

## Expertos Invitados

### **PREGUNTAS HABITUALES RELACIONADAS CON EL USO DE MEDICACION PSICOTROPICA EN ANCIANOS**



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dra. Jane R. Mort**

Professor of Clinical Pharmacy Geriatrics

#### **Introducción**

En la publicación CNS Drugs,<sup>1</sup> recientemente se analizaron los aspectos referidos a la prescripción inadecuada de psicotrópicos en los ancianos. El presente artículo intenta resumir los puntos salientes del artículo publicado en CNS Drugs y debatir los acuerdos y controversias habituales. Los cuatro aspectos consignados en ese artículo son: definición del uso apropiado e inapropiado de medicación psicotrópica, descripción de las características demográficas en relación con el uso inadecuado de medicación psicotrópica, un esbozo de los factores causales para la prescripción inadecuada y una revisión de los enfoques que influyen la prescripción.

#### **Definición del Uso Inapropiado de Medicación Psicotrópica**

##### *Artículo de CNS Drugs*

El primer requerimiento para la determinación de las características de la prescripción inadecuada de psicotrópicos es la definición con claridad de su uso habitual. Como se señaló en el artículo<sup>1</sup> de CNS Drugs, una prescripción inadecuada es a menudo descrita como la que presenta riesgos que exceden los beneficios.<sup>2,3,4</sup> Los criterios de la medicación inapropiada pueden ser claros e inequívocos como los criterios creados por Beers y col.<sup>2,3</sup> o por McCleod y col.,<sup>4</sup> o más tácitos en esencia, como el Índice de Medicación Adecuada (IMA).<sup>5,6</sup> Los criterios explícitos tienen la ventaja de presentar utilidad para el análisis de amplias bases de datos,<sup>7</sup> pero su inflexibilidad limita la revisión del tratamiento con drogas, específico para cada paciente.<sup>6</sup> Contrariamente, los criterios implícitos permiten una mejor consideración de las variables únicas para cada paciente,<sup>6,7</sup> a pesar de que es más difícil la obtención de resultados válidos y confiables.<sup>6</sup> Mientras que todos estos criterios fueron escritos para el uso de medicación en general, también están contenidos los agentes psicotrópicos. Los criterios que definen específicamente el uso apropiado de medicación psicotrópica para el cuidado de la salud en el largo plazo se implementaron en los Estados Unidos por intermedio de las regulaciones OBRA.<sup>8</sup> A pesar de que la variedad de criterios inapropiados puede parecer confusa, existen algunas características comunes. Por ejemplo, los criterios de Beers y col.,<sup>2</sup> de McCleod y col.<sup>4</sup> y OBRA,<sup>8</sup> enfatizan todos el uso de benzodiazepinas de vida media prolongada, amitriptilina y doxepina.

#### **Temas habituales y controversias**

##### *Revisión de los criterios de Beers*

Los criterios de Beers fueron examinados nuevamente en 2003 por Fick y col.<sup>9</sup> Los criterios que incluyeron las medicaciones psicotrópicas fueron modificados con la supresión de cuatro criterios y el agregado de diecisiete (Tabla 1). Entre los criterios agregados referidos a psicotrópicos, cinco de ellos fueron variables independientes de la enfermedad y doce fueron dependientes de la enfermedad. El mayor número de criterios dependientes de la enfermedad representa el intento por la adaptación de los criterios a las características individuales de los pacientes.

## Tabla 1

### *Indicadores de calidad*

Existe asimismo un nuevo intento para la identificación de indicadores de calidad de la morbilidad evitable relacionada con drogas (MRDE) en los ancianos<sup>10,13</sup> (Tabla 2). Este enfoque asocia los eventos patológicos a ciertas modalidades de asistencia (MA) y, así, relaciona procesos<sup>10,13</sup> (Tabla 2) con efectos. Diferentes grupos de indicadores de la MRDE se crearon en los Estados Unidos,<sup>10</sup> Canadá<sup>13</sup> y en el Reino Unido<sup>11,12</sup> y ponen de relieve las características del uso particular de la medicación en cada país. Los indicadores de la MRDE del Reino Unido<sup>11</sup> no incluyen medicamentos psicotrópicos, mientras que los de Estados Unidos,<sup>10</sup> Canadá<sup>13</sup> y los proyectos iniciales del Reino Unido<sup>12</sup> incluyen once, siete y dos criterios referidos a la utilización de medicación psicotrópica, respectivamente. Estos indicadores pueden ser utilizados en forma retrospectiva o prospectiva para la evaluación de la terapia con drogas.<sup>13</sup> Los indicadores de calidad, además, se establecieron para las prestaciones de atención a largo plazo en los Estados Unidos.<sup>14,15</sup> Estos indicadores permiten la identificación de las preocupaciones relacionadas con la atención de la salud y la comparación de estas características con las de otros servicios. Estos indicadores incluyen la mayor parte de las medicaciones psicotrópicas (por ej., antipsicóticos, antidepresivos).<sup>15</sup> Si bien este enfoque no identifica procesos de contribución, señala áreas de preocupación.

## Tabla 2

### *Tratamiento insuficiente*

Aun cuando la evaluación de las prácticas de prescripción basadas en criterios explícitos es extremadamente valiosa, investigadores y médicos no deben perder de vista otros aspectos de importancia como las condiciones asociadas con la ausencia o la insuficiencia de tratamiento.<sup>16,18</sup> La falta de tratamiento en el nivel esperado no está contemplada en los criterios de Beers<sup>2,3</sup> o de McCleod y col.;<sup>4</sup> sin embargo, ésta fue identificada como una preocupación significativa en la población de edad avanzada.<sup>16,17</sup> Desde el punto de vista de la salud mental ha sido bien reconocido que la depresión se trata en forma insuficiente.<sup>16,19</sup> Algunas investigaciones determinaron que el uso de medicación antidepresiva se incrementó en la población de edad avanzada,<sup>20,21</sup> aumento que puede representar una respuesta positiva a la preocupación por el tratamiento insuficiente de la depresión. El análisis del uso inapropiado de la medicación debiera incluir la revisión de las condiciones de salud mental no tratadas o inadecuadamente tratadas en la población anciana. Numerosos indicadores de MRDE consignan alguna forma de ausencia de tratamiento,<sup>10,11,13</sup> pero solamente los indicadores de calidad de la atención a largo plazo incluyen el uso insuficiente de medicación psicotrópica.<sup>15</sup> Se debe notar que ha existido cierto debate referido a si la ausencia de tratamiento (por ej., falta de tratamiento de una condición) es de todas formas una MRDE.<sup>11</sup> El tema de la ausencia e insuficiencia de tratamiento es un aspecto de importancia para considerar, si se establece un grupo de indicadores de MRDE para las medicaciones psicotrópicas.

