

O USO DE MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DO TOC

(Capítulo 5 do livro “TOC” 2ª Edição: Artmed, 2014).

Lucas Maynard Lovato

Aristides Volpato Cordioli

OBJETIVOS

Com a leitura do presente capítulo o leitor deverá conhecer:

- os medicamentos utilizados no tratamento do TOC;
- as vantagens e desvantagens do seu uso;
- as regras a serem seguidas na sua utilização clínica;
- os efeitos colaterais mais comuns dos diferentes antiobsessivos;
- as estratégias de potencialização do tratamento farmacológico;
- abordagens alternativas do paciente refratário.

INTRODUÇÃO

Uma das descobertas mais importantes em relação ao TOC foi a de que seus sintomas poderiam ser diminuídos e até eliminados por um grupo de medicamentos que aumenta os níveis de serotonina nas sinapses nervosas por meio da inibição de sua recaptação para dentro do neurônio. Historicamente a clomipramina foi o primeiro medicamento com este efeito antiobsessivo comprovado, ainda na década de 70. Nos anos 80 e 90 comprovou-se também a eficácia dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ¹⁻⁴. Estes medicamentos são até hoje, juntamente com a terapia cognitivo-comportamental, considerados os tratamentos de primeira linha do TOC. Nos dias atuais medicamentos que atuam em vias dopaminérgicas e glutamatérgicas também têm sido testados e alguns deles já utilizados como tratamento adjuvante no transtorno ^{5,6}.

O presente capítulo discute esses medicamentos: suas vantagens e desvantagens, como são usados na prática, as doses e o tempo adequado de tratamento. Também serão apresentadas as alternativas que existem e o que se pode fazer quando os medicamentos

não funcionam.

PSICOEDUCAÇÃO FARMACOLÓGICA

O uso de medicamentos psiquiátricos permanece carregado de preconceitos. Ainda se acredita que o remédio possa causar dependência; que é apenas um paliativo; que são pessoas mais “fracas” que precisam deles; que os efeitos colaterais não serão tolerados; ou que deverão necessariamente ser utilizados por toda a vida. Ao pensar em prescrevê-los, será importante que o médico preste atenção em inicialmente explicar o motivo pelo qual há a indicação, os benefícios, os efeitos adversos, o tempo de uso, enfim, educar e esclarecer as questões técnicas que são relevantes ao paciente. Da mesma forma, mostrar-se disposto a escutar e responder suas dúvidas e questionamentos. Torna-se parte do ato de medicar a psicoeducação e quando possível, o compartilhamento dessa tomada da decisão. O entendimento e a participação podem melhorar a adesão à medicação e desta forma o resultado final do tratamento farmacológico.

OBJETIVOS E CRITÉRIOS DE RESPOSTA NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TOC

Como em outros transtornos psiquiátricos, o tratamento do TOC não deve contentar-se com a redução da intensidade dos sintomas. O objetivo (talvez a busca) deve ser sua remissão completa, definida como um escore na Y-BOCS menor que 8 e ausência de sintomas que interfiram de modo significativo na vida do indivíduo. Infelizmente este objetivo não é facilmente alcançado na maioria dos pacientes. É necessário então definir critérios de resposta, resposta parcial, resistência e refratariedade. Resposta (parâmetro utilizado na maioria dos estudos com fármacos em TOC) é definida como uma redução maior que 35% dos escores iniciais da Y-BOCS; resposta parcial entre 20-35%; resistência é a não resposta a um protocolo adequado com um ISRS; e refratariedade como a mínima ou não resposta a três protocolos adequados com inibidores da recaptação da serotonina, sendo um deles a clomipramina^{7,18}.

QUANDO OS MEDICAMENTOS SÃO O TRATAMENTO PREFERENCIAL

Embora não existam evidências que apontem para um “melhor” resultado do uso de medicamentos ou da TCC, a medicação pode ser “preferencial” nas seguintes situações^{4,8-13}.

