

FÁBIO MORAES CORREGIARI

**Resposta neuroendócrina aguda ao citalopram e resposta
terapêutica no transtorno obsessivo-compulsivo**

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

Área de concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Márcio Antonini Bernik

São Paulo

2007

Para minha esposa Camila e para meus filhos Antonio e Ana Teresa pelo carinho, apoio e dedicação, mas, acima de tudo, pelo amor e pela alegria que trouxeram à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Leda Leme Talib, Isis Amaral Zainagh e Amanda F. Frade e a toda equipe do LIM-27 pelo apoio técnico na execução das dosagens hormonais e de serotonina.

À toda equipe de enfermagem do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo pelo cuidado e paciência com os pacientes.

À Luciana dos Santos, Cristiane Pinheiro, Sérgio Cabral e à toda equipe do Ambulatório de Ansiedade do IPq-HC-FMUSP por todo o esforço para que esta pesquisa se tornasse realidade.

À Lundbeck SA por fornecer as ampolas de citalopram intravenoso.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo que financiou esta pesquisa (projeto nº 99/00170-4).

Normalização adotada

Esta tese 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 Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. SISTEMAS SEROTONÉRGICOS.....	2
1.1.1. <i>Bioquímica do sistema serotoninérgico</i>	6
1.1.2. <i>Interrelações com os sistemas dopaminérgicos</i>	10
1.1.3. <i>Influências no córtex pré-frontal</i>	13
1.2. CONTROLE NEUROENDÓCRINO DOS HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS.....	14
1.2.1. <i>Corticotropina</i>	15
1.2.2. <i>GH</i>	16
1.2.3. <i>Prolactina</i>	17
1.2.4. <i>Influência serotoninérgica</i>	18
Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal (HHA).....	19
Prolactina.....	20
GH.....	21
1.3. EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE UM ISRS.....	22
1.4. EFEITOS CRÔNICOS DOS ISRS.....	23
1.5. TESTES PROVOCATIVOS SEROTONÉRGICOS NO TOC.....	29
1.5.1. <i>Fenfluramina</i>	29
1.5.2. <i>m-CPP</i>	31
1.5.3. <i>Clomipramina</i>	34
1.5.4. <i>Outros agentes farmacológicos</i>	35
1.6. TESTES PROVOCATIVOS COM CITALOPRAM.....	36
1.7. OBJETIVO.....	37
2. MÉTODOS	38
2.1. CASUÍSTICA.....	38
2.2. INSTRUMENTOS.....	40
2.3. PROCEDIMENTOS.....	41
2.3.1. <i>Período livre de drogas</i>	41
2.3.2. <i>Procedimento do teste provocativo</i>	42
2.4. ANÁLISES LABORATORIAIS.....	43
2.4.1. <i>Nível sérico de citalopram</i>	43
2.4.2. <i>Dosagens hormonais</i>	43
2.4.3. <i>Dosagem de serotonina em plasma rico em plaquetas</i>	44
2.5. MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	45
3. RESULTADOS	47
3.1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	47
3.2. DADOS CLÍNICOS.....	47
3.2.1. <i>Curso da doença</i>	47
3.2.2. <i>Dados de tratamento</i>	48
3.2.3. <i>Comorbidades</i>	48
3.2.4. <i>Escalas de avaliação</i>	49
3.3. TESTES PROVOCATIVOS.....	49

3.3.1.	<i>Escalas de aplicação durante o teste provocativo</i>	49
3.3.2.	<i>Sintomas físicos</i>	50
3.3.3.	<i>Sinais vitais</i>	51
3.3.4.	<i>Nível sérico de citalopram</i>	51
3.3.5.	<i>Serotonina periférica</i>	52
3.3.6.	<i>Prolactina sérica</i>	52
3.3.7.	<i>GH</i>	53
3.3.8.	<i>Cortisol</i>	54
3.3.9.	<i>Correlações</i>	55
4.	DISCUSSÃO	56
4.1.	DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS.....	56
4.2.	TESTE PROVOCATIVO	57
5.	CONCLUSÕES	61
6.	ANEXOS	62
6.1.	ANEXO A – ESCALAS UTILIZADAS	62
6.2.	ANEXO B. TABELAS.....	80
6.3.	ANEXO C. GRÁFICOS.....	91
7.	REFERÊNCIAS	102

LISTA DE ABREVIATURAS

- 5-HIAA - ácido 5-hidroxiindolacético
- 5-HT – 5-Hidroxitriptamina (serotonina)
- 5-HT1A – Receptor de serotonina do tipo 1, subtipo A
- 5-HT2A – Receptor de serotonina do tipo 2, subtipo A
- 5-HT2C – Receptor de serotonina do tipo 2, subtipo C
- 5-HT3 – Receptor de serotonina do tipo 3
- 5-HT5A – Receptor de serotonina do tipo 5, subtipo A
- ATV – Área tegmentar ventral
- BDI – Inventário de depressão de Beck
- CN – Grupo controle
- CPF – Córtex pré-frontal
- COF – Córtex órbito-frontal
- DA – Dopamina
- DA D2 – Receptore de dopamina do tipo D2
- DOI – 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina
- GH – Hormônio de crescimento
- GL – graus de liberdade
- HAM-A – Escala de Hamilton para ansiedade
- HAM-D – Escala de Hamilton para depressão
- HHA – eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
- IRS – Inibidores de recaptura de serotonina
- ISRS – Inibidores seletivos de recaptura de serotonina
- IV – Intravenoso(a)

L5-HTP – L - 5 - hidroxitriptofano

LHRH – Hormônio liberador de hormônio luteinizante

LTRP – L - Triptofano

mCPP – 1-(m-clorofenil) piperazina

NDR – Núcleos dorsais da rafe

NMDA – 3,4-metilenodioximetanfetamina (êxtase)

NMR – Núcleos medianos da rafe

PET – Tomografia por emissão de pósitrons

PRL - Prolactina

RP – Grupo de pacientes respondedores ao tratamento

RT – Grupo de pacientes resistentes ao tratamento

SCP – Substância cinzenta periaquedutal

SOC – Sintomas obsessivo compulsivos

SPECT – Tomografia por emissão de fóton único

TOC – Transtorno obsessivo compulsivo

TRH – Hormônio liberador de tireotropina

VAMS – Escala visual analógica de humor

VAS-C – Escala visual analógica para sintomas obsessivo-compulsivos,
subitem compulsões

VAS-O - Escala visual analógica para sintomas obsessivo-compulsivos,
subitem obsessões

VAS-OC – Escala visual analógica para sintomas obsessivo-compulsivos

VO – Via oral

RESUMO

Corregiari FM. *Resposta neuroendócrina aguda ao citalopram e resposta terapêutica no transtorno obsessivo-compulsivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

INTRODUÇÃO: Testes provocativos com drogas serotoninérgicas não apresentaram resultados consensuais em pacientes com TOC, sugerindo que a atividade serotoninérgica seja heterogênea neste transtorno. É possível que a disfunção serotoninérgica se relacione à resistência ao tratamento com inibidores de recaptura de serotonina (IRS) neste transtorno. O objetivo deste estudo foi comparar a atividade serotoninérgica em pacientes com TOC resistente e responsivo ao tratamento com IRS e voluntários normais através de teste provocativo com citalopram. **MÉTODOS:** Foram estudados 30 pacientes com TOC resistente a IRS (RT), 30 pacientes com TOC respondedor (RP) e 30 voluntários sem transtorno mental (CN) pareados por sexo e idade. Cada indivíduo recebeu 20 mg de citalopram intravenoso. Foram dosados: prolactina, cortisol, hormônio de crescimento no plasma e serotonina em plasma rico em plaquetas nos seguintes tempos: -20, 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140 e 160 minutos. Como medidas da variação hormonal foram comparadas a variação percentual máxima ($\Delta\%$) e a área sob a curva da variação. **RESULTADOS:** O citalopram não induziu sintomas ansiosos ou piora dos sintomas obsessivo-compulsivos nos pacientes. Também não houve mudanças significativas na concentração periférica de serotonina e na concentração de GH. A droga induziu um pico de secreção de prolactina no grupo controle ($\Delta\%=65,76 \pm 105,1$) maior que nos grupos RT e RP (RT $\Delta\%=17,41 \pm 31,06$; RP $\Delta\%=15,87 \pm 31,71$; $p<0,05$ em relação ao grupo controle). A secreção de cortisol mostrou-se atenuada apenas no grupo RT: (RT $\Delta\%=20,98 \pm 58,14$; RP $\Delta\%= 47,69 \pm 66,94$; CN $\Delta\%= 63,58 \pm 88,4$; $p<0,05$). **CONCLUSÕES:** Tanto pacientes resistentes como respondedores ao tratamento com IRS apresentaram resposta atenuada de prolactina ao citalopram em comparação a voluntários saudáveis, mas apenas pacientes resistentes apresentaram também resposta atenuada de cortisol, sugerindo maior disfunção serotoninérgica neste grupo.

Descritores: 1. Transtorno obsessivo-compulsivo 2. Inibidores de captação de serotonina 3. Prolactina 4. Hidrocortisona 5. Hormônio do crescimento 6. Serotonina 7. Citalopram 8. Prognóstico

Summary

Corregiari FM. *Acute neuroendocrine response to citalopram and therapeutic response in obsessive-compulsive disorder* [thesis]. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo (Brazil); 2006.

INTRODUCTION: Serotonergic pharmacological challenge tests have failed to produce consensual results in patients with OCD diagnosis, suggesting a heterogeneous 5-HT activity in this disorder. It is possible that serotonergic dysfunction is related with inadequate response to treatment with serotonin reuptake inhibitors (SRI). The aim of this study was to compare the neuroendocrine response to a serotonergic challenge in serotonin reuptake inhibitors treatment resistant and responders OCD patients and healthy volunteers. **Methods:** Thirty OCD resistant patients, 30 responders patients and 30 healthy volunteers, age and sex matched, were included. Each subject received 20 mg of intravenous citalopram. Prolactin, cortisol, growth hormone and serotonin were determined at the following times after the onset of citalopram infusion: -20, 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140 and 160 minutes. The maximal percentage variation ($\Delta\%$) and area under the curve were compared as measures of hormonal variation. **RESULTS:** Citalopram has not induced any worsening of anxious or obsessive-compulsive symptoms among patients. No significant changes were observed either at platelet rich plasma serotonin concentration or at plasma growth hormone concentration. Citalopram has induced an increase in prolactin secretion in the control group ($\Delta\%=65.76 \pm 105.1$) while RT and RP groups showed blunted prolactin response (RT $\Delta\%=17.41 \pm 31.06$; RP $\Delta\%=15.87 \pm 31.71$; $p<0.05$). The cortisol response to citalopram was attenuated only in the RT group: (RT $\Delta\%=20.98 \pm 58.14$; RP $\Delta\%=47.69 \pm 66.94$; CN $\Delta\%=63.58 \pm 88.4$; $p<0.05$). **CONCLUSIONS:** We concluded that either treatment resistant as responders patients have blunted prolactin response to citalopram, but only resistant patients also show an attenuated cortisol response, suggesting a more disrupted central serotonergic transmission in this group.

Descriptors: 1.Obsessive-compulsive disorder 2.Serotonin uptake inhibitors 3.Prolactin 4.Cortisol 5.Growth hormone 6.Citalopram 7.Serotonin 8.Prognosis.

1. INTRODUÇÃO

A eficácia das drogas inibidoras da recaptura de serotonina (IRS) apontam para um papel importante dos sistemas serotoninérgicos cerebrais na fisiopatologia, ou pelo menos na melhora clínica com o tratamento, do transtorno obsessivo compulsivo (TOC; Jenike e Rauch, 1994; Dolberg et al, 1996). Porém, houve uma mudança no paradigma do papel desta disfunção serotoninérgica. Inicialmente, considerava-se que haveria um déficit de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) em pacientes com TOC (Insel et al, 1985). No entanto, Fineberg et al. (1997) encontraram aumento da resposta de prolactina à d-fenfluramina em um grupo de pacientes com TOC e sugeriram que a serotonina não desempenha um papel central na etiologia deste transtorno, estando associada, de modo mais próximo, a um mecanismo neurobiológico de compensação ou adaptação ao estresse.

Os IRS agiriam potencializando a ação deste sistema, dentro dos limites funcionais de cada organismo. Esta potencialização permitiria uma dissociação de sinais aversivos de suas conseqüências emocionais e restringiria a fuga na presença de sinais de perigo (Graeff, 2003). É possível que uma atividade serotoninérgica intrinsecamente reduzida possa limitar a habilidade de alguns indivíduos de tolerar estados que sejam aversivos sem emitir respostas incondicionadas. Tais indivíduos não seriam capazes de suprimir comportamentos de esquiva ou ritualização desadaptativos (Hewlett et al, 1992). Em concordância com esta hipótese, lesões deste sistema em

usuários de êxtase (3,4-metilenodioximetanfetamina, MDMA) determinam ineficácia de IRSs em alguns transtornos mentais (Gerra et al 2000, Mccann e Ricaurte 1991, MacInnes et al, 2001). É possível que pacientes com TOC resistentes ao tratamento com IRS apresentem características neurobiológicas diferentes da neurotransmissão 5-HT daquelas apresentadas em pacientes que respondem à terapêutica com IRS (McDougle, 1997).

Mudanças na função serotoninérgica nas áreas límbicas podem ser detectadas nos neurônios hipotalâmicos, que são inervados por colaterais dos neurônios serotoninérgicos que inervam as áreas límbicas, e, conseqüentemente, na secreção neuroendócrina regulada por estes neurônios. Desta forma, é possível estudar os sistemas serotoninérgicos através da resposta endócrina a drogas que atuem nestes sistemas (teste provocativo).

Os sistemas serotoninérgicos e sua relevância no TOC, o controle neuroendócrino dos hormônios hipofisários e a influência serotoninérgica neste controle, as ações agudas e crônicas dos IRS no sistema serotoninérgico e na secreção hipofisária, assim como os resultados de testes provocativos com drogas serotoninérgicas no TOC são revisados a seguir.

1.1. Sistemas Serotoninérgicos

Os neurônios serotoninérgicos estão concentrados na linha média, ou na rafe, do tronco cerebral e são relativamente poucos diante do total de

neurônios. Estima-se que de um total de 10^{11} de neurônios no cérebro humano, apenas 250.000 utilizem a 5-HT como neurotransmissor principal (Jacobs e Azmitia, 1992). No entanto, estes neurônios são extremamente arborizados. Núcleos pontinos e medulares projetam-se caudalmente para a medula, onde a 5-HT está envolvida na percepção de dor, na regulação visceral e no controle motor. Os núcleos mesencefálicos, particularmente os núcleos dorsais da rafe (NDR) e os núcleos medianos da rafe (NMR), inervam o cérebro e modulam as funções cognitivas, afetivas e neuroendócrinas.

Entre as áreas límbicas, o septum e o hipocampo dorsal são inervados principalmente pelo NMR enquanto a amígdala e o hipocampo ventral recebem aferências 5-HT quase exclusivamente do NDR. O hipotálamo é inervado pelos dois núcleos, mas estas projeções são separadas: o NDR inerva principalmente o hipotálamo medial e o NMR, o lateral. As vias que inervam o hipotálamo periventricular vêm através do trato rafe-periventricular dorsal, um sistema de fibras que também se projeta para o tálamo periventricular e para a substância cinzenta peri-aquedutal no mesencéfalo. As últimas três áreas constituem um continuum de matéria cinzenta indiferenciada que rodeia o aqueduto de Sylvius. A maior parte das projeções serotoninérgicas dos núcleos da base provém do NDR. As projeções 5-HT para o neocortex são amplamente distribuídas e terminam em todas as camadas corticais. A maioria provém do NDR através do trato dorsal rafe cortical que se projeta difusamente nos córtices parietal e

temporal. Projeções corticais do NMR inervam principalmente os córtices frontal, cingulado e entorinal.

As fibras terminais do NDR são diferentes das fibras do NMR. As fibras oriundas dos NDR são axônios finos com pequenas varicosidades, enquanto as fibras mais grossas, originárias do NMR, têm varicosidades maiores e esféricas. As diferenças não são apenas morfológicas. Por exemplo, as fibras do NDR, mas não as do NMR são destruídas por anfetaminas halogenadas, como a para-cloro-anfetamina (PCA) (Mamounas et al, 1991). Já o êxtase (MDMA) parece ter ação neurotóxica nos dois tipos de fibras (Gartside et al, 1997).

Os NMR e NDR são interconectados, exercendo influência mútua. Também recebem retroalimentação dos terminais 5-HT, assim como aferências de diversas regiões do cérebro. Por exemplo, projeções do córtex pré-frontal medial e do núcleo lateral da habênula (rotas importantes no processamento de informações provenientes do sistema límbico) se projetam para o núcleo dorsal da rafe e inibem a sua ativação (Varga et al, 2003). Esta convergência de informações levou à sugestão que os núcleos da rafe têm uma função integrativa.

Os neurônios da rafe que contém 5-HT disparam a uma taxa monótona e lenta pouco relacionada a estímulos ambientais, mesmo estímulos dolorosos (Jacobs et al 2002), e mais relacionada ao estado comportamental do animal. As frequências de disparo dos neurônios serotoninérgicos mudam de uma forma característica durante o ciclo sono-vigília (Ribeiro-do-Valle e Lucena, 2001).

Apesar da frequência de disparos ser relativamente estável, a neurotransmissão serotoninérgica responde a certas condições ambientais. Particularmente, o estresse mostrou aumentar a síntese e a liberação de 5-HT. Este ponto tornou-se muito claro com experimentos de microdiálise em animais acordados. Ratos submetidos a estresse sonoro mostraram aumento na atividade da triptofano hidroxilase. Este efeito não foi observado após hipofisectomia, deaferentação do hipotálamo e pela administração de um antagonista do receptor de glicorticóide, sugerindo que os glicorticóides são necessários para a modulação serotoninérgica neste modelo de estresse (Singh et al, 1994). Ao contrário da noradrenalina, cuja concentração tem um pico rapidamente após exposição ao estresse, os níveis de 5-HT aumentam mais lentamente, sendo significativamente diferente do basal só depois de 20 minutos do início do estresse.

Também tem sido proposto que alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) decorrentes de estresse possam influenciar a atividade serotoninérgica cerebral (veja Chaouloff, 2000 para uma revisão) e que o uso de antidepressivos pode influenciar a maneira como o cortisol afeta o cérebro (Pariante et al, 2004b). Por exemplo, em ratos, mostrou-se que a administração de corticoesterona por 10 dias aumenta a sensibilidade dos receptores 5-HT_{1B} hipotalâmicos (Gur et al, 2001).

1.1.1. Bioquímica do sistema serotoninérgico

A serotonina é sintetizada a partir do triptofano via 5-hidroxitriptofano e armazenadas em vesículas sensíveis à reserpina a partir das quais é liberada na fenda sináptica pelos impulsos nervosos. Na fenda sináptica, a 5-HT pode atuar tanto em receptores pós-sinápticos, que levam a informação para outros neurônios, como em receptores pré-sinápticos que regulam a síntese e a liberação de 5-HT. A inativação se deve principalmente à recaptura através de um transportador de membrana que retira 5-HT da fenda sináptica, levando-a de volta para o neurônio, e que é o sítio de ação dos IRS. Este carregador também ocorre em plaquetas, onde podem ser estudados como um indicador da função 5-HT central. A degradação intraneuronal se deve à enzima monoaminoxidase, resultando no metabólito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

A concentração de 5-HIAA no fluído céfalo-raquidiano foi medida em diversos transtornos psiquiátricos para avaliar o funcionamento da neurotransmissão 5-HT central. Muitos fatores como altura, peso e dieta influenciam os níveis de 5-HIAA no líquido. A associação mais bem estabelecida é a correlação entre baixa concentração de 5-HIAA no líquido, impulsividade e agressividade. Indivíduos que cometem atos agressivos violentos seja contra outros ou contra si mesmos (tentativas de suicídio), têm níveis significativamente menores de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) no LCR do que controles (Soderstrom et al, 2003).

Todos os receptores de 5-HT pertencem à superfamília dos receptores ligados à proteína G, exceto os receptores 5-HT₃ que são receptores ligados a canal iônico e que induzem despolarização neuronal quando ativado (Zifa e Fillion, 1992). Todos os subtipos da família de receptores 5-HT₁ e 5-HT_{5A} são acoplados negativamente com a adenilciclase (Hoyer e Martin, 1997). Os membros da família de receptores 5-HT₂ são todos acoplados à fosfolipase C (Baxter et al, 1995).

Receptores 5-HT_{1A} podem se localizar tanto pré-sinápticamente, no corpo celular e nos dendritos nos neurônios da rafe, como pós-sinápticamente, particularmente no hipocampo. Altas concentrações também são encontradas no septum, neocortex, alguns núcleos da amígdala e no hipotálamo.

Os receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} atuam como um autoreceptor inibitório porque sua estimulação resulta em diminuição dos disparos dos neurônios 5-HT. Este pode ser um mecanismo fisiológico, pois 5-HT é liberada no espaço extra-celular dos núcleos da rafe, principalmente dos dendritos de neurônios 5-HT. A estimulação de receptores 5-HT_{1A} hiperpolariza a membrana do neurônio, aumentando a entrada de K⁺ na célula. Estudos microiontoforéticos revelaram ação predominantemente inibitória da 5-HT sobre neurônios corticais, provavelmente mediada diretamente por receptores 5-HT_{1A} ou indiretamente através de interneurônios gabaérgicos (Celada et al, 2004).

O receptor 5-HT_{1B} é abundante no cérebro de ratos e camundongos, mas é escasso em outras espécies, incluindo humanos. Este subtipo do

receptor localiza-se principalmente nos terminais 5-HT, onde sua estimulação inibe a liberação de 5-HT. O equivalente funcional do receptor 5-HT1B em outras espécies é o receptor 5-HT1D. Na espécie humana, dois genes codificam as subdivisões alfa e beta deste receptor. Apesar de, em humanos, os receptores 5-HT1D α e 5-HT1D β compartilharem apenas 70% de sua cadeia de aminoácidos, eles têm perfis farmacológicos semelhantes. Ao contrário, em roedores, o receptor 5-HT1B têm 97% da cadeia de aminoácidos em comum com o 5-HT1D β , mas difere do anterior operacionalmente.

Até recentemente, era difícil distinguir os receptores 5-HT2A dos 5-HT2C farmacologicamente. O antagonista prototípico, a ritanserina, tem afinidades comparáveis pelos dois subtipos, enquanto o composto semelhante quetanserina, é um pouco mais seletivo (7 vezes) para o receptor 5-HT2A. Com a espiperona, a razão de afinidade aumentou para próximo de 100 para o receptor 5-HT2A, mas esta droga também tem alta afinidade por receptores 5-HT1A. A mesulergina é seletiva para receptores 5-HT2C e seu isótopo titulado é regularmente utilizado em ensaios de ligação para identificar este subtipo de receptor. Tanto o alfa-metil-5-HT como o 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (DOI) são agonistas não seletivos destes receptores. O metabólito da trazodona, 1-(m-clorofenil) piperazina (mCPP), é utilizado como um agonista 5-HT2C em estudos farmacológicos. Este composto, no entanto, também se liga a receptores 5-HT2A (antagonista) e receptores 5-HT1B com alta afinidade (Fiorella et al, 1995; Dalton et al, 2004).

Tanto os receptores 5-HT_{2A} como 5-HT_{2C} são localizados pós-sinapticamente. A distribuição regional se sobrepõe consideravelmente e a maior concentração é encontrada no neocórtex e em certas áreas hipotalâmicas. Entretanto, também existem diferenças importantes, o 5-HT_{2A} predomina na amígdala, córtex cingulado, tubérculo olfatório e claustrum, enquanto o 5-HT_{2C} é mais abundante no hipocampo, globo pálido e substância negra. Os receptores 5-HT_{2A} têm ação excitatória nos neurônios piramidais no córtex pré-frontal (Celada et al, 2004), um efeito oposto ao dos receptores 5-HT_{1A}. Antipsicóticos atípicos são antagonistas 5-HT_{2A} e é possível que exerçam sua ação terapêutica reduzindo a atividade dos neurônios piramidais corticais no CPF e, conseqüentemente, a atividade de neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral (veja seção sobre interrelações dos sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos abaixo).

Ao contrário de outras famílias de receptores 5-HT, o receptor 5-HT₃ não envolve sistemas de segundos mensageiros. Ele ativa diretamente canais iônicos que conduzem primariamente Na⁺ e K⁺. Existem ainda diversos outros receptores de 5-HT (5-HT₄, 5, 6, 7), cuja função, porém, ainda não está bem estabelecida.

A ação antipânico dos antidepressivos pode ser devida à facilitação da via 5-HT NDR-periventricular, resultando em aumento da estimulação dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} na substância cinzenta periaquedutal (SCP). De acordo com esta visão, a 5-HT exerceria uma ação dual na ansiedade, facilitando o medo antecipatório ou condicionado (relacionado ao transtorno

de ansiedade generalizada) no sistema límbico e inibindo o medo incondicionado (relacionado ao transtorno de pânico) na SCP (Graeff, 2003).

Precusores de 5-HT, agonistas de receptores 5-HT indiretos (fenfluramina) ou diretos (ipsapirona) podem ser utilizados em testes provocativos para evocar respostas fisiológicas como secreção hormonal (prolactina, cortisol sérico, hormônio de crescimento) e mudanças na temperatura corporal (veja Murphy et al, 1996 para uma revisão). Este método permite a investigação da função de receptores 5-HT em voluntários saudáveis, assim como em pacientes psiquiátricos.

A liberação de 5-HT dos terminais pelos impulsos nervosos é dependente de Ca^{++} . A fenfluramina aumenta a liberação de 5-HT por um mecanismo dual. Em doses baixas, o processo também é dependente de Ca^{++} , tornando-se independente em doses mais altas. Além disso, a fenfluramina inibe a captura de 5-HT. O efeito final é um acúmulo de 5-HT na fenda sináptica e, conseqüentemente, estimulação aumentada de receptores 5-HT. Desta forma, a fenfluramina é um agonista de receptores 5-HT indireto. O isômero ativo é a d-fenfluramina (McTavish e Hell, 1992).

1.1.2. Interrelações com os sistemas dopaminérgicos

Uma grande quantidade de dados demonstrou a existência de interação funcional entre os sistemas 5-HT e dopaminérgicos (DA) centrais. De fato, a área tegmentar ventral (ATV) e a substância negra pars compacta recebem aferências 5-HT dos núcleos da rafe. Vários estudos comportamentais focaram no papel das vias 5-HT na regulação do sistema

DA mesolímbico (Spont, 1992). Apesar de algumas discordâncias, a 5-HT demonstrou influenciar negativamente os comportamentos envolvidos com hiperatividade do sistema dopaminérgico mesolímbico (Spont, 1992). Por exemplo, um aumento na função 5-HT inibe a atividade locomotora e o comportamento exploratório, enquanto um tônus 5-HT reduzido tem efeito oposto (Gerson e Baldessarini, 1980). Estes achados comportamentais foram confirmados por estudos eletrofisiológicos que mostraram que a 5-HT inibe a atividade espontânea de neurônios dopaminérgicos na ATV. Portanto, o bloqueio do tônus serotoninérgico por 8-OH-DPAT aumenta tanto a frequência de disparos como a atividade em salva de neurônios dopaminérgicos na ATV (Prisco et al, 1994; Arborelius et al, 1993). A influência inibitória tônica exercida pela 5-HT na função dopaminérgica mesolímbica é aparentemente mediada por receptores 5-HT_{2B/2C} (Prisco et al, 1994). Além disso, Prisco e Esposito (1995) mostraram que uma injeção única de fluoxetina causa uma inibição dose-dependente da frequência de disparos dos neurônios dopaminérgicos na ATV, mas não afeta a atividade de células DA na substância nigra pars compacta. Adicionalmente, a mesulergina, um antagonista do receptor 5-HT_{2B/2C}, assim como a destruição de neurônios 5-HT pela neurotoxina 5,7-dihidroxitriptamina, impede a inibição induzida por fluoxetina das células da ATV. Estes resultados indicam que, agudamente, a fluoxetina inibe a via DA mesolímbica através do aumento extracelular de 5-HT que age através de receptores 5-HT_{2B/2C} (Prisco e Esposito, 1995; Esposito, 1996).