### **Recomendaciones**

La utilización de una definición detallada del tratamiento psicotrópico apropiado y no apropiado es deseable para la mejor comprensión de los hábitos de prescripción. No obstante, una definición detallada no se crea con facilidad, dada la cantidad amplia de investigaciones publicadas,<sup>22</sup> la ausencia de hallazgos de estudios en determinadas áreas (por ej., eficacia de la medicación antipsicótica para el control de comportamientos asociados con la demencia),<sup>23</sup> o en la población de edad avanzada<sup>24</sup> y debido al advenimiento de nuevos medicamentos psicotrópicos.<sup>22</sup> En respuesta a este tipo de temas se desarrollaron las guías<sup>22,25</sup> a fin de "informar e influir" el ejercicio de la profesión pero, además, para la reducción de la prescripción inadecuada.<sup>22</sup> Las guías pueden constituir recomendaciones (por ej., Recomendaciones en esquizofrenia del Grupo de Investigación de Efectos en los Pacientes), guías para el ejercicio profesional desarrolladas de forma característica por organizaciones, algoritmos que ofrecen un enfoque gradual de tratamiento y guías realizadas por un consenso de expertos, que ofrecen claridad cuando la literatura no es definitiva para el tratamiento.<sup>22</sup> Existe un amplio número de guías disponibles y estas recomendaciones a menudo comprenden estados de enfermedad similares.<sup>26,27</sup> Por otro lado, la calidad de las recomendaciones ha sido considerada poco firme.<sup>27</sup> En respuesta a esto último, la Conferencia sobre la Estandarización de las Recomendaciones desarrolló una lista de verificación para ordenar la confección de las guías.<sup>27</sup> Algunas guías de salud mental son específicas para

población de edad avanzada (por ej., Consenso del Panel de Expertos [CPE], para el tratamiento de la depresión en pacientes ancianos), las cuales mejoran su utilización en esta población específica.<sup>28</sup> Mientras que el uso de guías para la identificación del tratamiento adecuado e inadecuado es deseable, éste puede estar limitado por la ausencia de instrucciones claras<sup>22</sup> y la necesidad de una información más amplia en la población evaluada.

### **Aspectos demográficos del uso inadecuado de medicación psicotrópica**

#### *Artículo de CNS Drugs*

El artículo publicado en CNS Drugs advierte que los estudios correspondientes a los criterios de Beers y col., de 1997, demostraron que entre el 9.4% y el 27.0% de la población anciana recibió una medicación psicotrópica inadecuada<sup>1,29-31</sup> (suponiendo que no hubo superposición entre los pacientes que recibieron medicación psicotrópica inadecuada).<sup>29,31</sup> De forma similar, el 27.2% de las consultas médicas en las que se indicó medicación psicotrópica, incluyeron medicación psicotrópica inadecuada.<sup>32</sup>

### **Temas habituales y controversias**

Estudios publicados recientemente muestran que los medicamentos psicotrópicos inadecuados son indicados en 6.1% a 7.0% de los pacientes ancianos (suponiendo que no haya superposición entre los pacientes respecto de los medicamentos psicotrópicos inadecuados).<sup>33,34</sup> A pesar de que estos estudios fueron presentados más recientemente, la información obtenida por la recopilación de los datos actuales (por ej., 1996-1998)<sup>33,34</sup> coincide con los resultados comunicados en el artículo publicado en CNS Drugs (por ej., 1989-1997).<sup>29-31</sup> Debido a esto, el giro de los acontecimientos no puede ser determinado, pero esta información ofrece una amplia descripción del uso de medicación psicotrópica inadecuada.

### **Artículo del CNS Drugs**

Los investigadores hallaron, con el uso del IMA, en el marco de las comisiones de expertos, que las medicaciones psicotrópicas fueron indicadas de forma más adecuada que otras categorías de medicaciones y una mayor proporción de medicamentos psicotrópicos fue considerada como medicamentos de alto riesgo.<sup>35</sup> La conclusión fue que los medicamentos con riesgo mayor se asociaron con formas de prescripción más adecuadas. Las recomendaciones de tratamiento han sido adaptadas al ejercicio profesional para la evaluación de las prescripciones.<sup>22,36,37</sup> Un estudio utilizó un algoritmo para el uso de benzodiazepinas en pacientes hospitalizados ancianos en el Reino Unido y en Gales.<sup>36</sup> Las tasas elevadas del uso inadecuado de benzodiazepinas (65%) fueron identificadas y relacionadas principalmente con la ausencia de un motivo correcto para su suministro.

### **Temas habituales y controversias**

En los últimos tiempos, investigadores analizaron el tratamiento de 63 ancianos con depresión, identificados con el uso de las Guías de Tratamiento confeccionadas por el Consenso del Panel de Expertos, referidas a la depresión en el anciano y según las Guías para la depresión mayor,<sup>37</sup> de la *American Psychiatric Association* (APA). El estudio utilizó la Red de Investigaciones Aplicadas de la APA, conformada por psiquiatras pertenecientes a la APA. En relación con la información suministrada por los investigadores se concluyó que las actividades profesionales generalmente se ajustaron a las recomendaciones de las guías de tratamiento. No obstante esto, los investigadores informaron que el 11% de la muestra recibió un antidepresivo aminotricíclico terciario y al 43% se le indicó benzodiazepinas, productos no admitidos en los lineamientos de las guías. Es interesante destacar que la parte de las regulaciones OBRA de los Estados Unidos<sup>8</sup> correspondiente a los neurolépticos fue el fundamento para un estudio que examinó las prescripciones en una amplia muestra de sujetos de un hogar para ancianos en el Reino Unido.<sup>38</sup> Los resultados indicaron que el 17.8% de los allí residentes recibieron medicación neuroléptica apropiada y la indicación de terapia inadecuada estaba característicamente relacionada con dos o más causas.