- Pacientes que apresentam sintomas muito graves ou incapacitantes, com rotinas de vida e relações interpessoais muito comprometidas;
- Predomínio de obsessões não acompanhadas de compulsões;
- Presença de convicções muito intensas sobre o conteúdo das suas obsessões e pouco *insight* (compreensão) sobre a natureza dos seus sintomas;
- Presença de comorbidade com outros transtornos de ansiedade, depressão maior, transtorno da personalidade borderline ou esquizotípica e psicoses;
- Pacientes que não se adaptam à terapia cognitivo-comportamental, que não estão motivados, que não aderem aos exercícios de exposição e prevenção de rituais ou que não são suficientemente disciplinados e persistentes para fazer as tarefas de casa;
- Quando não há terapia cognitivo-comportamental disponível (nesse caso, sendo a única alternativa que resta, embora o ideal seja utilizá-los em conjunto).

Há também alguns fatores associados à resposta pobre aos medicamentos: doença de longa duração sem tratamento, início na infância tardia, sintomas de colecionismo ou de simetria¹⁴. Isto não significa que nestes casos os fármacos não sejam utilizados, mas a possibilidade de resposta é menor.

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TOC

Os medicamentos considerados de primeira escolha no tratamento do TOC são os ISRS (fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina e escitalopram) e a clomipramina^{3,4,14}. Quando comparam-se os resultados obtidos em estudos com estes fármacos, a clomipramina parece apresentar alguma vantagem na redução de sintomas comparada aos ISRS (em média 45% contra média de 30%). Mas este resultado é tido como controverso nas discussões da literatura, apontando para possíveis fatores relacionados ao perfil de pacientes estudados como causa da “desvantagem” dos ISRS. Estudos “cabeça-a-cabeça” comparando o tricíclico e os ISRS mostram eficácia equivalente, com tolerabilidade mais favorável aos ISRS. Com estes resultados a literatura tem indicado os ISRS como tratamento preferencial no TOC (eficácia equivalente e melhor

perfil de tolerabilidade), reservando a clomipramina para as situações de resistência ou onde o paciente não tolerou o ISRS^{4,14}. Quando os ISRS são comparados uns com os outros, não se consegue observar diferença de eficácia ou tolerabilidade que faça um deles preferível aos demais. É possível que outras questões, como a possibilidade de interações medicamentosas ou especificidades individuais, suscetibilidade a reações adversas direcionem a escolha de um ISRS específico no tratamento de determinado paciente portador de TOC¹⁵.

COMO USAR OS MEDICAMENTOS?

Doses efetivas, aumento e tempo de resposta.

O efeito antiobsessivo dos ISRS foi observado e estudado posteriormente ao seu efeito antidepressivo e as doses utilizadas no TOC são, de modo geral, maiores que as administradas em transtornos depressivos. As evidências apontam para resultados mais efetivos da ação antiobsessiva quando o ISRS é utilizado em dose máxima ou perto dela (Quadro 1)^{9,16,17}.

Pode-se iniciar a medicação com uma dose baixa, para que o paciente possa adaptar-se. Havendo boa tolerância, as doses vão sendo aumentadas gradualmente no período de 4 a 5 semanas até atingirem os níveis médios sugeridos. Eventualmente, pode ser utilizada uma dose menor, caso os efeitos colaterais tenham sido intensos.

Os efeitos antiobsessivos podem demorar até 3 meses para se manifestarem (na depressão, em geral, o resultado é obtido mais rapidamente). A avaliação da eficácia dos medicamentos no TOC por esse motivo é realizada após 12 semanas. O desaparecimento dos sintomas é gradual, podendo prosseguir ao longo de vários meses.