No entanto, o tratamento crônico com IRS pode ter efeito diferente. Este mesmo estudo demonstrou que a inibição induzida por fluoxetina nos neurônios DA na ATV não é mais observada após 21 dias de tratamento. A mCPP inibe a atividade de disparos dos neurônios DA ATV em animais controles, mas não naqueles recebendo tratamento com fluoxetina (Prisco e Espósito, 1995). Os autores sugerem que os receptores 5-HT_{2B/2C} poderiam estar regulados para baixo (“down-regulated”) após administração repetida de fluoxetina. Em concordância com esta hipótese, o tratamento crônico com ISRS induz tolerância ao efeito hipolocomotor da mCPP (Maj e Moryl, 1992; Kennedy et al, 1993). A restauração da atividade basal normal dos neurônios DA da ATV após tratamento longo com a fluoxetina está associada com um aumento no número de receptores no sistema límbico, o que poderia resultar de uma reação compensatória da inibição induzida por fluoxetina da função dopaminérgica. A sensibilização de receptores DA D₂ e D₃ é um mecanismo pelo qual diversas classes de antidepressivos podem reverter a anedonia induzida por estresse leve crônico, um modelo animal de depressão bem aceito (Willner, 2005). Os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos provenientes da ATV também vêm sendo implicados na recompensa e incentivo-motivação.

Corroborando a noção de que os IRS modulam tanto a atividade serotoninérgica como a dopaminérgica, Pogarell et al (2005) mostraram uma diminuição na disponibilidade do transportador de serotonina e um aumento na disponibilidade do transportador de dopamina através de PET em pacientes com TOC após o tratamento com citalopram.

1.1.3. Influências no córtex pré-frontal

Evidências de interações específicas dos sistemas 5-HT ascendentes com o córtex orbitofrontal vêm sendo mostradas em uma série de estudos utilizando 5,7-dihidroxitriptamina e pré-tratamentos para induzir perda relativamente específica e seletiva de 5-HT no CPF, especialmente no córtex órbito-frontal (COF) (Clarke et al, 2004, 2005). Após a perda das fibras serotoninérgicas, macacos mostraram respostas perseverantes no paradigma do aprendizado reverso, no qual as associações estímulo-recompensa e estímulo-neutra são invertidas após a lesão. Estes estudos em macacos são consistentes com dados em humanos usando dietas pobres em triptofano para reduzir transitoriamente a 5-HT central (Rogers et al, 1999). Estes estudos mostraram alterações significativas no aprendizado reverso. Mecanismos 5-HT podem contribuir para diferentes aspectos do aprendizado reverso, por exemplo, inibição de resposta (Clarke et al, 2004), recompensa (Rogers et al, 2003) e a monitoração de feedback negativo (Evers et al, 2005) agindo, possivelmente, em diferentes regiões do CPF. Os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} podem estar especialmente implicados na atuação da 5-HT no COF, onde são encontrados em alta densidade (Santana et al, 2004). Em ratos, mostrou-se uma correlação significativa entre o efluxo de 5-HT nas regiões infralímbicas e pré-límbicas do CPF medial e o número de respostas impulsivas e prematuras (Dalley et al, 2002). Além disso, antagonistas do receptor 5-HT_{2A} infundidos na mesma região diminuíram a frequência de respostas impulsivas (Passetti et al, 2003; Winstanley et al,

2003). Estes achados são condizentes com a observação de antagonistas 5-HT_{2A} (como a risperidona e a olanzapina) têm efeitos sinérgicos com os IRS em distúrbios neuropsiquiátricos incluindo o TOC (Marek et al, 2003).

Falhas neste mecanismo levariam à incapacidade de regular o comportamento em resposta a mudanças ambientais de maneira adequada e, conseqüentemente, à impulsividade (tendência a responder prematuramente sem processamento cognitivo adequado), inflexibilidade e compulsividade (tendência a repetir comportamentos sem necessidade).

Desta forma, pelo menos duas ações distintas de um aumento no tônus serotoninérgico podem ser relevantes para a melhora clínica de pacientes com TOC: a ação no córtex pré-frontal, diminuindo a impulsividade, a inflexibilidade e a compulsividade, e a ação inibitória na SCP, diminuindo respostas incondicionadas frente a estímulos ansiogênicos. Soma-se a isto ainda a modulação do sistema dopaminérgico, com melhora da hedonia e facilitação do incentivo-motivação (reforçamento positivo).

1.2. Controle neuroendócrino dos hormônios hipofisários

A secreção hipofisária é regulada por três elementos que interagem entre si: neurosecreções hipotalâmicas (os chamados fatores de liberação), retroalimentação de hormônios circulantes a secreções parácrinas e autócrinas da própria hipófise. Dois tipos de neurônios tubero-hipofisários projetam-se para a eminência mediana: secretores de peptídeos (por

exemplo: hormônio liberador de tireotropina (TRH), hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH), somatostatina) e bioaminérgicos, especialmente dopaminérgicos. A eminência mediana é permeável a moléculas como a tiroxina e o hormônio de crescimento (GH), permitindo efeito de retroalimentação.

1.2.1. Corticotropina

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é ativado através de estímulos neurais dos neurônios neurosecretórios parvocelulares no núcleo paraventricular do hipotálamo que são mediados por diversos neurotransmissores, incluindo a serotonina, o que leva à liberação de hormônio liberador de corticotropina (CRH) na eminência média (Vale et al, 1981). Importantes aferências excitatórias provêm do núcleo supra-quiasmático (regulador dos ritmos circadianos), da amígdala, dos núcleos da rafe (serotonina) e do lócus coeruleus (noradrenalina). As principais influências excitatórias são colinérgicas, serotonérgicas, B-noradrenérgicas e neuropeptídeo Y-érgicas.

Este eixo é regulado pela interação entre a retroalimentação de glicocorticóides circulantes com mecanismos de controle neural. A administração de corticóides inibe e a remoção das adrenais aumenta a secreção de corticotropina. O ponto de equilíbrio da retroalimentação é determinado pela ação hipotalâmica, através de CRH e vasopressina. Os corticóides penetram a barreira hematoencefálica e bloqueiam a liberação de

corticotropina induzida por estresse. A corticotropina também inibe sua própria secreção, um efeito que é mediado pelo hipotálamo.

Os níveis de corticotropina e cortisol em humanos têm o pico no início da manhã e caem durante o dia para um nadir por volta da meia-noite. Estressores físicos que influenciam a função adrenocortical incluem hipoglicemia, dor, traumas, queimaduras, choque, exercícios, infecções e atividade inflamatória.

Estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que pacientes com depressão maior apresentam concentrações aumentadas de cortisol no plasma, na urina e no líquido céfalo-raquidiano, padrão anormal do ciclo de 24h de secreção de ACTH e de cortisol e níveis elevados de hormônio de liberação de corticotropina (CRH) no líquido (Holsboer et al, 1985; Linkowski et al, 1985; Nemeroff et al, 1984; Holsboer et al, 1995) além de supressão da secreção de ACTH e cortisol por glicocorticóides (como a dexametasona) menos pronunciadas e um aumento na ação do CRH (Holsboer et al, 1995; Barden, Reul e Holsboer, 1995).

1.2.2. GH

A secreção de GH é regulada pela interação do GHRH hipotalâmico e da somatostatina com o hormônio circulante na hipófise e no hipotálamo.

O controle de retroalimentação é exercido pelo próprio GH e pela secreção alvo IGF-1. A secreção de GH é inibida pelos efeitos de retroalimentação do GH e da IGF-1. No hipotálamo, ambos aumentam a secreção de somatostatina e inibem o efeito estimulatório do GHRH.

Tanto GHRH como somatostatina são regulados por neurotransmissores centrais. O controle do hipocampo e da amígdala é mediado por sistemas aminérgicos. A dopamina estimula a secreção de GHRH por ação direta em receptores dopaminérgicos e indiretamente pela estimulação de receptores α -adrenérgicos depois de conversão para noradrenalina. A noradrenalina e a serotonina são potentes estimuladores da secreção de GH. A liberação de GH é inibida por bloqueadores α -adrenérgicos e estimulada por agonistas β 2-adrenérgicos como a clonidina.

Em condições basais, os níveis de GH são baixos a maior parte do tempo, com um ritmo ultradiano de secreção de cerca de 13 pulsos em 24 h. Pulsos podem ocorrer randomicamente durante o dia, sem estímulos identificáveis. Envelhecimento e obesidade causam diminuição na secreção de GH. São gatilhos para a secreção de GH: hipoglicemia, exercício, estresse físico ou emocional, grande consumo de proteína. A secreção de GH é aumentada por estrógeno, progesterona, testosterona e hormônio tireoidiano e suprimida por corticóides.

1.2.3. Prolactina

A secreção de prolactina (PRL) é regulada por retroalimentação hormonal e influências do hipotálamo. A retroalimentação é exercida pela própria prolactina no hipotálamo.

O controle de retroalimentação negativa é mediado pela interação da PRL com receptores de PRL nos neurônios secretores de dopamina tubero-infundibulares que aumentam a secreção de dopamina.

O efeito predominante do hipotálamo na secreção de prolactina é a supressão tônica. Vias dopaminérgicas centrais inibem a secreção de prolactina, enquanto vias serotoninérgicas são excitatórias.

O pico de secreção de prolactina ocorre nas primeiras horas da manhã.

1.2.4. Influência serotoninérgica

O hipotálamo recebe aferências serotoninérgicas tanto do NDR como do NMR. As fibras serotoninérgicas envolvidas no controle hipofisário terminam em vários locais do hipotálamo, incluindo no núcleo paraventricular, na iminência média e na luz do terceiro ventrículo.

A inervação serotoninérgica do hipotálamo é regulada pelos autoreceptores 5-HT_{1A} presentes nos núcleos da rafe e pelos receptores 5-HT_{1B} (no caso de roedores) ou 5-HT_{1D} (nos humanos) presentes nos terminais nervosos (Jorgensen et al, 2002). Os neurônios hipotalâmicos expressam receptores pós-sinápticos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ e 5-HT₇ (Fuller, 1992; McAllister-William et al, 1998; Jorgensen et al, 1998; Neumaier et al, 2001). A ativação de receptores 5-HT_{1A} hipotalâmicos leva à liberação de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), corticoesterona (em roedores) ou cortisol (em humanos), oxitocina e prolactina (Fuller, 1992; Lesch et al, 1991). A ativação de receptores 5-HT_{2A} hipotalâmicos também leva à liberação de ACTH, corticoesterona, oxitocina e prolactina (Van de Kar et al, 2001). A ativação específica de receptores 5-HT_{2C} leva à liberação de prolactina e corticoesterona, mas não de oxitocina (Bagdy e

Makara, 1995). A ativação de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e possivelmente 5-HT₄, mas não 5-HT₃, atenua a resposta de ACTH ao estresse (Jorgensen et al, 1998).

Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal (HHA)

Existe atualmente forte evidência de que a 5-HT esteja envolvida na modulação de todos os componentes neuroendócrinos e endócrinos do eixo HHA incluindo os neurônios produtores de fator de liberação de corticotropina (CRF) do núcleo paraventricular do hipotálamo e as células corticotrópicas da hipófise anterior (Dinan, 1996; Matheson et al, 1997; Jorgensen et al, 1998; Chaouloff 2000; Jorgensen et al, 2002). Microinjeções do agonista 5-HT_{1A/7}, 8-OH-DPAT (8-hidroxi-2-(dipropilamino)tetralina, no núcleo para ventricular (NPV) aumenta a liberação de ACTH (Pan e Gilbert, 1992) e lesões no NPV atenuam a liberação induzida por ipsapirona (um agonista 5-HT_{1A}) de ACTH e de corticoesterona em ratos (Bagdy e Makara, 1994). A atividade secretora destes agonistas 5-HT_{1A} pode ser bloqueada por diversos antagonistas 5-HT_{1A}, incluindo pindolol e penbutolol (Fuller e Snoddy, 1990; Lesch et al, 1990). Observações adicionais indicam que os receptores 5-HT_{1A} envolvidos estão provavelmente localizados pós-sinápticamente, nos neurônios alvo, pois os efeitos da 8-OH-DPAT não foram alterados pela administração prévia de doses neurotóxicas de p-cloroanfetamina (Fuller, 1996), o que sugere que a ação dos agonistas 5-HT_{1A} na secreção de ACTH não ocorre nos neurônios serotoninérgicos. Estudos imunocitoquímicos mostraram que terminais nervosos contendo 5-

HT formam sinapses com corpos celulares que contém CRH no núcleo paraventricular de ratos (Liposits et al, 1987). Um efeito direto nas células que contém CRH é provável (Calogero et al, 1990), embora a ativação indireta destes neurônios não possa ser excluída, uma vez que a maior concentração de neurônios que expressam 5-HT_{1A} não está localizada no NPV, mas dorsalmente a ele (Pompeiano et al, 1992).

Em humanos, foi relatado que a administração oral de precursores de 5-HT e de fenfluramina produz aumento significativo na concentração plasmática de cortisol (Lewis e Sherman, 1984; Maes et al, 1989). Também se observou que os efeitos da fenfluramina sobre os níveis de ACTH e cortisol são atenuados pelo antagonista 5-HT não seletivo ciproheptadina (Lewis e Sherman, 1984). A discriminação farmacológica entre os receptores 5-HT_{2A} e 2C é difícil pela falta de ligantes específicos que possam diferenciar estes dois receptores. Foi mostrado que os agonistas 5-HT_{2A/5-HT_{2C}} MK-212 e quipazina provocam um aumento no nível plasmático de corticoesterona (Lorens e Van de Kar, 1987; Fuller e Snoddy, 1990).

A ativação de cada receptor de CRH leva a secreção de múltiplas moléculas de ACTH que, por sua vez, leva à liberação de múltiplas moléculas de cortisol. Esta ação amplificada torna este eixo particularmente sensível ao status funcional dos sistemas de receptores no hipotálamo.

Prolactina

A modulação serotoninérgica da secreção de prolactina parece complementar o controle dopaminérgico dominante. Não existe evidência

clara de que a 5-HT tenha algum efeito direto na hipófise. Desta forma, é pouco provável que a 5-HT seja um fator de liberação de prolactina. Existem assim, duas possibilidades para que a 5-HT exerça sua ação na liberação de prolactina: (1) a 5-HT poderia levar à liberação de um fator de liberação de prolactina ou (2) a 5-HT agiria inibindo a liberação de dopamina no sistema portal hipofisário. Mais provavelmente, a 5-HT exerce sua ação através de uma combinação destes dois mecanismos. Observou-se uma diminuição dose-dependente da concentração de dopamina no sistema portal hipofisário após a administração de 5-HT IV. No entanto, mesmo quando a dopamina é coadministrada periféricamente, a 5-HT ainda aumenta a secreção de prolactina (Pilotte e Porter, 1981).

Receptores 5-HT_{2A/C} e 5-HT₃ estão envolvidos na secreção de prolactina. A resposta de prolactina a agonistas 5-HT_{1A} provavelmente não é mediada por receptores 5-HT_{1A} (Jorgensen et al, 1992). Em humanos, a ipsapirona mostrou resultados conflitantes (Cleare et al 1998; Kahn et al 1994). Portanto, a secreção de ACTH e cortisol são marcadores mais confiáveis da atividade de sinalização 5-HT_{1A} central.

GH

A importância da 5-HT na regulação da secreção de GH é menos clara. A 5-HT também modula a ação da somatostatina, o que torna o efeito resultante difícil de prever (Munoz-Acedo e Arilla, 1996). Mas a maioria dos estudos aponta para um efeito estimulatório da 5-HT na secreção de GH (Pitchot et al, 2004; Silverstone et al, 1994).

Em ratos, tanto a 5-HT quanto a quipazina aumentam a secreção de GH quando injetadas no terceiro ventrículo. Esta ação foi bloqueada pela administração de metilsergida (Vijayan et al, 1978).

Estudos em humanos com antagonistas 5-HT, como a ciproheptadina e a metergolina, mostram diminuição dos níveis de GH (Chiodini et al 1976; Roskamp et al, 1990). Também em humanos, ativação 5-HT_{1A} e 5HT_{1D} aumenta a secreção de GH (Pitchot et al, 2004. Pinessi et al, 2000).

A resposta hormonal a um teste farmacológico pode, desta forma, avaliar a função de receptores 5-HT no hipotálamo.

1.3. Efeitos da administração aguda de um ISRS

A administração aguda de um ISRS provoca um aumento de 5-HT na fenda sináptica. Conseqüentemente, a estimulação de receptores 5-HT no hipotálamo estimula a secreção de vários hormônios. A administração aguda de fluoxetina aumenta a concentração de CRH no sistema portal hipofisário em ratos (Gibbs e Vale, 1983) e ativou o eixo HHA em humanos (von Bardeleben et al, 1989).

A resposta neuroendócrina aguda após a administração de citalopram foi originalmente observada em animais por Meltzer et al (1981). Estudos em humanos com citalopram IV mostram aumento da secreção de prolactina e cortisol (Seifritz et al, 1996).

Os ISRS são menos eficazes em aumentar os níveis plasmáticos de cortisol do que drogas que liberam serotonina como a d-fenfluramina. Isto se

deve à ativação dos receptores somatodendríticos 5HT1a que diminuem a frequência de disparo neuronal. Ainda assim, observou-se boa concordância na resposta ao citalopram e à fenfluramina (Flory et al, 2004).

Seifritz et al (1996) observaram uma robusta resposta endócrina à administração de 20 mg de citalopram IV em voluntários normais com aumento plasmático da prolactina e cortisol e uma inibição da secreção de hormônio de crescimento. Em outro estudo, observou-se que o aumento de prolactina e cortisol plasmáticos após citalopram IV é dose dependente e que doses entre 5 e 20 mg são igualmente bem toleradas (Attenburrow et al, 2001).

1.4. Efeitos crônicos dos ISRS

Os ISRSs agudamente causam uma superestimulação dos autoreceptores somatodendríticos dos neurônios 5-HT no núcleo da rafe. Isto diminui a frequência de disparos neuronal e, conseqüentemente, diminui a liberação 5-HT nas regiões terminais. Com a administração crônica, os autoreceptores se tornam progressivamente dessensibilizados e a frequência de disparo neural é reestabelecida, em conjunto com a liberação 5-HT terminal. Os receptores 5-HT terminais e autossômicos sofrem dessensibilização ao longo de um tempo compatível com a resposta terapêutica na depressão. Por exemplo, Rutter et al (1994) mostraram um aumento nos níveis basais de serotonina no diencéfalo e uma diminuição na atividade dos autoreceptores 5-HT1A após administração crônica de fluoxetina.

O uso crônico de antidepressivos produz vários efeitos nas funções hipotalâmicas. Os níveis basais de 5-HT no hipotálamo de ratos tratados com clomipramina mostraram-se significativamente elevados em relação a ratos tratados com salina (Newman et al, 2000).

Paradoxalmente, o uso crônico de antidepressivos está associado com normalização dos níveis plasmáticos de cortisol em pacientes depressivos e atenuação da resposta de cortisol a estímulos serotoninérgicos. Em contraste com os efeitos agudos, a administração crônica de antidepressivos em animais leva a uma diminuição das concentrações de hormônio adenocorticotrópico (ACTH) e de corticoesterona no sangue e de hormônio liberador de corticotropina (CRH) no hipotálamo (Brady et al, 1992; Holsboer e Barden, 1996). Este efeito supressivo na atividade do eixo HHA foi demonstrada em ratos tanto em condição basal quanto em condições de estresse (Jensen et al, 1999; Moncek et al 2003; Hesketh et al, 2005). A explicação mais provável para isso é que ocorra uma dessensibilização de receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos. Em concordância, Li et al (1993, 1994, 1996, 1997) mostraram uma redução das respostas de corticoesterona, ACTH e oxitocina a 8-OH-DPAT após a administração crônica tanto de fluoxetina como de paroxetina em ratos. Estudos em humanos apresentaram resultados similares. Em voluntários saudáveis, o tratamento crônico com fluoxetina levou a uma diminuição na hipotermia e nas liberações de ACTH, cortisol e GH induzidas por ipsapirona (Lerer et al, 1999) O tratamento crônico com paroxetina reduziu as respostas de hipotermia, cortisol e GH à gepirona (Sargent et al, 1997) e o tratamento subcrônico com fluvoxamina

reduziu a resposta de GH à buspirona (Anderson et al, 1996). Estas observações sugerem que a exposição crônica a IRS reduz o acoplamento de 5-HT_{1A} com seu mecanismo efetor. Estas mudanças poderiam ser compensatórias para o aumento nos níveis hipotalâmicos de 5-HT.

Também tem sido sugerido que os antidepressivos poderiam facilitar a ativação dos receptores de glucocorticóides, o que poderia aumentar a retroalimentação negativa aos glicocorticóides circulantes. Em voluntários saudáveis, os efeitos no cortisol salivar basal e na supressão do cortisol salivar pela prednisolona foram estudados após 4 dias de tratamento com 20 mg de citalopram (Pariante et al, 2004a). Neste estudo, o citalopram aumentou a concentração salivar de cortisol basal pela manhã em aproximadamente 47% e aumentou a supressão pela prednisolona de cerca de 22% para aproximadamente 45%. Nikisch et al (2005), estudando pacientes com depressão maior, observaram que o tratamento com citalopram levou a uma diminuição nas respostas de ACTH e cortisol no teste combinado dexametasona/CRH a partir de duas semanas de tratamento.

Lesch et al (1991) mostraram que exposição crônica a fluoxetina atenuou a resposta de hormônio adenocorticotrópico ao agonista 5-HT_{1A} ipsapirona em pacientes com TOC, também sugerindo que a exposição de longo prazo à fluoxetina resulta em hipossensibilidade dos receptores 5-HT_{1A}.

A dessensibilização dos receptores 5-HT_{1A} no COF poderia explicar a ausência de benefícios adicionais quando se associa o agonista do

receptor 5-HT_{1A} para pacientes com TOC resistente a ISRS (Pigott et al, 1992; McDougle et al, 1993). De fato, seria difícil que a buspirona aumentasse a ativação de receptores 5-HT_{1A} no COF se eles estiverem dessensibilizados. Na presença de receptores 5-HT_{1A} dessensibilizados no COF, o efeito inibitório da 5-HT esteve inalterado em ratos tratados com paroxetina, o que sugere que outro receptor 5-HT pode mediar muito do efeito do neurotransmissor endógeno (Mostafa e Blier, 2005).

Tomados em conjunto, estes dados sugerem um aumento na função dos receptores mineralocorticóides e glicocorticóides, receptores que mediam a retroalimentação negativa dos glicocorticóides endógenos (Pariante e Miller, 2001). Os dados também sugerem que a inibição do eixo HHA ocorre precocemente durante o tratamento com IRS, já sendo observável após períodos tão curtos quanto 4 dias de tratamento (Pariante et al, 2004a), ou seja, antes do início da ação antidepressiva e antiobsessiva.

Já os efeitos do tratamento crônico com IRS sobre os receptores 5-HT₂ são menos claros. Não se mostrou, consistentemente, regulação para baixo dos receptores 5-HT₂ após tratamento crônico com fluoxetina (Wong et al, 1995). Alguns autores, no entanto, relataram que o tratamento subcrônico com fluoxetina pode regular para baixo receptores 5-HT_{2A} pós-sinápticos (Stolz et al, 1983; Wamsley et al, 1987). Em ratos, observou-se que o tratamento crônico com IRS, mas não o tratamento agudo, nem o tratamento crônico com desipramina, reduziu a resposta hipolocomotora à m-CPP, sugerindo que a dessensibilização dos receptores 5-HT_{2B/C} pode estar

envolvida no efeito terapêutico destas medicações (Kennett et al, 1994, Yamauchi et al, 2004). A administração do precursor da serotonina 5-hidroxitriptofano para humanos e animais aumenta os níveis de ACTH e cortisol através de ativação indireta de receptores pós-sinápticos 5-HT₂ (Gartside e Cowen, 1990; Lee et al, 1991; Meltzer e Maes, 1994). Esta resposta apresenta-se aumentada em pacientes deprimidos recebendo tratamento com inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS), mas não com imipramina (Meltzer et al, 1997; Sargent et al, 1998). Sargent et al (1998) também encontraram um aumento na resposta de cortisol ao 5-hidroxitriptofano em pacientes deprimidos após o tratamento com clomipramina. Em ratos fêmeas, o tratamento crônico com fluoxetina bloqueou a resposta de oxitocina, ACTH e corticoesteróide a 8-OH-DPAT ((±)-8-hidroxi-2-dipropilaminotetralina, um agonista 5-HT_{1A}), indicando dessensibilização deste receptor, mas não alterou a resposta a DOI ((±)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodofenil)-2-aminopropano HCl, um agonista 5-HT_{2A}) de qualquer hormônio (Van de Kar et al, 2002).

Cowen e Sargent (1997) mostraram um aumento na secreção de prolactina após três semanas de tratamento com paroxetina, o que sugere que os ISRS produzem um aumento na neurotransmissão serotoninérgica que leva algum tempo para acontecer, uma vez que com uma semana este aumento na secreção de prolactina não foi observado.

Em pacientes com TOC, observou-se que o tratamento crônico com fluoxetina bloqueia a piora dos SOC e leva a um aumento significativo da resposta de prolactina, sugerindo sensibilização de receptores 5-HT_{2A/C}

(Hollander et al, 1991).

Estudos clínicos mostram que o tratamento com clomipramina e com fluoxetina leva a uma redução na atividade em algumas áreas do córtex pré-frontal em humanos, particularmente no córtex orbitofrontal (Benkelfat et al, 1990; Swedo et al, 1992) e na cabeça do núcleo caudado (Baxter et al, 1987; Baxter, 1994). Estímulos que provocam SOC aumentam o fluxo regional cerebral no córtex órbita frontal e na cabeça do núcleo caudado. Notadamente, a redução na atividade no córtex órbita frontal e na cabeça do núcleo caudado está associada com melhora dos sintomas tanto em pacientes que responderam a farmacoterapia como a psicoterapia (Baxter, 1992; Brody et al, 1998).

A atenuação da neurotransmissão inibitória 5-HT em qualquer ponto da circuitaria neuronal do TOC, tanto no núcleo caudado como no COF, pode reinstalar a hiperatividade inicial no circuito neuronal e desencadear exacerbação de sintomas em pacientes com TOC que melhoraram após tratamento com IRS (Greenberg et al, 1998; Benkelfat et al, 1989).

Adicionalmente, a liberação de 5-HT esteve aumentada no COF após 8 semanas, mas não após 3 semanas de tratamento com diferentes ISRS, e não com moclobemida ou eletroconvulsoterapia, tratamentos sem eficácia comprovada no TOC (El Mansari et al, 1995; Bergqvist et al, 1999).

Desta forma, pelo menos parte da ação benéfica do tratamento crônico com IRS no TOC pode depender de um tônus serotoninérgico aumentado no COF, o que dependeria da dessensibilização dos autoreceptores 5-HT e da ativação de receptores 5-HT_{1A} pós sinápticos.

1.5. Testes provocativos serotoninérgicos no TOC

Diversos agentes farmacológicos têm sido utilizados em testes provocativos para a avaliação dos sistemas 5-HT centrais: o triptofano (Barr et al, 1994), a clomipramina (Sallee et al, 1998), a m-clorofenilpiperazina, a d-fenfluramina e, após a retirada da d-fenfluramina do mercado, o citalopram.

