanas 0 e 8. ($p = 0,04$)



9 – REFERÊNCIAS

Abramowitz JS. The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry*. 2006;51(7):407-16.

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.

Aranda E, Pizarro M, Pereira J, Mezzano, D. Accumulation of 5-hydroxytryptamine by aging platelets: studies in a model of suppressed thrombopoiesis in dogs. *Thromb Haemost*. 1994; 71(4):488-92.

Baer, L. Behavior Therapy: Endogenous Serotonin Therapy? *Journal of Clinical Psychiatry*, 1996; 57(6).

Basoglu M, Lax T, Kasvikis Y, MARKS IM. Predictors of improvement in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorder*, 1987; 2: 299-317.

Baxter LB, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Alazraki A, Selin CE, Ferng HK, Munford, P; Phelps ME. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 681-9.

Baxter LR. Neuroimaging studies of human anxiety disorders. In: Bloom, Kupfer, *Psychofarmacology: the fourth generation of progress*. NY, Raven Press, 1995: 1287-99.

Bianchi M, Moser C, Lazzarini C, Vecchiato, E, Crespi F. Forced swimming test and fluoxetine treatment: in vivo evidence that peripheral 5-HT in rat platelet-rich plasma mirrors cerebral extracellular 5-HT levels, whilst 5-HT in isolated platelets mirrors neuronal 5-HT changes. *Experimental Brain Research*. 2002; 143: 191-97.

Blanchard, RJ, Blanchard DC. An ethoexperimental analysis of defense, fear and anxiety. In: McNaughton N and Andrews G. Anxiety. Otago University Press, Dunedin. pp.124-33.

Brandão ML, Vianna DM, Masson S, Santos J. Organização neural de diferentes tipos de medo e suas implicações na ansiedade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003; 25(II):36-41.

Brody AL, Saxena S, Schwartz JM. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1998; 84:1-6.

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.

Castle DJ, Deale A, Marks, IM, Cutts F, Chadhoury Y, Stewart A. Obsessive-compulsive disorder: prediction of outcome from behavioral psychotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89:393-397.

Celada P, Martín F, Artigas F. Effects of chronic treatment with dexfenfluramine on serotonin in rat blood, brain and lung tissue. *Life Sci* 1994;55(15):1237-43

Da Prada M, Cesura AM, Launay JM, Richards JG. Platelets as a model for neurones? *Experientia*. 1988;44:115-126.

Deakin JFW, Graeff, FG. 5-HT and mechanisms of defense. *Journal of Psychopharmacology*. 1991;16:305-15.

Delorme R, Chabane N, Callebert J, Falissard B, Siméone MCM, Rouillon F, Launay JM, Leboyer M. Platelet Serotonergic Predictors of Clinical Improvement in Obsessive Compulsive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004;24 (1):18 – 23.

Ferrão YA, Diniz JB, Lopes AC, Shavitt RG, Greenberg B, Miguell E. Resistência e refratariedade no transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007; no.ahead, p.0-0. ISSN 1516-4446.

Ferrão, YA, Shavitt RG, Bedin NR, de Mathis ME, Lopes AC, Fontenelle LF, Torres AR, Miguel, EC. Clinical features associated to refractory obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2006;94(1-3):199-209.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Janet BW, Williams DSV. Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV- transtorno do eixo I. Tradução para o português Tavares, M. Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília, 1996.

Foa E, Grayson J Steketee G. Depression, habituation and treatment outcome in obsessive-compulsive. In: Boulougouris JC, ed. *Learning theory approaches to psychiatry*. Chichester: John Wiley & Sons, 1982: 129-142.

Foa EB, Steketee G, Grayson JB, Doppet HG. Treatment of Obsessive-compulsives: when do we fail? In: Foa EB, Emmelkamp PMG, ed. *Failures in behavior therapy*. New York: John Wiley & Sons, 1983: 10-34.

Foster PS, Eisler RM. An integrative approach to the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 42(1), 2001; pp. 24-31.

Gava I, Barbui C, Aguglia F, Carlino D, Churchill R, De Vanna M, McGuire HF. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18;(2):CD005333.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill C, Heninger GR, Charney DS.. The Yale-Brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS): Part I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1006-1011, 1989. Brazilian translation: Asbahr FR, Lotufo-Neto F, Bruzzi M Rodrigues LR, Turecki GX., Lima MA, Del Porto JA, Gentil V. "Programa de Distúrbio Obsessivo-Compulsivo do Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica da Escola Paulista de Medicina", São Paulo, 1992.

Graef, FG, Mora, MBV.. Dual Role of 5HT in Defense and Anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1997;21(6):791-99.

Graeff FG. Aspectos neuroquímicos: o papel da serotonina no TOC. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2001(II): 35-7.

Graeff FG. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals. *Brazilian Journal of Medicine and Biology Research*, 1994;27, 811-29.

Graeff FG. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology*. 2002;163 467-476.

Graeff, FG. Serotonin, periaqueductal gray matter and panic disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2003;25(2):42-5.

Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. (2nd ed.). Oxford: university press; 2000.

Hamilton MA, Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960;23:56-62.

Humble M, Bejerot S, Bergqvist, PBF, Bengtsson F. Reactivity of serotonin in whole blood: Relationship with drug response in obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 2001;49:360-368.

