

Resistência e refratariedade no transtorno obsessivo-compulsivo

Resistance and refractoriness in obsessive-compulsive disorder

**Ygor Arzeno Ferrão,^{1,2} Juliana Belo Diniz,^{1,3}
Antônio Carlos Lopes,^{1,3} Roseli Gedanke Shavitt,^{1,3}
Benjamin Greenberg,^{1,4} Euripedes Miguel^{1,3}**

Resumo

Objetivo e Método: Apesar de existirem terapêuticas eficazes para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, uma parcela significativa dos pacientes acometidos por tal condição não alcança ou não mantém a remissão dos sintomas mesmo com tratamento adequado. O alívio do sofrimento destes pacientes com os tratamentos existentes representa um desafio para o clínico, que, nestas situações, se vê, freqüentemente, sem respostas satisfatórias. O objetivo desta revisão da literatura é avaliar os conceitos e critérios de resistência e refratariedade ao tratamento, abordar os aspectos intrínsecos e extrínsecos à fenomenologia descritiva do transtorno obsessivo-compulsivo que possam influenciar a resposta aos tratamentos convencionais preconizados, e propor um fluxo de alternativas terapêuticas para casos resistentes e refratários às diversas abordagens. *Conclusão:* A literatura evidencia que tanto aspectos intrínsecos à fenomenologia do transtorno obsessivo-compulsivo, quanto aspectos extrínsecos podem colaborar para que pelo menos 30% dos pacientes não obtenham o resultado desejado. Várias alternativas de tratamento e/ou de potencialização, sejam psicofarmacológicas, biológicas ou psicoterápicas, estão disponíveis, mas vários estudos ainda são necessários para que as evidências apontem na direção mais adequada para a remissão dos sintomas.

Descritores: Transtorno obsessivo-compulsivo; Terapia combinada; Psiquiatria biológica; Psicofarmacologia; Terapia comportamental

Abstract

Objective and Method: Despite the existence of effective therapeutic alternatives for obsessive-compulsive disorder, a significant number of patients does not achieve or does not maintain remission after adequate treatment. The relief of these patients' suffering with the available treatments is a clinical challenge related to many unanswered questions. The objective of this literature review is to evaluate the current concepts of treatment resistance and refractoriness, to describe the intrinsic and extrinsic factors of obsessive-compulsive disorder's phenomenology that might influence treatment response to conventional treatment, and to present a fluxogram of therapeutic alternatives for resistant or refractory obsessive compulsive disorder patients. *Conclusion:* The literature evinces that intrinsic and/or extrinsic phenomenological aspects of obsessive-compulsive disorder may collaborate to the fact that, at least 30% of obsessive-compulsive disorder patients do not respond to conventional treatment. Several therapeutic or augmentation alternatives, psychopharmacological, biological or even psychotherapeutical exists, but more studies are necessary to evince the correct way to symptom remission.

Descriptors: Obsessive-compulsive disorder; Combined modality therapy; Biological psychiatry; Psychopharmacology; Behavior therapy

¹ Consórcio Brasileiro de Pesquisa em Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Brasil

² Centro Universitário Metodista, Instituto Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil

³ Projeto de Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo, Departamento & Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

⁴ Outpatient Services, Butler Hospital, Providence, RI, USA

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - processo no. 2005/55628-8) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - processos no. 42122/2005-2, 521369/96-7 e 475919/2006-8). Dr. Miguel recebe Bolsa de Produtividade de Pesquisa - Processo nº 305548/2005-0 e do Projeto Milênio da Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Nível de Pessoal (CAPES - Processo nº 420.122/2005-2). Dr. Ygor Ferrão é pesquisador do Centro Universitário Metodista IPA (Processo no. 6600023).
Conflito de interesses: Inexistente

Correspondência

Ygor A. Ferrão
Rua Padre Chagas, 185/403
90570-080 Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: ygoraf@terra.com.br