1.5.1. Fenfluramina

No primeiro estudo publicado com d-fenfluramina no TOC, Hollander et al (1988), compararam respostas comportamentais e piora dos sintomas em 8 pacientes que receberam d-fenfluramina, m-CPP ou clonidina e encontraram uma piora dos sintomas obsessivo compulsivos (SOC) apenas após m-CPP.

Dois grupos diferentes publicaram, aproximadamente na mesma época, os primeiros estudos comparando a resposta neuroendócrina à d-fenfluramina. McBride et al (1992) não encontraram diferenças na resposta de prolactina entre pacientes com TOC não medicados e controles normais. Estes autores também não encontraram correlação com sintomas obsessivo-compulsivos, mas observaram correlação entre a resposta de prolactina e os sintomas depressivos e ansiosos. No outro estudo publicado no mesmo ano, Hollander et al (1992) mostraram uma resposta atenuada de

prolactina e piora dos SOC em pacientes com TOC após m-CPP, mas não após d-fenfluramina. Os pacientes com maior resposta comportamental tiveram as menores respostas de prolactina. Não houve diferenças na resposta de cortisol após m-CPP ou d-fenfluramina entre os grupos neste estudo.

Ainda no mesmo ano, Hewlett et al (1992) divulgaram resultados divergentes, mostrando resposta atenuada de prolactina em pacientes com TOC em relação aos controles após d-fenfluramina oral. Neste mesmo estudo, mostraram interação significativa com gênero, sendo que as mulheres apresentaram maior resposta de prolactina. Estes autores sugeriram que haveria uma “redução na eficácia” da transmissão serotoninérgica no TOC. Este resultado foi replicado por Lucey et al (1992), em pacientes com TOC sem depressão mostrando resposta atenuada de prolactina. Estes autores também encontraram resultado parecido em pacientes depressivos, mostrando que este achado não é exclusivo do TOC. O mesmo grupo mostrou em estudo posterior que a resposta atenuada de prolactina à d-fenfluramina em pacientes com TOC não se devia a um déficit hipofisário, uma vez que a resposta de TSH e prolactina à protirelina era normal (Lucey et al, 1993).

Monteleone et al (1997c) observaram níveis maiores de cortisol basal em pacientes com TOC do sexo masculino e não encontraram diferenças na resposta de cortisol à d-fenfluramina entre pacientes e controles.

Pidman e Tuma (1997) mostraram redução da concentração plasmática de prolactina após fenfluramina em pacientes com TOC antes do

tratamento com citalopram ou clomipramina que se normalizou após 6 semanas de tratamento. Monteleone et al (1997b), observaram resposta atenuada de prolactina antes do tratamento com fluvoxamina que se correlacionou com a gravidade dos sintomas e com a melhora com o tratamento. O mesmo grupo mostrou normalização da resposta após o tratamento com fluvoxamina (Monteleone et al, 1997a).

No entanto, Fineberg et al (1997) encontraram resultados opostos, com aumento da secreção de prolactina em pacientes com TOC após d-fenfluramina em comparação com controles saudáveis.

É possível que estas diferenças se devam a diferenças no perfil dos pacientes estudados, mas não existem estudos comparando populações de pacientes com TOC com características diferentes.

1.5.2. m-CPP

Os resultados dos testes provocativos com m-CPP também foram heterogêneos. Zohar et al (1987) mostraram uma piora dos SOC, mas não observaram diferença na resposta neuroendócrina em relação a controles saudáveis, em paciente com TOC após m-CPP via oral.

Charney et al (1988) encontraram uma redução da resposta de prolactina à m-CPP em mulheres com TOC em relação a mulheres saudáveis, mas não encontraram diferenças em pacientes do sexo masculino, nem na resposta ao triptofano.

Pigott et al (1993) replicaram a piora dos SOC após infusão de m-CPP por via intravenosa, mas não encontraram o mesmo resultado após administração VO. Adicionalmente, estes autores observaram que os efeitos da m-CPP foram bloqueados com o pré-tratamento com metergolina (um antagonista 5-HT). O mesmo grupo já havia relatado resultados semelhantes anteriormente (Pigott et al, 1991).

Em uma comparação entre pacientes com TOC e voluntários saudáveis utilizando-se m-CPP e d-fenfluramina, observou-se uma piora dos SOC e resposta atenuada de prolactina apenas após m-CPP. Não se observaram diferenças na resposta de cortisol entre m-CPP, d-fenfluramina e placebo. Neste estudo, quanto maior foi a resposta comportamental, menor a resposta de prolactina após m-CPP (Hollander et al, 1992).

Goodman et al (1995) não encontraram piora de SOC tanto após m-CPP oral como intravenoso, mas observaram um aumento nos índices de ansiedade com resposta neuroendócrina comparável a estudos anteriores.

Broocks et al (1998) testaram combinações de m-CPP, ondansetron (um antagonista 5-HT₃ bastante específico) e placebo em pacientes com TOC e não mostraram interferência entre as drogas nem na resposta neuroendócrina (com aumento de prolactina e cortisol após a infusão de m-CPP + placebo e de m-CPP + ondansetron) nem na piora de ansiedade e SOC após a infusão de m-CPP.

Um estudo comparando a resposta de prolactina e cortisol à m-CPP em pacientes com fobia social, TOC e controles normais não encontrou

diferenças entre os grupos na resposta de prolactina, mas mostrou uma resposta mais robusta de cortisol em mulheres com fobia social (Hollander et al, 1998).

Hollander, Prohovnik e Stein (1995) mostraram que ocorre um aumento na perfusão sanguínea cortical em pacientes que apresentaram piora dos sintomas após a infusão de m-CPP, o que não foi observado naqueles que não apresentaram exacerbação dos sintomas.

Em um estudo com SPECT, observou-se uma diminuição no fluxo sanguíneo cerebral após a administração de m-CPP em pacientes com TOC em relação a voluntários saudáveis no cerebelo, no cérebro todo e nas regiões do córtex frontal, núcleo caudado, putâmen e tálamo (Ho Pian et al, 1998). Não foi observada piora dos SOC neste estudo.

A resposta atenuada de prolactina e cortisol foi replicada por Khanna, John e Reddy (2001) em pacientes com TOC sem uso de medicação por pelo menos 4 semanas em relação a voluntários normais. No entanto, estes autores não encontraram piora dos sintomas obsessivo-compulsivos e sugeriram que a hiporresponsividade dos receptores 5-HT do eixo HHA seria um traço do TOC não diretamente envolvido na mediação da sintomatologia do transtorno.

Erzegovesi et al (2001) não encontraram piora dos SOC com a dose padrão utilizada por via oral (0,5mg/kg), mas mostraram uma piora destes sintomas com uma dose menor, de 0,25 mg/kg e sugeriram que este achado poderia se dever a maior seletividade para o receptor 5-HT_{2C}, gerando

menos ansiedade e uma piora específica dos SOC.

Gross-Isseroff et al (2004) conduziram um estudo com placebo, m-CPP e sumatriptano e mostraram um aumento na resposta de cortisol e prolactina com m-CPP e piora dos sintomas obsessivo-compulsivos com m-CPP e com sumatriptano, mas mais intenso com esta última droga em pacientes com TOC sem uso de medicações. Os autores sugerem uma participação do receptor 5-HT_{1D}β na patofisiologia do TOC.

Em pacientes com TOC, observou-se que o tratamento crônico com fluoxetina bloqueou a piora dos SOC e levou a um aumento significativo da resposta de prolactina, o que poderia ser atribuído, em parte, a fatores farmacocinéticos (Hollander et al, 1991). Em estudo anterior, o tratamento por 4 meses com clomipramina também bloqueou a piora dos SOC e a resposta de hipotermia associadas à m-CPP (Zohar et al, 1988).

1.5.3. Clomipramina

Sallee et al (1998) mostraram resposta atenuada de cortisol e exagerada de GH após a administração aguda de clomipramina. A resposta de GH mostrou correlação com o tratamento subsequente com clomipramina. Mundo et al (1999) sugeriram que o efeito de piora dos SOC pode estar relacionado ao gênero, uma vez que nos homens a piora foi mais freqüente.

Mathew et al (2001) relacionaram a resposta neuroendócrina à clomipramina IV com a resposta terapêutica à mesma medicação em pacientes com TOC sem resposta à clomipramina VO. Respostas baixas de

prolactina e de cortisol estiveram associadas com boa resposta após 14 dias de tratamento. Após o tratamento, pacientes não respondedores mostraram uma maior resposta de prolactina, enquanto em respondedores houve um aumento discreto nesta resposta.

1.5.4. Outros agentes farmacológicos

Meltzer et al (1997) mostraram maior secreção de cortisol e de prolactina induzida por L-5-HTP após tratamento com fluoxetina, em comparação com pacientes sem tratamento, tanto em pacientes com TOC como em pacientes com depressão. Pacientes com depressão também mostraram aumento na resposta de prolactina induzida por L-TRP ou fenfluramina após o tratamento com fluoxetina (O'Keane et al, 1992), clomipramina (Anderson e Cowen, 1986; Shapira et al, 1992) e fluvoxamina (Price et al, 1989).

Os estudos com testes provocativos fornecem alguma evidência de que o TOC possa estar relacionado com hipossensibilidade de receptores pós-sinápticos, em especial 5-HT_{2A/2C} no hipotálamo. Porém, a funcionalidade do sistema serotoninérgico parece ser heterogênea, podendo haver, em determinados grupos de pacientes até hipersensibilidade.

Como hipótese, a incapacidade de aumentar a estimulação serotoninérgica poderia estar associada com a ausência de resposta em pacientes resistentes a IRS.

1.6. Testes provocativos com citalopram

Com a retirada da d-fenfluramina do mercado em 1997 devido a preocupações com segurança, em especial o risco de hipertensão pulmonar (Poston e Foreyt, 2000), vêm-se procurando um agente alternativo para a realização de testes provocativos serotoninérgicos. O citalopram, devido à sua maior especificidade para o transportador de serotonina, ganhou espaço neste sentido.

Kapitany et al (1999) utilizaram-no desta maneira pela primeira vez comparando pacientes deprimidos e controles normais através da resposta neuroendócrina a 20 mg de citalopram IV ou placebo. Eles encontraram uma resposta atenuada de prolactina no grupo de deprimidos e não encontraram diferenças significantes na resposta de cortisol.

Attenburrow et al (2001) testaram doses menores, de 5 ou 10 mg também IV em voluntários sem patologia psiquiátrica e mostraram aumento na prolactina e no cortisol plasmáticos. Quando a medicação foi infundida em adição à ciproheptadina (um antagonista dos receptores 5HT_{2A} e 5HT_{2C}) não houve modificação da resposta neuroendócrina, sugerindo que esta não seja mediada principalmente por estes receptores. Em concordância, Pinborg et al (2004) mostraram que o citalopram IV provocou aumento na secreção de prolactina e não deslocou o radioligante seletivo para 5-HT_{2A} [18F]altanserina mesmo após pré-tratamento com pindolol.

Em pacientes com fobia social, observou-se um aumento na secreção de prolactina a 20 mg de citalopram IV em relação a controles saudáveis (Shlik et al 2004).

Por via oral, o citalopram parece ser menos efetivo em eliciar resposta endócrina. Henning e Netter (2002) estudaram o citalopram 20 mg VO e não encontraram alteração na secreção de prolactina e GH, mostrando aumento apenas do cortisol plasmático. Hawken et al (2006) estudaram o citalopram VO e não encontraram resposta neuroendócrina significativa após 20 mg e apenas resposta de cortisol com 40 mg. Lowe et al (2006) mostraram potencialização da resposta neuroendócrina a 20 mg de citalopram VO pelo L-5-hidroxitriptofano.

Flory et al (2004) compararam a resposta neuroendócrina à d-fenfluramina com a resposta ao citalopram IV e encontraram boa correlação em voluntários saudáveis.

1.7. Objetivo

O objetivo deste estudo foi:

Avaliar a atividade funcional do sistema serotoninérgico em pacientes com TOC resistente a IRS em comparação a pacientes com TOC respondedor a IRS e em voluntários sem patologia psiquiátrica.

2. MÉTODOS

2.1. Casuística

Foram incluídos neste estudo, voluntários de ambos os sexos, com idades de 18 a 65 anos, sendo:

Grupo RT (Resistentes) – 30 pacientes com diagnóstico de TOC, segundo critérios diagnósticos do DSM-IV e considerados resistentes a tratamentos com IRS;

Grupo RP (Respondedores) – 30 pacientes portadores de TOC (DSM IV) responsivo aos IRS, pareados por idade e gênero ao grupo RT;

Grupo CN (Controle) - 30 voluntários sem patologia psiquiátrica pareados por idade e gênero ao grupo RT.

O recrutamento de pacientes ocorreu das seguintes formas: (1) recrutamento de pacientes já em acompanhamento no próprio Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria do HC – FMUSP, onde a pesquisa foi realizada; (2) encaminhamento de outros psiquiatras e pesquisadores para os quais foi divulgada a existência da pesquisa; (3) divulgação em associações de amigos familiares e portadores de TOC e transtornos ansiosos; (4) divulgação em mídia impressa e em emissoras de rádio; (5) demanda espontânea. Para a seleção da amostra foram triados 239 pacientes que receberam o diagnóstico clínico de TOC na avaliação inicial.

Os sujeitos saudáveis foram selecionados a partir de divulgação interna entre funcionários, estudantes e outras pessoas envolvidas com a pesquisa.

Foram considerados como “Respondedores” os pacientes que apresentaram escore menor igual a 8 na Y-BOCS, sem comprometimento funcional significativo (Escala de incapacitação de Sheehan menor ou igual a 9). As escalas foram aplicadas no momento da admissão na pesquisa. Os pacientes deveriam estar estáveis por pelo menos dois meses.

Foram considerados “Resistentes” aqueles pacientes que não obtiverem redução da Y-BOCS maior que 25%, após, ao menos, as seguintes tentativas terapêuticas:

1 – ISRS em dose máxima ou máxima tolerada por pelo menos 12 semanas ou 8 semanas se ausência completa de resposta

2 – outro ISRS em dose máxima ou máxima tolerada por pelo menos 12 semanas ou 8 semanas se ausência completa de resposta

3 – uso de clomipramina até 300 mg ao dia ou dose máxima tolerada por 12 semanas ou 8 semanas se ausência completa de resposta.

Foram excluídos pacientes com depressão grave (definida como escore na Escala de Hamilton para depressão de 21 itens maior que 25), transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e dependência ou abuso de substâncias em atividade.

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 (CAPESQ), aprovação nº 279/02. Todos os sujeitos forneceram consentimento livre e esclarecido.

2.2. Instrumentos

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

Para cada dimensão psicopatológica (ansiedade, depressão e sintomas obsessivo-compulsivos) administrou-se uma medida de auto-avaliação e outra do ponto de vista do observador (ver anexo A). Todas as escalas foram aplicadas pela mesma pessoa após treinamento. As escalas utilizadas foram:

Depressão: Inventário de Depressão de Beck (BDI; Beck et al, 1961) e Escala de Hamilton para Depressão 21 ítems (HAMD; Hamilton, 1960);

Ansiedade: "Patient-Rated Anxiety-Scale" (PRAS; Sheehan, 1983) e Escala de Hamilton para Ansiedade (HAMA; Hamilton, 1959);

Sintomas obsessivos-compulsivos: "Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale" (YBOCS; Goodman et al, 1989a; 1989b); Inventário de Maudsley para sintomas obsessivo-compulsivos (Hodgson e Rachman, 1977).

Foram também empregadas as escalas analógica visual de 16 ítems referentes ao humor (“VAMS, Visual Analogical Mood Scales; Bond e Lader, 1974) e de incapacitação de Sheehan (Sheehan et al, 1996).

Os sintomas físicos foram avaliados pela Escala de Avaliação de Sintomas Físicos (BSS) com 10 itens: cansaço físico, cefaléia, tontura, tremor, náusea, salivação, sudorese, turvação visual, taquicardia e sonolência. Os sintomas são medidos em uma escala subjetiva que varia de 0 a 100. Os valores nulos significam ausência de sintomas, com exceção dos itens salivação e sonolência. Nestes itens, o valor que indica ausência de sintomas é 50. Valores acima de 50 indicam mais salivação ou mais sonolência e valores abaixo, boca mais seca ou mais excitação.

As escalas são apresentadas no anexo A.

2.3. Procedimentos

2.3.1. Período livre de drogas

Previamente aos testes provocativos, houve um período livre de drogas de acordo com a meia vida de eliminação do fármaco em uso pelo paciente (Tollefson, 1995): clomipramina- 7 dias; sertralina- 7 dias; paroxetina- 7 dias; citalopram- 7 dias. Foi permitida apenas a manutenção de benzodiazepínicos nas mesmas doses em que os pacientes estavam habituados a tomar.

Observação: devido à longa meia-vida da fluoxetina e de seu metabólito ativo, não foram incluídos pacientes em uso de fluoxetina.

2.3.2. Procedimento do teste provocativo

Os pacientes foram instruídos a chegar ao hospital às 8:00. Por volta das 8:30 horas, depois da avaliação inicial e explicação dos procedimentos experimentais, um gelco® de nº 24 ou 22 ou um scalp nº 21 ou 23 foi aplicado em uma veia de cada braço e heparinizado. Após instalação de equipamentos para monitoração contínua de sinais vitais e um período de descanso, por volta de 9:00 horas iniciava-se o procedimento experimental com a coleta da primeira amostra de sangue. Vinte minutos depois, iniciava-se a infusão por via intravenosa de 20 mg de citalopram diluído em 500 ml de solução salina a 0,9%. A medicação foi infundida em um período de uma hora. Amostras sangüíneas foram colhidas nos seguintes tempos: -20, 0 (início da infusão de citalopram), +20, +40, +60, +80, +100, +120, +140, +160 minutos.

Pulso, pressão arterial, freqüência respiratória e saturação periférica de oxigênio foram tomados continuamente ao longo do estudo para monitorar-se eventuais reações ansiogênicas.

Antes e logo após a infusão de citalopram foram aplicadas as escalas do teste provocativo (IDATE, VAMS, VAS-OC e BSS).

2.4. Análises laboratoriais

2.4.1. Nível sérico de citalopram

As amostras para determinação do nível sérico de citalopram foram colhidas em tubos com heparina após 20, 40, 60, 80, 120 e 160 minutos do início da infusão. O plasma foi separado por centrifugação durante 10 minutos a 3.000 rpm e conservado a temperatura de -70° C.

O nível sérico de citalopram foi estabelecido por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e detector de fluorescência. O método de extração utilizou duas etapas: a primeira alcalina utilizando NaOH 0,5M e n-heptano : álcool isoamílico (98: 2 V/V) como solvente extrator e em seguida, uma extração ácida utilizando fosfato de potássio 22mM pH 2,55.

Utilizando-se HPLC modelo Shimadzu®, as condições de análise foram: 1) eluição com gradiente de duas fases móveis: fase móvel A – fosfato de sódio 50mM pH 3 : acetonitrila (60: 40 v/v); fase móvel B – Acetonitrila; 2) comprimento de onda de excitação (λ_{exc}) = 240nm e comprimento de onda de emissão (λ_{em}) = 296nm; 3) coluna de fase reversa C18; 4) tempo de corrida 15 min e 5) tempo de retenção do citalopram de aproximadamente 5,2 min.

Os coeficientes de variação inter e intra-ensaio para o citalopram foram 5,4 e 6,4% respectivamente.

2.4.2. Dosagens hormonais

As amostras foram colhidas em tubo seco, centrifugadas a 3000 rpm, separadas e mantidas à -70° C até a análise. Os tempos de coleta foram – 20, 0, +20, +40, +60, +80, +100, +120, +140, +160 minutos após o início da infusão do citalopram. Os hormônios dosados foram: prolactina, hormônio do crescimento e cortisol por metodologia Delfia® (imunoensaio por Fluorimetria

de tempo resolvido, utilizando como marcador fluorescente o Europio). As dosagens foram realizadas em duplicata, utilizando-se a média como valor final.

Os coeficientes de variação inter e intra-ensaio foram: 1,9 e 3,4% para a prolactina; 5,5 e 4,2% para o cortisol e 3,7% e 4,98% para o GH respectivamente.

2.4.3. Dosagem de serotonina em plasma rico em plaquetas

As amostras foram colhidas em tubo com anticoagulante EDTA e centrifugadas a 300 X g para obtenção de plasma rico em plaquetas (PRP); o plasma foi aliquoteado e armazenado a -70° C para posterior análise.

O método utilizado para a determinação da concentração de serotonina foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) com detector de fluorescência. Após desproteinização ácida, as amostras foram submetidas à análise instrumental empregando HPLC modelo Shimadzu®. Para a separação cromatográfica foi empregada coluna de fase reversa C18 e fase móvel com gradiente das fases A (Fosfato de sódio 0,1M pH 3,0+ SDS 10 nM: Acetonitrila: Metanol (70: 15: 15 v/v/v) e B (Fosfato de sódio 0,1M pH 3,0 + SDS 10 nM: Acetonitrila: Metanol (20: 65: 15 v/v/v). A 5-metoxitriptamina foi usada como padrão externo. Para detecção por fluorescência, utilizou-se o comprimento de onda de excitação (λ_{exc}) de 270 nm e o comprimento de onda de emissão (λ_{em}) 350 nm. A quantidade de

serotonina das amostras foi corrigida pelo número de plaquetas, sendo o resultado liberado em ng de serotonina/ 10^9 plaquetas. As plaquetas foram quantificadas utilizando-se contador AC.T diff Coulter[®].

2.5. Métodos estatísticos

Os dados contínuos foram testados previamente para normalidade através do teste de Kolmogorov-Smirnov e para homogeneidade de variâncias através do teste de Levene para um $\alpha=5\%$. Variáveis que atenderam os pressupostos de normalidade e homogeneidade de variâncias foram comparadas por ANOVA e metodologia de Tukey para comparações múltiplas. Em comparações que se restringiram aos dois grupos de pacientes foi usado teste t para amostras pareadas. Caso os pressupostos não fossem atendidos, foi utilizado o teste de Friedman ou “Wilcoxon matched test” (testes não paramétricos).

Variáveis categoriais foram analisadas através de teste qui-quadrado, inicialmente com os três grupos e quando houve diferença significativa, os dois grupos de pacientes (Resistentes x Respondedores) também foram comparados através do método de partição do qui-quadrado.

Como medida da variação dos sinais vitais, do nível sérico de citalopram, da serotonina periférica e dos hormônios ao longo do teste, foi utilizada a área sob a curva da variação do parâmetro (a área da figura definida pela curva da variação do parâmetro, pela reta paralela ao eixo das abscissas que passa pelo valor basal e pela reta paralela ao eixo y que passa pelo tempo 160). Para o cálculo da área, a figura foi decomposta em trapézios definidos pelas retas paralelas ao eixo y em cada tempo (método trapezoidal). Valores positivos se referem às variações acima da linha basal e valores negativos, a variações abaixo desta linha. Outra medida da variação da serotonina periférica e dos hormônios analisada foi a variação percentual máxima, definida como o maior valor percentual em relação ao

tempo zero. Apenas para os resultados de GH, não foi possível calcular a variação percentual máxima devido à ocorrência de valores nulos no basal. Neste caso, foi utilizada a variação máxima, ou seja, a maior diferença, em termos absolutos, entre a concentração de GH nos tempos +20 em diante e a concentração basal.

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

3. RESULTADOS

3.1. Dados sociodemográficos

A tabela 1 (anexo B) descreve os dados sócio-demográficos da amostra.

Observou-se que o pareamento para sexo e idade foi respeitado, com uma proporção maior de homens (60%). O grupo de resistentes apresentou maior proporção de indivíduos que nunca se casou (70% contra 43,3% e 16,7% nos grupos RP e CN respectivamente; $p < 0,001$; Pearson $\chi^2 = 17,38$; $gl = 2$) e menor proporção que exerce atividade remunerada (RT=16,7%; RP=53,3%; CN=90%; $p < 0,001$; Pearson $\chi^2 = 32,41$; $df = 2$). O número de anos de estudo e a renda familiar per capita não mostraram diferença estatisticamente significativa, mas houve uma tendência para renda familiar per capita menor no grupo RT ($p = 0,081$; Friedman $\chi^2 = 5,02$; $gl = 2$ e $p = 0,056$ Friedman $\chi^2 = 5,76$; $gl = 2$ respectivamente).

3.2. Dados Clínicos

3.2.1. Curso da doença

A tabela 2 (anexo B) mostra os dados clínicos referentes ao curso do TOC.

Houve um início mais precoce nos Resistentes ($p = 0,034$; Wilcoxon $Z = -2.123$). Pacientes respondedores apresentaram maior frequência de início súbito (RT=3,3%; RP=33,3%; $p = 0,003$; Pearson $\chi^2 = 9,02$; $gl = 1$) e após desencadeante psicossocial (RT=30%; RP=60%; $p = 0,02$; Pearson $\chi^2 = 5,46$; $gl = 1$).

As duas populações de pacientes apresentaram quadros bastante crônicos, com muitos anos de evolução do transtorno (RT=16,3 ± 11,05 anos; RP=13,23 ± 9,03 anos, p=0,243, t=1,19; df=29).

3.2.2. Dados de tratamento

A tabela 3 (anexo B) mostra os dados de tratamento.

Observou-se que a idade de início do tratamento é mais precoce no grupo de resistentes (RT=23,27±7,65; RP=28,83±10,51; p=0,022; t=-2,42; gl=29). Conseqüentemente, houve uma tendência para mais tempo de tratamento nos resistentes (RT=13,27±9,5; RP=8,6±8,22, p=0,066; Wilcoxon Z=-1,84). Os resistentes também vinham em uso de dose proporcionalmente maior de inibidores de recaptura de serotonina, porém sem significância estatística (RT=92,5±43,44; RP=75,69±39,61; p=0,124; Wilcoxon Z=-1,54). Também houve uma proporção maior de pacientes em uso de antipsicóticos antes do washout no grupo de resistentes (RT=33%; RP=6,7%; p=0,01; Pearson $\chi^2=6,67$; gl=1; OR=0,143 IC95%=(0,028 – 0,724)).

3.2.3. Comorbidades

A tabela 4 (Anexo B) mostra os dados de comorbidades nos grupos de pacientes.

Diagnósticos de transtorno afetivo bipolar e presença de sintomas psicóticos foram critérios de exclusão. Portanto, esta amostra não é representativa de pacientes com TOC e estas comorbidades.

Não foram observadas diferenças significativas nos diagnósticos comórbidos. As comorbidades mais freqüentes nesta população foram depressão maior (RT=85,7%; RP=76,7%; p=0,317; Pearson $\chi^2=1,00$; gl=1) e fobia social (RT=23,3%; RP=36,7%; p=0,260; Pearson $\chi^2=1,27$; gl=1).

O número de diagnósticos no SCID-1/P também não diferiu nos dois grupos (RT=2,7 ± 1,06; 2,7 ± 1,2; p=0,884; Wilcoxon Z = -0,146).

3.2.4. Escalas de avaliação

A tabela 5 (Anexo B) mostra os escores das escalas de avaliação clínica nos três grupos.

Os sintomas depressivos foram mais intensos no grupo RT tanto no BDI (RT=26,23±11,28; RP=9,17±6,78; $p<0,001$; $t=6,99$; $gl=29$) quanto no HAM-D (RT=13,3±4,67; RP=4,4±2,49; $p<0,001$; $t=10,136$; $gl=29$).

Os pacientes respondedores, apesar de serem considerados em remissão, tiveram pontuação maior que o grupo controle em todas as avaliações que envolveram os três grupos (Anexo B, tabela 5).