Marks I. Behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder: a decade of progress. *Can J Psychiatry*. 1997;42(10):1021-7.

Marks I. Exposure treatments: Clinical applications. In: Agras WS, editor. *Behaviour modification*. Little Brown; 1978. p. 204-242.

Mataix-Cols D, Marks, IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptoms dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2002;71(5):255-62.

Mobbs D, Petrovic P, Marchant JL, Hassabis D, Weiskopf N, Seymour B, Dolan RJ, Frith CD. When Fear Is Near: Threat Imminence Elicits Prefrontal-Periaqueductal Gray Shifts in Humans. *Science*. 2007;317:1079-1083.

National Institute of Mental Health (NIMH). Clinical Global Impressions. *Psychopharmacology Bull*. 1985; 21:839-43.

Ortiz J, Artigas F, Gelpi E. *Serotonergic status in human blood*. *Life Sci*. 1988;43(12):983-90.

Pletscher A, Laubscher A, Graf M, Saner A. Blood platelets as models for central 5-hydroxytryptaminergic neurons. *Ann Biol Clin*; 1979;37(1):35-9.

Pletscher A, Laubscher A. Blood platelets as models for neurons: uses and limitations. *J Neural Transm Suppl*. 1980;(16):7-16.

Rapoport JL. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 1991;5:1-10.

Rosario-Campos M, Leckman J, Mercadante M, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, Zamignani D, Miguel EC, Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1899-903.

Rufer M, Fricke S, Moritz S, Kloss M, Hand I. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: prediction of cognitive-behavior therapy outcome. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(5):440-6.

Schwartz JM. Cognitive-behavioral self-treatment for OCD systematically alters cerebral metabolism. In: Hollander E, Stein D, J (eds). *Obsessive-compulsive disorders: Diagnosis, Etiology, Treatment*. New York, NY: Marcel Dekker,; 1997;257-281.

Sheehan DV, Hammett-sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;suppl 3:89-95.

Sheehan DV. The Anxiety Disease. 1983;New York:Charles Scriber's Son.

Steketee G. Intra and interpersonal characteristics predictive of long-term outcome following behavioural treatment of obsessive-compulsive disorders. In: Hand I, Wittchen H, ed. Panics and phobias 2. Berlin: Springer-Verlag, 1988: 221-232.

Vaughan M, Beech HR. Which obsessionals fail to change?. In: Negative outcome in psychotherapy and what to do about it. New York: Springer, 1985: 192-209.

Vogel PA, Hansen B, Stiles TC, Gotestam KG. Treatment motivation, treatment expectancy and helping alliance as predictors of outcome in cognitive behavioral treatment of OCD. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2006;37(3):247-55.

Wolpe J. Psychotherapy by reciprocal inhibition. Stanford, CA:Stanford University Press, 1958.

APÊNDICE

Quadro 1 - Resumo dos procedimentos descritos no manual do terapeuta para as 16 sessões de EPR

Sessão	Procedimentos
1	<p>A) Contrato terapêutico (regras e compromisso).</p> <p>B) Psicoeducacional (informações relevantes e dúvidas sobre o TOC).</p> <p>C) Racional da EPR: hierarquia de exposição, esquiva, neutralização, habituação e escala subjetiva de desconforto (SUDS) (Wolpe, 1958).</p> <p>E) Completar a “Lista de obsessões e compulsões (rituais motores e mentais)”.</p> <p>F) Análise funcional e determinação do foco da EPR.</p> <p>G) Tarefas de casa: ler o material psicoeducacional e preencher o “diário semanal de obsessões e compulsões”.</p>
2	<p>A) Checar observações da sessão passada.</p> <p>B) Discussão sobre a tarefa de casa. Tirar dúvidas sobre o tratamento.</p> <p>C) Elaboração das hierarquias de exposição.</p> <p>D) Realizar ensaio comportamental e exposição assistida ao primeiro item da hierarquia.</p> <p>E) Completar o “registro de auto-exposição” com o paciente e orientá-lo para as exposições fora da sessão.</p> <p>F) Tarefa de casa: auto-exposição ao mesmo item da hierarquia.</p>
3 - 15	<p>A) Checar observações da sessão passada.</p> <p>B) Checar possíveis sintomas a serem incluídos na “lista de obsessões e compulsões motoras e mentais”.</p> <p>C) Checar a tarefa de casa e avaliar se o paciente preencheu corretamente o diário de auto-exposição.</p> <p>D) Revisão da hierarquia de exposição e estabelecimento de novos itens e/ou focos se necessário.</p> <p>E) Selecionar dois itens da hierarquia.</p> <p>F) Aplicar EPR em pelo menos um item da hierarquia.</p> <p>G) Preencher o “diário de auto-exposição” com o paciente e orientá-lo como preenche-lo ao fazer os exercícios de casa.</p> <p>H) Tarefa de casa: auto-exposição com prevenção de resposta</p>
16	<p>A) Avaliação final e prepare para seguimento mensal.</p> <p>B) Orientação sobre como lidar com recaídas e estratégias para manter os benefícios do tratamento.</p> <p>C) Encaminhamento ou alta</p>