### **Causas de uso inadecuado de medicación psicotrópica**

#### *Artículo de CNS Drugs*

El artículo de CNS Drugs identificó múltiples variables que pueden ser responsables de la continuidad de la prescripción<sup>1</sup> inadecuada de medicación psicotrópica. Para considerar en primer lugar, la terapia inadecuada puede no corresponder a todos los profesionales<sup>1,2-5</sup> y por ende no será imitada por todos los que prescriben. Los aspectos médicos que pueden aumentar el

problema incluyen la falta de reconocimiento respecto de las medicaciones que son inadecuadas,<sup>1</sup> el deseo de evitar la inestabilidad de las condiciones del paciente,<sup>39</sup> la influencia persistente del médico que prescribió inicialmente el medicamento,<sup>40</sup> la existencia de conceptos negativos respecto del proceso de envejecimiento<sup>41</sup> o el sentimiento de que es poco lo que puede hacerse para la solución de una problemática tan difícil.<sup>41</sup> El escenario de atención de la salud puede influir en el uso de medicación inapropiada por la participación de numerosos médicos,<sup>42</sup> el costo más reducido de las alternativas inadecuadas<sup>43</sup> y las políticas administrativas (por ej., reintegro insuficiente de las evaluaciones farmacéuticas o limitaciones en las formulaciones).<sup>1</sup> Finalmente, los pacientes pueden requerir una droga si sienten que es necesaria o si han desarrollado una dependencia física a la medicación.

## **Temas habituales y controversias**

### *Tratamiento insuficiente*

Las causas del tratamiento insuficiente de los trastornos de la salud mental son elementos de importancia. El análisis de la literatura sugiere que el costo puede ser un factor que conduce al tratamiento insuficiente. Los investigadores hallaron que los ingresos elevados y la cobertura de las prescripciones estaban asociados en los pacientes para la obtención de mayor número de medicaciones.<sup>24</sup> Adicionalmente, existe la posibilidad de que el sistema gerenciado de atención o los administradores de farmacias provean cobertura insuficiente si esta alternativa entra en conflicto con los objetivos financieros del sistema.<sup>24</sup> No se espera que el tratamiento de las alteraciones de la salud mental sea una excepción a esta filosofía, en caso de que ocurra. El ejemplo de la depresión permite la observación de que el tratamiento insuficiente se incrementa. En primer término, el paciente anciano puede no solicitar asistencia para una enfermedad referida a la salud mental (por ej., depresión) debido al estigma percibido frente a las preocupaciones referidas a la salud mental<sup>44,45,46</sup> o bien por la sensación del paciente de que la depresión es parte natural del proceso de envejecimiento.<sup>28</sup> En el caso de que el paciente concorra al médico con complicaciones somáticas relacionadas con la depresión, es probable que este trastorno no sea reconocido como depresión.<sup>28</sup> En el tratamiento de la depresión el médico puede no dosificar adecuadamente la medicación antidepresiva, por la posibilidad de efectos adversos.<sup>19</sup> En conclusión, el paciente anciano puede no continuar la terapia debido al estigma asociado a la depresión.<sup>47</sup> Los intentos para influir en el tratamiento insuficiente de las alteraciones de la salud mental deben tener en consideración estos factores.

### *Temas específicos relacionados con las guías*

Las guías no están implementadas de manera uniforme. Esto puede estar relacionado en parte con la pregunta respecto de si su implementación establece efectivamente una diferencia en la salud de los pacientes.<sup>48</sup> Mientras que existen aproximadamente 2 500 guías clínicas de atención, un análisis reciente de estudios que investigan las consecuencias en los pacientes debidas a la utilización de las guías, determinó que solamente 13 cumplieron con la evaluación de criterios (por ej., diseño de tipo aleatorizado o cuasi experimentales, escenario de atención primaria, medición de efectos clínicos).<sup>48</sup> En cinco de estos estudios se evidenció una diferencia significativa en los efectos en los pacientes, secundaria a la utilización de las guías; sin embargo, esto solo fue verdadero para una parte de la muestra y los cambios fueron pequeños. Los autores concluyeron que en la actualidad existe escasa evidencia para sostener la hipótesis de que las guías mejoran los efectos en los pacientes. De todas formas, la falta de observación de resultados significativos puede haberse debido a la falta de validez de las guías (9/13 estudios, utilizaron guías desarrolladas localmente), a limitaciones existentes en los diseños de investigación (solamente dos estudios presentaron un diseño adecuado para la producción de efectos confiables) y los efectos seleccionados pueden no corresponder a los mejores determinantes de efectividad.<sup>48</sup> En relación con lo delineado por Hayward,<sup>49</sup> se deben tomar medidas de extremo cuidado en el diseño de estudios futuros para la determinación del efecto de la implementación de guías complejas.

## **Mecanismos para influir la prescripción de medicaciones psicotrópicas inadecuadas**

### *Artículo de CNS Drugs*

El artículo publicado en CNS Drugs analiza los intentos realizados para influir las prácticas de prescripción.<sup>1</sup> Estos pueden ser descritos en general como educativos o administrativos. El enfoque educativo está centrado en la influencias a las decisiones de los profesionales que prescriben los medicamentos por medio del intercambio de información. Este enfoque incluye presentaciones educativas o sesiones personalizadas.<sup>50</sup> Los métodos administrativos buscan influir en las indicaciones por la modificación de las políticas y procedimientos. Ejemplo de esto son los