Não se mostrou diferença na gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, através da escala de Y-BOCS, entre os grupos de pacientes antes do tratamento (RT=33,43 ± 4,07; RP=32 ± 5,35; $p=0,265$; $t=1,14$; $gl=29$).

3.3. Testes provocativos

3.3.1. Escalas de aplicação durante o teste provocativo

A tabela 6 (Anexo B) mostra os escores nas escalas aplicadas durante o teste provocativo.

Observou-se maior pontuação do grupo de resistentes tanto no IDATE traço (RT=60,13 ± 9,41; RP=44,20 ± 9,22; CN=31,17 ± 6,49; $p<0,001$; $F=87,83$; $gl=2$) como no IDATE estado antes (RT=43,13 ± 11,08; RP=36,77 ± 10,016; CN=31,87 ± 7,22; $p<0,001$; Friedman $\chi^2=16,49$; $gl=2$) e após a infusão de citalopram (RT=40,27 ± 10,683; RP=34,00 ± 6,187; CN=32,27 ± 7,606; $p=0,014$; Friedman $\chi^2=8,59$; $gl=2$).

A variação no IDATE foi pequena em todos os grupos, sendo que apenas o grupo RP mostrou uma diminuição discreta, mas com significância estatística (IDATE antes=36,77 ± 10,02; IDATE após=34,00 ± 6,19; $p=0,037$;

$t=2,191$; $gl=29$). Nos outros dois grupos não houve variação significativa (RT: $p=0,091$; $t=1,746$; $gl=29$; CN: $p=0,714$; $t=-0,37$; $gl=29$).

Não se observou variação em nenhum dos quatro fatores do VAMS no grupo de resistentes ($p=0,191$; $t=1,34$; $gl=29$; $p=0,418$; $t=0,82$; $gl=29$; $p=0,243$; $t=-1,19$; $gl=29$; $p=0,132$; $t=1,55$; $gl=29$, respectivamente para os fatores ansiedade, sedação física, sedação mental e outros).

A única variação observada no grupo de respondedores foi um aumento na sedação mental (sedação mental antes= $71,27 \pm 40,735$; sedação mental após= $102,50 \pm 47,175$; $p=0,001$; $t=-3,69$; $gl=29$).

No grupo controle, observou-se um aumento da sedação física (sedação física antes= $131,93 \pm 99,881$; sedação física após= $168,73 \pm 118,095$; $p=0,025$; $t=-2,36$; $gl=29$) e da sedação mental (sedação mental antes= $52,40 \pm 36,88$; sedação mental após= $87,00 \pm 37,1$; $p<0,001$; $t=-4,376$; $gl=29$).

Em nenhum dos três grupos observou-se variação na ansiedade medida pelo VAMS.

Os pacientes também foram avaliados quanto à intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos utilizando-se uma escala visual-analógica (VAS-OC) antes e após a infusão de citalopram (Anexo B, tabela 6). Os dois grupos mostraram diminuição dos sintomas (RT: VAS-O antes= $40,83 \pm 30,41$; VAS-O depois= $30,77 \pm 28,17$; $p<0,012$; $t=2,68$; $gl=29$; VAS-C antes= $40,57 \pm 35,24$; VAS-C depois= $24,57 \pm 30,56$; $p<0,006$; $t=2,96$; $gl=29$) (RP: VAS-O antes= $4,87 \pm 8,04$; VAS-O depois= $0,5 \pm 2,01$; $p<0,003$; $t=3,22$; VAS-C antes= $6,2 \pm 12,71$; VAS-C depois= $2,63 \pm 12,51$; $p=0,057$; $t=1,99$; $gl=29$).

3.3.2. Sintomas físicos

Os resultados relativos aos sintomas físicos são apresentados na tabela 9 (anexo B).

Observa-se que os sintomas físicos em geral foram de baixa intensidade.

No grupo Resistentes, não foi observada nenhuma variação significativa dos sintomas corporais após a infusão do citalopram.

O único sintoma que mostrou alteração no grupo de respondedores após a infusão do citalopram foi um aumento da sonolência (antes = $57,2 \pm 13,75$ depois = $66,07 \pm 15,68$; $p=0,005$; $t=-3,06$; $gl=29$).

O grupo controle mostrou aumento significativo de tontura (antes = $0,47 \pm 2,56$; depois = $4,67 \pm 11,93$; $p=0,025$; $t=-2,36$), náusea (antes = $0,20 \pm 1,1$; depois = $9,10 \pm 15,79$; $p=0,005$; $t=-3,06$; $gl=29$) e sonolência (antes = $54,37 \pm 8,3$; depois = $62,03 \pm 15,65$; $p=0,005$; $t=-3,05$; $gl=29$) após a infusão do citalopram.

Nenhum sintoma grave ou evento adverso que necessitasse de interrupção do teste ou qualquer outra intervenção foi observado.

3.3.3. Sinais vitais

Os valores basais e a área sob a curva de variação (Δ ASC) da frequência cardíaca, pressão arterial média, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio são apresentados na tabela 10 (Anexo B). Não houve diferença entre os três grupos, com significância estatística, em nenhum valor basal ou na Δ ASC de nenhum sinal vital.

3.3.4. Nível sérico de citalopram

O Gráfico 1 (Anexo C) mostra a evolução da concentração sérica de citalopram no tempo. Observa-se que o pico de concentração ocorreu após 40 minutos do início da infusão, seguindo-se uma queda lenta até o final do procedimento.

O Gráfico 2 (Anexo C) mostra a área sob a curva da concentração plasmática de citalopram. Não houve diferença significativa entre os grupos ($RT=3394,02 \pm 1422,68$ ng*min/ml; $RP=3292,36 \pm 1193,33$ ng*min/ml; $CN=3850,90 \pm 1255,5$ ng*min/ml; $p=0,187$; $F=1,71$; $gl=2$).

3.3.5. Serotonina periférica

O Gráfico 3 (Anexo C) mostra a evolução da serotonina no tempo nos três grupos. A concentração basal de serotonina em plasma rico em plaquetas foi maior no grupo controle em relação aos grupos RT e RP (RT = $143,13 \pm 127,120$; RP = $167,78 \pm 118,49$; CN = $464,00 \pm 176,22$ ng/ml; $p < 0,001$; $F = 46,85$; $gl = 2$).

O Gráfico 4 (Anexo C) mostra a área da variação da curva nos três grupos. Não houve diferença estatística entre os grupos neste parâmetro (RT = $622,90 \pm 5635,1$; RP = $1240,97 \pm 3672,96$; CN = $2259,28 \pm 5795,45$; $p = 0,462$; $F = 0,78$; $gl = 2$)

O Gráfico 5 (Anexo C) mostra a variação da concentração de serotonina pelo tempo em termos percentuais.

O Gráfico 6 (Anexo C) mostra a média da variação percentual máxima. Também não houve diferença estatística entre os três grupos na variação percentual máxima (RT = $30,74 \pm 36,19$; RP = $30,47 \pm 30,31$; CN = $20,21 \pm 17,08402$; $p = 0,282$; $F = 1,29$; $gl = 2$).

3.3.6. Prolactina sérica

O Gráfico 7 (Anexo C) mostra a evolução da prolactina sérica no tempo. Não houve diferença estatística nos níveis basais de prolactina entre os três grupos (RT = $7,03 \pm 3,47$; RP = $6,58 \pm 4,25$; CN = $7,17 \pm 6,5$ ng/ml; $p = 0,888$; $F = 0,12$; $gl = 2$). Observou-se que, apenas no grupo controle, ocorreu um aumento na secreção de prolactina após a infusão de citalopram.

Os dados da área da variação da curva de prolactina (Anexo C, Gráfico 8) confirmam esta observação. A área do grupo controle foi significativamente maior do que as áreas dos grupos RT e RP (RT = $-58,43 \pm 315,53$; RP = $-54,29 \pm 207,83$; CN = $187,34 \pm 594,88$ min*ng/ml; $p = 0,032$; Friedman $\chi^2 = 6,87$; $gl = 2$; $p = 0,045$ para CN x RT; Wilcoxon $Z = -2,01$; $p = 0,013$

para CN x RP; Wilcoxon $Z=-2,48$ e $p=0,845$ para RT x RP; Wilcoxon $Z=-0,19$).

O Gráfico 9 (Anexo C) mostra a evolução da concentração de prolactina em termos percentuais, mostrando com mais clareza o que já era observado no Gráfico 7 (Anexo C).

O Gráfico 10 (Anexo C) mostra a variação percentual máxima nos três grupos. Novamente, o grupo controle mostrou variação maior em relação aos outros dois (RT = $17,41 \pm 31,06$; RP = $15,87 \pm 31,71$; CN = $65,76 \pm 105,10\%$; $p=0,032$; Friedman $\chi^2=6,87$; $gl=2$; $p=0,017$ para RT x CN; Wilcoxon $Z=-2,4$; $p=0,004$ para RP x CN; Wilcoxon $Z=-2,89$ e $p=0,491$ para RT x RP; Wilcoxon $Z=-0,69$).

3.3.7. GH

O Gráfico 11 (Anexo C) mostra a evolução no tempo da concentração sérica de GH. A diferença observada na concentração basal não atingiu significância estatística (RT = $3,76 \pm 8,80$; RP = $4,14 \pm 12,71$; CN = $0,87 \pm 1,17$ mU/l; $p=0,532$; Friedman $\chi^2=1,26$; $gl=2$). Os dois grupos de pacientes mostram curvas decrescentes, enquanto o grupo controle mostra pequeno pico após a infusão de citalopram.

No entanto, a área da variação da curva (Anexo C, Gráfico 12) não foi suficientemente sensível para captar esta evolução aparentemente diferente, mostrando apenas uma tendência para uma área maior no grupo controle (RT = $-228,90 \pm 626,83$; RP = $-291,71 \pm 1041,90$; CN = $157,16 \pm 630,22$ min*mU/l; $p=0,064$; $F=2,84$; $gl=2$).

Não foi possível calcular a variação percentual para o GH devido à ocorrência de valores nulos no basal. Desta forma, calculamos a variação máxima de GH subtraindo o valor basal do maior valor após o início da infusão do citalopram (Anexo C, Gráfico 13). A variação máxima sobre o basal (Anexo C, Gráfico 14) também não foi suficientemente sensível para confirmar estatisticamente a aparente evolução diferente no grupo controle

(RT = $1,24 \pm 4,32$; RP = $2,20 \pm 4,60$; CN = $4,75 \pm 12,82$ mU/l; $p=0,905$, Friedman $\chi^2=0,200$).

3.3.8. Cortisol

O Gráfico 15 (Anexo C) mostra a evolução da concentração plasmática de cortisol. A diferença observada nos níveis basais de cortisol não atingiu significância estatística (RT = $405,79 \pm 163,97$; RP = $328,01 \pm 163,08$; CN = $333,10 \pm 151,92$ mMol/l; $p=0,114$; $F=2,23$; $gl=2$).

O Gráfico 16 (Anexo C) mostra a área média da variação da curva de cortisol. A única diferença que atingiu significância estatística foi entre os grupos RT e controle (RT = $-8231,51 \pm 18713,73$; RP = $183,59 \pm 21116,90$; CN = $5132,11 \pm 22190,30$ min*mMol/l; $p=0,046$ na comparação entre os três grupos; $F=3,19$; $gl=2$; $p=0,038$ para RT x CN).

O Gráfico 17 (Anexo C) mostra a evolução percentual da concentração de cortisol. Os grupos CN e RP mostram um pico de secreção de cortisol após a infusão de citalopram que não é observada no grupo RT. Esta observação é confirmada na análise da variação percentual máxima mostrada no Gráfico 18 (Anexo C). O grupo RT apresentou um pico menor que os outros dois grupos (RT = $20,98 \pm 58,14$; RP = $47,69 \pm 66,94$; CN = $63,58 \pm 88,41\%$; $p=0,014$ na comparação dos três grupos; Friedman $\chi^2=8,60$; $gl=2$; $p=0,015$ para RT x RP; Wilcoxon $Z=-2,44$; e $p=0,05$ para RT x CN; Wilcoxon $Z = -1,944$). Não houve diferença estatística entre os grupos controle e RP ($p=0,530$; Wilcoxon $Z = -0,627$).

Houve correlação negativa entre a concentração basal de cortisol e a variação percentual máxima de cortisol (Pearson = $-0,489$; $p<0,001$). Ao inspecionar os dados, observamos que existe um subgrupo de pacientes com cortisol basal maior que 400 mMol/L e resposta de cortisol ao citalopram claramente atenuada (Anexo C, Gráfico 19). A comparação entre os grupos RT e RP foi repetida excluindo-se os pacientes com cortisol basal maior que 400 Mol/L. Ainda assim, o grupo RP mostrou maior resposta de

cortisol (RT = $28,79 \pm 66,7$, n=18; RP = $70,49 \pm 66,06$, n=21; p=0.017, Mann-Whitney U=104.00).

3.3.9. Correlações

Nos pacientes, não foram observadas correlações entre as respostas de prolactina, GH e cortisol e os sintomas depressivos avaliados pela HAMD e pelo BDI, assim como com o percentual da dose máxima de IRS em uso antes do período livre de droga e com várias outras medidas psicopatológicas (Anexo B, Tabela 9). Também comparamos os pacientes com uso prévio de antipsicóticos com aqueles sem uso e não houve associação do uso de antipsicóticos com qualquer alteração tanto nos níveis basais como nas variações hormonais (Anexo B, Tabela 10).

A variação percentual máxima de prolactina se correlacionou negativamente com o escore na Y-BOCS antes do tratamento (Pearson=-0,28; p=0,03). Também houve correlação negativa entre a concentração basal de cortisol e a variação percentual máxima de cortisol (Pearson = -0.489; p<0.001).

Todas as medidas de variação hormonal mostraram-se correlacionadas no grupo controle, o que foi menos claro no grupo RP e ainda mais inconsistente no grupo RT (Anexo B, Tabela 11). A correlação do cortisol basal com a resposta de cortisol ao citalopram não foi observada quando o grupo RT foi analisado separadamente (Anexo B, Tabela 11).

4. DISCUSSÃO

4.1. Dados sociodemográficos e clínicos

O grupo de resistentes mostra maior comprometimento sócio-ocupacional, o que se reflete na maior proporção que nunca se casou e que não exerce atividade remunerada. Isto apesar do tempo de estudo e da classe social (refletida na renda familiar per capita) não serem claramente diferentes entre os grupos. Estes resultados são consistentes com outro estudo brasileiro comparando pacientes com TOC respondedores e não respondedores ao tratamento (Ferrao et al, 2006).

Como já relatado em alguns estudos anteriores (Ravi Kishore et al, 2004; Ravizza et al, 1995), ainda que com exceções (Shavitt et al, 2006), os SOC começaram mais precocemente nos pacientes com TOC resistente ao tratamento, corroborando a noção de que o início precoce é um fator de mau prognóstico. Por outro lado, o início agudo ou sub-agudo após um estressor foi mais freqüente no grupo de respondedores, sugerindo que este padrão de instalação dos sintomas estaria associado com melhor resposta aos IRS. Os dois grupos apresentaram muitos anos de evolução do TOC, assim como vários anos em tratamento, apesar do critério de inclusão exigir apenas 2 meses de estabilidade nos pacientes respondedores.

Em relação às comorbidades, cabe ressaltar que comorbidades com transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, dependência ativa de substância e sintomas depressivos graves foram critérios de exclusão. Portanto, esta amostra não é representativa de pacientes com TOC e estas comorbidades. Chama a atenção o elevado número de comorbidade com transtorno de ansiedade social nos dois grupos, de 2 a 10 vezes a prevalência na população geral (Weissman et al, 1996). Uma associação freqüente entre o TOC e a fobia social também já foi relatada anteriormente (Angst et al, 2005). Apesar da freqüência do

diagnóstico de depressão maior ter sido comparável nos dois grupos, os pacientes resistentes apresentavam muito mais sintomas depressivos, mensurados tanto pela HAMD como pelo BDI, do que os pacientes respondedores, o que já era esperado. No entanto, não encontramos correlação destas medidas psicopatológicas com as respostas endócrinas ao citalopram. Também se deve observar que os pacientes respondedores, apesar de poderem ser considerados em remissão, apresentaram pontuação mais elevada em todas as medidas psicopatológicas em relação ao grupo controle, mostrando a presença de psicopatologia residual.

4.2. Teste provocativo

Este estudo confirma que o citalopram intravenoso é um “probe” seguro e com poucos efeitos colaterais. Não houve nenhum evento adverso grave ou evento adverso que necessitasse da interrupção do teste ou qualquer outra intervenção.

Não se observou aumento significativo da ansiedade ou qualquer parâmetro psicopatológico durante a realização do procedimento. Os pacientes dos dois grupos apresentaram diminuição dos sintomas obsessivo-compulsivos, possivelmente relacionada a fatores inespecíficos durante a realização do teste e não à ação da droga.

A diferença nos níveis basais de serotonina em plasma rico em plaquetas se deve à presença de plaquetas formadas ainda durante a utilização de IRS nos grupos de pacientes, pois o período livre de drogas foi de uma semana e o tempo de vida médio das plaquetas é de dez dias (Kaushansky, 2005). A concentração de serotonina nas plaquetas formadas durante o uso de IRS é menor devido à inibição do transportador de serotonina. A variação observada é pequena, o que seria esperado, pois a infusão aguda de citalopram não modifica a concentração de serotonina dentro das plaquetas. Um discreto aumento poderia ocorrer na serotonina livre no plasma.

Os principais achados deste estudo foram: (1) pacientes com TOC apresentaram resposta atenuada de prolactina ao citalopram independente da resposta terapêutica a IRS e (2) pacientes resistentes ao tratamento apresentaram resposta atenuada de cortisol ao citalopram IV em relação a pacientes respondedores.

É provável que a capacidade do citalopram de aumentar a secreção de prolactina, GH e ACTH (e conseqüentemente cortisol) dê-se a um aumento na concentração de serotonina na fenda sináptica, resultando em maior estimulação de receptores 5-HT pós-sinápticos. Embora os receptores 5-HT envolvidos ainda precisem ser determinados, Attenburrow et al (2001) mostraram que a administração do bloqueador 5-HT_{2A/C} ciproheptadina em uma dose suficiente para diminuir os níveis basais de prolactina e cortisol não atenuou a resposta endócrina ao citalopram, sugerindo que esta resposta não seja mediada por receptores 5-HT_{2A/2C} ou que, pelo menos, outros subtipos de receptores (por exemplo 5-HT_{1A}) estariam suficientemente envolvidos na resposta endócrina ao citalopram para se sobreporem aos efeitos do bloqueio 5-HT_{2A/2C}. Uma maior concentração de serotonina na fenda sináptica estimula os receptores pré-sinápticos 5-HT_{1A} e 5-HT_{1D}, o que diminui a frequência de disparo neural e, conseqüentemente, a quantidade de serotonina liberada, compensando o efeito da atividade reduzida do transportador de serotonina. Esta, provavelmente, é a razão do citalopram ser um “probe” neuroendócrino menos efetivo do que a m-CPP e a d-fenfluramina.

Nos nossos dados, os pacientes com TOC apresentaram resposta atenuada de prolactina em comparação com voluntários saudáveis independentemente da resposta terapêutica aos IRS. Este resultado está em concordância com a maioria, mas não com todos, os estudos prévios com m-CPP e d-fenfluramina (ver Introdução, Testes provocativos serotoninérgicos no TOC, pág. 28) e contradiz nossa hipótese inicial e o achado prévio de que a resposta pré-tratamento de prolactina à d-fenfluramina se correlacionou negativamente com o percentual de mudança no escore total da YBOCS após o tratamento com fluvoxamina (Monteleone et al, 1997a). De fato, a

correlação negativa entre a variação percentual máxima de prolactina e o escore no YBOCS antes do tratamento sugere que a resposta atenuada de prolactina esteja associada com a gravidade dos SOC, mas que não se modifique mesmo após tratamento com IRS mesmo que haja grande redução dos sintomas. Desta forma, nossos dados sugerem que se a resposta atenuada de prolactina é um marcador de comprometimento serotoninérgico no TOC, ela não é revertida após o tratamento com IRS. A estimulação da secreção de prolactina pelo citalopram depende da integridade total do sistema serotoninérgico, tanto pré como pós-sinápticamente. Os estudos com m-CPP indicam que uma disfunção pós-sináptica é provável. Porém, neste caso, é improvável que os receptores 5-HT_{2A/2C} estejam envolvidos, pelo menos isoladamente, uma vez que o bloqueio destes receptores não alterou a resposta endócrina ao citalopram (Attenburrow et al, 2001), e a especificidade da m-CPP por estes receptores tem sido questionada (Dalton et al, 2004). Alternativamente, uma disfunção 5-HT_{1A} também poderia estar presente, em extensão suficiente, para não permitir que a estimulação 5-HT_{1A} se sobreponha à disfunção 5-HT_{2A/2C}. De qualquer forma, nossos dados não embasam uma associação entre resposta atenuada de prolactina e a resposta terapêutica aos IRS, mas embasam a associação com o TOC, e com sua gravidade, estando ele sintomático ou não no momento da avaliação.

Em contraste com os resultados obtidos ao se estudar a secreção de prolactina, as respostas de cortisol diferiram entre pacientes respondedores e resistentes. A capacidade do citalopram de aumentar a secreção de cortisol foi maior em pacientes com TOC e boa resposta ao tratamento com IRS. Como discutido na introdução, o mecanismo pelo qual a 5-HT aumenta a secreção de cortisol parece diferir daquele envolvido no aumento dos níveis de prolactina, a ativação do HHA dependendo da ativação de receptores 5-HT pós-sinápticos no hipotálamo e a secreção de prolactina dependendo, pelo menos parcialmente, de inibição da inibição dopaminérgica. Além disso, o eixo HHA apresenta uma ação amplificada uma vez que cada molécula de CRH leva à secreção de várias moléculas de ACTH e cada

molécula de ACTH, à secreção de várias moléculas de cortisol. Desta forma, este eixo pode ser mais sensível à estimulação serotoninérgica, isto é, uma menor estimulação serotoninérgica pode ser suficiente para sua ativação. Como discutido acima para a secreção de prolactina, a falha do citalopram em aumentar o cortisol pode estar relacionada com mecanismos pré ou pós-sinápticos. Estudos clínicos e pré-clínicos indicam que os efeitos crônicos das drogas antidepressivas levam a uma redução na atividade dos auto-receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} e a uma diminuição na sensibilidade dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos hipotalâmicos (Dremencov et al, 2002, Lesch et al, 1991). Nossos dados não embasam a hipótese levantada anteriormente de que a dessensibilização 5-HT_{1A} pós-sináptica hipotalâmica seja necessária para a melhora clínica (Pariante et al, 2004a), uma vez que os pacientes respondedores tiveram respostas maiores de cortisol. Por outro lado, o estresse crônico e a administração repetida de corticoesterona também diminuem a atividade 5-HT_{1A} pós-sináptica, mas aumenta a sensibilidade dos autoreceptores 5-HT_{1B} (Bijak et al, 2001; Karten et al, 1999; Gur et al, 2001). A correlação negativa entre o cortisol basal e a resposta de cortisol ao citalopram observada neste estudo está em concordância com estes achados. Assim, a ausência da capacidade de estimular os receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos, seja por dessensibilização destes receptores ou por hipersensibilização dos autoreceptores, é uma hipótese possível para explicar a falha do citalopram em aumentar o cortisol em pacientes resistentes ao tratamento e a ausência de melhora com o tratamento com IRS.

Portanto, após tratamento com IRS, pacientes com TOC diferem de voluntários saudáveis em relação à resposta endócrina ao citalopram, mas pacientes que não responderam ao tratamento parecem ter a neurotransmissão serotoninérgica mais comprometida. Quais são os mecanismos e os receptores 5-HT envolvidos e se pré ou pós-sinápticos são aspectos cruciais que devem ser abordados em estudos futuros.

5. CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que a resposta plasmática de prolactina ao citalopram IV apresentou-se atenuada em pacientes com TOC após o tratamento com IRS independente da resposta terapêutica. Por outro lado, a resposta de cortisol ao citalopram IV em pacientes respondedores foi semelhante à resposta em controles saudáveis, enquanto pacientes com TOC que não apresentaram resposta terapêutica após vários tratamentos com IRS mostraram resposta de cortisol atenuada em comparação aos pacientes respondedores.

6. Anexos

6.1. Anexo A – Escalas utilizadas

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

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 1 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 às 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 = Ausência de sintomas 1 = Transtorno leve 2 = Sintomas leves
3 = Sintomas moderados 4 = Moderada 5 = Sintomas intensos
6 = Sintomas extremamente graves
18. Melhora global.
0 = MUITÍSSIMO pior 1 = Muito pior 2 = Um pouco pior 3 = Sem alteração
4 = Um pouco melhor 5 = Muito melhor 6 = MUITÍSSIMO melhor
19. Fidedignidade.
0 = Excelente 1 = Boa 2 = Razoável 3 = Fraca

INVENTÁRIO PARA DEPRESSÃO DE BECK

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor, leia cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreva como você se sentiu NA SEMANA QUE SE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo ao lado da afirmativa que tiver selecionado. Se várias afirmativas no grupo parecem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas de cada item antes de fazer sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
 - 1 Sinto-me triste.
 - 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
 - 3 Estou tão triste e infeliz que não posso agüentar.
2. 0 Não estou particularmente desencorajado(a) quanto ao futuro.
 - 1 Sinto-me desencorajado(a) quanto ao futuro.
 - 2 Sinto que não tenho nada por esperar.
 - 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto fracassado(a).
 - 1 Sinto que falhei mais que o indivíduo médio.
 - 2 Quando olho para traz em minha vida, tudo que vejo é um porção de fracassos.
 - 3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.
4. 0 Obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer.
 - 1 Não gosto das coisas como costumava gostar.
 - 2 Não consigo sentir mais satisfação real com coisa alguma.
 - 3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.
5. 0 Não me sinto particularmente culpado(a).
 - 1 Sinto-me culpado(a) boa parte do tempo.
 - 2 Sinto-me culpado(a) a maior parte do tempo.
 - 3 Sinto-me culpado(a) o tempo todo.
6. 0 Não sinto que esteja sendo punido(a).
 - 1 Sinto que posso ser punido(a).
 - 2 Sinto que serei punido (a).
 - 3 Sinto que estou sendo punido(a).
7. 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
 - 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
 - 2 Sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a).
 - 3 Eu me odeio.
8. 0 Não sinto que eu seja pior que qualquer outra pessoa.
 - 1 Critico minhas fraquezas ou erros.
 - 2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
 - 3 Culpo-me por todas as coisas ruins que me acontecem.
9. 0 Não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar.
 - 1 Tenho pensamentos a respeito de me matar, mas não os levaria adiante.
 - 2 Gostaria de me matar.
 - 3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.
10. 0 Não costumo chorar mais que o habitual.
 - 1 Choro agora mais que costumava fazer.
 - 2 Atualmente choro o tempo todo.
 - 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.
11. 0 Não me irrita mais agora do que qualquer outra época.
 - 1 Fico molestado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
 - 2 Atualmente sinto-me irritado(a) todo tempo.
 - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em qualquer outra época.
 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões mais do que antes.
 3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
 1 Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos.
 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha vida que me fazer parecer sem atrativos.
 3 Considero-me feio(a).
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem como antes.
 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 2 Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.
 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
 2 Acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir.
 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldades de voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado(a) do que o hábito.
 1 Fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava.
 2 Sinto-me cansado(a) ao fazer quase qualquer coisa.
 3 Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que o de hábito.
 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 2 Meu apetite está muito pior agora.
 3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente.
 1 Perdi mais de 2,5 kg.
 2 Perdi mais de 5,0 kg.
 3 Perdi mais de 7,5 kg.
 Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos - sim ()
 não ()
20. 0 Não me preocupo mais que de hábito com minha saúde.
 1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, ou perturbações no estômago ou prisões de ventre.
 2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais que isso.
 3 Estou tão preocupado(a) com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
 1 Estou menos interessado(a) por sexo do que costumava.
 2 Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente.
 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

INVENTÁRIO DE OBSESSÕES E COMPULSÕES DE MAUDSLEY

Instruções: - Responda cada questão colocando um círculo ao redor de "Verdadeiro"(V) ou "Falso"(F). Não há resposta certas ou erradas. Trabalhe rapidamente e não pense muito tempo sobre o significado exato da questão.