Um dos problemas mais sérios dos medicamentos é que a melhora tende a ser incompleta, isto é, a redução dos sintomas na maioria das vezes é parcial e dificilmente desaparecem por completo. Infelizmente, ainda que sejam utilizadas as doses recomendadas por tempo prolongado, muitas vezes continuam em níveis considerados graves. Recomenda-se que, sempre que possível, o antiobsessivo seja associado à terapia cognitivo-comportamental.

Quadro 1 - Antiobsessivos

	Dose diária usual - mg/dia	Dose média - mg/dia
Fluoxetina	20-80	50
Fluvoxamina	100-300	200
Paroxetina	20-60	50
Sertralina	50-200	150
Citalopram	20-60	50
Escitalopram	10-30	20
Clomipramina	100-300	200

Efeitos colaterais mais comuns

Os efeitos colaterais mais comuns da fluoxetina, da sertralina, da paroxetina, da fluvoxamina, citalopram e escitalopram são náuseas, dor abdominal, diarreia, sonolência e, eventualmente, insônia, inquietude, dor de cabeça e suores noturnos. Com frequência, também causam disfunção sexual (diminuição do desejo, dificuldades para atingir o orgasmo, retardo na ejaculação e impotência) e, mais raramente, tremores das mãos¹⁸. Em 2012 foi emitido um alerta em relação a doses maiores de citalopram e escitalopram no sentido da possibilidade de prolongamento do intervalo QT e complicações cardíacas. Por esses motivos recomenda-se cautela (indicações e benefícios claros) e controle através de eletrocardiograma (para todos os pacientes utilizando mais que 40mg/dia de citalopram ou 20mg/dia de escitalopram; se o paciente tiver mais que 60 anos, em doses acima da 20mg/dia de citalopram, e em pacientes que utilizam inibidores da bomba de prótons juntamente com estes medicamentos)¹⁹. Ao utilizar-se doses máximas dos ISRS é preciso atentar para sintomas de síndrome serotoninérgica (letargia, inquietude, sudorese, tremores, confusão mental, podendo evoluir para hipertermia, hipertonicidade, coagulação intravascular e insuficiência vascular).

A clomipramina pode provocar tonturas, queda da pressão arterial, boca seca, visão turva, constipação intestinal, sonolência, ganho de peso, retardo na ejaculação, retenção urinária, diminuição da libido e confusão mental. Mais raramente, causa tremores das mãos, suores noturnos e galactorrêia (eliminação espontânea de leite). Em doses elevadas, pode provocar convulsões e está contraindicada em pacientes com infarto do

miocárdio recente, glaucoma de ângulo fechado, bloqueio de ramo, prostatismo, íleo paralítico e feocromocitoma¹⁸. Não deve ser usada em crianças, em obesos e em idosos em função de seu perfil de efeitos colaterais.

Diante da indicação de um medicamento ou procedimento médico sempre haverá a necessidade do balanço entre riscos e benefícios, pois todos os fármacos até agora citados possuem algum efeito colateral. A maioria deles costuma diminuir com o tempo, desta forma não há necessidade imediata de sua retirada. Por vezes uma simples redução da dose pode ser suficiente. Administrar os medicamentos à noite (quando não provocam insônia), junto ou após as refeições ou também pode diminuir efeitos colaterais, ao tornar sua absorção mais gradual.

Avaliação da efetividade do medicamento

A recomendação é de que a avaliação de resposta a uma conduta medicamentosa no TOC seja feita após 12 semanas de tratamento²⁰. Contudo, em 8 a 9 semanas, já se pode ter uma ideia. O paciente deve prestar bem atenção à intensidade dos sintomas durante esse período – se houve ou não diferenças. Se perceber que as obsessões estão menos intensas ou ocupam a mente por menos tempo, se está sentindo menos aflição e consegue resistir melhor a elas e, se em algumas ocasiões, deixa de realizar algum ritual, é porque o tratamento está dando resultado. O fato de ainda apresentar obsessões e rituais depois desse período não significa que o tratamento não deu certo ou que o remédio não funciona. A mudança não é súbita, mas ocorre aos poucos e, às vezes, depois de longos períodos de uso. O importante é saber se, após esse período de teste, houve alguma diferença, por menor que seja. Nesse caso, em geral, mantém-se a dose que vinha sendo utilizada.