programas de evaluación de los protocolos de drogas, regulaciones (regulaciones en la atención a largo plazo [OBRA]) o requerimientos para las consultas realizadas por farmacéuticos.<sup>1</sup> *Temas habituales y controversias* Los avances en la tecnología permiten que los programas de computación inviten al profesional a examinar las medicaciones que no coincidan con las recomendaciones actuales o las guías y ofrezcan sugerencias para evitar estas indicaciones a la hora de la prescripción.<sup>16</sup> Según señalan Mellman y col.,<sup>22</sup> las prácticas profesionales que no se ajustan a las guías no siempre deben ser juzgadas como inapropiadas, pero sí evaluadas con más detenimiento para la confirmación de que esta situación específica justifica la divergencia con las guías. La implementación de las guías requiere ser adecuadamente organizada. En varias situaciones la simple distribución de las recomendaciones no alcanzó ningún efecto.<sup>51</sup> El enfoque óptimo más apropiado para la implementación de las guías incluye un "lanzamiento promocional".<sup>51</sup> Adicionalmente, los médicos deben ser entrenados para el uso de las guías y se les debe ofrecer un adecuado seguimiento.<sup>51</sup> Además, los aspectos administrativos, así como la cultura o las características del personal, han ejercido influencia en la implementación de las regulaciones.<sup>52</sup> La investigación mostró que las instituciones con una "cultura centrada en el médico residente" y con mayor proporción de personal administrativo fueron más condescendientes con las regulaciones OBRA (mayor disminución en el uso de antipsicóticos).<sup>52</sup> Esta investigación refuerza la necesidad de consideración de todos los factores que influyen la implementación y el desarrollo de un enfoque multifacético, para lograr el éxito.

## Conclusión

La definición del uso inapropiado y uso adecuado de medicación psicotrópica en el anciano necesita una redefinición e incluye criterios explícitos, criterios implícitos, regulaciones de la atención a largo plazo, indicadores de calidad, literatura relacionada con el tratamiento insuficiente y guías o recomendaciones. La aplicación de estas normas en diferentes escenarios comprueba la existencia de prácticas por debajo del nivel óptimo. Las causas de estas prácticas comprenden la falta de consenso de la definición del uso apropiado e inadecuado de medicación psicotrópica, escasa evidencia de que los efectos en los pacientes se vean afectados positivamente por la implementación de las guías, características de los médicos y aspectos relacionados con el sistema de atención de la salud. Asimismo, el tratamiento insuficiente puede ser la consecuencia de factores diversos como el estigma de la salud mental y la presentación poco característica de ciertas enfermedades como la depresión. La clave para la influencia de estas prácticas puede hallarse en el acuerdo con las normativas de prescripción referidas a la medicación psicotrópica que genera un efecto positivo en los pacientes, la garantía de una educación adecuada a los profesionales basada en las guías y la incorporación de estos criterios en los procedimientos administrativos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing of psychotropics in the elderly. Why is it so often inappropriate? *CNS Drugs* 2002;16(2):99-109.
2. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997;157(14):1531-6.
3. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1825-32.
4. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997;156(3):385-91.
5. Hanlon JT, Schumacher KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45(10):1045-51.
6. Shelton PS, Fritsch MA, Scott MA. Assessing medication appropriateness in the elderly. A review of available measures. *Drugs Aging* 2000;16(6):437-50.
7. Straand J, Rokstad KS. Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriate prescriptions. A report from the More & Romsdal prescription study. *Fam Pract* 1999;16(4):380-8.
8. HCFA Interpretive Guidelines. Guidance to surveyors--long term care facilities. 483.25(1)(1), tag number F329 Unnecessary drugs, rev 274, 1007-99; 483.25(1)(2)(i)-(ii), tag numbers F330-1 Antipsychotic drugs, rev 274, 1007-99; 483.60(c)(2), tag number F429 Drug regimen review, rev 1007- 99.
9. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163(22):2716-24.
10. MacKinnon NJ, Hepler CD. Preventable drug-related morbidity in older adults. 1. Indicator development. *J Manag Care*