1.	Evito usar telefone públicos porque poderia me contaminar.	V	F
2.	Freqüentemente tenho pensamentos desagradáveis e sinto dificuldade em me livrar deles.	V	F
3.	Preocupo-me mais do que a maioria das pessoas sobre honestidade.	V	F
4.	Freqüentemente estou atrasado porque não consigo terminar minhas atividades na hora.	V	F
5.	Não me preocupo sem necessidade sobre contaminação se tocar em um animal.	V	F
6.	Freqüentemente preciso verificar as coisas (torneira e gás fechados, portas, luz, etc.) muitas vezes.	V	F
7.	Tenho uma consciência muito rígida.	V	F
8.	Quase todos os dias sou incomodado por pensamentos desagradáveis que vem à minha mente contra minha vontade.	V	F
9.	Não me preocupo muito se esbarrar em alguém acidentalmente.	V	F
10.	Em geral tenho dúvidas intensas sobre as pequenas coisas do dia a dia que faço.	V	F
11.	Nenhum dos meus pais foi muito exigente durante minha infância.	V	F
12.	Atraso-me no trabalho porque repito as coisas muitas vezes.	V	F
13.	Uso apenas uma pequena quantidade de sabão.	V	F
14.	Alguns números dão muito azar.	V	F
15.	Não verifico as cartas muitas vezes antes de colocá-las no correio.	V	F
16.	Não levo muito tempo para me vestir de manhã.	V	F
17.	Não sou excessivamente preocupado com limpeza.	V	F
18.	Um dos meus maiores problemas é que presto muita atenção aos detalhes.	V	F
19.	Posso usar banheiros públicos	V	F
20.	Meu principal problema é precisar verificar a mesma coisa muitas vezes.	V	F
21.	Não me preocupo muito com germes e doenças.	V	F
22.	Não costumo verificar se algo está correto mais do que uma vez.	V	F
23.	Não me prendo a uma rotina muito rígida quando faço as coisas do dia a dia.	V	F
24.	Não sinto minhas mãos sujas depois de pegar em dinheiro.	V	F
25.	Em geral, não costumo contar quando faço uma tarefa rotineira.	V	F
26.	Demoro muito tempo para me lavar de manhã.	V	F
27.	Não uso grande quantidade de desinfetantes.	V	F
28.	Gasto muito tempo diariamente para verificar repetidas vezes se tudo está certo.	V	F
29.	Não levo muito tempo para dobrar e depenurar minhas roupas à noite.	V	F
30.	Mesmo Quando tomo muito cuidado para fazer algo, sinto que não está muito bem.	V	F

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, à luz ou ao 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 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 Levemente Moderadamente Marcadamente Muito Gravemente

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 Levemente Moderadamente Marcadamente Muito Gravemente

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 Levemente Moderadamente Marcadamente Muito Gravemente

Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton - HAMA

Escolha, para cada item, segundo sua experiência, a nota que corresponde à intensidade do comportamento observado. As definições que acompanham o enunciado do item são exemplos para orientação. Todos os itens devem ser cotados seguindo o esquema:

0 = Ausente 2 = Intensidade média 4 = Intensidade máxima (incapacitante)
 1 = Intensidade Ligeira 3 = Intensidade forte

1. HUMOR ANSIOSO..... ()
 inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao presente ou futuro, maus pressentimentos, irritabilidade, etc.
2. TENSÃO..... ()
 sensação de tensão, fadiga, reações de sobressalto, choro fácil, tremores, sensações de cansaço, incapacidade de relaxar, agitação.
3. MEDOS..... ()
 do escuro, de estranhos, de ficar só, de animais de grande porte, do trânsito, de multidões etc.
4. INSÔNIA..... ()
 dificuldade de adormecer, sono interrompido, sono insatisfeito, fadiga ao acordar, sonhos penosos, terror noturno, etc.
5. DIFICULDADES INTELECTUAIS..... ()
 dificuldades de concentração, falhas de memória, etc.
6. HUMOR DEPRIMIDO..... ()
 perda de interesses, oscilação do humor, depressão, despertar precoce, etc.
7. SOMATIZAÇÃO MOTORAS..... ()
 dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.
- Total parcial..... ()
8. SOMATIZAÇÕES SENSORIAIS..... ()
 ondas de frio ou calor, sensação de fraqueza, visão borrada, sensação de picadas, formigamento, sensações auditivas de ruído, zumbidos etc.
9. SINTOMAS CARDIOVASCULARES..... ()
 taquicardia, palpitações, dores no peito, sensação de desmaio, sensação de extrasístoles, etc.
10. SINTOMAS RESPIRATÓRIOS..... ()
 pressão ou constrictão no peito, dispnéia, respiração suspirosa, sensação de sufocação, etc.
11. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS..... ()
 deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, sensação de plenitude, dor pré ou pós-prandial, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, sensação de vazio gástrico, diarréia ou constipação, cólicas, etc.
12. SINTOMAS GENITURINÁRIOS..... ()

polaciúria, urgência de micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ejaculação precoce, ereção incompleta, impotência diminuição da libido, etc.

13. SINTOMAS NEUROVEGETATIVOS..... ()

boca seca, palidez, ruborização, tendência à sudação, tonturas, cefaléia de tensão, etc.

14. COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA..... ()

Geral: tenso, pouco à vontade, inquieto, agitação das mãos (mexer, retorcer, cacoetes e tremores), franzir a testa, face tensa.

Fisiológico: engolir a saliva, eructações, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, etc.

Total

Geral..... ()

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 rumações 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, rói 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: Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações Cardiovasculares: palpitações, cefaléias. Respiratórios: hiperventilação, suspiros. Freqüência 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.

18 VARIAÇÃO DIURNA

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

- 0 Nenhuma.
- 1 Pior de manhã.
- 2 Pior à tarde.

B. Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

- 0 Nenhuma.
- 1 Leve.
- 2 Grave.

Nota: caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18A não deve ser computado.

19 DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

- 0 Ausentes.
- 1 Leves.
- 2 Moderadas.
- 3 Graves
- 4 Incapacitantes.

20 SINTOMAS PARANÓIDES

- 0 Nenhum.
- 1 Desconfiança.
- 2 Idéias de referência.
- 2 Delírio de referência e perseguição.

21 SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

- 0 Nenhum.
- 1 Leves.
- 2 Graves.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS (EXCETO 18A)

CONTAGEM TOTAL: _____ PONTOS

IDATE - TRAÇO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como geralmente se sente.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO

Muitíssimo.....4

Bastante.....3

Um pouco.....2

Absolutamente não.....1

1	Sinto-me bem	1	2	3	4
2	Canso-me facilmente	1	2	3	4
3	Tenho vontade de chorar	1	2	3	4
4	Gostaria de poder ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1	2	3	4
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente	1	2	3	4
6	Sinto-me descansado(a)	1	2	3	4
7	Sou calmo(a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo	1	2	3	4
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver	1	2	3	4
9	Preocupo-me demais com coisas sem importância	1	2	3	4
10	Sou feliz	1	2	3	4
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas	1	2	3	4
12	Não tenho muita confiança em mim mesmo(a)	1	2	3	4
13	Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
14	Evito ter que enfrentar crises ou problemas	1	2	3	4
15	Sinto-me deprimido(a)	1	2	3	4
16	Estou satisfeito(a)	1	2	3	4
17	Às vezes, idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando	1	2	3	4
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1	2	3	4
19	Sou uma pessoa estável	1	2	3	4
20	Fico tenso(a) e perturbado(a) quando penso em meus problemas do momento	1	2	3	4

IDATE - ESTADO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

AVALIAÇÃO

Muitíssimo.....4
 Bastante.....3
 Um pouco.....2
 Absolutamente não.....1

1	Sinto-me calmo(a)	1	2	3	4
2	Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
3	Estou tenso(a)	1	2	3	4
4	Estou arrependido	1	2	3	4
5	Sinto-me a vontade	1	2	3	4
6	Sinto-me perturbado(a)	1	2	3	4
7	Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios	1	2	3	4
8	Sinto-me descansado(a)	1	2	3	4
9	Sinto-me ansioso(a)	1	2	3	4
10	Sinto-me "em casa"	1	2	3	4
11	Sinto-me confiante	1	2	3	4
12	Sinto-me nervoso(a)	1	2	3	4
13	Estou agitado(a)	1	2	3	4
14	Sinto-me uma pilha de nervos	1	2	3	4
15	Estou descontraído(a)	1	2	3	4
16	Sinto-me satisfeito(a)	1	2	3	4
17	Estou preocupado(a)	1	2	3	4
18	Sinto-me super excitado(a) e confuso(a)	1	2	3	4
19	Sinto-me alegre	1	2	3	4
20	Sinto-me bem	1	2	3	4

ESCALA ANALÓGICA DE HUMOR (VAMS)

ESTADO PSÍQUICO ATUAL

INSTRUÇÕES - Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo. Considere cada linha como representando a gama completa de cada dimensão, isto é, as extremidades indicam os máximos de cada condição. Marque claramente cada linha com um traço vertical.

Alerta	_____	Sonolento
Calm	_____	Agitado
Forte	_____	Frac
Confuso	_____	Com idéias claras
Ágil	_____	Desajeitado
Apático	_____	Dinâmico
Satisfeito	_____	Insatisfeito
Preocupado	_____	Tranqüilo
Raciocínio difícil	_____	Perspicaz
Tenso	_____	Relaxado
Atento	_____	Distraído
Incompetente	_____	Competente
Alegre	_____	Triste
Hostil	_____	Amistoso
Interessado	_____	Desinteressado
Retraído	_____	Sociável

Escala de avaliação de sintomas somáticos (BSS)

Avalie como você se sente em relação aos itens abaixo. Cada pergunta é respondida colocando-se um traço vertical na linha de resposta.

Considere a linha como representando a gama completa de cada dimensão (isto é, todas as possibilidades de como você se sente podem ser assinaladas em algum ponto da linha).

Coloque um traço vertical na posição que melhor se ajuste ao que você sente.

Considere os extremos da linha como a sensação máxima.

ATENÇÃO: em algumas escalas o centro representa a ausência de sintomas, enquanto em outras a ausência de sintomas corresponde a uma das extremidades. As posições intermediárias representam graduações no sentido de um dos extremos.

RESPONDA COMO VOCÊ SE SENTE NO MOMENTO, EM RELAÇÃO A CADA ÍTEM.

MUITO CANSAÇO FÍSICO	_____	NENHUM CANSAÇO FÍSICO
MUITA DOR DE CABEÇA	_____	AUSÊNCIA DE DOR DE CABEÇA
MUITA TONTURA OU VERTIGEM	_____	NENHUMA TONTURA OU VERTIGEM
MUITOS TREMORES	_____	NENHUM TREMOR
MUITAS NÁUSEAS OU MAL-ESTAR NO	_____	AUSÊNCIA NÁUSEAS OU MAL-ESTAR NO
ESTÔMAGO MUITA SALIVAÇÃO	_____	ESTÔMAGO BOCA MUITO SECA
SUOR MUITO INTENSO	_____	SEM SUOR
VISÃO MUITO TURVA	_____	VISÃO MUITO NÍTIDA
MUITA PALPITAÇÃO OU	_____	NENHUMA PALPITAÇÃO OU
TAQUICARDIA MUITA SONOLÊNCIA	_____	TAQUICARDIA MUITA EXCITAÇÃO

VAS – OC

INSTRUÇÕES - Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo. Considere cada linha como representando a gama completa de cada dimensão, isto é, as extremidades indicam os máximos de cada condição. Marque claramente cada linha com um traço vertical.

Nesta ultima hora, senti-me incomodado(a) por obsessões:

Em nada _____ Mais do que
nunca

Nesta ultima hora, senti-me incomodado (a) por compulsões:

Em nada _____ Mais do que
nunca

6.2. Anexo B. TABELAS

Tabela 1 – Dados sócio-demográficos

Grupo	N	Homens/ mulheres	Idade (Amplitude)	Estado Civil (% que nunca casou) ¹	Anos de estudo (Amplitude)	Situação trabalhista (% que não exerce atividade remunerada) ¹	Renda Familiar per Capita (R\$) (Amplitude)
RT	30	60%/40% (18/12)	36,83 ± 10,46 (20- 54)	70% ² (21/30)	10,07 ± 2,947 (3- 15)	83% ³ (25/30)	472,38 ± 422,68 (71,43- 1.750,00)
RP	30	60%/40% (18/12)	37,43 ± 9,66 (19- 57)	43% ² (13/30)	11,57 ± 3,683 (3- 17)	47% ³ (14/30)	771,63 ± 780,71 (125,00 – 3.333,33)
CN	30	60%/40% (18/12)	37,10 ± 9,56 (23- 52)	17% (5/30)	11,30 ± 4,316 (4- 20)	10% (3/30)	859,11 ± 911,32 (100,00 – 4.500,00)

¹p<0,001 na comparação entre os três grupos.

²p<0,05 na comparação entre resistentes e respondedores. OR=0,328 IC 95% (0,113 – 0,949).

³p<0,01 na comparação entre resistentes e respondedores OR=5,714 IC 95% (1,724 – 18,944).

Tabela 2 – Comparação do curso da doença entre os pacientes resistentes e respondedores a inibidores de recaptura de serotonina

	Resistentes	Respondedores	p	Odds Ratio (IC 95%)
Idade de início dos sintomas (média ± DP) (Amplitude)	14,10 ± 4,8 (6 – 23)	18,93 ± 10,17 (3 – 51)	0,034 (Wilcoxon Z=-2,213)	NA
Início súbito	1/30	10/30	0,003 (Pearson $\chi^2=9,02$; gl=2)	14,5 (1,7 – 122,4)
Desencadeante psicossocial	9/30	18/30	0,02 (Pearson $\chi^2=5,46$; gl=2)	3,5 (1,2 – 10,2)
Idade de início de disfunção sócio-ocupacional (limiar para diagnóstico) (média ± DP) (Amplitude)	20,53 ± 7,74 (10 – 40)	24,2 ± 9,66 (8 – 51)	0,158 (t=-1,448; gl=29)	NA
Cronicidade (anos de doença) (média ± DP) (Amplitude)	16,3 ± 11,05 (2 – 44)	13,23 ± 9,03 (1 – 36)	0,243 (t=1.192)	NA

NOTA: DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NA: Não se aplica.

Tabela 3 – Comparação dos principais dados de tratamento entre os pacientes resistentes e respondedores a IRS

	Resistentes	Respondedores	p
Idade de início de tratamento (Amplitude)	23,27 ± 7,65 (12 – 42)	28,83 ± 10,51 (14 – 54)	0,022 (t=-2.42; gl=29)
Anos em tratamento (Amplitude)	13,27 ± 9,5 (2 – 36)	8,6 ± 8,22 (0 – 36)	0,066 (Wilcoxon Z= -1.836)
Percentual da dose máxima de IRS	92,5 ± 43,45 (0 – 150)	75,69 ± 39,61 (0 – 175)	0,124 (Wilcoxon Z=-1.539)
Pacientes em uso concomitante de antipsicóticos antes do período livre de drogas	33% (10/30)	7% (2/30)	0,01 (Pearson $\chi^2=6,67$; gl=1) OR=0,143 IC 95%=(0,028-0,724)

NOTA: DP: desvio padrão; OR: odds ratio (razão de chances); IC95%: intervalo de confiança de 95%; IRS: inibidores de recaptura de serotonina

Tabela 4 – Comorbidades detectadas pelo SCID e presença de tiques relatada na entrevista inicial

Comorbidades	Resistentes	Respondedores	p	Odds Ratio (IC 95%)
Depressão Maior	87% (26/30)	77% (23/30)	0,317	0,51 (0,131 – 1,951)
Distímia	10% (3/30)	7% (2/30)	0,640	0,64 (0,1 – 4,15)
Transtorno de ansiedade social	23% (7/30)	37% (11/30)	0,260	1,9 (0,617 – 5,863)
Fobia específica	3% (1/30)	10% (3/30)	0,301	3,22 (0,32 – 32,89)
Transtorno de estresse pós-traumático	0% (0/30)	3% (1/30)	0,313	1,03 (0,97 – 1,11)
Transtorno de Ansiedade Generalizada	0% (0/30)	3% (1/30)	0,313	1,03 (0,97 – 1,11)
Agorafobia	3% (1/30)	0% (0/30)	0,313	0,97 (0,905 – 1,03)
Transtorno dismórfico corporal	13 % (4/30)	10% (3/30)	0,688	0,72 (0,15 – 3,545)
Transtorno somatoforme indiferenciado	3% (1/30)	0% (0/30)	0,313	0,97 (0,905 – 1,03)
Hipocondria	3% (1/30)	0% (0/30)	0,313	0,97 (0,905 – 1,03)
Transtornos alimentares	7% (2/30)	10% (3/30)	0,640	1,56 (0,24 – 10,05)
Abuso ou dependência de álcool (em remissão)	20% (6/30)	13 % (4/30)	0,488	0,615 (0,155 – 2,45)
Dependência de maconha (em remissão)	3% (1/30)	0% (0/30)	0,313	0,97 (0,905 – 1,03)
Sem comorbidades	10% (3/30)	13 % (4/30)	0,688	1,385 (0,28 – 6,80)
Número de diagnósticos no SCID (amplitude)	2,7 ± 1,06 (1 – 5)	2,7 ± 1,21 (1 – 6)	0,875	NA
Tiques (transitórios ou crônicos)	10% (3/30)	17% (5/30)	0,448	1,8 (0,39 – 8,32)

NOTA: IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NA: Não se aplica

Tabela 5 – Escalas de avaliação clínica de auto e heteroaplicação

Escala	Resistentes	Respondedores	Controles	p
Inventário de Beck para Depressão	26,23±11,28	9,17±6,78	3,1±3,68	<0,001 entre os três grupos e em todas as comparações dois a dois
MOCI	18,97±5,38	8,7±4,51	5,43±4,44	<0,001 p/ os três grupos <0,001 p/ RT x RP =0,007 p/ RP x CN
Escala de Sheehan Ansiedade	48,7±29,5	19,6±15,3	4,17±3,91	<0,001 entre os três grupos e em todas as comparações dois a dois
HAMA	15,47±9,33	4,67±2,55	2,37±2,27	<0,001 p/ os três grupos <0,001 p/ RT x RP =0,001 p/ RP x CN
HAMD	13,3±4,67	4,4±2,49	1,17±1,66	<0,001 entre os três grupos e em todas as comparações dois a dois
Escala de Sheehan Incapacitação	23,8±6,6	3,13±2,9	NA	<0,001
YBOCS antes do tratamento	33,43±4,07	32±5,35	NA	0,265
YBOCS na inclusão	30,4±3,7	5,2±2,66	NA	NA (critério de inclusão)

NOTA: Dados apresentados como média ± desvio padrão. Abreviaturas: NA: Não se aplica; RT: Grupo Resistentes; RP: Grupo Respondedores; CN: Grupo Controle; MOCI: Inventário de Maudsley para sintomas obsessivo-compulsivos; HAMA: Escala de Hamilton para Ansiedade; HAMD: Escala de Hamilton para Depressão; YBOCS: escala de obsessões e compulsões de Yale-Brown

Tabela 6 – Escalas aplicadas durante a realização do teste provocativo. As escalas foram aplicadas em condição basal (antes do início da infusão do citalopram) e imediatamente após a infusão do citalopram

Escala	Resistentes	Respondedores	Controles	p
IDATE Traço	60,13 ± 9,41	44,20 ± 9,22	31,17 ± 6,49	<0,001 em todas as comparações
IDATE Estado Antes	43,13 ± 11,08	36,77 ± 10,02	31,87 ± 7,22	<0,001 entre os três grupos <0,01 entre RT x RP
IDATE Estado Depois	40,27 ± 10,68	34,00* ± 6,18	32,27 ± 7,61	=0,001 entre os três grupos <0,05 entre RT x RP, e RT x CN
VAMS Ansiedade Antes	132,77 ± 76,13	90,67 ± 71,38	69,43 ± 61,80	<0,01 entre os três grupos =0,057 RT x RP <0,01 RT x CN
VAMS Ansiedade Depois	114,13 ± 69,73	67,53 ± 47,96	55,37 ± 50,55	<0,001 entre os três grupos <0,05 RT x RP =0,001 RT x CN
VAMS Sedação física antes	349,50 ± 142,69	202,90 ± 124,46	131,93 ± 99,88	<0,001 entre os três grupos <0,001 RT x RP <0,001 RT x CN
VAMS Sedação Física após	335,83 ± 146,98	222,90 ± 113,13	168,73* ± 118,09	<0,001 entre os três grupos <0,01 RT x RP <0,001 RT x CN
VAMS Sedação Mental antes	83,63 ± 46,20	71,27 ± 40,73	52,40 ± 36,88	<0,05 entre os três grupos <0,05 RT x CN
VAMS Sedação Mental após	92,73 ± 44,34	102,50* ± 47,17	87,00* ± 37,09	=0,375
VAMS Outros antes	159,37 ± 88,51	94,73 ± 77,31	61,07 ± 49,37	<0,001 entre os três grupos <0,05 RT x RP <0,001 RT x CN
VAMS Outros após	143,87 ± 88,33	96,93 ± 59,91	70,63 ± 65,35	=0,001 entre os três grupos <0,01 RT x CN
VAS-OC Obsessões antes	40,83 ± 30,41	4,87 ± 8,04	NA	<0,001
VAS-OC Obsessões após	30,77* ± 28,17	0,5* ± 2,01	NA	<0,001
VAS-OC Compulsões antes	40,57 ± 35,24	6,2 ± 12,71	NA	<0,001
VAS-OC Compulsões depois	24,57* ± 30,56	2,63* ± 12,51	NA	=0,002

NOTA: Dados apresentados como média ± desvio padrão. Abreviaturas: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles; NA: Não se aplica; IDATE: Inventário de Depressão e Ansiedade Traço e Estado; VAMS: Escala Visual Analógica de Humor; VAS-OC: Escala Visual Analógica para Sintomas Obsessivo-Compulsivos.

*p<0,05 para a variação em relação à antes da infusão.

Tabela 7 – Sintomas físicos mensurados pela “Bodily Symptoms Scale” (BSS)¹ em condição basal (imediatamente antes do início da infusão do citalopram) e imediatamente após a infusão do citalopram

BSS	Resistentes		Respondedores		Controles	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
Cansaço Físico	28,90 ± 29,04	31,00 ± 27,37	18,13 ± 20,58	14,77 ± 22,9	7,07 ± 12,75	10,83* ± 17,83
Cefaléia	5,17 ± 13,79	7,63 ± 16,67	4,23 ± 15,66	1,90 ± 5,23	1,00 ± 4,35	4,13 ± 10,15
Tontura	3,83 ± 12,95	8,23 ± 18,19	9,97 ± 20,10	6,63 ± 18,03	0,47 ± 2,56	4,67** ± 11,93
Tremor	8,53 ± 21,76	5,70 ± 18,67	4,73 ± 12,3	1,90 ± 8,43	0,00 ± 0,00	3,33 ± 9,82
Náusea	10,97 ± 26,51	10,60 ± 20,95	5,43 ± 13,69	6,70 ± 14,74	0,20 ± 1,1	9,10*** ± 15,79
Salivação	48,63 ± 15,62	43,10* ± 13,71	43,70 ± 13,31	44,27 ± 12,9	43,60 ± 14,83	44,77 ± 11,49
Sudorese	9,57 ± 22,2	7,07 ± 16,7	3,67 ± 11,85	0,37 ± 2,01	1,80 ± 9,13	0,63 ± 2,41
Turvação visual	13,30 ± 22,09	14,00 ± 23,54	15,23 ± 20,91	12,27 ± 22,28	4,00 ± 10,91	8,47 ± 16,21
Taquicardia	4,80 ± 17,56	4,23 ± 17,02	1,57 ± 6,35	1,13 ± 3,63	0,00 ± 0,00	1,97 ± 10,77
Sonolência	51,87 ± 17,79	48,73 ± 19,26	57,20 ± 13,75	66,07*** ± 15,68	54,37 ± 8,3	62,03*** ± 15,65

¹ Os valores são expressos em milímetros. Valores maiores significam mais sintomas, exceto para os itens salivação e sonolência. Nestes itens o valor 50 representa ausência de sintomas, valores maiores, excesso de salivação e sonolência e valores menores, boca seca e excitação, respectivamente.

* 0,05 < p < 0,07 em relação a antes da infusão de citalopram.

** p < 0,05 em relação a antes da infusão de citalopram.

*** p < 0,01 em relação a antes da infusão de citalopram.

NOTA: Dados apresentados como média ± desvio padrão.

Tabela 8 – Sinais Vitais. Os sinais vitais foram medidos continuamente durante o procedimento por um sistema de monitorização automatizado. Os dados apresentados são os valores basais e a área sob a curva de variação (Δ ASC) do parâmetro. Valores positivos refletem um aumento do parâmetro durante o procedimento e valores negativos, uma diminuição

	Resistentes		Respondedores		Controles	
	Basal	Δ ASC	Basal	Δ ASC	Basal	Δ ASC
Frequência cardíaca	73,03 \pm 10,23 bpm	-708,33 \pm 3363,22 bpm*min	72,33 \pm 10,57 bpm	-1547,17 \pm 2594,36 bpm*min	69,20 \pm 8,41 bpm	-2123,92 \pm 3284,7 bpm*min
Pressão arterial média	87,43 \pm 15,49 mmHg	1003,67 \pm 3405,23 mmHg*min	86,1 \pm 13,27 mmHg	172,58 \pm 3825,57 mmHg*min	84,87 \pm 11,79 mmHg	1433,58 \pm 4002,57 mmHg*min
Frequência respiratória	16,63 \pm 3,28 rpm	-337,67 \pm 1337,53 rpm*min	16,17 \pm 2,83 rpm	-148,58 \pm 1331,53 rpm*min	17,03 \pm 2,94 rpm	-347,25 \pm 1070,24 rpm*min
Saturação periférica de oxigênio	98,20 \pm 1,73 %	179,25 \pm 654,45 %*min	97,90 \pm 1,86 %	58,67 \pm 684,75 %*min	97,77 \pm 1,59%	57,50 \pm 572,77 %*min

NOTA: Dados apresentados como média \pm desvio padrão; Δ ASC = Área sob a curva de variação; bpm = batimentos por minuto; rpm = respirações por minuto; mmHg = milímetros de mercúrio; min = tempo em minutos. Não houve diferença significativa em nenhum parâmetro.