Se, no entanto, depois de 8 a 9 semanas, não houver nenhuma diminuição dos sintomas, a situação deve ser discutida, podendo-se solicitar que o paciente aguarde até completar 12 semanas ou, então, aumente a dose, prescrevendo doses máximas (alguns indivíduos só melhoram com as doses máximas), ou o máximo de dose que consegue suportar⁸. Antecipar o aumento da dose pode significar ganho de tempo, o que é recomendável, principalmente, caso não se tenha obtido praticamente nenhuma redução nos sintomas em dois meses, se os sintomas são muito intensos ou se já houve outros

tratamentos farmacológicos sem resultados. Por outro lado, antecipar aumentos de doses pode aumentar a possibilidade de efeitos colaterais que dificultem o uso do fármaco, além de aumentar custos e eventualmente não representar nenhum ganho adicional.

Um método mais exato de avaliar se houve ou não diminuição dos sintomas é a aplicação das escalas Y-BOCS ou OCI-R (Formulários 3 e 4). Estas escalas podem ser respondidas antes do início do medicamento e, novamente, após um mês ou dois meses. Comparando-se as pontuações pode-se avaliar objetivamente os critérios de resposta, resposta parcial ou não resposta.

FALHA NOS TRATAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA

O entusiasmo com os resultados obtidos nas primeiras pesquisas com o uso da clomipramina e, posteriormente, com os ISRSs deu lugar, na atualidade, a uma visão menos otimista em relação à efetividade dos fármacos no TOC. Na medida que os estudos foram se repetindo, percebeu-se que a eficácia e “resposta ao tratamento” não significavam “cura” do TOC^{9,25}. Várias alternativas tem sido propostas para a resposta insatisfatória.

Resposta “insatisfatória” ao uso de fármacos

Um dos maiores “inconvenientes” dos fármacos é fato de que a redução dos sintomas costuma ser em média 50% na maioria dos casos. Apenas um grupo menor, em torno de 20% dos pacientes, atinge remissão completa com o uso somente de medicação. O que se observa na prática é que muitos pacientes acabam utilizando a medicação em dose adequada, por tempo adequado, preenchendo critérios de resposta (redução da Y-BOCS > 35%) e ainda assim apresentam sintomas graves de TOC que interferem em suas vidas. Diante desta situação as seguintes condutas podem ser adotadas: 1) revisar se a dose do ISRS está na máxima indicada (ou tolerada) e por tempo adequado: se não estiver tentar utilizar as doses máximas recomendadas; 2) trocar de inibidor da recaptação da serotonina (ISRS ou clomipramina): mesmo não respondendo a um primeiro medicamento o paciente pode responder a um outro; 3) pensar nas possibilidades de potencialização (descritas a seguir); 4) ou associar TCC (talvez a principal conduta, também discutida na sequência do capítulo).

Aumento da dose dos Inibidores da Recaptação da Serotonina

Caso o paciente não esteja utilizando as doses máximas recomendadas, uma primeira conduta é elevar a dose do medicamento para esses níveis. O aumento da dose dos medicamentos de primeira linha para doses “além da máxima” (fluoxetina 120mg/dia, paroxetina 100mg/dia, sertralina 400mg/dia e outras) pode ser uma alternativa^{8,26-28}. Enquanto alguns *guidelines* consideram as evidências para esta conduta embasada em estudos mais “fracos” (estudos de caso não controlados, estudos randomizados pequenos), outros consideram que esta pode ser a primeira medida a ser tentada, uma vez que possivelmente já se está em uma dose alta e seria uma conduta “fácil” elevá-la um pouco mais^{7,14}. Diante dessa opção há necessidade de especial atenção para possíveis reações adversas, particularmente quando o medicamento é a clomipramina, ou quando se tratar de pacientes idosos. Se o medicamento for citalopram ou escitalopram os cuidados anteriormente referidos quanto ao intervalo QT devem ser observados.