Escalas e Termo de consentimento *

Lista de sintomas Y-BOCS

Obsessões são idéias, pensamentos ou imagens recorrentes que invadem a mente, incomodam e geralmente são difíceis de resistir. Marque as obsessões que teve no passado ou presente (última semana)

Obsessões de Agressão

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			1. Medo de ser ferir: p.ex. medo de comer com faca ou garfo, medo de segurar objetos pontiagudos, medo de andar próximo a janelas de vidro.	
			2. Medo de ferir os outros: p.ex. medo de envenenar a comida de alguém, medo de machucar bebês, medo de empurrar alguém na frente de um trem, medo de ferir os sentimentos dos outros, medo de ser responsável por não socorrer alguém em uma catástrofe imaginada, medo de causar dano por oferecer maus conselhos.	
			3. Imaginar cenas violentas ou horrendas: p. ex. imagens de assassinatos, de corpos dilacerados, imagens repugnantes, acidentes de carro, incêndios.	
			4. Medo de dizer involuntariamente obscenidades ou nem situações publicas como em igrejas, medo de escrever obscenidades.	
			5. Medo de fazer algo que cause embaraço: p.ex. medo de parecer tolo em situações sociais.	
			6. Medo de executar involuntariamente impulsos: p.ex. apunhalar um amigo, atropelar alguém, bater o carro em uma árvore.	
			7. Medo de roubar ou furtar: p.ex. medo de trapacear o caixa, medo de furtar objetos em lojas	
			8. Medo de ferir os outros, por não Ter sido suficientemente cuidadoso (p.ex. bater/ atropelar alguém sem notar): medo de causar um acidente sem perceber.	
			9. Medo de ser responsável por algo de terrível que aconteça (ex.: incêndio, assalto): medo de causar um incêndio, assalto porque não foi cuidadoso em verificar a casa antes de sair.	
			10. Outras	

* Este projeto foi aprovado como adendo de um projeto maior sob responsabilidade do mesmo pesquisador e com alguns procedimentos a mais. Por isso o termo de consentimento inclui procedimentos que não foram utilizados nesta pesquisa. Todos os procedimentos desta pesquisa foram devidamente contemplados pelo termo de consentimento utilizado.

Obsessões de Contaminação

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			11. Preocupação com ou nojo de excrementos ou secreções do corpo (ex. urina, fezes, saliva): medo de pegar AIDS, câncer ou outras doenças em banheiros públicos, medo da própria urina, fezes, sêmen, secreção vaginal	
			12. Preocupação com sujeira ou micróbios: medo de pegar germes sentando em determinadas cadeiras, cumprimentando alguém, tocando em maçanetas.	
			13. Preocupação excessiva com contaminações provenientes do ambiente (ex. resíduos tóxicos, asbesto, radiações): p.ex. medo de ser contaminado por asbestos, radônio, medo de substâncias radioativas, medo de coisas associadas a lixo atômico.	
			14. Preocupação excessiva com itens de limpeza doméstica: p.ex. Detergentes, solventes.	
			15. Preocupação excessiva com animais (ex. insetos): p.ex. medo de ser contaminado ao tocar em cachorros, gatos ou outros animais.	
			16. Incomodado com substâncias viscosas ou resíduos: p.ex. Medo de fitas adesivas ou substâncias viscosas que possam conter contaminantes.	
			17. Preocupações ou medo de ficar doente por alguma contaminação. Crenças a respeito do período de tempo até o surgimento da doença variam	
			18. Preocupado em provocar doenças nos outros e por espalhar substâncias causadoras de contaminação (agressão)	
			19. Nenhuma outra preocupação além do sentimento de estar contaminado	
			20. Preocupação em como ser contaminado e não com as conseqüências que estas podem ter.	
			21. Outras	

Obsessões Sexuais

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			22. Pensamentos, imagens ou impulsos sexuais perversos ou proibidos: pensamentos indesejáveis sobre estranhos, familiares ou amigos.	
			23. Temas sexuais cujo conteúdo envolve crianças ou inseto: pensamentos indesejáveis sobre molestar crianças sexualmente, inclusive as próprias.	
			24. Temas sobre homossexualidade; medo de ser homossexual ou medo de, subitamente, transformar-se em “gay”, quando não existem razões para estes pensamentos	
			25. Obsessões sobre conduta sexual agressiva em relação aos outros, ex. imagens indesejáveis de comportamento sexual violento com adultos, estranhos, amigos ou membros da família.	
			26. Outras	

Colecionamento Guardar Objetos Inúteis

(distinguir de hobbies e da preocupação com objetos de valor sentimental ou monetário)

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			27. Pensamento ou preocupação acerca de colecionar e guardar coisas: p.ex. medo de jogar fora coisas que possam vir a ser importante no futuro, necessidade de pegar e colecionar objetos inúteis.	