Tabela 9 – Correlações entre as medidas endócrinas e dados clínicos

	Correlação de Pearson	p
PRL max%Δ vs HAMD	-0,154	0,240
PRL max%Δ vs BDI	-0,125	0,342
PRL max%Δ vs Y-BOCS antes do tratamento	-0,280	0,030*
PRL max%Δ vs Y-BOCS depois do tratamento	0,000	0,998
PRL max%Δ vs Δ Y-BOCS	-0,041	0,755
PRL max%Δ vs percentual da dose máxima de IRS	0,112	0,396
PRL max%Δ vs citalopram ASC	-0,052	0,691
Cortisol max%Δ vs HAMD	-0,122	0,353
Cortisol max%Δ vs BDI	-0,121	0,358
Cortisol max%Δ vs Y-BOCS antes do tratamento	0,100	0,449
Cortisol max%Δ vs Y-BOCS depois do tratamento	0,184	0,159
Cortisol max%Δ vs Δ Y-BOCS	0,199	0,127
Cortisol max%Δ vs percentual da dose máxima de IRS	-0,196	0,133
Cortisol max%Δ vs citalopram ASC	-0,009	0,946
GH maxΔ vs HAM-D	-0,148	0,259
GH maxΔ vs BDI	-0,192	0,142
GH maxΔ vs Y-BOCS antes do tratamento	-0,224	0,086
GH maxΔ vs Y-BOCS depois do tratamento	-0,145	0,270
GH maxΔ vs Δ Y-BOCS	0,087	0,509
GH maxΔ vs percentual da dose máxima de IRS	-0,248	0,056
GH maxΔ vs citalopram AUC	-0,033	0,805

NOTA: Foram analisadas correlações entre a variação máxima de prolactina (PRL max%Δ), variação máxima de hormônio do crescimento (GH maxΔ), variação máxima de cortisol (Cortisol max%Δ), escore na Y-BOCS antes e depois do tratamento, escore na escala de Hamilton para depressão (HAMD), inventário de depressão de Beck (BDI), variação na Y-BOCS (Δ Y-BOCS), percentual da dose máxima de inibidores de recaptura de serotonina (IRS) antes do período livre de drogas e a área sob a curva (ASC) da concentração sérica de citalopram (correlações significantes estão assinaladas (*)).

Tabela 10 – Medidas hormonais em pacientes com ou sem uso de antipsicóticos antes do período livre de drogas

	Pacientes em uso de antipsicóticos antes do período livre de drogas (n=12)	Pacientes sem uso de antipsicóticos antes do período livre de drogas (n=48)	p
PRL basal	6,81 ± 3,44	6,81 ± 3,98	0,996 (F=0,000)
PRL Δ%max	9,28 ± 26,98	18,48 ± 32,08	0,365 (F=0,835)
PRL ASC	-76,58 ± 258,11	-51,30 ± 269,01	0,770 (F=0,086)
GH basal	0,82 ± 0,92	4,73 ± 12,01	0,267 (F=1,258)
GH Δmax	0,57 ± 0,98	2,01 ± 4,92	0,739 (Mann-Whitney U=270)
GH ASC	-52,79 ± 106,75	-312,18 ± 947,15	0,350 (F=0,886)
Cort basal	427,42 ± 201,23	351,77 ± 155,83	0,162 (F=2,008)
Cort Δ%max	28,95 ± 54,30	35,68 ± 65,55	0,744 (F=0,108)
Cort ASC	-5597,9 ± 19972,8	-3630,5 ± 20485,9	0,766 (F=0,089)

NOTA: PRL: prolactina; Δ%max=variação percentual máxima; ASC = área sob a curva; GH = hormônio do crescimento; cort = cortisol

Table 11 – Correlações entre as medidas hormonais nos três grupos (Correlação de Pearson; correlações significantes estão assinaladas (*))

		PRL Basal	PRL $\Delta\%max$	GH Basal	GH Δmax	Cortisol Basal	Cortisol $\Delta\%max$
Grupo Controle (n=30)	PRL Basal	1	-0,115	0,358	0,089	0,089	-0,005
	PRL $\Delta\%max$	-0,115	1	-0,042	0,552**	-0,314	0,562**
	GH Basal	0,358	-0,042	1	-0,021	0,028	0,053
	GH Δmax	0,089	0,552**	-0,021	1	-0,127	0,513**
	Cortisol Basal	0,089	-0,314	0,028	-0,127	1	-0,423*
	Cortisol $\Delta\%max$	-0,005	0,562**	0,053	0,513**	-0,423*	1
Grupo Responsivo (n=30)	PRL Basal	1	0,006	-0,083	-0,179	0,235	0,000
	PRL $\Delta\%max$	0,006	1	-0,015	0,365*	-0,034	0,209
	GH Basal	-0,083	-0,015	1	-0,010	0,416*	-0,188
	GH Δmax	-0,179	0,365*	-0,010	1	-0,310	0,447*
	Cortisol Basal	0,235	-0,034	0,416*	-0,310	1	-0,725**
	Cortisol $\Delta\%max$	0,000	0,209	-0,188	0,447*	-0,725**	1
Grupo Resistente (n=30)	PRL Basal	1	-0,137	0,257	0,065	0,136	0,017
	PRL $\Delta\%max$	-0,137	1	-0,097	0,395*	0,046	0,212
	GH Basal	-0,137	-0,097	1	0,395	0,046	0,212
	GH Δmax	0,065	0,395*	-0,175	1	-0,123	0,490**
	Cortisol Basal	0,136	0,046	0,122	-0,123	1	-0,167
	Cortisol $\Delta\%max$	0,017	0,212	-0,144	0,490**	-0,167	1

* Correlações significantes ao nível de 0,05 (bi-caudal).

** Correlações significantes ao nível de 0,01 (bi-caudal).

6.3. Anexo C. GRÁFICOS

Gráfico 1. Evolução da concentração plasmática de citalopram (média \pm desvio padrão) após a infusão intravenosa de 20 mg citalopram

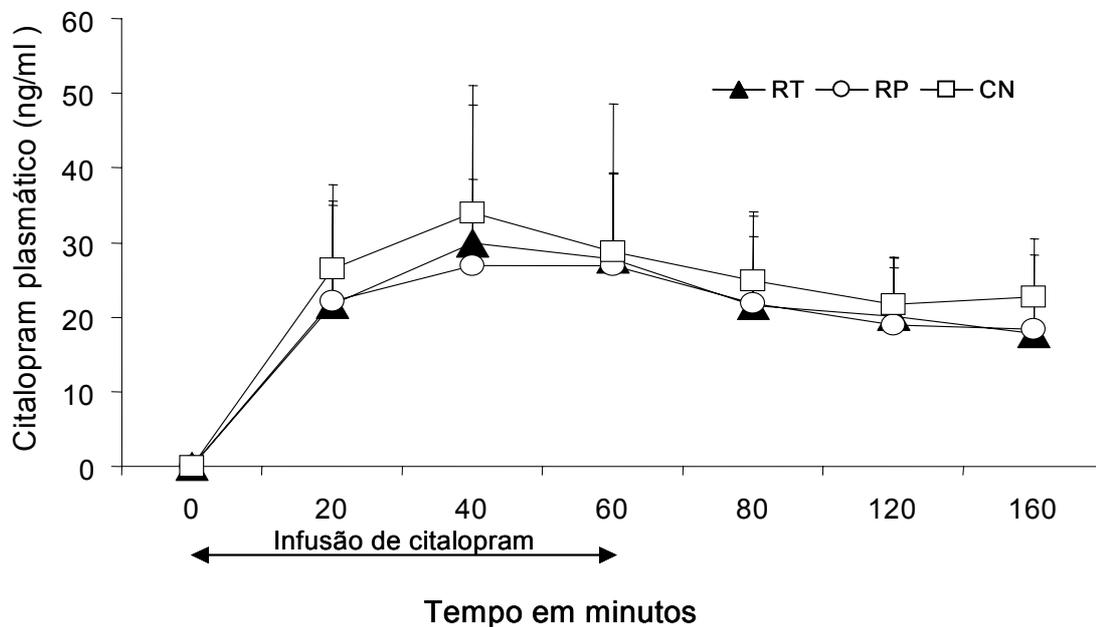
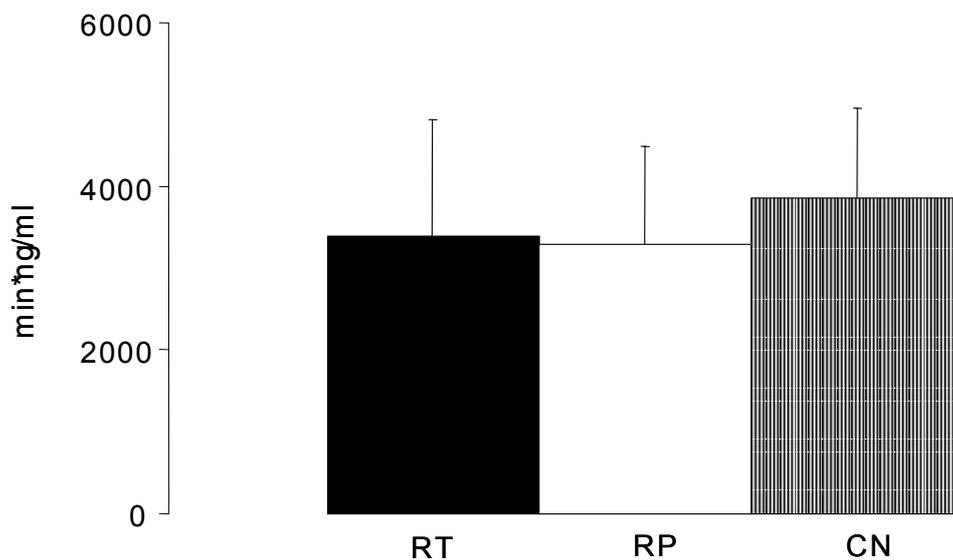


Gráfico 2. Área sob a curva da concentração plasmática de citalopram nos três grupos (média \pm desvio padrão). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0,187$; $F=1,71$; $gl=2$)



NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 3. Evolução da concentração em plasma rico em plaquetas nos três grupos (média \pm desvio padrão). A concentração basal (0 minutos) foi comparada nos três grupos, sendo estatisticamente maior no grupo controle ($p < 0,001$; $F = 46,85$; $gl = 2$)

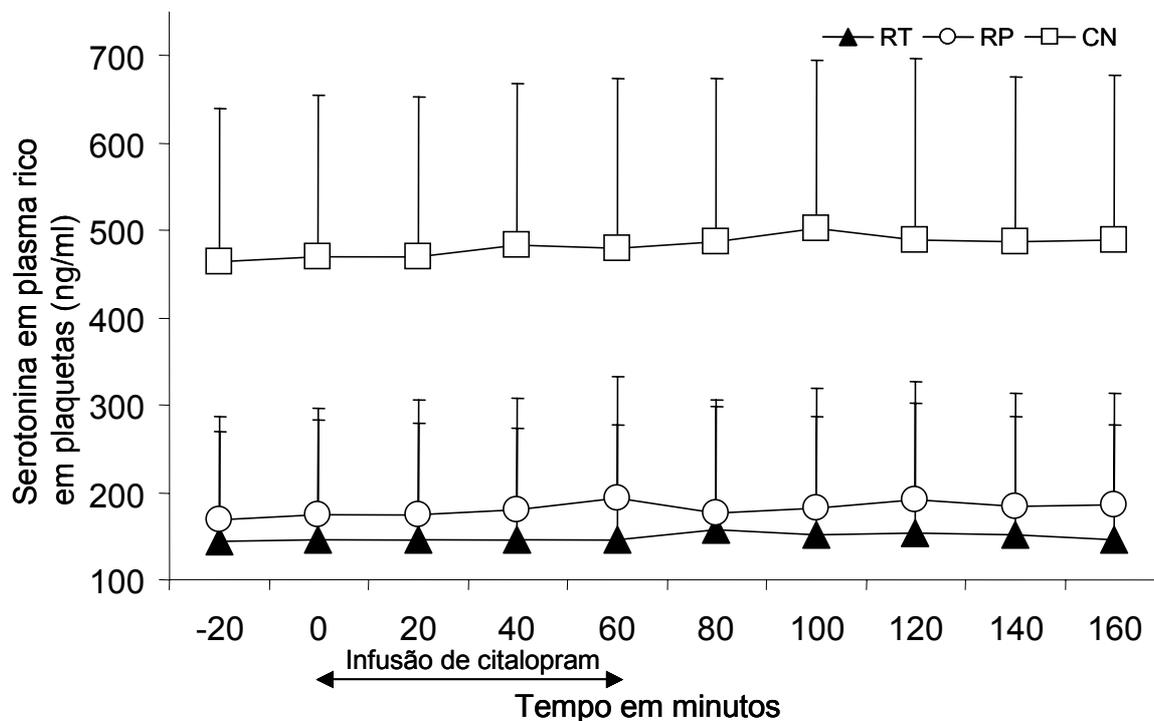
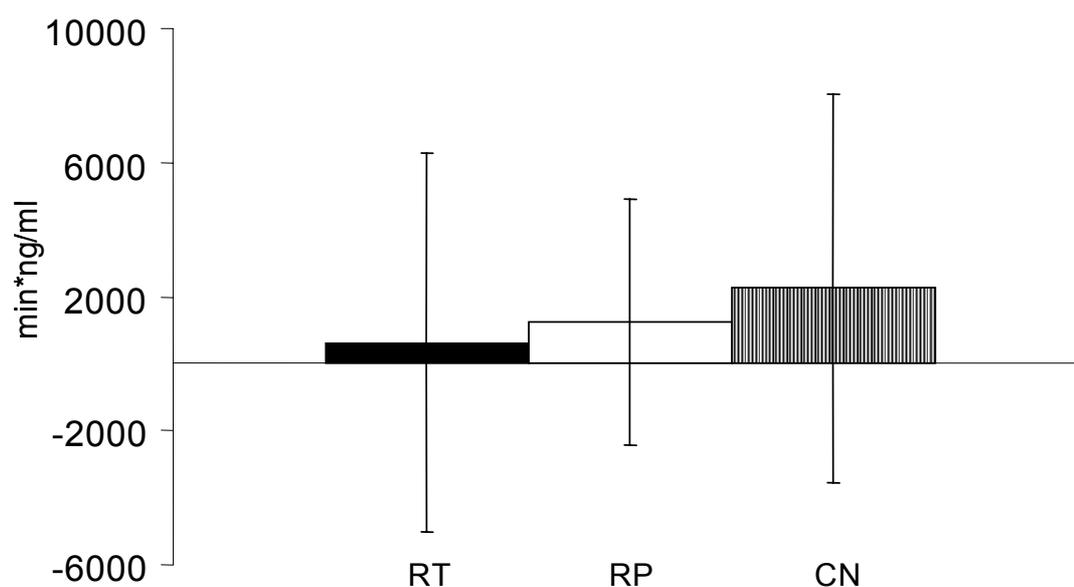


Gráfico 4. Área sob a curva da variação da concentração plasmática de serotonina (média \pm desvio padrão). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p = 0,462$; $F = 0,78$; $gl = 2$)



NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 5. Evolução da variação percentual de serotonina em plasma rico em plaquetas nos três grupos (média \pm desvio padrão)

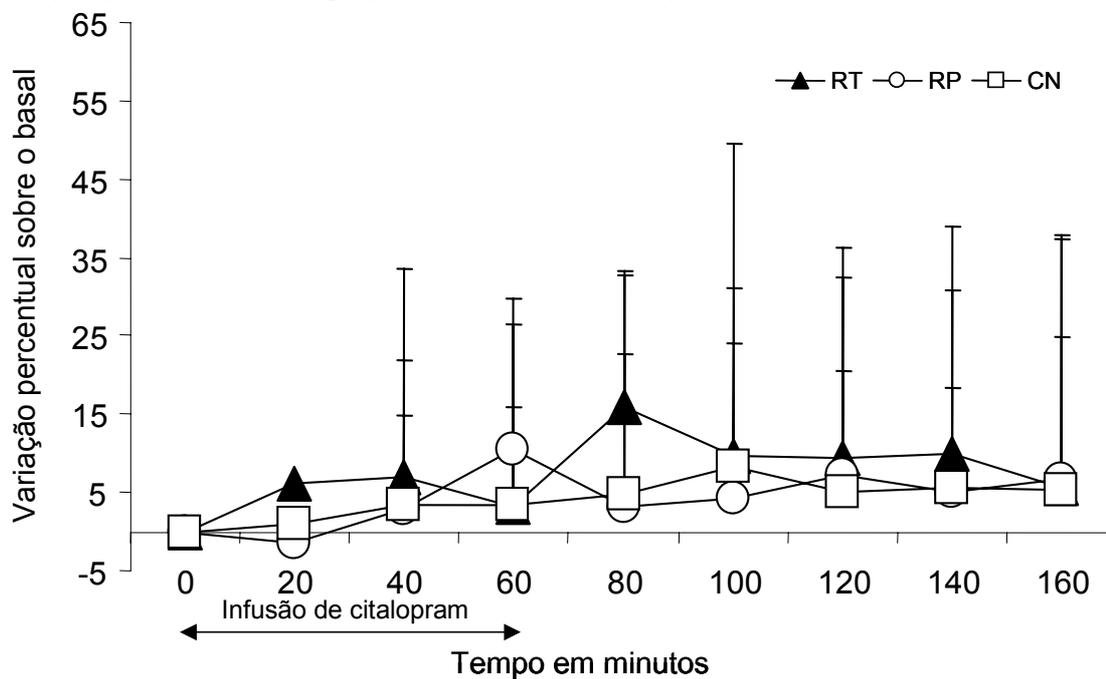
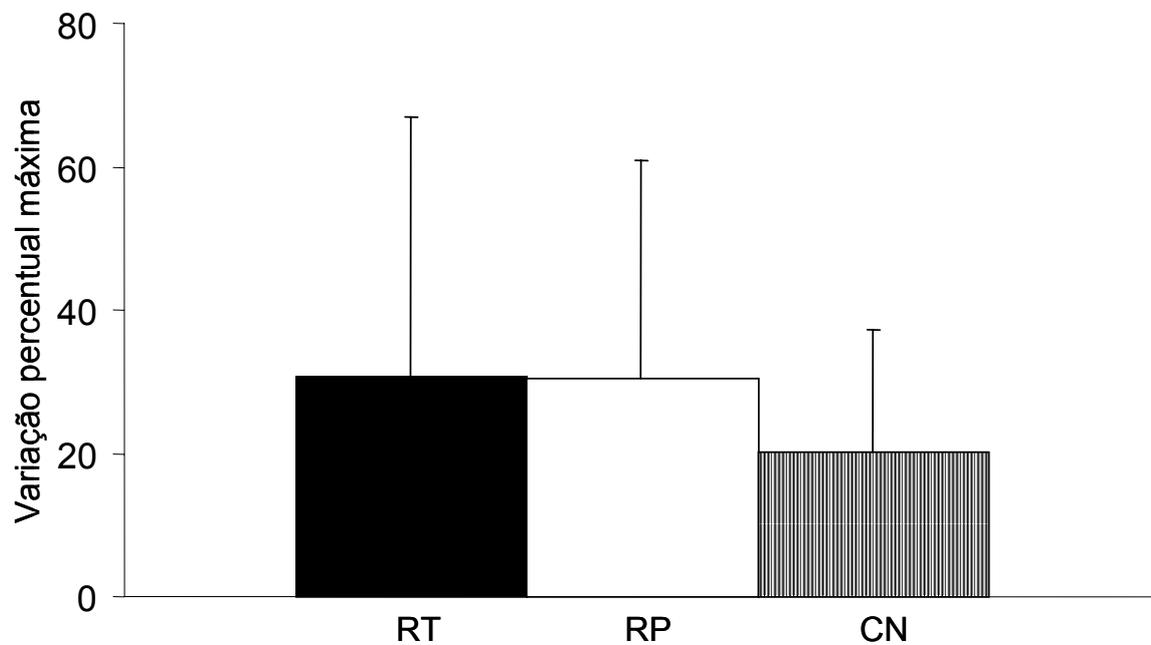


Gráfico 6. Variação percentual máxima de serotonina em plasma rico em plaquetas nos três grupos (média \pm desvio padrão). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0,282$; $F=1,29$; $gl=2$)



NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 7. Evolução nos três grupos da prolactina plasmática (média \pm desvio padrão). A concentração basal (0 minutos) foi comparada entre os três grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p = 0,888$; $F=0,12$; $gl=2$)

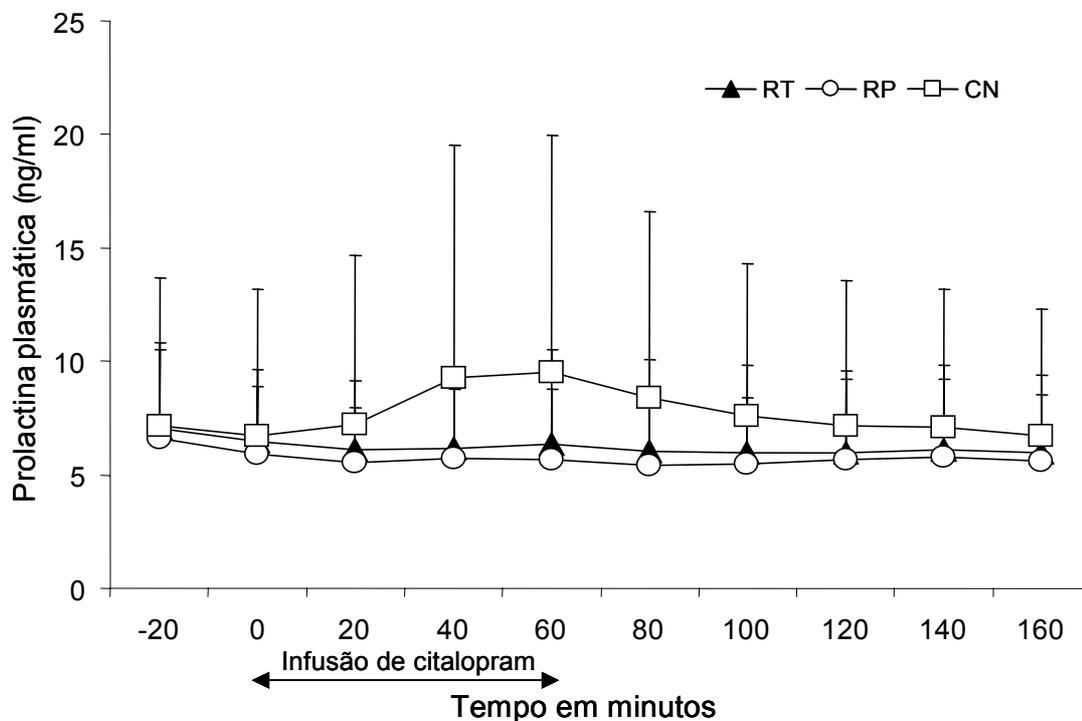
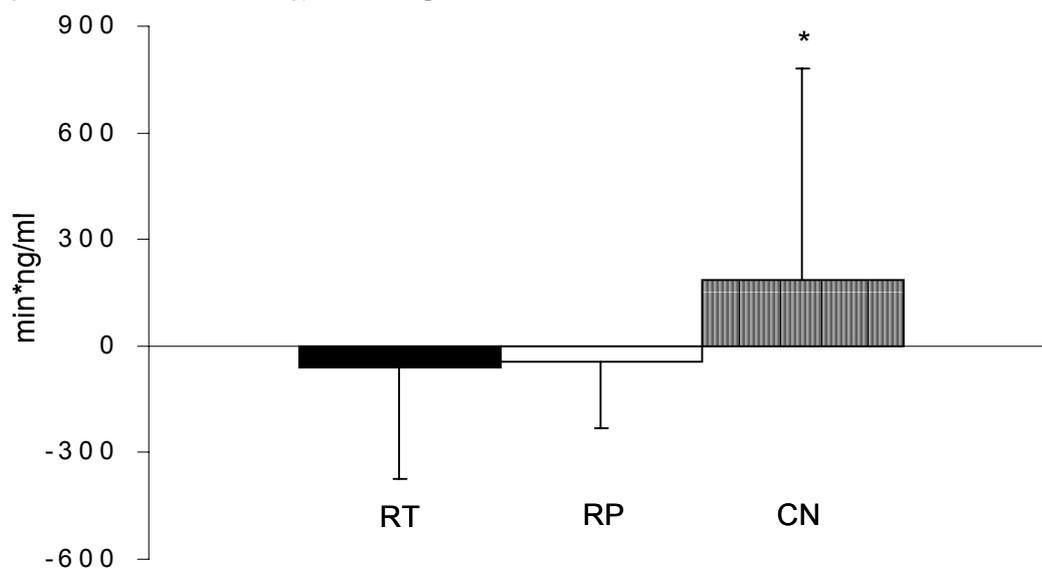


Gráfico 8. Área da variação da curva da concentração plasmática de prolactina nos três grupos (média \pm desvio padrão). A área da variação do Grupo Controle foi significativamente maior do que nos outros dois grupos * $p=0,032$; Friedman $\chi^2=6,87$; $gl=2$



NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 9. Evolução da variação percentual sobre o basal da prolactina sérica nos três grupos (média \pm desvio padrão)

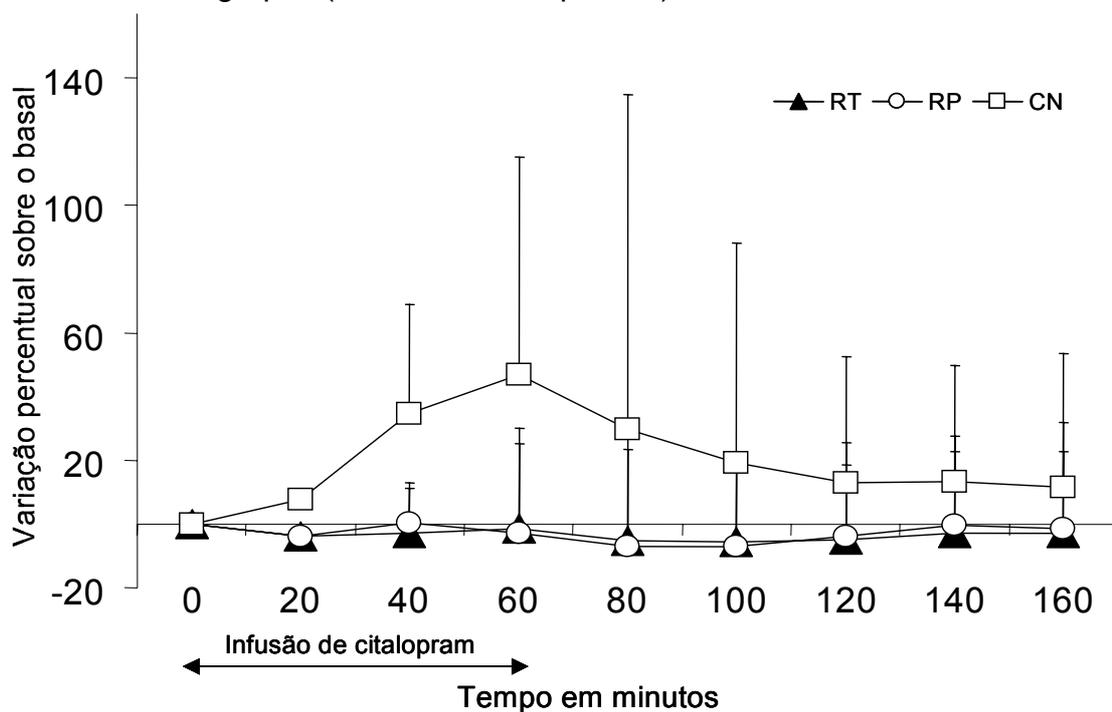
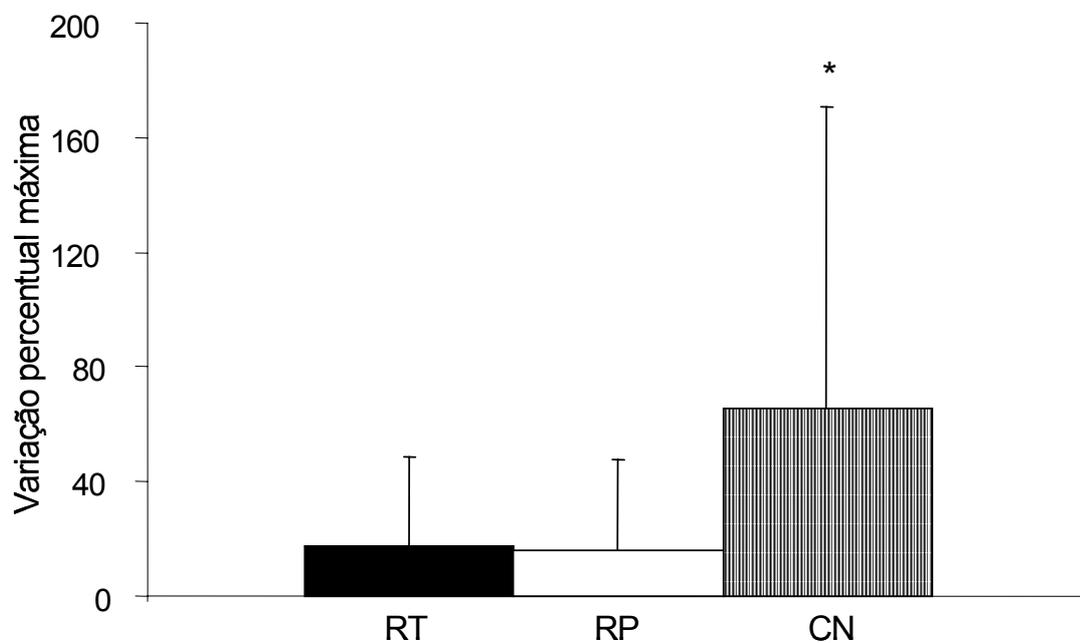