Troca por outro medicamento Inibidor da Recaptação da Serotonina

Outra estratégia para os pacientes com resposta insatisfatória aos medicamentos de primeira escolha (utilizados por tempo adequado e em doses adequadas – isto é dose máxima) pode ser a troca por outro fármaco desta mesma linha¹⁴. Até 20% dos pacientes que não respondem a um medicamento podem responder a outro. A troca pode ser por outro ISRS ou pela clomipramina (possibilidade de alguma resposta mais efetiva, mas também possibilidade de mais efeitos colaterais)⁸¹.

Tratamento potencialização com antipsicóticos

Os antipsicóticos podem ser utilizados como tratamento de potencialização aos fármacos que atuam na recaptação da serotonina. Em monoterapia não há comprovação de sua eficácia. Uma meta-análise recente (2012) incluiu ensaios clínicos randomizados que avaliaram esta estratégia. Foram revisados 12 estudos com haloperidol (1 estudo), quetiapina (5 estudos), olanzapina (2 estudos) e risperidona (3 estudos)²⁹. Cerca de 1/3 dos pacientes considerados resistentes ao tratamento com ISRS responderam à potencialização com este tipo de fármaco. A risperidona foi considerado a primeira escolha nesta indicação em função do nível de evidência, relação risco-benefício e tolerabilidade. Doses médias seriam preferíveis a doses baixas.

Outros medicamentos que podem ser utilizados como adjuvantes no TOC

Alguns medicamentos têm sido testados em estudos com menos evidência e apresentado resultados “promissores”, embora ainda necessitem investigações bem mais consistentes para sua indicação no TOC. Há estudos com a ondansetrona, um antagonista do receptor da serotonina³¹; com a memantina e o riluzole, antagonistas glutamatérgicos^{32,33}; e com o topiramato³⁴.

Há relatos mistos a respeito da possibilidade de se utilizar D-cicloserina, um agonista parcial do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), como tratamento adjuvante à TCC, mas o conjunto de resultados ainda faz com que esta conduta deva ser considerada com evidências inconsistente de eficácia³⁵⁻³⁷.

ADIÇÃO DE TCC AOS MEDICAMENTOS

A adição de terapia cognitivo-comportamental é um dos primeiros recursos (talvez o mais efetivo e de maior concordância entre diferentes *guidelines* e protocolos) quando a resposta ao medicamento é insatisfatória. Na verdade, a TCC deve ser adicionada à farmacoterapia sempre que possível desde o início do tratamento. Estudos mais recentes indicam que os resultados são superiores quando os dois métodos terapêuticos são utilizados em conjunto³⁸⁻⁴⁰. Portadores de TOC com resposta parcial também apresentam redução na intensidade dos sintomas se for acrescentada TCC à terapia farmacológica em curso^{8,41}. Por todos estes motivos, mais uma vez reforça-se a ideia da importância da TCC no tratamento do TOC.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

É importante lembrar que as recaídas são bastante comuns ao se interromper o medicamento, especialmente nos tratamentos em que ele está sendo utilizado de forma isolada²¹. Com base nesse fato, os especialistas fazem algumas recomendações, a fim de preveni-las. Em princípio, pacientes com transtorno crônico e que apresentaram resposta satisfatória usando apenas medicamentos devem manter o fármaco por, pelo menos, um a dois anos após o desaparecimento dos sintomas²². Depois desses períodos, a retirada deve ser gradual, com 25% da dose a menos a cada 2 meses, orientando o paciente para

que esteja atento ao reaparecimento dos sintomas. Para pacientes com 3 ou 4 episódios de recaída leve ou moderada, ou 2 a 4 recaídas graves, deve-se pensar na possibilidade de manter o tratamento por períodos maiores ou, talvez por toda a vida²³. No caso de tratamento de longo prazo, as evidências indicam o uso contínuo da dose efetiva, isto é, doses altas²⁵.