Introdução

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) abrange sintomas que representam diversos domínios psicopatológicos. Estes sintomas incluem percepções, cognições (obsessões), emoções, dificuldades nos relacionamentos sociais e diversos comportamentos motores (compulsões).¹ As **obsessões** são caracterizadas por idéias, pensamentos, impulsos ou imagens intrusivas e inadequadas que causam acentuada ansiedade ou sofrimento. As **compulsões**, por sua vez, são comportamentos repetitivos ou atos mentais cujo objetivo é prevenir ou reduzir a ansiedade ou sofrimento (ao invés de oferecer prazer ou gratificação, como no caso dos comportamentos impulsivos). Geralmente, as compulsões são excessivas ou não têm conexão realista com aquilo a que visam neutralizar ou evitar.¹ Os conteúdos das obsessões podem variar, mas são comuns as obsessões de contaminação e de dúvidas, a necessidade de organização, os impulsos agressivos ou horrorizantes e as imagens sexuais. Em termos de compulsões, são comuns as de lavagem ou limpeza, verificação, contagem, colecionismo e simetria, entre outras.¹ A prevalência na população geral tem revelado valores em torno de 0,3 e 3,1%.²

Apesar de existirem terapêuticas eficazes para o tratamento do TOC, estima-se que aproximadamente 40 a 60% dos pacientes com TOC não atinjam alívio satisfatório dos sintomas com tratamento adequado.³ O alívio do sofrimento destes pacientes com os tratamentos existentes representa um desafio para o clínico.

O objetivo desta revisão é avaliar os conceitos e critérios de resistência e refratariedade no TOC, abordar os aspectos intrínsecos ou extrínsecos à fenomenologia descritiva do TOC que possam influenciar a resposta aos tratamentos convencionais preconizados, e propor um fluxo de alternativas terapêuticas para casos resistentes e refratários.

Resistência e refratariedade

É difícil estabelecer critérios para resistência ou refratariedade do TOC. Alguns trabalhos os definem unicamente a partir da má resposta a apenas um único antidepressivo. Embora conduzidos de forma correta e adequada, esses estudos deixam de avaliar a possibilidade de resposta a alternativas terapêuticas, ainda que farmacológicas, ou mesmo psicoterápicas.⁴

Rauch e Jenike, em 1994, diferenciaram pacientes “resistentes” de pacientes “refratários” ao tratamento. Definem como “resistentes” aqueles que se submetem a um ensaio com alguma terapia de primeira linha e não obtêm resposta satisfatória, enquanto “refratários” seriam aqueles que não respondem adequadamente a diversos tratamentos administrados de maneira adequada.⁵

As causas da ineficácia de um tratamento adequado podem estar relacionadas ao fato de a etiologia do TOC ser multifatorial.⁶ Assim, um tratamento pode ser eficaz para o TOC relacionado a um fator etiológico específico, mas não para aquele secundário a uma outra etiologia. Com objetivo de avaliar essa possibilidade, alguns autores tentam relacionar características clínicas (assumindo que essas características podem ser relacionadas aos fatores etiológicos), neurobiológicas e genéticas à resposta ao tratamento. Logo, se a heterogeneidade clínica do TOC refletir realmente heterogeneidade fisiopatológica, então certas características clínicas podem prever quais alternativas terapêuticas seriam mais indicadas para cada caso.⁷

Porém, provavelmente, as causas mais comuns de ausência de resposta aos tratamentos não são a ineficácia da medi-

cação ou do método psicoterápico. Podemos listar, entre estas causas: o uso de medicações que não aquelas de primeira escolha para o tratamento do TOC; o emprego de doses insuficientes; ou o uso por tempo insuficiente. Além disso, algumas características biológicas que podem modificar a farmacocinética das medicações utilizadas podem comprometer sua eficácia.⁷ No caso das estratégias psicoterápicas, o treinamento dos terapeutas e a motivação do paciente em participar do tratamento podem ser decisivos na resposta terapêutica. Ainda, em relação aos países em desenvolvimento, acredita-se que a falta de acesso ao tratamento adequado pode contribuir para a existência de pacientes não tratados ou tratados inadequadamente.

Fatores relacionados à resistência e refratariedade aos tratamentos convencionais

1. Fatores intrínsecos ao TOC

Os preditores de resposta inadequada aos tratamentos convencionais encontrados até o momento em estudos científicos estão listados na Tabela 1.^{3,6,8-20} Embora alguns desses fatores se repitam em vários estudos como fatores de ausência de resposta, ainda não há comprovação do nexo causal entre alguns deles e a resistência ao tratamento.