Gráfico 10. Variação percentual máxima da prolactina sérica nos três grupos (média \pm desvio padrão). A variação máxima foi maior no grupo controle
* $p=0,032$; Friedman $\chi^2=6,87$; $gl=2$



NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 11. Evolução nos três grupos do hormônio de crescimento plasmático (média \pm desvio padrão). A concentração basal (0 minutos) foi comparada entre os três grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,532$; Friedman $\chi^2=1,26$; $gl=2$)

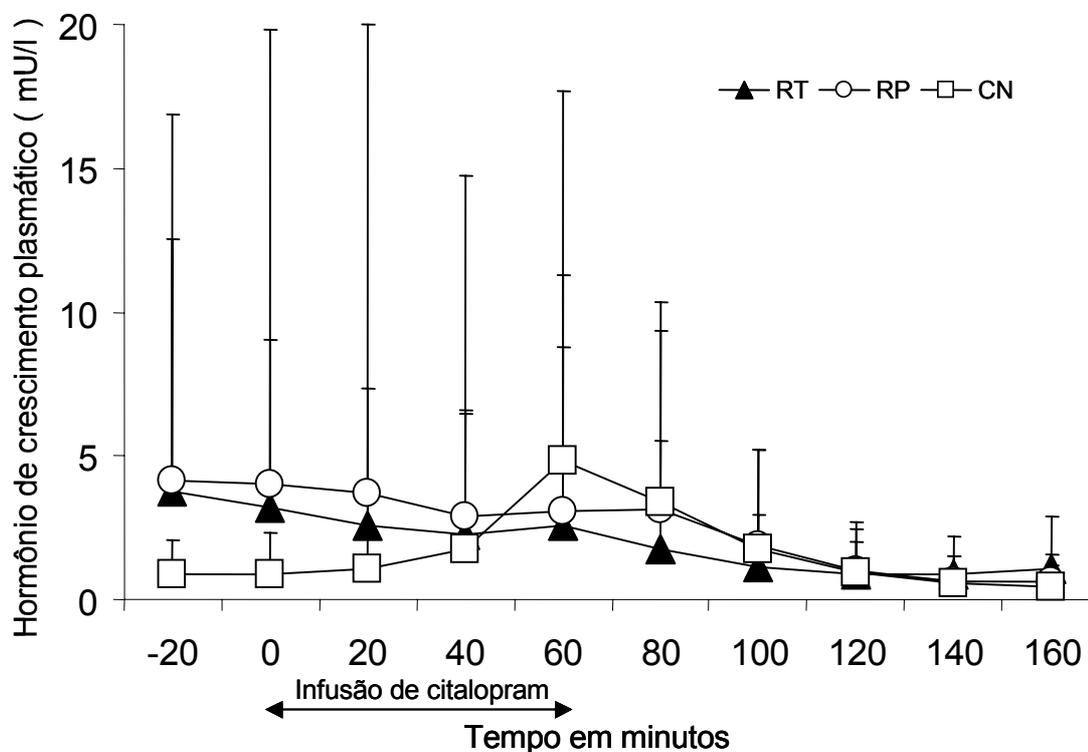
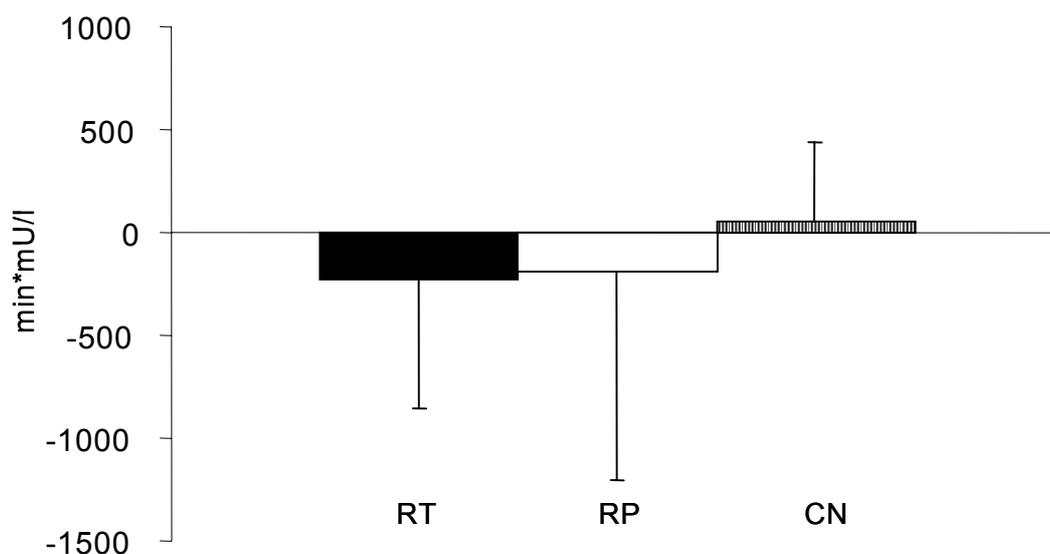


Gráfico 12. Área da variação da curva da concentração plasmática de hormônio do crescimento nos três grupos (média \pm desvio padrão). Houve uma tendência para que a área no Grupo Controle fosse maior ($p=0,064$; $F=2,84$; $gl=2$)



NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 13. Evolução da variação sobre o basal do hormônio do crescimento plasmático nos três grupos (média \pm desvio padrão).

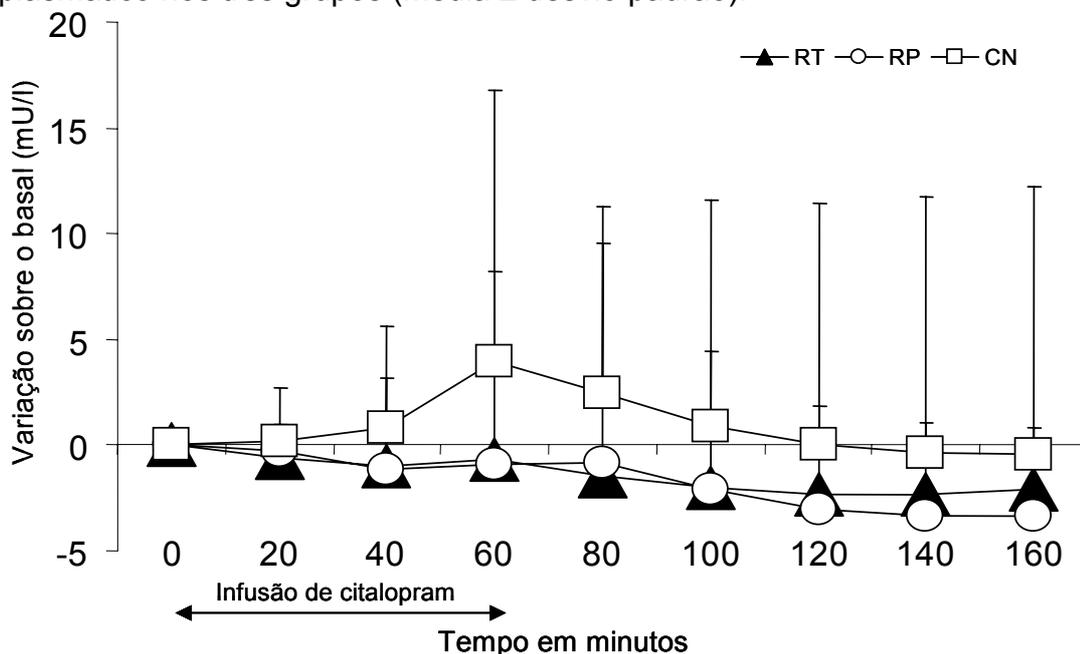
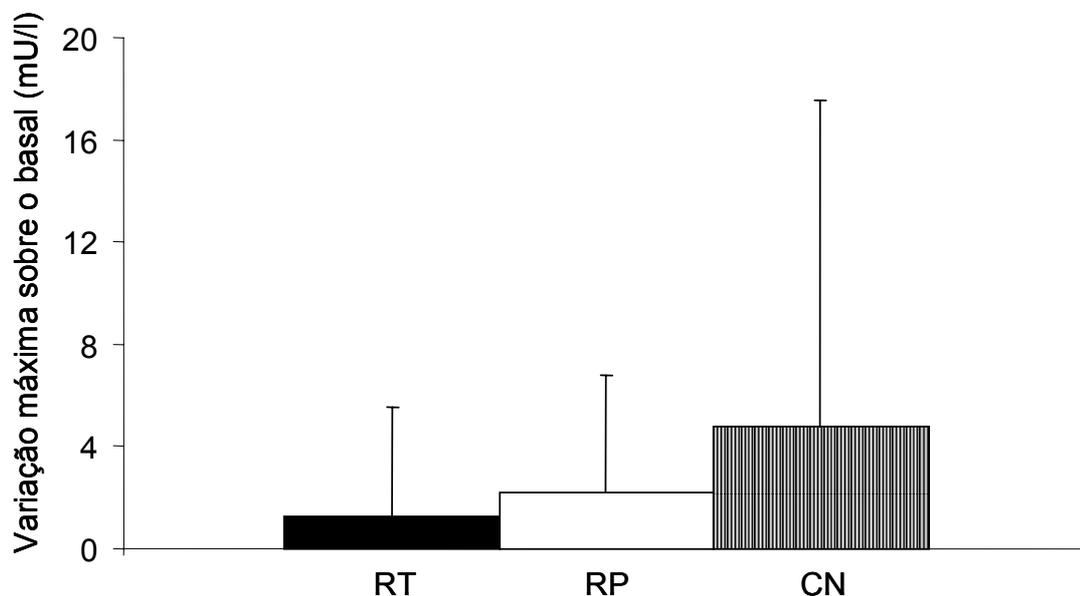


Gráfico 14. Variação máxima do hormônio de crescimento nos três grupos (média \pm desvio padrão). Não houve diferenças significantes entre os grupos ($p=0,905$; Friedman $\chi^2=0,200$; $gl=2$)



NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 15. Evolução nos três grupos do cortisol plasmático (média \pm desvio padrão). A concentração basal (0 minutos) foi comparada entre os três grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,114$; $F=2,23$; $gl=2$)

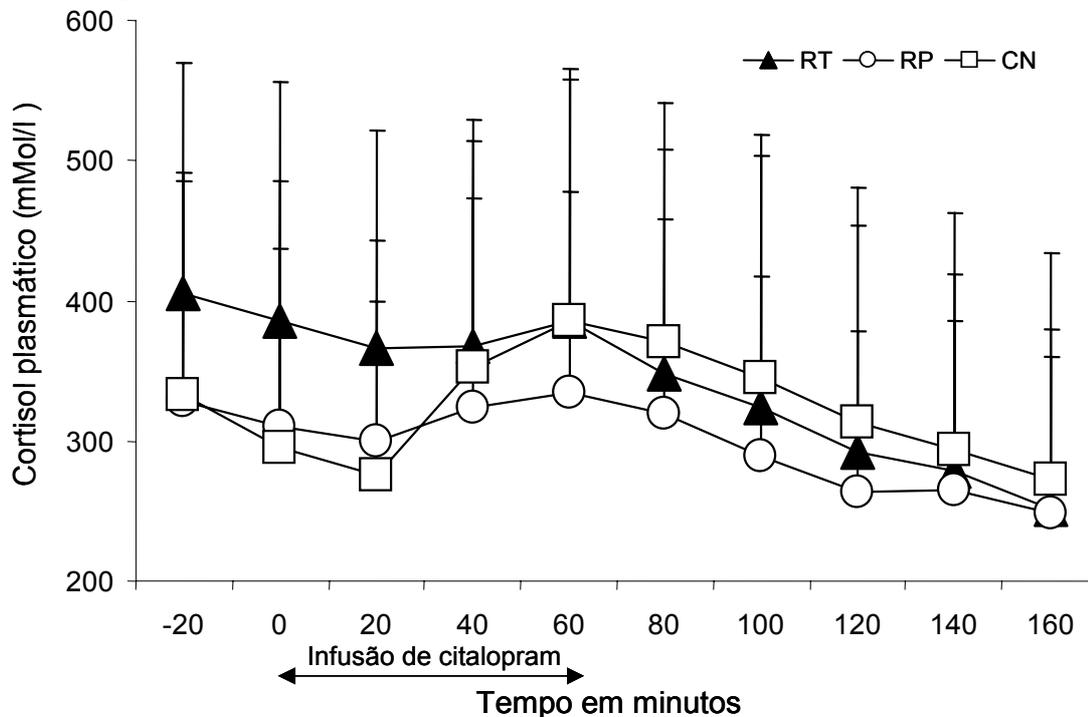
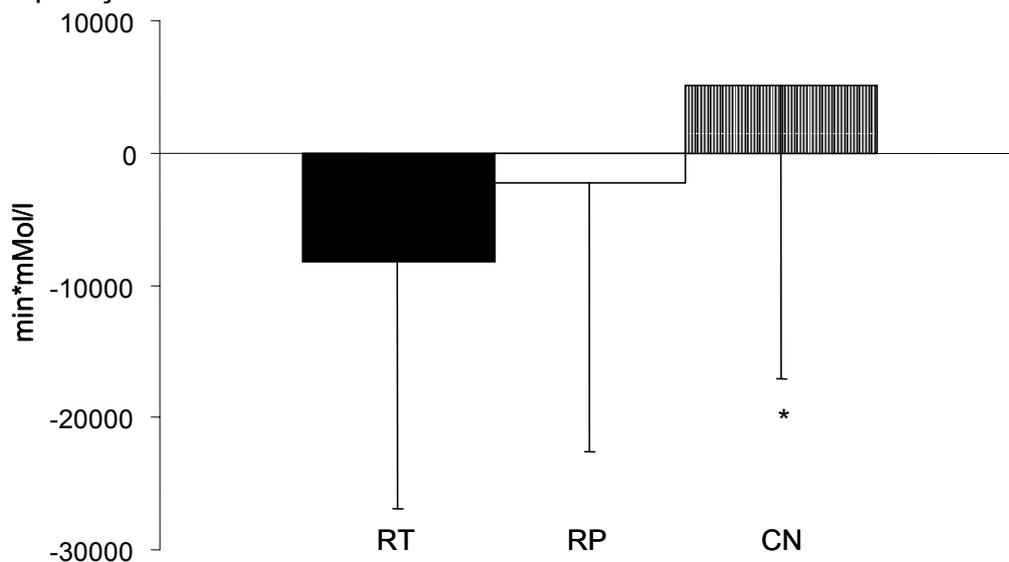


Gráfico 16. Área da variação da curva da concentração plasmática de cortisol nos três grupos (média \pm desvio padrão). O grupo CN mostrou uma área maior do que o grupo RT e não houve diferenças nas outras comparações



* $p=0,046$; $F=3,19$; $gl=2$

NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 17. Evolução da variação percentual do cortisol sérico nos três grupos (média \pm desvio padrão)

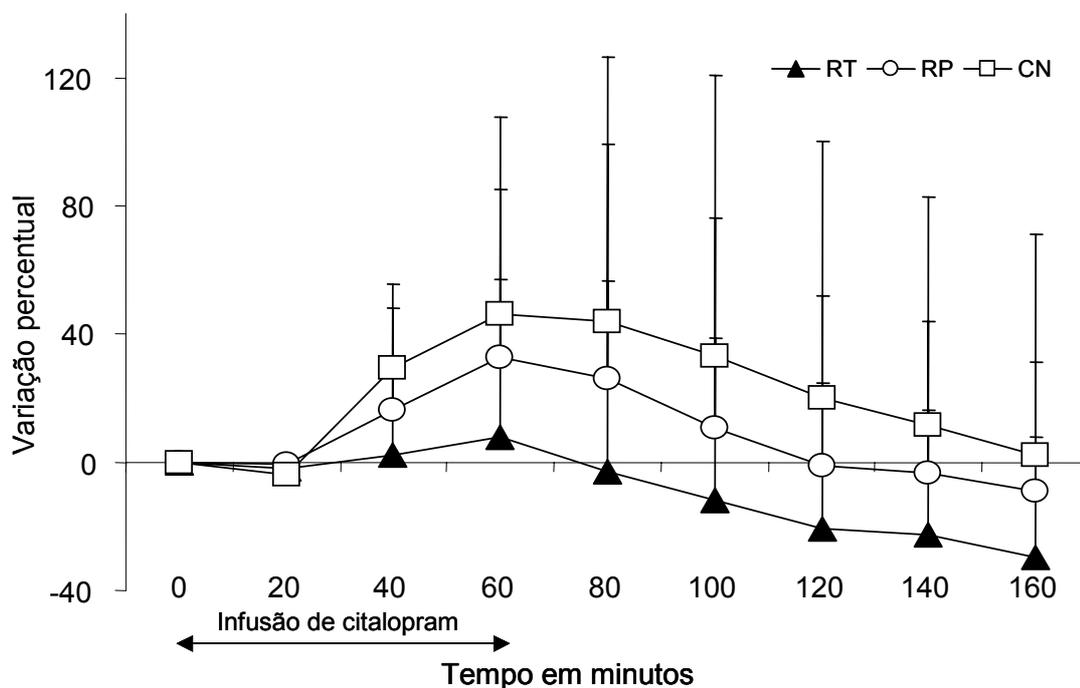
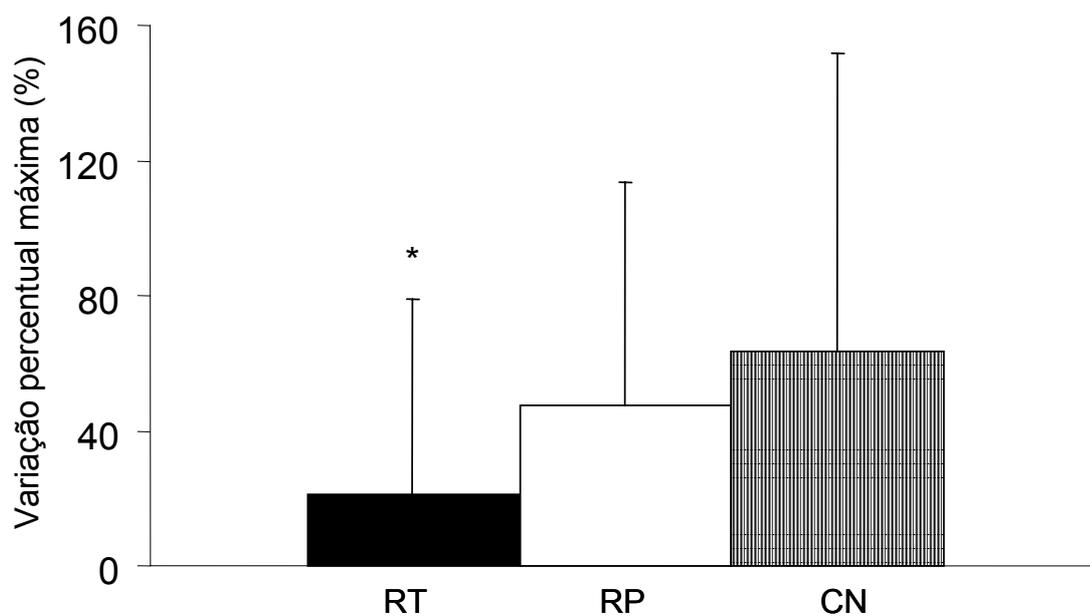


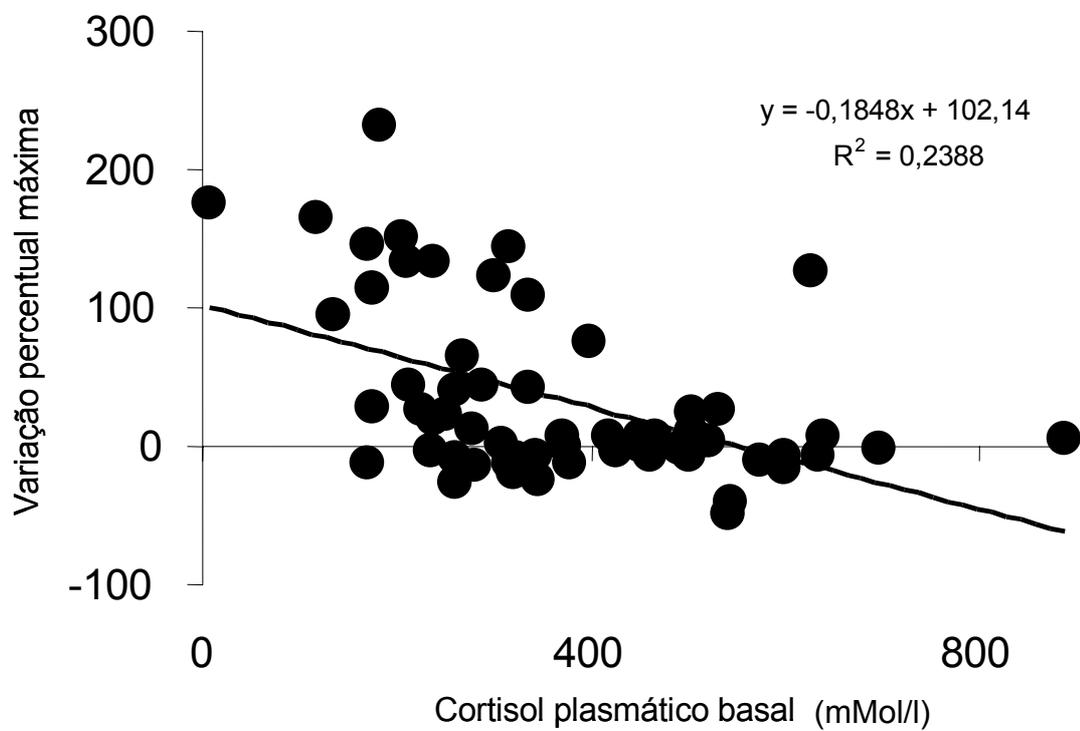
Gráfico 18. Variação percentual máxima de cortisol nos três grupos (média \pm desvio padrão). O grupo Resistentes mostrou variação percentual máxima significativamente menor do que o grupo respondedores

* $p=0,014$, Friedman $\chi^2=8,60$; $gl=2$



NOTA: RT: Resistentes; RP: Respondedores; CN: Controles

Gráfico 19. Dispersão e regressão linear entre a variação percentual máxima de cortisol e o nível plasmático basal de cortisol ($p < 0,001$; $F = 18,193$ para o modelo linear)



7. REFERÊNCIAS

Anderson IM, Cowen PJ. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(1):131-3.

Anderson IM, Deakin JF, Miller HE. The effect of chronic fluvoxamine on hormonal and psychological responses to buspirone in normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;128(1):74-82.

Angst J, Gamma A, Endrass J, Hantouche E, Goodwin R, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(1):65-71.

Arborelius L, Nomikos GG, Hacksell U, Svensson TH. (R)-8-OH-DPAT preferentially increases dopamine release in rat medial prefrontal cortex. *Acta Physiol Scand*. 1993; 148(4):465-6.

Attenburrow MJ, Mitter PR, Whale R, Terao T, Cowen PJ. Low dose citalopram as a 5-HT neuroendocrine probe. *Psychopharmacology*. 2001; 155: 323-326.

Bagdy G, Makara GB. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions differentially affect serotonin-1A (5-HT_{1A}) and 5-HT₂ receptor agonist-induced oxytocin, prolactin, and corticosterone responses. *Endocrinology*. 1994;134(3):1127-31.

Bagdy G, Makara GB. Paraventricular nucleus controls 5-HT_{2C} receptor-mediated corticosterone and prolactin but not oxytocin and penile erection responses. *Eur J Pharmacol.* 1995; 275(3): 301-5.

Barden N, Reul JM, Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci.* 1995;18(1):6-11.

Barr LC, Goodman WK, Price LH, Mcdougale CJ, Charney DS. The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: implications of pharmacologic challenge studies. *J Clin Psychiatry.* 1992; 53(4) (suppl): 17-28.

Baxter G, Kennett G, Blaney F, Blackburn T. 5-HT₂ receptor subtypes: a family re-united? *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16(3):105-10.

Baxter LR Jr. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1994;55 Suppl:54-9.

Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(3):211-8.

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

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbauch J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4: 561-71.

Benkelfat C, Murphy DL, Zohar J, Hill JL, Grover G, Insel TR. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Further evidence for a serotonergic mechanism of action. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(1):23-8.

Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):840-8.

Bergqvist PB, Bouchard C, Blier P. Effect of long-term administration of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45(2):164-74.

Bijak M, Zahorodna A, Tokarski K. Opposite effects of antidepressants and corticosterone on the sensitivity of hippocampal CA1 neurons to 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptor activation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2001;363(5):491-8.

Bond AJ, Lader MH. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol*. 1974; 47: 211-218.

Brady LS, Gold PW, Herkenham M, Lynn AB, Whitfield HJ Jr. The antidepressants fluoxetine, idazoxan and phenelzine alter corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase mRNA levels in rat brain: therapeutic implications. *Brain Res*. 1992;572(1-2):117-25.

Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, Baxter LR Jr. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1998;84(1):1-6.

Broocks A, Pigott TA, Hill JL, Canter S, Grady TA, L'Heureux F, Murphy DL. Acute intravenous administration of ondansetron and m-CPP, alone and in combination, in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): behavioral and biological results. *Psychiatry Res.* 1998;79(1):11-20.

Calogero AE, Bagdy G, Szemeredi K, Tartaglia ME, Gold PW, Chrousos GP. Mechanisms of serotonin receptor agonist-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinology.* 1990;126(4):1888-94.

Celada P, Puig M, Amargos-Bosch M, Adell A, Artigas F. The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29(4):252-65.

Chaouloff F. Serotonin, stress and corticoids. *J Psychopharmacol.* 2000;14(2):139-51.

Charney DS, Goodman WK, Price LH, Woods SW, Rasmussen SA, Heninger GR. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(2):177-85.

Chiodini PG, Liuzzi A, Muller EE, Botalla L, Cremascoli G, Oppizzi G, Verde G, Silvestrini F. Inhibitory effect of an ergoline derivative,

methergoline, on growth hormone and prolactin levels in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(2):356-63.

Clarke HF, Dalley JW, Crofts HS, Robbins TW, Roberts AC. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science.* 2004; 304(5672):878-80.

Clarke HF, Walker SC, Crofts HS, Dalley JW, Robbins TW, Roberts AC. Prefrontal serotonin depletion affects reversal learning but not attentional set shifting. *J Neurosci.* 2005;25(2):532-8.