- Pharm 2002;8(5):365-71.
11. Morris CJ, Cantrill JA. Preventing drug-related morbidity – the development of quality indicators. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(4):295-305.
  12. Morris CJ, Cantrill JA, Hepler CD, et al. Preventing drug-related morbidity – determining valid indicators. *Int J Qual Health Care* 2002;14(3):183-98.
  13. Robertson HA, MacKinnon NJ. Development of a list of consensus-approved clinical indicators of preventable drug-related morbidity in older adults. *Clin Ther* 2002;24(10):1595-613.
  14. Buerger DK. HCFA's new QIs heighten scrutiny of medication use. *Consultant Pharmacist* 1999;14(8):900,903,905.
  15. Clark TR. Quality indicators and the consultant pharmacist. *Consultant Pharmacist* 2002;17(11):925- 6,928-32,939-40,942-3.
  16. Avorn J. Improving drug use in elderly patients. Getting to the next level. *JAMA* 2001;286(22):2866- 8.
  17. Beers MH. Aging as a risk factor for medication-related problems. *Consultant Pharmacist* 1999;14(12):1337-40.
  18. Murray MD, Callahan CM. Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. *Ann Intern Med* 2003;139(5 pt 2):425-9.
  19. McDonald WM, Salzman C, Schatzberg AF. Depression in the elderly. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(Suppl 2):112-22.
  20. Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5):671-7.
  21. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, et al. Psychotropics among the home-dwelling elderly – increasing trends. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(9):874-83.
  22. Mellman TA, Miller AL, Weissman EM, et al. Evidence-based pharmacologic treatment for people with severe mental illness: A focus on guidelines and algorithms. *Psychiatr Serv* 2001;52(5):619-25.
  23. Condren RM, Cooney C. Use of drugs by old age psychiatrists in the treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with dementia. *Aging Ment Health* 2001;5(3):235-41.
  24. Stuart B, Briesacher B. Medication decisions – right and wrong. *Med Care Res Rev* 2002;59(2):123- 45.
  25. Tully MP, Cantrill JA. Exploring the domains of appropriateness of drug therapy, using the Nominal Group Technique. *Pharm World Sci* 2002;24(4):128-31.
  26. Kawas CH. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;349(11):1056-63.
  27. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: A proposal from the conference on guideline standardization. *Ann Intern Med* 2003;139(6):493-8.
  28. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, et al. The expert consensus guideline series: Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med* 2001;Oct Special Report:1-86.
  29. Golden AG, Preston RA, Barnett SD, et al. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(8):948-53.
  30. Hanlon JT, Fillenbaum GG, Schmader KE, et al. Inappropriate drug use among community-dwelling elderly. *Pharmacotherapy* 2000;20(5):575-82.
  31. Piecoro LT, Browning SR, Prince TS, et al. A database analysis of potentially inappropriate drug use in an elderly Medicaid population. *Pharmacotherapy* 2000;20(2):221-8.
  32. Mort JR, Aparasu RR. Prescribing potentially inappropriate psychotropic medications to the ambulatory elderly. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2825-31.
  33. Meredith S, Feldman PH, Frey D, et al. Possible medication errors in home healthcare patients. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(6):719-24.
  34. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community- dwelling elderly. Findings from the 1996 medical expenditure panel survey. *JAMA* 2001;286(22):2823-9.
  35. Schmader K, Hanlon JT, Weinberger M, et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(12):1241-7.
  36. Batty GM, Osborne CA, Swift CG, et al. Development of an indicator to identify inappropriate use of benzodiazepines in elderly medical in-patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(10):892-6.
  37. Colenda CC, Wagenaar DB, Mickus M, et al. Comparing clinical practice with guideline recommendations for the treatment of depression in geriatric patients. Findings from the APA practice research network. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(4):448-57.
  38. Osborne CA, Hooper R, Li KC, et al. An indicator of appropriate neuroleptic prescribing in nursing homes. *Age Ageing* 2002;31(6):435-9.
  39. Avorn J, Gurwitz JH. Drug use in the nursing home. *Ann Intern Med* 1995;123(3):195-204.
  40. Britten N, Brant S, Cairns A, et al. Continued prescribing of inappropriate drugs in general practice. *J Clin Pharm Ther* 1995; 20(4):199-205. 41. Damestoy N, Collin J, Lalande R. Prescribing psychotropic medication for elderly patients: some physicians= perspectives. *Can Med Assoc J* 1999;161(2):143-5.
  41. Tamblyn R. Medication use in seniors: challenges and solutions. *Therapie* 1996;51(3):269-82.
  42. Drug Topics Red Book 2000. Montavale, NJ: Medical Economics, 2000.
  43. Graham N, Lindsay J, Katona C, et al. Reducing stigma and discrimination against older people with mental disorders: a technical consensus statement. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(8):670-8.
  44. Herrick CA, Pearcey LG, Ross C. Stigma and ageism: compounding influences in making an accurate mental health assessment. *Nurs Forum* 1997;32(3):21-6.
  45. Richards BS. Geropsychiatric nursing. Present issues and future challenges. *Nurs Clin North Am* 1994;29(1):49-56.
  46. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, et al. Stigma as a barrier to recovery: Perceived stigma and patient-rated severity of illness as predictors of antidepressant drug adherence. *Psychiatr Serv* 2001;52(12):1615-20.
  47. Worrall G, Chaulk P, Freake D. The effects of clinical practice guidelines on patient outcomes in primary care: a systematic review. *Can Med Assoc J* 1997;156(12):1705-12.
  48. Hayward RS. Clinical practice guidelines on trial. *Can Med Assoc J* 1997;156(12):1725-7.
  49. Pippalla RS, Riley DA, Chinburapa V. Influencing the prescribing behaviour of physicians: a metaevaluation. *J Clin Pharm*

Ther 1995;20(4):189-98.

50. Laing RO, Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy and Planning* 2001;16(1):13-20.
51. Svarstad BL, Mount JK, Bigelow W. Variations in the treatment culture of nursing homes and responses to regulations to reduce drug use. *Psychiatr Serv* 2001;52(5):666-72.

---

## TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO: LIMITES DIAGNOSTICOS



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Leonardo F. Fontenelle**

Médico Assistente e Coordenador do Subprograma de Obsessões e Compulsões do Programa de Ansiedade e Depressão do

### INTRODUÇÃO

Até recentemente, o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) era considerado relativamente raro. Estudos iniciais sugeriam que apenas 0.5% do total de pacientes psiquiátricos<sup>1</sup> e 0.05% da população em geral tinham o diagnóstico de TOC.<sup>2</sup> Dentre os fatores que provavelmente contribuíam para esses números reduzidos encontravam-se a relutância dos pacientes em divulgar seus sintomas, a falta de reconhecimento da diversidade dos sintomas obsessivo-compulsivos por profissionais de saúde, os erros de diagnóstico, e a omissão de perguntas de *screening* para o TOC durante o exame do estado mental de rotina.<sup>3</sup> As estimativas mais atuais sugerem que o TOC acomete 0.6% da população norte-americana.<sup>4</sup> Em pacientes com TOC, observamos com frequência comprometimento das relações maritais, familiares e sociais, prejuízo do desempenho ocupacional e elevadas taxas de desemprego e de aposentadoria por incapacidade.<sup>5</sup> DuPont, Rice, Shiraki et al.<sup>6</sup> constataram, por exemplo, que os dias perdidos de trabalho e a queda da produtividade relacionada ao TOC custaram à economia americana 5.9 bilhões de dólares em 1990. Os custos da mortalidade decorrente de suicídio (também considerados em termos de perda de produtividade) alcançaram 260 milhões de dólares. No total, estas cifras são quase três vezes maiores do que os custos diretos resultantes dos cuidados de saúde de pacientes com TOC. Nos últimos dez anos, temos observado um interesse crescente no diagnóstico e manejo terapêutico dos transtornos do espectro obsessivo-compulsivo em todo o mundo. No Brasil, este movimento tem sido acompanhado da criação de centros universitários ligados à pesquisa e ao tratamento do TOC em diversas cidades, como São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre e Recife. Desde 1997, o Programa de Ansiedade e Depressão do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro tem acompanhado pacientes com TOC de forma sistemática. Durante este período já examinamos mais de 150 indivíduos encaminhados por clínicos ligados ou não ao nosso instituto, bem como pacientes recrutados por meio de entrevistas em órgãos de imprensa. O exame deste grande número de indivíduos permitiu a montagem de um extenso banco de dados englobando características sociodemográficas, clínicas e prognósticas do TOC "nuclear". Além disso, uma diversidade de pacientes com casos atípicos e de difícil manejo terapêutico também foi por nós avaliada. Muitos destes pacientes apresentavam transtornos pertencentes ao espectro do transtorno obsessivo-compulsivo. Diversos estudos recentes têm proposto uma redefinição dos limites, tanto internos quanto externos, do TOC.<sup>7</sup> Estes estudos derivam da tentativa de "talhar a natureza (do TOC) em suas articulações".<sup>8</sup> Realmente, é bastante provável que mecanismos neurobiológicos e ambientais não respeitem os limites artificiais estabelecidos pelos sistemas classificatórios vigentes [CID-10<sup>9</sup> e DSM-IV<sup>10</sup>]. Em outras palavras, diferentes pacientes podem chegar a desenvolver sintomas obsessivo-compulsivos fenomenologicamente indistinguíveis através de vias fisiopatológicas diversas, bem como síndromes distintas ("obsessóides") através de mecanismos fisiopatológicos em comum.