Obsessões Religiosas (Escrupulosidade)

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			28. Preocupação com sacrilégios e blasfêmias: p.ex. medo de Ter pensamentos blasfemos, dizer sacrilégios, medo de ser punido por estas coisas. Outro ex. pode ser pensar que Deus é idiota.	
			29. Preocupação excessiva com o certo/errado e a moralidade: p.ex. preocupação em sempre fazer a coisa certa, preocupação em Ter dito alguma mentira ou ter trapaceado.	
			30. Outras	

Obsessões com necessidade de simetria ou exatidão

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			31. Obsessões com simetria e exatidão: preocupação com o alinhamento correto de papéis e livros, preocupação com a realização de cálculos, fazê-los corretamente ou escrever à mão.	
			32. Acompanhadas de pensamento mágico (ex: acidente, se determinados objetos não forem colocados nos lugares certos)	
			33. Não acompanhada de pensamento mágico	

Obsessões Diversas

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			34. Necessidade de saber ou recordar: p.ex. achar necessário lembrar de números de placas de carros, adesivos, "slogans" de camisetas	
			35. medo de dizer determinadas coisas: p ex. medo de dizer certas palavras por superstição, medo de dizer TREZE, medo de dizer algo que possa desrespeitar alguém morto.	
			36. Medo de não dizer exatamente o correto; p.ex. medo de Ter dito coisas erradas, medo de não Ter usado a palavra perfeita	
			37. Medo de perder coisas: p.ex. preocupação em perder coisas, por ex., um adorno ou objetos sem importância como uma anotação em um papel.	
			38. Imagens intrusivas (não violentas): p.ex. imagens fortuitas não desejáveis que venham à mente, tais como propagandas	
			39. Sons intrusivos sem sentido, palavras ou música: p ex. escutar palavras, canções ou músicas que vem à mente e não consegue pará-las.	
			40. Incomodado por certos sons/ruídos; preocupação com barulho de relógios ou vozes em outro quarto que podem atrapalhar o sono.	
			41. Números de sorte/azar: preocupação com certos números como o TREZE, Ter que realizar atividades, um determinado número mágico de vezes, Ter que iniciar uma atividade em determinada hora dia.	
			42. Cores e com significado especial: preto podendo estar associado com morte, vermelho com sangue ou ferimentos. Evitar usar objetos com essas cores	
			43. Medos supersticiosos: p ex. medo de passar por cemitérios, caixões, gatos pretos, medo de presságios associados com a morte, passar debaixo de escadas	
			44. Necessidade de Ter certeza, de sentir satisfação.	

Obsessões Somáticas

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			45. Preocupação com doença ou enfermidade: p.ex. medo de Ter doenças como câncer, cardiopatias, AIDS, apesar dos médicos terem descartado a possibilidade	
			46. Preocupação excessiva com certas partes do corpo ou com a aparência física (por ex.: dismorfofobia): preocupação que o rosto, orelhas, nariz, olhos ou alguma parte do corpo seja muito feia apesar dos outros afirmarem que não	

Compulsões são comportamentos ou atos que são feitos repetitivamente para aliviar a ansiedade de uma obsessão ou para evitar algum dano imaginário. Marque as compulsões que teve no passado ou no presente (última semana).

Compulsões de limpeza/Lavagem

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			47. Lavagem excessiva ou ritualizada das mãos	
			48. Duchas, banhos, escovação dos dentes ou rotinas diárias de higiene pessoal ritualizadas ou excessivas: as atividades de higiene no banheiro podem durar várias horas. Se a rotina (por exemplo, a lavagem) for interrompida, tem que começar tudo de novo.	
			49. Limpeza excessiva de móveis da casa ou de objetos inanimados: limpeza excessiva de brinquedos, roupas, material escolar, torneiras, cozinha, banheiros, chão e utensílios domésticos.	
			50. Outras medidas para prevenir ou remover o contato com substâncias que podem causar contaminação: Ter membros da família que removam inseticidas, lixo, carne crua, tintas, verniz, medicações no armário de remédios ou limpem a sujeira de animais domésticos. Se você não pode evitar estas coisas, você usa luvas, por exemplo, quando vai abastecer o carro.	

Compulsões de verificação

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			51. Verificar fechaduras, fogão, utensílios domésticos e outros (aquecedores, ferro de passar roupa).	
			52. Verificar se não feriu ou não vai ferir outros: verificar se você machucou alguém sem saber, pedir o reassseguramento de outros ou telefonar para saber se está tudo bem	
			53. Verificar se não feriu ou não vai ferir a si próprio; procurar por feridas ou sangramento em si mesmo após manusear objetos pontiagudos ou quebráveis. Ir frequentemente ao médico para assegurar de que não se machucou, ou procurar por machucadas após segurar facas ou objetos quebráveis	
			54. Verificar se nada de terrível aconteceu ou vai acontecer; procurar nos jornais e noticiários na raio se ocorreu alguma catástrofe que você possa Ter ocasionado. Pedir para que lhe reassgurem.	
			55. Verificar se não cometeu erros: verificar repetidas vezes enquanto escreve ou lê, ou faz cálculos, para Ter certeza de que não cometeu nenhum erro. Você não consegue Ter a certeza de que não cometeu nenhum erro.	
			56. Verificações ligadas a obsessões somáticas: procura verificar com amigos ou médicos que você não está tendo um ataque cardíaco ou câncer. Repetidamente, mede o pulso, a pressão sanguínea ou a temperatura. Verifica odores e ferimentos do corpo e checa aparência no espelho, procurando por características de feiúra	

Rituais de repetição

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			57. Rer ler ou reescrever várias vezes: levar horas para ler poucas páginas de um livro ou para escrever uma pequena carta porque você fica lendo e relendo. Você pode procurar pela palavra ou frase perfeita, ou se preocupa por não Ter entendido algo que leu. Você fica muito preocupado com a forma de algumas letras. Pode apagar e reescrever até rasgar o papel.	
			58. Necessidade de repetir atividades rotineiras (ex.: entrar e sair de casa várias vezes; Pode repetir atividades como ligar e desligar aparelhos, pentear o cabelo ou olhar para determinado local). Você pode não se sentir bem até fazer essas coisas um determinado número de vezes.	