Existem fatores que possivelmente influenciam a resposta ao tratamento, mas ainda não foram demonstrados a partir de estudos científicos, como curso crônico da doença, diagnóstico de depressão maior e história familiar de TOC.

Tabela 1 – Fatores intrínsecos à fenomenologia do TOC preditores de resposta aos tratamentos convencionais

Fator intrínseco
Início precoce ^{14,17}
Conteúdo dos sintomas obsessivo-compulsivos
- Colecionamento ^{18,19,21}
- Sexual ^{19,22,23}
- Religioso ^{19,22,23}
- Somáticos ^{17,24}
Fenômeno sensorial ^{14,25}
Maior gravidade no início dos sintomas ²³
Juízo crítico pobre ^{24,27}
Presença de tiques ^{29,30}
Comorbidades
- Transtornos de personalidade esquizotípica, limítrofe e paranóide ³⁰⁻³²
- Transtorno de personalidade anancástica ⁷

2. Fatores extrínsecos ao TOC

Dentre os fatores extrínsecos ao TOC que podem interferir na terapêutica adequada, pode-se citar o apoio e o funcionamento familiar, com suas repercussões na manutenção dos sintomas obsessivo-compulsivos.¹³ Além disso, há que se considerar as características constitucionais de cada indivíduo, como a capacidade de absorção e a velocidade de metabolização de fármacos e outros fatores que envolvem o engajamento do paciente ao tratamento. Por fim, não se pode desprezar a influência dos altos custos associados às modalidades terapêuticas indicadas no TOC. Estes diversos fatores serão discutidos em maiores detalhes a seguir.

1) O apoio e o funcionamento familiar do paciente com TOC

A participação dos familiares nos sintomas (como por exemplo, a mãe que lava as maçanetas da casa porque o filho com TOC acha que ela está contaminada; o marido que verifica se a fechadura da porta está chaveada porque a esposa com TOC já está deitada para dormir; a mãe que leva a filha com obsessões somáticas a vários médicos para verificar se ela está

doente, etc.) pode ser chamada de acomodação familiar. Quando o familiar participa diretamente do sintoma, dando condições para que o paciente realize a compulsão, ele está, sem se dar conta, reforçando o sintoma do paciente. Em um estudo original, Calvocoresi et al. encontraram 61% das famílias de pacientes com TOC grau leve ou ausência de acomodação familiar.²¹ Steketee et al. relataram que escores elevados no índice de acomodação familiar (IAF) se associaram a piores resultados do tratamento com terapia comportamental.²² Essa relação pode indicar um reforço direto dos sintomas ou o grau de desgaste familiar pela doença, sendo de se esperar, então, que o IAF seja maior nas famílias com pacientes mais graves, resistentes ou refratários.

Ferrão et al. observaram que o IAF das famílias dos pacientes respondedores ao tratamento era baixo, enquanto nas famílias dos pacientes refratários esse índice era elevado.¹³ O estudo acima, contudo, permite discussões sobre causalidade reversa: ou a condição de resistência/refratariedade, devido a sua cronicidade e gravidade, acaba por "cansar" pacientes e familiares, tornando-os mais "acomodados" a essa condição; ou a acomodação familiar é realmente um fator que dificulta uma resposta adequada ao tratamento do TOC.

Outro fato que pode se relacionar a aspectos do funcionamento familiar é o nível de hostilidade percebido pelo paciente em relação a como seus familiares lidam com os seus sintomas. Da mesma maneira que na acomodação familiar, estudos prévios relacionaram altos índices de hostilidade percebida com pior desempenho terapêutico, especialmente na terapia comportamental. Steketee et al. avaliaram longitudinalmente níveis de hostilidade percebida em um grupo heterogêneo de 75 pacientes adultos (média de idade de 35,8 anos) com diagnósticos de TOC e transtorno do pânico com agorafobia submetidos à terapia comportamental.²³ Ao final de 16 semanas, encontraram que a percepção de hostilidade familiar pelo paciente influenciou nas respostas ao tratamento de exposição, sendo que aqueles pacientes que viviam em ambientes de maior hostilidade e que relatavam sentimentos de tristeza por causa do alto nível de crítica apresentaram maiores níveis de ansiedade durante as sessões.