### Limites internos do TOC

Quando falamos do TOC definido segundo os sistemas classificatórios atuais, podemos estar nos referindo a um grupamento de diferentes transtornos. Isto torna prioritária a identificação dos *limites internos* da síndrome, i.e. a caracterização de possíveis subtipos, com diferentes cursos,

respostas terapêuticas e prognósticos. A identificação de subgrupos biologicamente homogêneos, em particular, seria fundamental para um maior entendimento da fisiopatologia e para o aprimoramento dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos no TOC. Algumas tentativas relativamente bem sucedidas de caracterização de subgrupos de pacientes foram baseadas em *variáveis clínicas*, como por exemplo, as dimensões de sintomas,<sup>11-14</sup> a comorbidade com tiques,<sup>15</sup> e o curso da doença.<sup>16-17</sup> Face a todos estes resultados, estudos que comparem outros potenciais subtipos de TOC quanto à clínica e à resposta terapêutica "no mundo real" (i.e. estudos naturalísticos) seriam de grande utilidade, permitindo comprovar se as diferenças descritas nos rígidos ambientes de pesquisa podem também ser observadas no dia-a-dia do clínico.

*Subtipos baseados no gênero* Em um trabalho com 69 pacientes,<sup>18</sup> constatamos que indivíduos do gênero masculino se caracterizaram por uma idade de início mais precoce e por maior gravidade global do TOC. Em mulheres, observamos uma tendência a maior gravidade de sintomas depressivos. Entretanto, os gêneros não diferiram com relação a resposta terapêutica ao tratamento com antidepressivos.

*Subtipos baseados na idade de início* Em um estudo com 66 pacientes com TOC,<sup>19</sup> investigamos diferenças clínicas e terapêuticas entre pacientes com TOC de início precoce e tardio. Nós observamos que pacientes com o TOC de início anterior aos 17 anos se caracterizaram por: (1) maior frequência do gênero masculino, (2) maior número de diferentes obsessões e compulsões clinicamente significativas, (3) maior frequência de rituais de repetição, (4) maior gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e (5) necessidade de um maior número de tentativas terapêuticas com medicamentos antiobsessivos.

*"Acumuladores"* Nós também comparamos pacientes com TOC "acumuladores" (i.e. pacientes com dificuldades de se livrar dos mais diversos tipos de objetos) a pacientes com TOC sem este sintoma.<sup>20</sup> Nosso interesse nos "acumuladores" surgiu da observação de que estes indivíduos, ao contrário da maioria dos pacientes com TOC, são extremamente desorganizados. Neste estudo, com 97 pacientes, observamos que indivíduos com compulsões de acumulação (n = 15) apresentavam uma série de características peculiares, como maior escolaridade, idade de início mais precoce, maior frequência de obsessões de simetria e de compulsões de organização, repetição de rituais e contagem, e maiores taxas de transtorno bipolar II e transtornos alimentares.

*"Compulsivos-impulsivos"* Sintomas compulsivos e impulsivos são frequentemente considerados pólos opostos ao longo de um mesmo espectro. Enquanto compulsões são realizadas para aliviar sofrimento, impulsos "buscam" a maximização do prazer. Ao contrário do que se poderia imaginar, observamos que transtornos de controle dos impulsos são bastante frequentes em pacientes com TOC. Além disso, em nossa avaliação, pacientes com TOC e transtornos de controle dos impulsos (compulsivo-impulsivos) caracterizaram-se por uma idade de início do TOC significativamente mais precoce, início mais insidioso, uma maior frequência de transtornos de ansiedade, um maior número e gravidade de sintomas compulsivos e necessidade de um maior número de ensaios com inibidores da recaptção da serotonina no follow-up.

*Verificadores vs. lavadores* As principais compulsões demonstradas por pacientes com TOC provenientes de várias partes do mundo são as compulsões de verificação e de lavagem.<sup>21</sup> Na tentativa de replicar achados previamente descritos na literatura, nós investigamos, em um estudo ainda não publicado, se tais compulsões são marcadores de subtipos válidos de TOC. No entanto, em nosso estudo, "verificadores" não difeririam significativamente de "lavadores" em diversas avaliações psicopatológicas, achado aparentemente incompatível com a hipótese de que existem subtipos baseados nesses sintomas.

*Respondedores ao tratamento* Os mecanismos neurobiológicos do TOC têm sido investigados através de um grande número de métodos neuroquímicos, neuroanatômicos, genéticos, e imunológicos.<sup>8</sup> Diante de tantas informações novas, um dos principais interesses para o clínico seria, ao nosso ver, o de determinar o verdadeiro impacto destes achados sobre variáveis relacionadas com o prognóstico e resposta ao tratamento do TOC. Infelizmente, em apenas um pequeno número de estudos foram realizadas tentativas de identificar um subgrupo biologicamente homogêneo de pacientes *respondedores* ao tratamento. Ademais, na maioria das vezes foram empregados métodos de investigação invasivos e laboriosos [como os testes neuroendócrinos<sup>22-23</sup>] ou custosos e não disponíveis em nosso meio [como a Tomografia por Emissão de Pósitrons.<sup>24-26</sup> Com essas prerrogativas em mente, nós investigamos a relação entre o desempenho de 20 pacientes com TOC em tarefas que avaliam as funções executivas e a resposta destes pacientes ao tratamento com inibidores da recaptção da serotonina.<sup>27</sup> Constatamos que o subgrupo de pacientes que respondeu ao tratamento caracterizou-se pelo comprometimento de uma função executiva em particular, i.e. a capacidade de mudar o cenário cognitivo. De maneira semelhante, em um estudo mais recente, nós utilizamos uma técnica conhecida como Tomografia Elétrica de Baixa de Resolução (*Low Resolution Electrical Tomography*, também conhecida como