Compulsões de Contagem

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			59. Rituais de contagem: você pode contar coisas como brinquedos, janelas telhas, pregos na parede, livros em uma estante ou até mesmo grãos de areia na praia. Você pode contar ao repetir determinadas atividades como lavagem	

Compulsões de Ordenação/Arranjo

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			60. Rituais de ordenação ou arranjo. Você pode endireitar papéis ou canetas sobre a mesa ou livros na estante. Você pode gastar horas arrumando as coisas na sua casa numa determinada "ordem" ficando muito chateado se esta "ordem" é alterada	

Compulsões de colecionismo/Acumular objetos

Distinguir de hobbies e da preocupação com objetos de valor monetário ou sentimental (ex.: lê cuidadosamente cartas sem valor, acumula jornais velhos, pequenos utensílios domésticos, coleciona objetos sem utilidade).

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			61. Mania de colecionar ou acumular objetos. Você pode Ter quartos cheios de jornais velhos, anotações, latas, toalhas de papel, embalagens e garrafas vazias. Você não consegue jogar essas coisas fora por medo de precisar delas. Você pode pegar objetos sem utilidade da rua ou de lixeiras.	

Compulsões Diversas

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de início
			62. Rituais mentais (exceto verificar/contar). Rituais mentais são compulsões realizadas “na sua cabeça”, como rezar excessivamente, pensar num “bom” para desfazer (anular) um “mau” pensamento. Esses diferem das obsessões porque você as realiza para reduzir a ansiedade ou se sentir melhor.	
			63. Efetuar listas excessivas	
			64. Necessidade de falar, perguntar ou confessar: pedir que os outros o reassegurem; pode confessar comportamentos errados sem nunca tê-los feito; pode sentir que tem que dizer a outra pessoa certas palavras para se sentir melhor.	
			65. Necessidade de tocar, esfregar ou dar pancadinhas: pode sentir o impulso de tocar superfícies ásperas como madeira ou superfícies quentes, como fogão. Pode sentir o impulso de tocar outras pessoas, Pode sentir o impulso de tocar um objeto, como o telefone, para evitar que alguém da sua família adoça	
			66. Rituais envolvendo piscar os olhos ou olhar fixamente	
			67. Medidas de modo a prevenir (não são verificações) ferir-se, ferir outros ou conseqüências terríveis: ficar longe de objetos pontiagudos ou quebráveis. Evita manusear facas, tesouras, vidro.	
			68. Comportamento ritualizado de comer: arrumar a comida, garfo ou faca de determinada maneira antes de comer; comer de acordo com determinado ritual ou não ser capaz de comer antes que os ponteiros do relógio estejam numa determinada hora	
			69. Comportamentos supersticiosos: não pegar um ônibus ou trem se ele tem um número de azar, não sair de casa no dia treze do mês, dar ou jogar fora roupas que você usou ao passar por um funeral ou um cemitério.	
			70. Tricotilomania: puxar os cabelos do couro cabeludo, os cílios, a sobrancelha ou os pêlos púbicos. Pode usar os dedos ou pinças para puxar os pêlos. Causar clareiras (falhas na cabeça) que exijam o uso de uma peruca ou arrancar os cílios e sobrancelhas completamente.	
			71. Outros comportamentos de automutilação e auto-agressão	

ESCALA DE YALE-BROWN PARA DISTÚRBO OBSESSIVO-COMPULSIVO (Y-BOCS)

(Goodman et al, 1989; versão em português: Asbahr et al., 1992).

Assinale a resposta que melhor caracterize o paciente. Avalie cada item de acordo com a condição do paciente durante o período de sintomas mais intensos.

1. Tempo ocupado pelos pensamentos obsessivos.

- 0 = Nenhum
- 1 = Leve, intrusão ocasional (menos que 1 hora/dia)
- 2 = Moderado, intrusão frequente (1 a 3 hs/dia)
- 3 = Grave, intrusão muito freqüente (+ que 3 a 8 hs/dia)
- 4 = Extrema, intrusão quase constante (+ que 8 hs/dia)

2. Interferência provocada pelos pensamentos obsessivos.

- 0 = Nenhuma
- 1 = Leve, interferência discreta com atividades sociais ou profissionais, sem prejuízo da performance global
- 2 = Moderada, interferência definitiva com a performance social ou profissional
- 3 = Grave, causa prejuízo importante na performance social o profissional.
- 4 = Extrema, incapacitante.

3. Sofrimentos relacionados aos pensamentos obsessivos.

- 0 = Nenhum
- 1 = Leve, pouco freqüente e não muito perturbador.
- 2 = Moderado, freqüente e perturbador, mas ainda aceitável.
- 3 = Grave, muito freqüente e muito perturbador.
- 4 = Extremo, quase constante, com sofrimento incapacitante.