Cleare AJ, Forsling M, Bond AJ. Neuroendocrine and hypothermic effects of 5-HT_{1A} receptor stimulation with ipsapirone in healthy men: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13(1):23-32.

Cowen PJ, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *J Psychopharmacol.* 1997; 11(4): 345-8.

Dalley JW, Theobald DE, Pereira EA, Li PM, Robbins TW. Specific abnormalities in serotonin release in the prefrontal cortex of isolation-reared rats measured during behavioural performance of a task assessing visuospatial attention and impulsivity. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;164(3):329-40.

Dalton GL, Lee MD, Kennett GA, Dourish CT, Clifton PG. mCPP-induced hyperactivity in 5-HT_{2C} receptor mutant mice is mediated by activation of multiple 5-HT receptor subtypes. *Neuropharmacology.* 2004;46(5):663-71.

Dinan TG. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci.* 1996;58(20):1683-94.

Dolberg OT, Iancu I; Sasson Y; Zohar J. The pathogenesis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol.* 1996; 19(2): 129-47.

el Mansari M, Bouchard C, Blier P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 1995;13(2):117-27.

Erzegovesi S, Martucci L, Henin M, Bellodi L. Low versus standard dose mCPP challenge in obsessive-compulsive patients. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(1):31-6.

Esposito E. An indirect action for fluoxetine on the dopamine neurotransmitter system. *Trends Pharmacol Sci.* 1996; 17(11):400-2.

Evers EA, Cools R, Clark L, van der Veen FM, Jolles J, Sahakian BJ, Robbins TW. Serotonergic modulation of prefrontal cortex during negative feedback in probabilistic reversal learning. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(6):1138-47.

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

Fineberg NA, Roberts A, Montgomery SA, Cowen PJ. Brains 5-HT function in obsessive-compulsive disorder. Prolactin responses to d-fenfluramine. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 280-2.

Fiorella D, Rabin RA, Winter JC. The role of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;119(2):222-30.

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.

Flory JD, Manuck SB, Perel JM, Muldoon MF. A comparison of d,l-fenfluramine and citalopram challenges in healthy adults. *Psychopharmacology*. 2004; 174:376-380.

Fuller RW. Serotonin receptors involved in regulation of pituitary-adrenocortical function in rats. *Behav Brain Res*. 1996;73(1-2):215-9.

Fuller RW. The involvement of serotonin in regulation of pituitary-adrenocortical function. *Front Neuroendocrinol*. 1992;13(3):250-70.

Fuller RW, Snoddy HD. Serotonin receptor subtypes involved in the elevation of serum corticosterone concentration in rats by direct- and indirect-acting serotonin agonists. *Neuroendocrinology*. 1990;52(2):206-11.

Gartside SE, Cowen PJ. Mediation of ACTH and prolactin responses to 5-HTP by 5-HT₂ receptors. *Eur J Pharmacol*. 1990;179(1-2):103-9.

Gartside SE, McQuade R, Sharp T. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on 5-HT cell firing and release: comparison between dorsal and median raphe 5-HT systems. *Neuropharmacology*. 1997; 36(11-12):1697-703.

Gerra G, Zaimovic A, Ferri M, Zambelli U, Timpano M, Neri E, Marzocchi GF, Delsignore R, Brambilla F. Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry*. 2000; 15;47(2):127-36.

Gerson SC, Baldessarini RJ. Motor effects of serotonin in the central nervous system. *Life Sci*. 1980;27(16):1435-51.

Gibbs DM, Vale W. Effect of the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on corticotropin-releasing factor and vasopressin secretion into hypophysial portal blood. *Brain Res*. 1983;280(1):176-9.

Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, Barr LC, Hills OF, Caplik JF, Charney DS, Heninger GR. m-Chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder: absence of symptom exacerbation. *Biol Psychiatry*. 1995;38(3):138-49.

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. *Arch Gen Psychiatry*. 1989a; 46: 1006-1011.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure CF, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown obsessive-compulsive scale. Part II Validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989b; 46: 1012-1016.

Graeff FG. Serotonin, periaqueductal gray matter and panic disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003; 25 (suppl 2): 42-5

Greenberg BD, Benjamin J, Martin JD, Keuler D, Huang SJ, Altemus M, Murphy DL. Delayed obsessive-compulsive disorder symptom exacerbation after a single dose of a serotonin antagonist in fluoxetine-treated but not untreated patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;140(4):434-44.

Gross-Isseroff R, Cohen R, Sasson Y, Voet H, Zohar J. Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. *Neuropsychobiology*. 2004;50(3):200-5.

Gur E, Dremencov E, Lerer B, Newman ME. Functional effects of corticosterone on 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptor activity in rat brain: in vivo microdialysis studies. *Eur J Pharmacol*. 2001; 411(1-2):115-122.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.

Hawken ER, Owen JA, Van Vugt D, Delva NJ. Effects of oral racemic citalopram on neuroendocrine responses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(4):694-700.

Henning J, Netter P. Oral application of citalopram (20 mg) and its usefulness for neuroendocrine challenge tests. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(1):67-71.

Hesketh S, Jessop DS, Hogg S, Harbuz MS. Differential actions of acute and chronic citalopram on the rodent hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute restraint stress. *J Endocrinol*. 2005;185(3):373-82.

Hewlett WA, Vinogradov S, Martin K, Berman S. Fenfluramine stimulation of prolactin in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 1992; 42 (1): 81-92.

Ho Pian KL, Westenberg HG, den Boer JA, de Bruin WI, van Rijk PP. Effects of meta-chlorophenylpiperazine on cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder and controls. *Biol Psychiatry*. 1998;44(5):367-70.

Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behav Res Ther*. 1977;15(5):389-95.

Hollander E, DeCaria C, Gully R, Nitescu A, Suckow RF, Gorman JM, Klein DF, Liebowitz MR. Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1991;36(1):1-17.

Hollander E, Decaria CM, Nitescu A, Gully R, Suckow RF, Cooper TB, Gorman JM, Klein DF, Liebowitz MR. Serotonergic function in obsessive -

compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49(1): 21-8.

Hollander E, Fay M, Cohen B, Campeas R, Gorman JM, Liebowitz MR. Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry*. 1988;145(8):1015-7.

Hollander E, Prohovnik I, Stein DJ. Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7(4):485-90.

Hollander E, Kwon J, Weiller F, Cohen L, Stein DJ, DeCaria C, Liebowitz M, Simeon D. Serotonergic function in social phobia: comparison to normal control and obsessive-compulsive disorder subjects. *Psychiatry Res*. 1998;79(3):213-7.

Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*. 1996;17(2):187-205.

Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC. Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*. 1995;62(4):340-7.

Holsboer F, Gerken A, Stalla GK, Muller OA. ACTH, cortisol, and corticosterone output after ovine corticotropin-releasing factor challenge during depression and after recovery. *Biol Psychiatry*. 1985 Mar;20(3):276-86.

Hoyer D, Martin G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology*. 1997;36(4-5):419-28.

Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry*. 1985; 20(11):1174-88.

Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev*. 1992; 72(1):165-229.

Jacobs BL, Martin-Cora FJ, Fornal CA. Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. *Brain Res Rev*. 2002; 40(1-3): 45-52.

Jenike MA, Rauch SC. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: Current strategies. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55 (suppl): 11-7.

Jensen JB, Jessop DS, Harbuz MS, Mork A, Sanchez C, Mikkelsen JD. Acute and long-term treatments with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram modulate the HPA axis activity at different levels in male rats. *J Neuroendocrinol*. 1999;11(6):465-71.

Jorgensen H, Knigge U, Kjaer A, Moller M, Warberg J. Serotonergic stimulation of corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression. *J Neuroendocrinol*. 2002;14(10):788-95.

Jorgensen H, Knigge U, Kjaer A, Vadsholt T, Warberg J. Serotonergic involvement in stress-induced ACTH release. *Brain Res.* 1998;811(1-2):10-20.

Jorgensen H, Knigge U, Warberg J. Involvement of 5-HT₁, 5-HT₂, and 5-HT₃ receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan. *Neuroendocrinology.* 1992;55(3):336-43.

Kapitany T, Schindl M, Schindler SD, Hesselmann B, Füreder T, Barnas C, Sieghart W, Kasper S. The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry res.* 1999; 88(2): 75-78.

Karten YJ, Nair SM, van Essen L, Sibug R, Joels M. Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(23):13456-61.

Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3339-47.

Kennedy AJ, Gibson EL, O'Connell MT, Curzon G. Effects of housing, restraint and chronic treatments with mCPP and sertraline on behavioural responses to mCPP. *Psychopharmacology (Berl).* 1993;113(2):262-8.

Kennett GA, Lightowler S, de Biasi V, Stevens NC, Wood MD, Tulloch IF, Blackburn TP. Effect of chronic administration of selective 5-hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibitors on a putative index of 5-HT_{2C/2B} receptor function. *Neuropharmacology.* 1994;33(12):1581-8.

Khanna S, John JP, Reddy LP. Neuroendocrine and behavioral responses to mCPP in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(2):209-23.

Lee MA, Nash JF, Barnes M, Meltzer HY. Inhibitory effect of ritanserin on the 5-hydroxytryptophan-mediated cortisol, ACTH and prolactin secretion in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;103(2):258-64.

Lerer B, Gelfin Y, Gorfine M, Allolio B, Lesch KP, Newman ME. 5-HT_{1A} receptor function in normal subjects on clinical doses of fluoxetine: blunted temperature and hormone responses to ipsapirone challenge. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(6):628-39.

Lesch KP, Hoh A, Disselkamp-Tietze J, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1991a;48(6):540-7.

Lesch KP, Hoh A, Schulte HM, Osterheider M, Muller T. Long-term fluoxetine treatment decreases 5-HT_{1A} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991b;105(3):415-20.

Lesch KP, Sohnle K, Poten B, Schoellnhammer G, Rupprecht R, Schulte HM. Corticotropin and cortisol secretion after central 5-hydroxytryptamine-1A (5-HT_{1A}) receptor activation: effects of 5-HT receptor and beta-adrenoceptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(3):670-4.

Lewis DA, Sherman BM. Serotonergic stimulation of adrenocorticotropin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58(3):458-62.

Li Q, Brownfield MS, Levy AD, Battaglia G, Cabrera TM, Van de Kar LD. Attenuation of hormone responses to the 5-HT_{1A} agonist ipsapirone by long-term treatment with fluoxetine, but not desipramine, in male rats. *Biol Psychiatry.* 1994;36(5):300-8.

Li Q, Levy AD, Cabrera TM, Brownfield MS, Battaglia G, Van de Kar LD. Long-term fluoxetine, but not desipramine, inhibits the ACTH and oxytocin responses to the 5-HT_{1A} agonist, 8-OH-DPAT, in male rats. *Brain Res.* 1993;630(1-2):148-56.

Li Q, Muma NA, Battaglia G, Van de Kar LD. A desensitization of hypothalamic 5-HT_{1A} receptors by repeated injections of paroxetine: reduction in the levels of G(i) and G(o) proteins and neuroendocrine responses, but not in the density of 5-HT_{1A} receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282(3):1581-90.

Li Q, Muma NA, van de Kar LD. Chronic fluoxetine induces a gradual desensitization of 5-HT_{1A} receptors: reductions in hypothalamic and midbrain Gi and G(o) proteins and in neuroendocrine responses to a 5-HT_{1A} agonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279(2):1035-42.

Liposits Z, Phelix C, Paull WK. Synaptic interaction of serotonergic axons and corticotropin releasing factor (CRF) synthesizing neurons in the

hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Histochemistry*. 1987;86(6):541-9.

Linkowski P, Van Cauter E, Leclercq R, Desmedt D, Brasseur M, Golstein J, Copinschi G, Mendlewicz J. ACTH, cortisol and growth hormone 24-hour profiles in major depressive illness. *Acta Psychiatr Belg*. 1985;85(5):615-23.

Lorens SA, Van de Kar LD. Differential effects of serotonin (5-HT_{1A} and 5-HT₂) agonists and antagonists on renin and corticosterone secretion. *Neuroendocrinology*. 1987;45(4):305-10.

Lowe SL, Yeo KP, Teng L, Soon DK, Pan A, Wise SD, Peck RW. L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(4):473-84.

Lucey JV, O'keane V, Burtcher G, Clare AW, Dinan TG. Cortisol and prolactin responses to d-fenfluramine in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder: a comparison with depressed and healthy controls. *Br J Psychiatry*. 1992; 161: 517-21.

Lucey JV, Butcher G, Clare AW, Dinan TG. The anterior pituitary responds normally to protirelin in obsessive-compulsive disorder: evidence to support a neuroendocrine serotonergic deficit. *Acta Psychiatr Scand*. 1993; 87(6): 384-388.

MacInnes N, Handley SL, Harding GF. Former chronic methylenedioxymethamphetamine (MDMA or ecstasy) users report mild depressive symptoms. *J Psychopharmacol*. 2001; 15(3):181-6.

Maes M, Vandewoude M, Schotte C, Maes L, Martin M, Blockx P. Sex-linked differences in cortisol, ACTH and prolactin responses to 5-hydroxy-tryptophan in healthy controls and minor and major depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;80(6):584-90.

Maj J, Moryl E. Effects of sertraline and citalopram given repeatedly on the responsiveness of 5-HT receptor subpopulations. *J Neural Transm Gen Sect*. 1992;88(2):143-56.

Mamounas LA, Mullen CA, O'Hearn E, Molliver ME. Dual serotonergic projections to forebrain in the rat: morphologically distinct 5-HT axon terminals exhibit differential vulnerability to neurotoxic amphetamine derivatives. *J Comp Neurol*. 1991; 15;314(3):558-86.

Marek GJ, Carpenter LL, McDougle CJ, Price LH. Synergistic action of 5-HT_{2A} antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(2):402-12.

Matheson GK, Knowles A, Guthrie D, Gage D, Weinzapfel D, Blackbourne J. Actions of serotonergic agents on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the rat. *Gen Pharmacol*. 1997;29(5):823-8.

Mathew SJ, Coplan JD, Perko KA, Goetz RR, de la Neuz M, Hollander E, Liebowitz MR, Fallon BA. Neuroendocrine predictors of response to intravenous clomipramine therapy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2001;14(4):199-208.

Meltzer H, Bastani B, Jayathilake K, Maes M. Fluoxetine, but not tricyclic antidepressants, potentiates the 5-hydroxytryptophan-mediated

increase in plasma cortisol and prolactin secretion in subjects with major depression or with obsessive compulsive disorder.

Neuropsychopharmacology. 1997;17(1):1-11.

Meltzer HY, Maes M. Effect of pindolol on the L-5-HTP-induced increase in plasma prolactin and cortisol concentrations in man.

Psychopharmacology (Berl). 1994;114(4):635-43.

Meltzer HY, Simonovic M, Sturgeon RD, Fang VS. Effect of antidepressants, lithium and electroconvulsive treatment on rat serum prolactin levels. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1981;290:100-21.

McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Young AH. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychol Med*. 1998;28(3):573-84.

McBride PA, Demeo MD, Sweeney JA, Halper J, Mann JJ. Neuroendocrine and behavioral responses to challenge with the indirect serotonin agonist dl-fenfluramine in adults with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1992; 31(1): 19-34.

Mccann UD, Ricaurte GA. Lasting neuropsychiatry sequelae of (\pm) methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in recreational users. *J Clin Psychopharmacol*. 1991; 11(5): 302-5.

McDougle CJ. Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. *Journal Clinical Psychiatry*. 1997: 58 (suppl 12): 11-7.

McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Holzer JC, Barr LC, McCance-Katz E, Heninger GR, Price LH. Limited therapeutic effect of

addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(4):647-9.

McTavish D, Heel RC. Dexfenfluramine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in obesity. *Drugs*. 1992; 43: 713-733.

Moncek F, Duncko R, Jezova D. Repeated citalopram treatment but not stress exposure attenuates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis response to acute citalopram injection. *Life Sci*. 2003;72(12):1353-65.

Monteleone P, Catapano F, Bortolotti F, Maj M. Plasma prolactin response to d-fenfluramine in obsessive-compulsive patients before and after fluvoxamine treatment. *Biol Psychiatry*. 1997a; 42: 175-180.

Monteleone P, Catapano F, Di Martino S, Ferraro C. Prolactin response to d-fenfluramine in obsessive-compulsive patients, and outcome of fluvoxamine treatment. *Br J Psychiatry*. 1997b; 170: 554-557.

Monteleone P, Catapano F, Tortorella A, Maj M. Cortisol response to d-fenfluramine in patients with obsessive-compulsive disorder and in healthy subjects: evidence for a gender-related effect. *Neuropsychobiology*. 1997c; 36(1): 8-12.

Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L. Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: is gender a predictive variable? *Biol Psychiatry*. 1999;45(3):290-4.

Munoz-Acedo G, Arilla E. Modulation by 5-hydroxytryptamine of the somatostatin receptor-effector system and somatostatin levels in rat brain.

Brain Res Mol Brain Res. 1996;37(1-2):259-66.

Murphy DL, Aulakh C, Mazzola-Pomietto P, Briggs NC. Neuroendocrine responses to serotonergic agonists as indices of the functional status of central serotonin neurotransmission in humans: a preliminary comparative analysis of neuroendocrine endpoints versus other endpoint measures. *Behav Brain Res.* 1996; 73(1-2): 209-14.

Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.* 1984 Dec 14;226(4680):1342-4.

Neumaier JF, Sexton TJ, Yracheta J, Diaz AM, Brownfield M. Localization of 5-HT(7) receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression. *J Chem Neuroanat.* 2001;21(1):63-73.

Newman ME, Gur E, Dremencov E, Garcia F, Lerer B, Van de Kar LD. Chronic clomipramine alters presynaptic 5-HT(1B) and postsynaptic 5-HT(1A) receptor sensitivity in rat hypothalamus and hippocampus, respectively. *Neuropharmacology.* 2000;39(12):2309-17.

Nikisch G, Mathe AA, Czernik A, Thiele J, Bohner J, Eap CB, Agren H, Baumann P. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram

concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response.

Psychopharmacology (Berl). 2005;181(4):751-60.

O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J Affect Disord*. 1992;26(3):143-50.

Pan L, Gilbert F. Activation of 5-HT_{1A} receptor subtype in the paraventricular nuclei of the hypothalamus induces CRH and ACTH release in the rat. *Neuroendocrinology*. 1992;56(6):797-802

Passetti F, Dalley JW, Robbins TW. Double dissociation of serotonergic and dopaminergic mechanisms on attentional performance using a rodent five-choice reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;165(2):136-45.

Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2001;49(5):391-404.

Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Cleare AJ, Checkley SA, English J, Kerwin RW, Lightman S. Four days of citalopram increase suppression of cortisol secretion by prednisolone in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004a;177(1-2):200-6.

Pariante CM, Thomas SA, Lovestone S, Makoff A, Kerwin RW. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology*. 2004b;29(4):423-47.

Pidman V, Tuma I. Fenfluramine challenge test in obsessive-

compulsive disorder – first results. *Acta Medica*. 1997; 40(4): 99-102

Pigott TA, Hill JL, Grady TA, L'Heureux F, Bernstein S, Rubenstein CS, Murphy DL. A comparison of the behavioral effects of oral versus intravenous mCPP administration in OCD patients and the effect of metergoline prior to i.v. mCPP. *Biol Psychiatry*. 1993;33(1):3-14.

Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, Bihari K, Bernstein SE, Murphy DL. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(1):11-8.

Pigott TA, Zohar J, Hill JL, Bernstein SE, Grover GN, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Metergoline blocks the behavioral and neuroendocrine effects of orally administered m-chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1991;29(5):418-26.

Pilote NS, Porter JC. Dopamine in hypophysial portal plasma and prolactin in systemic plasma of rats treated with 5-hydroxytryptamine. *Endocrinology*. 1981;108(6):2137-41.

Pinborg LH, Adams KH, Yndgaard S, Hasselbalch SG, Holm S, Kristiansen H, Paulson OB, Knudsen GM. [18F]altanserin binding to human 5HT_{2A} receptors is unaltered after citalopram and pindolol challenge. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(9):1037-45.

Pinessi L, Rainero I, Savi L, Valfre W, Limone P, Calvelli P, Del Rizzo P, Gianotti L, Taliano M, Ghigo E, Arvat E. Effects of subcutaneous sumatriptan on plasma growth hormone concentrations in migraine patients.

Cephalalgia. 2000;20(4):223-7.

Pitchot W, Wauthy J, Legros JJ, Ansseau M. Hormonal and temperature responses to flesinoxan in normal volunteers: an antagonist study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14(2):151-5.

Pogarell O, Poepperl G, Mulert C, Hamann C, Sadowsky N, Riedel M, Moeller HJ, Hegerl U, Tatsch K. SERT and DAT availabilities under citalopram treatment in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(5):521-4.

Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT_{1A} receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J Neurosci*. 1992;12(2):440-53.

Poston WS 2nd, Foreyt JP. Scientific and legal issues in fenfluramine/dexfenfluramine litigation. *Tex Med*. 2000;96(2):48-56.

Price LH, Charney DS, Delgado PL, Anderson GM, Heninger GR. Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan. Serotonergic function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(7):625-31.

Prisco S, Esposito E. Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *Br J Pharmacol*. 1995;116(2):1923-31.

Prisco S, Pagannone S, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction in the rat ventral tegmental area: an electrophysiological study in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 271(1):83-90.

Ravi Kishore V, Samar R, Janardhan Reddy YC, Chandrasekhar CR, Thennarasu K. Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry.* 2004;19(4):202-8.

Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(8):368-73.

Ribeiro-do-Valle LE, Lucena RL. Behavioral correlates of the activity of serotonergic and non-serotonergic neurons in caudal raphe nuclei. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34(7):919-37.

Rogers RD, Blackshaw AJ, Middleton HC, Matthews K, Hawtin K, Crowley C, Hopwood A, Wallace C, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW. Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(4):482-91.

Rogers RD, Tunbridge EM, Bhagwagar Z, Drevets WC, Sahakian BJ, Carter CS. Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(1):153-62.

Roskamp RH, Haverkamp F, von Kalckreuth G. The effect of cyproheptadine on plasma growth hormone (GH) and on somatostatin response to GH-releasing hormone in man. *Horm Metab Res.* 1990;22(5):295-7.

Rutter JJ, Gundlach C, Auerbach SB. Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine. *Neurosci Lett.* 1994;171(1-2):183-6.

Sallee FR, Koran LM, Pallanti S, Carson SW. Intravenous clomipramine challenge in obsessive-compulsive disorder: predicting response to oral therapy at eight weeks. *Biol Psychiatry.* 1998; 44(3): 220-227.

Santana N, Bortolozzi A, Serrats J, Mengod G, Artigas F. Expression of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 2004;14(10):1100-9.

Sargent PA, Williamson DJ, Cowen PJ. Brain 5-HT neurotransmission during paroxetine treatment. *Br J Psychiatry.* 1998;172:49-52.

Sargent PA, Quested DJ, Cowen PJ. Clomipramine enhances the cortisol response to 5-HTP: implications for the therapeutic role of 5-HT2 receptors. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;140(1):120-2.

Sargent P, Williamson DJ, Pearson G, Odontiadis J, Cowen PJ. Effect of paroxetine and nefazodone on 5-HT1A receptor sensitivity. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;132(3):296-302.

Seifritz E, Baumann P, Müller MJ, Annen O, Amey M, Hemmeter U, Hatzinger M, Chardon F, Holsboer-Trachsler E. Neuroendocrine effects of 20-mg citalopram infusion in healthy males. A placebo-controlled evaluation of citalopram as 5-HT function probe. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 14 (4): 253-163.

Shapira B, Yagmur MJ, Gropp C, Newman M, Lerer B. Effect of clomipramine and lithium on fenfluramine-induced hormone release in major depression. *Biol Psychiatry*. 1992;31(10):975-83.

Shavitt RG, Belotto C, Curi M, Hounie AG, Rosario-Campos MC, Diniz JB, Ferrao YA, Pato MT, Miguel EC. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2006; 47(4):276-81.

Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 3:89-95.

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

Shlik J, Maron E, Tru I, Aluoja A, Vasar V. Citalopram challenge in social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(2):177-82.

Singh VB, Kalimi M, Phan TH, Boadle-Biber MC. Intracranial dehydroepiandrosterone blocks the activation of tryptophan hydroxylase in response to acute sound stress. *Mol Cell Neurosci*. 1994; 5(2):176-81.

Silverstone PH, Rue JE, Franklin M, Hallis K, Camplin G, Laver D, Cowen PJ. The effects of administration of mCPP on psychological,

cognitive, cardiovascular, hormonal and MHPG measurements in human volunteers. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994;9(3):173-8.

Soderstrom H, Blennow K, Sjodin AK, Forsman A. New evidence for an association between the CSF HVA:5-HIAA ratio and psychopathic traits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(7):918-21.

Spoont MR. Modulatory role of serotonin in neural information processing: implications for human psychopathology. *Psychol Bull.* 1992;112(2):330-50.

Stolz JF, Marsden CA, Middlemiss DN. Effect of chronic antidepressant treatment and subsequent withdrawal on [3H]-5-hydroxytryptamine and [3H]-spiperone binding in rat frontal cortex and serotonin receptor mediated behaviour. *Psychopharmacology (Berl).* 1983;80(2):150-5.

Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberger EL, Rapoport SI, Rapoport JL, Grady CL. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(9):690-4.

Tollefson GD. Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, Editores. *Textbook of Psychopharmacology.* Washington: American Psychiatric Press; 1995. p. 161-182.

Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*. 1981 Sep 18;213(4514):1394-7.

Van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F, Raap DK, Gray TS. 5-HT_{2A} receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *J Neurosci*. 2001;21(10):3572-9.

Van de Kar LD, Raap DK, Battaglia G, Muma NA, Garcia F, DonCarlos LL. Treatment of cycling female rats with fluoxetine induces desensitization of hypothalamic 5-HT_{1A} receptors with no change in 5-HT_{2A} receptors. *Neuropharmacology*. 2002; 43: 45-54.

Varga V, Kocsis B, Sharp T. Electrophysiological evidence for convergence of inputs from the medial prefrontal cortex and lateral habenula on single neurons in the dorsal raphe nucleus. *Eur J Neurosci*. 2003; 17(2):280-6.

Vijayan E, Krulich L, McCann SM. Stimulation of growth hormone release by intraventricular administration of 5HT or quipazine in unanesthetized male rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1978;159(2):210-2.

von Bardeleben U, Steiger A, Gerken A, Holsboer F. Effects of fluoxetine upon pharmacoendocrine and sleep-EEG parameters in normal controls. *Int Clin Psychopharmacol*. 1989;4 Suppl 1:1-5.

Wamsley JK, Byerley WF, McCabe RT, McConnell EJ, Dawson TM, Grosser BI. Receptor alterations associated with serotonergic agents: an autoradiographic analysis. *J Clin Psychiatry*. 1987;48 Suppl:19-25.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Lee CK, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wickramaratne PJ. The cross-national epidemiology of social phobia: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 3:9-14.

Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. 2005;52(2):90-110.

Winstanley CA, Chudasama Y, Dalley JW, Theobald DE, Glennon JC, Robbins TW. Intra-prefrontal 8-OH-DPAT and M100907 improve visuospatial attention and decrease impulsivity on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;167(3):304-14.

Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci*. 1995;57(5):411-41.

Yamauchi M, Tatebayashi T, Nagase K, Kojima M, Imanishi T. Chronic treatment with fluvoxamine desensitizes 5-HT_{2C} receptor-mediated hypolocomotion in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;78(4):683-9.

Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol Rev*. 1992; 44(3):401-58.

Zohar J, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Hill JL, Murphy DL. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Effects of chronic clomipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 167-72.

Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44(11):946-51.