Os antiobsessivos não causam dependência, o que pode ocorrer é a síndrome de descontinuação se suspensos abruptamente (o que deve ser diferenciado dos sintomas de recaída); a fluoxetina é menos propensa a provocar essa reação. Além disso, não há problemas maiores em utilizá-los por longos períodos. É importante que tanto o médico clínico quanto o médico psiquiatra estejam sempre a par de todos os demais medicamentos que estão sendo utilizados, pois pode haver interações medicamentosas significativas.

ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO PARA PACIENTES REFRACTÁRIOS

Neurocirurgia

Uma alternativa que tem sido testada em pacientes refratários é a neurocirurgia. Uma vez que existe um circuito neurofisiológico ativado de modo disfuncional no TOC, envolvendo áreas do lobo frontal e gânglios localizados na base do cérebro. Imaginou-se que a secção de fibras nervosas ou de estruturas cerebrais desse circuito, mediante neurocirurgia, pudesse diminuir esta hiperatividade e, conseqüentemente, os sintomas OC. Várias formas de cirurgia foram testadas, como cingulectomia, capsulotomia e leucotomia límbica, entre outras. As taxas de melhora variam entre os estudos, que referem benefícios para 27 a 100% dos pacientes, com média de redução dos sintomas em torno de 40%⁴²⁻⁴⁷. Até agora, não se sabe qual técnica cirúrgica é a mais efetiva. Contudo, este é um tratamento ainda experimental, cujos riscos e benefícios, principalmente a longo prazo, não são bem conhecidos e por esse motivo, é reservado exclusivamente para pacientes refratários. Recentemente, técnicas inovadoras têm sido desenvolvidas, as quais dispensam a abertura do crânio, como a capsulotomia anterior por faca de raios gama⁴⁸, cuja efetividade entretanto necessita ser comprovada. Acredita-se, ainda, que indivíduos que não responderam à TCC e à farmacoterapia possam se tornar responsivos depois da

neurocirurgia.

Estimulação elétrica e estimulação magnética

Em pacientes que são refratários às modalidades usuais de tratamento (psicofármacos e TCC), e como uma alternativa à neurocirurgia, tem sido utilizada a estimulação cerebral profunda da cápsula interna do núcleo caudado e do *nucleus accumbens*, com a vantagem de serem procedimentos menos invasivos e reversíveis⁴⁹⁻⁵¹. São técnicas ainda em estudo, tidas como “promissoras” no TOC refratário, mas que também necessitam investigações mais sistemáticas.

RESUMO E DESTAQUES

- Os fármacos inibidores da recaptação da serotonina apresentam ação antiobsessiva comprovada;
- Educar o paciente a respeito da indicação do fármaco e discutir vantagens e desvantagens é uma atitude importante e que pode melhorar o resultado desta conduta;
- A maioria dos estudos apresenta como critério de resposta de um fármaco no TOC a redução maior que 35% nos escores iniciais da Y-BOCS; entretanto podem persistir sintomas OC em nível clínico, mesmo tendo havido esse grau de redução;
- Os ISRS são os medicamentos de primeira escolha no TOC (eficácia comparável à clomipramina com menos efeitos colaterais);
- Os medicamentos podem ser aumentados gradualmente até as doses médias recomendadas. Avalia-se o resultado em 8-9 semanas e decide-se mantê-las se houve alguma resposta ou usar doses máximas se não houve nenhuma modificação na intensidade dos sintomas;
- Se efetivo o medicamento, deve ser mantida na dose de resposta por pelo menos 1-2 anos; em pacientes com múltiplos episódios considerar a possibilidade de manter o tratamento para o resto da vida;

- Diante da resposta incompleta ou não resposta a um primeiro ISRS pode-se: 1) elevar as doses do medicamento para as doses máximas recomendadas ou toleradas; 2) trocar por outro ISRS ou pela clomipramina; 3) associar medicamentos antipsicóticos (risperidona como 1ª escolha);
- Sempre que possível deve-se associar TCC.