4. Resistência às obsessões.

- 0 = Faz esforço para resistir sempre, ou os sintomas são mínimos e não é necessário resistência ativa.
- 1 = Tenta resistir a maior parte do tempo.
- 2 = Faz algum esforço para resistir.
- 3 = Permite as obsessões sem tentar controlá-las, porém faz isso com relutância.
- 4 = Permite livremente e completamente todas as obsessões.

5. Grau de controle sobre pensamentos obsessivos.

- 0 = Controle completo
- 1 = Muito controle, geralmente é capaz de parar ou desviar a atenção da obsessão com concentração e esforço.
- 2 = Controle moderado, é capaz de interromper a obsessão.
- 3 = Pequeno controle, raramente tem sucesso em interromper a obsessão. Pode desviar a atenção com dificuldade.
- 4 = Nenhum controle, o pensamento é sentido como completamente involuntário.

6. Tempo gasto com comportamentos compulsivos.

- 0 = Nenhum
- 1 = Leve, gasta menos que 1 hora/dia realizando as compulsões ou realiza ocasionalmente os comportamentos compulsivos.
- 2 = Moderado, gasta 1 a 3 hs/dia na realização das compulsões ou realiza muito freqüentemente os comportamentos compulsivos(+ que 8 vezes ao dia, mas na maior parte do tempo, está livre dos comportamentos compulsivos).
- 3 = Grave, gasta mais que 3 e até 8 hs/dia na realização das compulsões(+que 8 vezes/dia, durante a maior parte do dia)
- 4 = Extremo, gasta mais que 8 hs/dia realizando as compulsões ou realização quase constante de comportamentos compulsivos (raramente é decorrido uma hora sem realização de várias compulsões).

7. Interferência provocada pelos comportamentos compulsivos.

0 = Nenhum

1 = Leve, interferência discreta com as atividades sociais ou profissionais, mas não há prejuízo da performance global.

2 = Moderada, interferência definida com a performance social ou profissional; mas ainda em níveis aceitáveis.

3 = Grave, há prejuízo substancial na performance social ou profissional.

4 = Extrema, incapacitante.

8. Sofrimento relacionado ao comportamento compulsivo.

0 = Nenhum.

1 = Leve, apenas levemente ansioso se as compulsões são prevenidas ou durante a realização das compulsões.

2 = Moderado, relata que a ansiedade aumenta mas mantém-se ainda em níveis aceitáveis se as compulsões são prevenidas ou durante a realização das compulsões.

3 = Grave, aumento importante e muito perturbador da ansiedade se as compulsões são interrompidas ou durante a realização das compulsões.

4 = Extremo, ansiedade incapacitante causada por qualquer intervenção para modificar a atividade, ou durante a realização das compulsões

9. Resistência.

0 = Esforça-se para resistir sempre, ou os sintomas são mínimos e não é necessário resistir ativamente.

1 = Tenta resistir a maior parte do tempo

2 = Faz algum esforço para resistir.

3 = Permite todas as compulsões sem tentar controlá-las, mas o faz com alguma relutância.

4 = Permite completamente e livremente todas as compulsões.

10. Grau de controle sobre os comportamentos compulsivos.

0 = Controle completo.

1 = Muito controle, sente-se pressionado a realizar o comportamento geralmente é capaz exercer um controle voluntário sobre o mesmo.

2 = Controle moderado, forte pressão para realizar o comportamento e consegue controlar com dificuldade.

3 = Baixo controle, há um instinto muito forte para realizar o comportamento.

4 = Nenhum controle, raramente é capaz de retardar a atividade.

Obsessão subtotal= (some os itens de 1 a 5) _____**Compulsões subtotal=** (some os itens de 6 a 10) _____**11. Crítica as obsessões e compulsões.**

0 = Excelente 1 = Boa 2 = Razoável 3 = Pobre 4 = Ausência de crítica

12. Esquiva

0 = Nenhuma 1 = Leve 2 = Moderada 3 = Grave 4 = Muito grave

13. Grau de indecisão.

0 = Nenhum 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito grave.

14. Senso de responsabilidade hipervalorizado.

0 = Nenhum 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito grave

15. Lentificação constante/ distúrbio da inércia.

0 = Nenhuma 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito grave

16. Dúvida patológica.

0 = Nenhuma 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito grave

17. Intensidade global.

0 = Nenhum 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito grave

18. Melhora global.

0 = Nenhum 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Grave 4 = Muito grave

19. Fidedignidade.

0 = Excelente 1 = Boa 2 = Razoável 3 = Fraca

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE SHEEHAN:

Abaixo está uma lista de problemas e queixas que as pessoas tem às vezes. Escolha um número de acordo com o código abaixo, dizendo quanto o problema o incomodou durante a última semana.