2) Características constitucionais

Cada indivíduo apresenta características próprias em relação à absorção de psicofármacos. Esta depende da via de administração do fármaco; da capacidade de difusão pelas membranas biológicas; da biodisponibilidade (fração de fármaco com acesso à circulação sanguínea); da distribuição; do grau de perfusão do órgão-alvo; da interação com proteínas plasmáticas; da passagem pela barreira hematoencefálica; da eficiência de metabolização; e da velocidade de eliminação.

Além disso, outras características do indivíduo podem alterar o efeito de psicofármacos, como fatores genéticos, idade, peso, composição corpórea e estado nutricional, entre outros. Da mesma forma, fatores extrínsecos, que dependem do psicofármaco, como características físico-químicas, formulação farmacêutica e condições de uso (dose, administração aguda ou crônica e interação com outros fármacos), podem modificar substancialmente o efeito desejado de um fármaco que está sendo utilizado. Como a prática clínica revela, uma boa parte dos pacientes não utiliza apenas um psicofármaco em seu tratamento, levando-nos a atentar para induções ou inibições de enzimas hepáticas proporcionadas por essas interações medicamentosas.

3) Engajamento nos tratamentos disponíveis

O adequado engajamento nos tratamentos oferecidos pode ser fator de não responsividade. Os psicofármacos, normalmente, podem proporcionar efeitos indesejáveis (como boca seca, constipação, disfunção sexual, alterações de sono, entre outros),

mesmo em doses iniciais. Como no TOC as doses costumam ser mais altas,²⁴ a probabilidade e a intensidade desses efeitos aumenta. Em pacientes não respondedores a doses usuais, a alternativa é tentar a potencialização²⁴ por meio da associação medicamentosa, o que também resulta em provável aumento de efeitos colaterais que podem diminuir a adesão do paciente ao tratamento.

Assim como os psicofármacos, as psicoterapias para o TOC (dentre elas a terapia comportamental) costumam recomendar maior número de sessões e tratamento mais prolongado.²⁴ Destarte, pode-se subentender que os custos do tratamento de pacientes com TOC costumam ser maiores do que os tratamentos de outros transtornos psiquiátricos.

Infelizmente não dispomos em nosso meio de estudos que identifiquem quanto custa, em média, o tratamento para pacientes com TOC, quer diretamente com o tratamento (farmacológico ou psicoterápico) ou indiretamente com perdas e incapacidades que a doença proporciona. Sendo uma das dez doenças da medicina que mais causam morbidade aos seus portadores,²⁵ o TOC pode ser responsável por importante dispêndio financeiro aos sistemas públicos de saúde, uma vez que os pacientes utilizam freqüente e continuamente esses recursos, além de ter sua capacidade de trabalho prejudicada. Em 1990, o *Epidemiological Catchment Area* (ECA) estimou que a redução ou perda da capacidade produtiva de pacientes portadores de TOC custou aos Estados Unidos, naquele ano, aproximadamente \$5,9 bilhões de dólares, ou 70,4% do custo total que o TOC causou ao governo.²

4) Custo dos tratamentos convencionais

i) Psicofármacos

O custo de algumas medicações não permite a uma parte da população com TOC adquirir os medicamentos continuamente, levando o paciente a procurar alternativas mais baratas, mas nem sempre efetivas.

Nesse sentido, os órgãos governamentais de todo o país possuem políticas de fornecimento de medicações gratuitamente à população, sendo que cada Estado do Brasil possui sua própria política de padronização de medicamentos. No entanto, nem sempre as listas de padronização privilegiam portadores de TOC. Por exemplo, no Rio Grande do Sul, não há nenhuma medicação anti-obsessiva na lista padronizada de medicamentos básicos (Resolução 226/05 da Comissão Intergestores Bipartite da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul) e na lista dos especiais (Portaria 238/2006 da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul); com exceção de fluoxetina e sertralina, conseguidas via processo administrativo. No Estado de São Paulo, a Secretaria da Saúde disponibiliza, como medicamentos do Programa de Saúde Mental, fluoxetina, sertralina e clomipramina.

ii) Psicoterapia

Se o acesso aos psicofármacos é restritivo pelo custo e pela disponibilidade no serviço público, o acesso às psicoterapias traz ainda maior preocupação. No caso do TOC, as técnicas de comprovada eficácia²⁶ (psicoterapia cognitivo-comportamental ou apenas a comportamental) estão restritas a centros de formação de profissionais e hospitais e serviços de ensino.