REFERÊNCIAS

- 1 - Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: Br J Psychiatry. 1980 Jan;136:1-25.
- 2 - Montgomery, S.A. Clomipramine in obsessional neurosis: a placebocontrolled trial. Pharmacological Medicine. 1980 (1):189–192.
- 3 - American Psychiatric Association : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association (2007).
- 4 – National Institute for Clinical Excellence: Obsessive Compulsive Disorder : Core Interventions in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder. London: National Institute for Clinical Excellence (2006).
- 5 - Fineberg NA, Hawley C, Gale T. Are placebo-controlled trials still important for obsessive compulsive disorder? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 May;30(3):413-22.
- 6 - Fineberg NA, Robbins TW, Bullmore E, Potenza M, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes : a narrative review. Neuropsychopharmacology. 2010 Feb; 35(3):591–604.
- 7 - Anat Abudy, Alzbeta Juven-Wetzler and Joseph Zohar. Pharmacological Management of Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. CNS Drugs 2011; 25 (7): 585-596.
- 8 – Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB, American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 2007 Jul;164(7 Suppl):5-53.
- 9 - Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2005 Mar;8(1):107-29.
- 10 - Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 1995 Aug;56(8):368-73.
- 11 - Shavitt RG, Galvão A, Quarantini L, do Rosário MC. Tratamento farmacológico dos transtornos do espectro obsessivo-compulsivo. In: De Oliveira IR, do Rosário MC, Miguel EC. Princípios e prática em transtornos do espectro obsessivo-compulsivo. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 180-226.
- 12 - McDougale CJ, Epperson CN, Price LH. The role of neuroleptics in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. In: Goodman WK, Rudorfer MV, Maser JD. Obsessive-compulsive disorder: contemporary issues in treatment. London: Lawrence Erlbaum; 2000. p. 371-92.
- 13 - Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol. 2001 Oct;21(5):488-92.

14 - Naomi A. Fineberg, Angus Brown, Samar Reghunandanan and Ilenia Pampaloni. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2012), 15, 1173–1191.

15 - Declodt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010 May 25; 6: 233-42.

16 - Stein D, Tonnoir B, Andersen EW, Fineberg NA (2007). Escitalopram in OCD: a randomised, placebo-controlled, fixed-dose, paroxetine referenced, 24-week study. *Current Medical Research and Opinion* 23, 701–711.

17 - Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, et al. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010 Aug;15(8):850-5.

18 – Cordioli AV e Cols. *Psicofármacos: Consulta Rápida*. 4ª Ed. Porto Alegre: ARTMED, 2011.

19 - Robert D. Sheeler, MD; Michael J. Ackerman, MD, PhD; Elliott Richelson, MD; Thomas K. Nelson, MD; Jeffrey P. Staab, MD; Eric G. Tangalos, MD; Lisa M. Dieser, PharmD, RPh; and Julie L. Cunningham, PharmD, RPh. Considerations on Safety Concerns About Citalopram Prescribing. *Mayo Clin Proc.*- November 2012;87(11):1042-1045.

20 - Baldwin SD, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005 Nov;19(6):567-96.

21 - Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J, Murphy DL. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1988 Dec;145(12):1521-5.

22 – Greist JH, Bandelow B, Hollander E, Marazziti D, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, Swinson RP, Zohar J; World Council of Anxiety.WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults.*CNS Spectr*. 2003 Aug;8(8 Suppl 1):7-16.

23 – March JS, Frances A, Carpenter D, Kahn DA. The Expert Consensus Guideline Series – treatment of obsessive-compulsive-disorder. *J Clin psychiatry*. 1997;58 Suppl 4:13-72.