LORETA) com o objetivo de identificar preditores neurofisiológicos de resposta ao tratamento em pacientes com TOC.<sup>28</sup> Observamos que aqueles indivíduos com uma resposta mais favorável ao tratamento à curto prazo com medicamentos anti-obsessivos caracterizaram-se por uma redução da atividade na banda beta na região do cíngulo anterior rostral (Áreas de Broadman 24 e 32) antes do tratamento.

### Limites externos

Alguns subtipos de TOC podem guardar relação com outras categorias diagnósticas aparentemente "diferentes"; daí o interesse no estabelecimento de seus *limites externos*.<sup>7</sup> De fato, há alguns anos vem sendo dada atenção a um novo grupo de síndromes que, apesar de não corresponderem ao diagnóstico de TOC segundo a CID-10<sup>9</sup> ou a DSM- IV,<sup>10</sup> guardam importantes semelhanças fenomenológicas e neurobiológicas com este transtorno. Segundo Hollander e Wong,<sup>29</sup> estas síndromes (chamadas de transtornos do espectro obsessivo-compulsivo) se aglutinariam nos seguintes grupos: (1) transtornos de controle dos impulsos (por exemplo, compulsões sexuais, tricotilomania, jogo patológico, cleptomania, *skin-picking*, entre outros), (2) transtornos da imagem corporal, i.e. transtornos caracterizados por preocupações com sensações ou aparência corporais (transtorno dismórfico corporal, anorexia e bulimia nervosa), e (3) alguns transtornos neurológicos (síndrome de Tourette, coréia de Sydenham, autismo, e síndrome de Asperger). Este alargamento do conceito de TOC resultaria em uma surpreendente mudança na maneira como se vê o transtorno. Se nos anos 50 acreditava-se que o TOC acometia somente 0.05% da população em geral, os transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, segundo estimativas de alguns autores, afetariam até 10% da população norte-americana.<sup>30</sup> É provável que estas taxas artificialmente inflacionadas resultem da inclusão de transtornos psiquiátricos freqüentes na população em geral (p.ex. transtornos alimentares) nos limites do espectro obsessivo-compulsivo. Embora ainda existam muitos estudos a serem conduzidos e muitas questões a serem respondidas,<sup>31-32</sup> notamos uma certa uniformidade de achados neurobiológicos que apontam para a existência de semelhanças neurobiológicas entre o TOC e alguns destes transtornos (principalmente síndrome de Tourette, transtornos invasivos de desenvolvimento, transtornos da imagem corporal e tricotilomania). A redefinição dos limites externos do TOC, com a possível expansão da abrangência do conceito de fenômenos obsessivo-compulsivos, tem levado a grandes avanços no manejo de transtornos do espectro, basicamente de duas formas: (1) tratamentos que utilizam elementos empregados de forma eficaz na terapêutica do TOC (p. ex. doses elevadas de medicamentos antiobsessivos ou técnicas de exposição e prevenção de resposta) têm sido cada vez mais utilizados com sucesso no tratamento de transtornos de controle dos impulsos, da imagem corporal e de alguns transtornos neurológicos; e (2) tratamentos que utilizam elementos empregados de forma eficaz na terapêutica de outros transtornos do espectro obsessivo-compulsivo (p. ex. neurolépticos na síndrome de Tourette) também têm sido utilizados no tratamento do TOC com bons resultados. Apesar de toda excitação gerada pelas possibilidades teóricas, clínicas e terapêuticas que acompanham o espectro obsessivo-compulsivo, estudos adicionais incluindo descrições fenomenológicas cuidadosas e comparando diretamente pacientes com transtornos do espectro obsessivo-compulsivo, pacientes com TOC e pacientes com outros transtornos psiquiátricos ainda são necessários para confirmar se os dois primeiros grupos de pacientes são mais semelhantes entre si do que a pacientes com outros diagnósticos. Em um punhado de trabalhos, estudamos os *limites externos do TOC*, em particular aqueles com os transtornos de controle de impulsos (comportamentos auto-mutilatórios), com os transtornos da imagem corporal (transtorno dismórfico corporal e transtornos alimentares) e com os transtornos neurológicos (síndrome de Asperger). Nós descrevemos, por exemplo, o caso de um paciente com transtorno dismórfico corporal que desenvolveu um tipo incomum de comportamento auto-mutilatório (impulsivo). Este comportamento foi denominado por nós de rinotricotilomania por agregar elementos da tricotilomania e da rinotilexomania.<sup>33</sup> Um dos aspectos mais interessantes deste caso é o evidente contorno obsessivo-compulsivo assumido pela complexa síndrome psicopatológica deste paciente. Do ponto de vista fenomenológico, consideramos que o transtorno apresentado pelo indivíduo em questão repousaria nos limites virtuais existentes entre os transtornos de controle dos impulsos, os transtornos da imagem corporal e o TOC. Também relatamos o caso de um paciente que ilustra as fronteiras imprecisas que dividem o TOC de alguns transtornos neurológicos, em especial dos transtornos invasivos de desenvolvimento.<sup>34</sup> No caso em questão, os sintomas obsessivo-compulsivos eram graves a ponto de "camuflar" os sintomas nucleares "aspergerianos" e dificultar o diagnóstico e manejo adequado do paciente. A investigação clínica e laboratorial revelou a presença de um mosaicismo 46 X,Y/45 X,0,

anormalidade genética até então inédita em pacientes com síndrome de Asperger. De maneira semelhante, diversos estudos apontam para a existência de uma grande semelhança, tanto clínica quanto biológica, entre os transtornos alimentares (em particular a anorexia e a bulimia nervosa) e o TOC.<sup>35</sup> Entretanto, pudemos verificar que ainda são escassos estudos fenomenológicos, neuroquímicos, neuropsicológicos e neuroimunológicos que incluam pacientes com transtornos alimentares, indivíduos com TOC e controles não saudáveis, i.e. pacientes com outras patologias psiquiátricas. Estes estudos seriam fundamentais para avaliar se os transtornos alimentares e TOC são mais parecidos entre si do que com outros transtornos. Ao contrário daquilo que é descrito em pacientes com transtornos alimentares clássicos (i.e., anorexia e bulimia nervosa), pacientes com transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) não exibem sintomas obsessivo-compulsivos significativos.<sup>36</sup> Pacientes obesos com TCAP apresentam um perfil de sintomas mais parecidos com os de pacientes obesos sem TCAP do que com os de pacientes com TOC.