Tentativas de socialização das técnicas psicoterápicas envolvem atendimentos em grupo com elaboração de manuais de tratamento²⁶ e programas de atendimento à distância (telefone ou Internet).²⁷ Embora vários estudos

ainda sejam necessários para comprovar a eficácia desses dois últimos, o atendimento em grupo demonstrou bons índices de resposta. Contudo, não encontramos disponíveis dados sobre terapia cognitivo-comportamental em grupo para pacientes com TOC resistentes ou refratários ao tratamento.

Manutenção de resposta terapêutica e alternativas de tratamento

Apesar da manutenção do tratamento, recaídas se mostraram comuns em estudos de longo prazo com pacientes com TOC.²⁸ Um dos fatores que melhor garante a não recaída da doença é a remissão total dos sintomas.²⁸ Porém, a resposta ao tratamento é igual à remissão permanente dos sintomas para apenas uma minoria dos pacientes com TOC. Apesar dos ensaios clínicos considerarem uma taxa de resposta em torno de 50% dos pacientes, dependendo do critério utilizado essa taxa pode cair para apenas 30%.²⁸ Além disso, mesmo critérios de resposta mais rígidos (redução do escore da YBOCS \geq 35% e resposta na escala de avaliação clínica global de melhor ou muito melhor em uma análise incluindo todos os pacientes que tiveram intenção de tratar) não são garantia de que o paciente esteja pouco sintomático quando preenche esses critérios. Ou seja, alguns dos pacientes considerados respondedores em ensaios clínicos podem ainda ser muito sintomáticos e necessitar de intervenção complementar. Além disso, os critérios de inclusão dos ensaios clínicos são, em geral, restritos e acabam por não incluir uma parcela considerável da população de pacientes.

Alternativas psicoterapêuticas

Algumas técnicas da terapia comportamental e da terapia cognitiva fazem parte da maioria dos protocolos psicoterapêuticos testados em pacientes com TOC até o momento. A técnica com melhor evidência de eficácia é a exposição com prevenção de resposta (E/PR), realizada em sessões individuais de terapia ou em grupo.^{26,28,29} Porém, esta técnica, por requerer a exposição a altos níveis de ansiedade e exigir o comparecimento a sessões freqüentes de terapia, não é acessível para alguns pacientes com sintomas muito graves. Segundo Cordioli et al., 30% dos pacientes recusam a E/PR.³⁰ Além disso, existem formas de “burlar” a exposição, como quando o paciente transforma um comportamento motor em um ritual mental (não perceptível pelo terapeuta), ou quando ele não realiza os rituais na sessão, mas “compensa” logo depois realizando mais rituais. As características dos pacientes que tendem a responder pior à E/PR incluem menor idade de início dos sintomas de TOC,³¹ maior gravidade inicial,³² maior duração da doença³² e maior intensidade das idéias supervalorizadas.¹⁴ Por sua vez, a manutenção no longo prazo da resposta obtida com o procedimento de E/PR está associada ao início rápido da resposta ao tratamento,³² maior intensidade da melhora³ e remissão total dos sintomas.^{28,29}

Como alternativa para pacientes resistentes à E/PR, alguns autores sugerem técnicas cognitivas. A intervenção central das técnicas cognitivas envolve o questionamento de pensamentos disfuncionais com o intuito de modificar as interpretações exageradas de risco presentes no TOC.³³ Em estudos comparativos, não foi encontrada diferença significativa de eficácia entre técnicas cognitivas e E/PR.³³ Assim sendo, as técnicas cognitivas têm como vantagem o fato de poderem ser aceitas por pacientes que recusam a E/PR.