24 - Romano S, Goodman WK, Tamura R, Gonzales J, et al. Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response : a comparison of fluoxetine vs. placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Feb;21(1):46-52.

25 - Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, et al. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry*. 1999 May;60(5):346-51.

26 - Zohar J. Escitalopram in the treatment of obsessivecompulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2008 Mar; 8(3): 339-49.

27 - Rabinowitz I, Baruch Y, Barak Y. High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008 Jan; 23 (1): 49-53.

28 - Ninan PT, Koran LM, Kiev A, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006 Jan; 67 (1): 15-22.

29 - Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Aug 29:1-18. [Epub ahead of print]

30 - Pallanti S, Bernardi S, Antonini S, Singh N, et al. Ondansetron augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder : a preliminary, single-blind, prospective study. *CNS Drugs*. 2009 Dec;23(12):1047-55.

31 - Soltani F, Sayyah M, Feizy F, Malayeri A, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Aug;25(6):509-13.

32 - Stewart SE, Jenike AE, Hezel DM, Stack DE, et al. A single-blind case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Feb;30(1):34-9.

33 - Grant P, Song JY, Swedo SE. Review of the use of the glutamate antagonist riluzole in psychiatric disorders and a description of recent use in childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010 Aug;20(4):309-15.

34 - Berlin HA, Koran LM, Jenike MA, Shapira NA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):716-21.

35 - Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearlson GD, Reese HE, Cannistraro P, Jenike MA, Rauch SL. Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2008 Mar;165(3):335-41.

36 - Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M, McCabe J, Peterson J, Foa EB. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15;62(8):835-8.

37 - Storch EA, Merlo LJ, Bengtson M, Murphy TK, Lewis MH, Yang MC, Jacob ML, Larson M, Hirsh A, Fernandez M, Geffken GR, Goodman WK. D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Jul;22(4):230-7.

38 - Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Oct 27;292(16):1969-76.

39 - Tenneij NH, van Megen HJ, Denys DA, Westenberg HG. Behavior therapy augments response of patients with obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *J Clin Psychiatry*. 2005 Sep;66(9):1169-75.

40 - Tolin DF, Maltby N, Diefenbach GJ, Hannan SE, Worhunsky P. Cognitive-behavioral therapy for medication nonresponders with obsessive-compulsive disorder: a wait-list-controlled open trial. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jul;65(7):922-31.

41 - Cordioli AV, Heldt E, Braga BD, Margis R, Basso de Sousa M, Fonseca Tonello J, et al. Cognitive-behavioral group therapy in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom*. 2003 Jul-Aug;72(4):211-6.

42 - Jenike MA, Baer L, Ballantine T, Martuza RL, Tynes S, Giriunas I, et al. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Jun;48(6):548-55.

43 - Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 Feb;159(2):269-75.

44 - Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlström L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery*. 1999 Mar;44(3):452-8.

- 45 - Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, Friehs G, Noren G, Malone D, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Apr;14(2):199-212.
- 46 - Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(4):467-77.
- 47 - Kim CH, Chang JW, Koo MS, Kim JW, Suh HS, Park IH, et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Apr;107(4):283-90.
- 48 - Lopes AC, Mathis ME de, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC. Atualização sobre o tratamento neurocirúrgico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26:62-6
- 49 - van Kuyck K, Gabriëls L, Cosyns P, Arckens L, Sturm V, Rasmussen S, et al. Behavioural and physiological effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens: a review. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 2):375-91.
- 50 - Cosyns P, Gabriëls L, Nuttin B. Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. *Verh K Acad Geneeskde Belg*. 2003;65(6):385-99.
- 51 - Nuttin BJ, Gabriëls L, van Kuyck K, Cosyns P. Electrical stimulation of the anterior limbs of the internal capsules in patients with severe obsessive-compulsive disorder: anecdotal reports. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Apr;14(2):267-74.