0 = NADA 1 = POUCO 2 = MODERADO 3 = MARCADAMENTE 4 = SEVERAMENTE

1	Vertigem, crises de desmaio ou tontura	
2	Sensação de moleza nas pernas	
3	Sensação de desequilíbrio ou instabilidade	
4	Dificuldade em respirar	
5	Falhas ou batimentos mais rápidos do coração	
6	Dor ou pressão no peito	
7	Sensação de asfixia ou sufocamento	
8	Formigamento ou adormecimento em partes do corpo	
9	Ondas de calor ou arrepios de frio	
10	Náusea ou problema de estômago	
11	Episódios de diarreia	
12	Crises de transpiração excessiva	
13	Sensação de que as coisas em seu redor são estranhas, irreais, confusas ou distanciadas de você	
14	Sensação de estar fora ou separado de parte ou de todo o seu corpo ou de estar flutuando	
15	Sensação de estar perdendo o controle ou ficando louco	
16	Medo de estar morrendo ou de que alguma coisa terrível esteja por acontecer	
17	Inquietação ou tremores	
18	Cefaléia ou dores no pescoço e na cabeça	
19	Sensação da fadiga, cansaço, fraqueza ou mal-estar	
20	Sensibilidade aumenta ao som, luz ou tato	
21	Preocupação exagerada com a saúde	
22	Depressão que ocorre sem nenhuma causa	
23	Irritabilidade e mau humor que aumentam ou diminuem em respostas a mudanças ao seu redor	
24	Dependência dos outros	
25	Ter que repetir a mesma coisa como um ritual	
26	Palavras e pensamentos repetidos que se introduzem, em sua mente de forma persistente e dos quais é difícil se libertar como repetição de pensamentos agressivos e indesejável sobre sexo	
27	Dificuldade em pegar no sono	
28	Acorda no meio da noite e tem sono agitado	
29	Evita situações que o amedrontam	
30	Tensão e incapacidade de relaxar	
31	Ansiedade, tensão e inquietação	
32	Crises de pânico súbitas que ocorrem sem nenhuma causa. Ex: ataques ansiedade que se Acompanham de três ou mais sintomas acima	
33	Crises súbitas e inesperadas de sintomas como os relacionados acima sem pânico total, com pouca ou nenhuma causa	
34	Episódios de ansiedade que se formam quando você espera fazer e alguma coisa e que são mais intensos do que em outras pessoas na mesma situação	
35	Ondas de pânico quando você está em uma situação específica	

ESCALA DE INCAPACIDADE (SHEEHAN)

INSTRUÇÕES: Faça um círculo no numero que melhor descrever sua situação atual.

TRABALHO

DEVIDO AOS MEUS PROBLEMAS MEU TRABALHO ESTA PREJUDICADO

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Em nada
gravemente

Levemente

Moderadamente

Marcadamente

Muito

VIDA SOCIAL/ ATIVIDADES RECREATIVAS

(com outras pessoas em festas, socialmente, visita, encontros, passeios, clubes e entretenimento)

DEVIDO AOS MEUS PROBLEMAS MINHA VIDA SOCIAL/RECREACOES ESTA PREJUDICADA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Em nada
gravemente

Levemente

Moderadamente

Marcadamente

Muito

VIDA FAMILIAR/ RESPONSABILIDADE DO LAR

(Por exemplo, com relação aos membros da família, pagamento de contas, controle do lar, compras e limpeza)

DEVIDO AOS MEUS PROBLEMAS, MINHA VIDA FAMILIAR/RESPONSABILIDADE DO LAR ESTAO PREJUDICADAS

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Em nada
gravemente

Levemente

Moderadamente

Marcadamente

Muito

ESCALA DE HAMILTON - DEPRESSÃO

Todos os itens devem ser respondidos. Assinalar com um círculo o número apropriado.

- 1 HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**
- 0 Ausente.
- 1 Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
- 2 Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
- 3 Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
- 4 Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente.
- 2 SENTIMENTOS DE CULPA**
- 0 Ausentes.
- 1 Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
- 2 Idéias de culpa ou ruminacões sobre erros passados ou más ações.
- 3 A doença atual é um castigo. Delírio de culpa.
- 4 Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.
- 3 SUICÍDIO**
- 0 Ausente.
- 1 Sente que a vida não vale à pena.
- 2 Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte.
- 3 Idéias ou gestos suicidas.
- 4 Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4).
- 4 INSÔNIA INICIAL**
- 0 Sem dificuldade para conciliar o sono.
- 1 Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono. Isto é, mais de meia hora.
- 2 Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.
- 5 INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**
- 0 Sem dificuldade.
- 1 O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2 Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).
- 6 INSÔNIA TARDIA**
- 0 Sem dificuldade.
- 1 Acorda de madrugada, mas volta a dormir.
- 2 Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.
- 7 TRABALHO E ATIVIDADES**
- 0 Sem dificuldade.
- 1 Pensamentos e sentimentos de incapacidade; fadiga ou fraqueza relacionada a atividades (trabalho ou passatempos).
- 2 Perda de interesses por atividades (trabalho ou passatempos) - quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3 Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos).
- 4 Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8 RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

- 0 Pensamento e fala normais.
- 1 Leve retardo à entrevista.
- 2 Retardo óbvio à entrevista.
- 3 Entrevista difícil.
- 4 Estupor completo.

9 AGITAÇÃO

- 0 Nenhuma.
- 1 Inquietude.
- 2 Brinca com as mãos, com os cabelos etc.
- 3 Mexe-se, não consegue sentar quieto.
- 4 Torce as mãos, róí as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10 ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0 Sem dificuldade.
- 1 Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2 Preocupação com trivialidades.
- 3 Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- 4 Medos expressos sem serem inquiridos.

11 ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, tais como: Gastrintestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarréia, cólicas, eructações Cardiovasculares: palpitações, cefaléias. Respiratórios: hiperventilação, suspiros. Frequência urinária. Sudorese.