Alternativas para pacientes graves, resistentes ou refratários ao tratamento, que representam uma chance de eficácia su-

perior aos tratamentos convencionais são: o tratamento em regime de internação,³⁴ a terapia residencial intensiva (TRI)³⁵ e a inclusão da abordagem familiar nos protocolos de tratamento.³⁶

O tratamento em regime de internação apresenta limitações por necessitar de equipe de enfermeiros e auxiliares treinados, além dos psiquiatras e terapeutas. Logo, pressupõe-se que o maior impedimento a essa forma de tratamento seja o acesso a unidades de internação especializadas. Como explicitado anteriormente, fatores de comportamento familiar parecem influenciar no tratamento. Tentativas de intervenção com a função de reduzir os níveis de acomodação familiar e otimizar os níveis de emoção expressa foram testadas em pacientes com TOC e seus familiares. Os resultados dessas intervenções foram superiores ao tratamento padrão sem abordagem de familiares em pacientes considerados refratários a diversas formas de tratamento²² e foram reproduzidos no tratamento de crianças com TOC e seus familiares.³⁶ Um dado promissor sobre a abordagem de familiares no tratamento é que as modificações obtidas parecem manter-se por longos períodos.²² Entretanto, ainda não existe um protocolo padrão de intervenção familiar. A maioria dos estudos incluiu técnicas psicoeducacionais e treinamento conjunto em técnicas de E/PR com pacientes e familiares. Antes de caminhar para tratamentos mais invasivos em pacientes resistentes e refratários, a tentativa de envolver familiares que convivem com o paciente no tratamento é recomendável.

1) Potencializadores de resposta à terapia comportamental

Uma alternativa que está sendo testada em pacientes com TOC e que já se mostrou eficaz para outros transtornos ansiosos³⁷ é o uso do agente D-cicloserina como potencializador da habituação gerada pela E/PR. Estudos animais recentes sugerem que a D-cicloserina, um agonista parcial do receptor glutamatérgico do N-metil-D-aspartato (NMDA), pode aumentar o aprendizado da extinção (compatível com o conceito de habituação em humanos).³⁸ A habituação é o processo vivido na E/PR que permite que os sintomas ansiosos deixem de aparecer frente a estímulos neutros. Com o uso da D-cicloserina ocorreria uma facilitação desse processo de aprendizado e, portanto, uma melhor resposta terapêutica. No entanto, a eficácia desse agente para pacientes com TOC resistentes ou refratários ao tratamento ainda é pouco estudada. Um estudo preliminar aponta para uma resposta mais rápida à terapia comportamental utilizando EP/R em pacientes que tomam esta medicação quando comparados com aqueles que tomam placebo (Wilhems, comunicação pessoal), enquanto outro não encontra diferenças entre estes grupos de pacientes.³⁸

Intervenções farmacológicas

1. Monoterapias

Antidepressivos com efeito sobre a recaptura de serotonina (clomipramina e inibidor seletivo de recaptura de serotonina - ISRS) são as medicações mais eficazes para o tratamento do TOC em monoterapia. Entretanto, a não resposta ao tratamento com um desses compostos não parece implicar na não resposta a todos os compostos dessa classe de medicações.³⁹ Ou seja, se o paciente não responder a uma medicação inibidora da recaptura de serotonina (por exemplo, fluoxetina), ele poderá responder a uma segunda medicação da mesma classe (por exemplo, paroxetina). Portanto, como alternativa para pacientes que não respondem a um tratamento farmacológico de primeira linha, é possível trocar a medicação por outra da mesma classe ou indicar a associação de

abordagem psicoterapêutica, como sugerido no algoritmo de tratamento abaixo (Figura 1).

Há controvérsias quanto a qual inibidor da recaptura de serotonina deve ser a medicação inicial para o tratamento do TOC. Por terem menos efeitos colaterais descritos, os ISRS são preferidos em relação à clomipramina. Em todas as comparações diretas com metodologia adequada, a clomipramina não se mostrou superior aos ISRS.⁴⁰⁻⁴² Porém, é possível que ela seja mais eficaz do que os ISRS de acordo com algumas metanálises.⁴⁰⁻⁴² Portanto, considera-se necessário uma tentativa com a clomipramina antes de se considerar o paciente como refratário.

Em resumo, dentre as medicações existentes para uso em monoterapia via oral nas doses padronizadas, não existe evidência de superioridade de uma droga específica.