## Conclusão

Em síntese, nossos trabalhos apoiam a visão do TOC como uma rede extremamente complexa de síndromes heterogêneas que só recentemente começa a ter sua natureza desvendada. A elucidação dos subtipos e fronteiras do TOC com outros transtornos psiquiátricos e neurológicos deverá resultar em uma mudança nos principais sistemas classificatórios vigentes.

Agradecimentos: Aos professores Marcio Versiani e Mauro Vítor Mendlowicz. Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coryell W. Obsessive-compulsive disorder and primary unipolar depression. Comparisons of background, family history, course, and mortality. *J Nerv Ment Dis.* 1981;169(4):220-4.
2. Rudin E. Ein Beitrag zur Frage der Zwangskrankheit insbesondere ihre hereditären Beziehungen. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1953; 191: 4-54.
3. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1990;51 Suppl:10-3.
4. Stein MB, Forde DR, Anderson G, Walker JR. Obsessive-compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with clinical reappraisal. *Am J Psychiatry.* 1997;154(8):1120-6.
5. Koran LM. Quality of life in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2000;23(3):509-17.
6. DuPont RL, Rice DP, Shiraki S, Rowland CR. Economic costs of obsessive-compulsive disorder. *Med Interface.* 1995;8(4):102-9.
7. Castle DJ, Groves A. The internal and external boundaries of obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000;34(2):249-55.
8. Stein DJ. Carving Nature at Its Joints: Different Approaches to the Obsessive- Compulsive Spectrum of Disorders. In: *Obsessive-Compulsive Disorder.* Maj M, Sartorius N, Okasha A, Zohar J, editors. Chinchester: John Wiley & Sons Ltd, 2000. p. 241-4.
9. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva, World Health Organization, 1993.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition, Washington, American Psychiatric Association, 1994.
11. Mataix-Cols D, Baer L, Rauch SL, Jenike MA. Relation of factor-analyzed symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder to personality disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;102(3):199-202.
12. Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom.* 2002;71(5):255-62.
13. Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, Rasmussen SA, Jenike MA. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2002;159(2):263-8.
14. Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1999;156(9):1409-16.
15. Miguel EC, Baer L, Coffey BJ, Rauch SL, Savage CR, O'Sullivan RL, Phillips K, Moretti C, Leckman JF, Jenike MA. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry.* 1997;170:140-5.
16. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, Lensi P, Ravagli S, Maremmani I, Cassano GB. Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;248(5):240-4.
17. Ravizza L, Maina G, Bogetto F. Episodic and chronic obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 1997;6(4):154-8.

18. Fontenelle LF, Marques C, Versiani M. The effect of gender on the clinical features and therapeutic response in obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, 24 (1): 7-11, 2002.
19. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Early- and Late-Onset Obsessive-Compulsive Disorder In Adult Patients: An Exploratory Clinical And Therapeutic Study. *J Psychiatr Res*. 2003;37(2):127-33.
20. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Soares ID, Versiani M. Patients with Obsessive- Compulsive Disorder and Hoarding Symptoms: A Distinct Subtype? *Compr Psychiatry* (in press).
21. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Transcultural Aspects of Obsessive-Compulsive Disorder: A Description of a Brazilian Sample and a Systematic Review of International Clinical Studies. *J Psychiatr Res* (in press).
22. 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.
23. Monteleone P, Catapano F, Di Martino S, Ferraro C, Maj M. Prolactin response to d- fenfluramine in obsessive-compulsive patients, and outcome of fluvoxamine treatment. *Br J Psychiatry*. 1997;170:554-7.
24. Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):782-91.
25. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):522-32.
26. 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 9;84(1):1-6.
27. Fontenelle L, Marques C, Engelhardt E, Versiani M. Impaired Set-Shifting Ability and Therapeutic Response In Obsessive-Compulsive Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13(4):508-10.
28. Fontenelle LF, Piedade RA, Ribeiro P, Mendlowicz MV, Kalaf J, Versiani M. Low- Resolution Electromagnetic Tomography and Treatment Response in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry Suppl* (in press).
29. Hollander E, Wong CM. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 1995;56 Suppl 4:3-6.
30. Hollander E. Obsessive-compulsive disorder: the hidden epidemic. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 12:3-6.
31. Rasmussen SA. Obsessive compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(3):89-91.
32. Swerdlow NR. Blurry Spectrum Disorders. In: *Obsessive-Compulsive Disorder*. Maj M, Sartorius N, Okasha A, Zohar J, editors. Chinchester: John Wiley & Sons Ltd, 2000. p. 235- 8.
33. Fontenelle LF, Mendlowicz M, Marques C, Mussi TC, Versiani M. The Man With the Purple Nostrils: A Case of Rhinotrichotillomania Secondary to Body Dismorphic Disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;190(9):643-6.
34. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Menezes GB, Marques C, Versiani M. Asperger Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder in a Patient with a 45,X/46,XY Mosaicism: Case Report. *Psychopathology* (in press).
35. Fontenelle LF, Cordás TA, Sassi E. Eating disorders and their relationship to mood and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002; 24(Supl III): 24-8.
36. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Menezes GB, Appolinário JC, Godoy-Matos, A, Versiani M, Comparison of Symptom Profile of Obese Binge Eaters, Obese Non-Binge Eaters and Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2002;106(6):464-6.