- 0 Ausente.
- 1 Leve.
- 2 Moderada.
- 3 Grave.
- 4 Incapacitante.

12 SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

- 0 Nenhum.
- 1 Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome.
- 2 Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13 SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

- 0 Nenhum.
- 1 Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
- 2 Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido marcar 2.

14 SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais.

- 0 Ausentes.
- 1 Leves
- 2 Intensos.

15 HIPOCONDRIA

- 0 Ausente.
- 1 Auto-observação (corporal) aumentada.
- 2 Preocupação excessiva com a saúde.
- 3 Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
- 4 Delírio hipocondríaco

16 PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

- A. Quando avaliada pela história clínica.
- 0 Sem perda de peso.
 - 1 Provável perda de peso associada à moléstia atual.
 - 2 Perda de peso definida (de acordo com o paciente).
- B. Com base em medidas semanais
- 0 Menos de 0,5 kg de perda de peso na semana.
 - 1 Mais de 0,5 kg de perda de peso na semana.
 - 2 Mais de 1,0 kg de perda de peso na semana

17 CONSCIÊNCIA

- 0 Reconhece que está deprimido e doente.
- 1 Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso etc.
- 2 Nega estar doente.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS

CONTAGEM TOTAL: _____ PONTOS

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

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

PESQUISADOR: ..DR MÁRCIO ANTONINI BERNIK.

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR ASSISTENTE IPQ-HCFMUSP E COORDENADOR DO AMBAN.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº51358

UNIDADE DO HCFMUSP: AMBULATÓRIO DE ANSIEDADE DO INSTITUTO DE PSIQUIATRIA

PESQUISADOR EXECUTANTE: THIAGO PACHECO DE ALMEIDA SAMPAIO

CARGO/FUNÇÃO: PSICÓLOGO PESQUISADOR COLABORADOR

INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL: Nº 06/69165

UNIDADE EDO HCFMUSP: AMBULATÓRIO DE ANSIEDADE DO INSTITUTO DE PSIQUIATRIA.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS

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

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Ao assinar este papel você estará concordando em se submeter a uma pesquisa sobre o porquê certas pessoas não respondem ao tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), isto é, quando apesar de terem se tratado do TOC, ainda apresentam sintomas importantes deste transtorno. Por esse motivo, leia atentamente o que se segue e esclareça todas as suas dúvidas com o seu médico ou psicólogo.

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é uma doença freqüente em nosso meio, sendo capaz de causar grande sofrimento e comprometimento no convívio social e nas atividades do dia-a-dia da pessoa afetada.

A pesar de nos últimos anos ter aumentado muito o conhecimento do TOC e de seu tratamento, infelizmente vários pacientes (cerca de 20%) não apresentam melhora satisfatória, apesar de todos os esforços em se tratarem.

Com o objetivo de aumentar nosso conhecimento sobre o tratamento do TOC será realizado este projeto de pesquisa, que consiste em tratar pacientes portadores de TOC em psicoterapia e estudar, através de entrevistas, escalas de avaliações e um teste provocativo com citalopram alguns fatores que levam o paciente a melhorar ou não com esse tipo de tratamento.

O teste provocativo consiste em administrar um medicamento (citalopram) ao paciente e colher amostras de sangue para dosagens em laboratório.

Para a realização do teste provocativo, solicita-se que você compareça em um período da manhã neste hospital. É necessário, caso você esteja tomando algum medicamento psiquiátrico, que este seja interrompido por um período antes do teste. Será utilizado um medicamento denominado citalopram. O citalopram é um medicamento utilizado comercialmente no Brasil e é uma das opções para o tratamento do TOC. A via empregada será a endovenosa. Serão colhidas amostras sanguíneas para dosagem de hormônios, um neurotransmissor chamado serotonina, e para análise do DNA por um período de aproximadamente 3 horas, no total de 100 ml, ou seja, cerca de 25% da quantidade de uma doação de sangue. Este teste será realizado em sala especialmente designada, com recursos, caso haja algum efeito colateral indesejado. O teste pode ser interrompido a qualquer momento, caso você deseje, sem qualquer compromisso em sua assistência.

A psicoterapia se realizará duas vezes por semana em sessões individuais de 50 minutos cada. O paciente deverá passar por 16 sessões de psicoterapia num total de 8 semanas de tratamento. A psicoterapia consiste basicamente em uma técnica chamada "Exposição com prevenção de resposta" na qual o paciente, com acompanhamento e orientação adequada de seu psicólogo, deverá se expor gradativamente a situações que desencadeiam obsessões e/ou ansiedade, sendo impedido de realizar as compulsões. Os pacientes farão exercícios em casa ou em outros locais onde os sintomas do TOC aparecem. Esta técnica psicoterapêutica é a mais indicada para o tratamento do TOC. Os pacientes deste estudo não receberão tratamento medicamentoso.

Você não é obrigado a participar deste estudo e sua recusa não o impedirá de receber o tratamento adequado para o seu problema no Hospital das Clínicas da FMUSP. Concordando em participar, você estará colaborando para aumentar nosso conhecimento sobre o Transtorno Obsessivo-Compulsivo, podendo se retirar deste estudo a qualquer momento que julgar.