2. Alternativas à monoterapia

Como alternativas para pacientes não respondedores à alternativa de monoterapia padrão existem o uso de monoterapia em superdosagem; uso da monoterapia via endovenosa; uso de associação medicamentosa; e uso de outras abordagens biológicas.

1) Superdosagem

Embora essas estratégias já tenham sido incorporadas a alguns algoritmos de tratamento de pacientes com TOC,⁴³ esses dados são ainda iniciais para que possamos avaliar o risco/benefício desse tipo de intervenção com quaisquer que sejam os fármacos utilizados. Portanto, é recomendado o uso com cautela de superdosagem em pacientes não responsivos a tratamento de primeira linha.

2) Medicação via endovenosa

Existem evidências sugerindo que as medicações endovenosas são uma alternativa eficaz no tratamento do TOC resistente.⁴⁴ Embora o motivo não esteja esclarecido, acredita-se que, por não passarem pelo metabolismo hepático, esta via de administração aumente a biodisponibilidade do princípio ativo destas medicações no SNC. Além disso, a velocidade para atingir a concentração máxima no sangue e no SNC é maior. A clomipramina via endovenosa se mostrou eficaz para o tratamento de pacientes resistentes ao tratamento de primeira linha.⁴⁴ O citalopram por via endovenosa também se mostrou eficaz em um estudo aberto.⁴⁵ Entretanto, essas alternativas não estão disponíveis na maioria dos países. Por essa razão, não foram incluídas no algoritmo de tratamento descrito abaixo (Figura 1).

3) Associação medicamentosa

Como dissemos acima, uma hipótese utilizada para explicar a resistência de pacientes aos tratamentos de primeira linha é que o TOC, por ser uma doença de etiologia múltipla e heterogênea, deve estar relacionado ao envolvimento de diferentes circuitos cerebrais ou diferentes pontos desses circuitos em grupos específicos de pacientes.^{7,46} Desta forma, algumas formas deste transtorno poderiam necessitar de medicações envolvendo outros circuitos além daqueles sensíveis às drogas serotoninérgicas. Com base nesta o uso de associações de medicações que agem em outros neurotransmissores como no sistema dopaminérgico e glutamatérgico associadas aos inibidores da recaptura de serotonina foi testado no TOC. Outra estratégia possível ainda envolve a potencialização do efeito serotoninérgico, por meio da associação de duas drogas serotoninérgicas. Na Tabela 2 encontra-se um resumo dos principais estudos que avaliaram a associação medicamentosa para pacientes resistentes.

4) Moduladores do sistema dopaminérgico

Existem diversos estudos que apontam para a participação do sistema dopaminérgico na fisiopatologia do TOC. Estudos de neuroimagem mostram alterações em regiões cerebrais ricamente inervadas por neurônios dopaminérgicos, como os gânglios da base, sugerindo aumento da transmissão dopaminérgica, e fármacos que aumentam a liberação ou diminuem a recaptura da dopamina (ex.: metilfenidato, cocaína, bromocriptina) e induzem sintomas obsessivo-compulsivos. Além disso, estudos avaliando receptores dopaminérgicos revelam uma diminuição da densidade de receptores D2 nos gânglios da base de pacientes com TOC⁴⁷ e aumento da densidade do transportador dopaminérgico nos gânglios da base de pacientes com TOC.⁴⁸ Finalmente, neurônios serotoninérgicos exercem tônus inibitório sobre neurônios dopaminérgicos nos gânglios da base, sugerindo que o efeito dos ISRS na melhora dos sintomas obsessivos-compulsivos pode envolver também mecanismos dopaminérgicos. Assim, a combinação de ISRS com neurolepticos é uma das estratégias terapêuticas mais estudadas para o tratamento de pacientes refratários aos tratamentos convencionais e com mais evidências de eficácia. A combinação de um ISRS com antipsicóticos como o pimozide¹⁸ e o haloperidol¹⁷ mostrou-se eficaz para pacientes com TOC associado a tiques. Dentre os antipsicóticos atípicos, a risperidona é a medicação com melhor nível de evidência de eficácia,⁴⁹ mas a olanzapina⁵⁰ também pode ser benéfica para pacientes com TOC independentemente da presença de tiques.

Antes de recorrer para terapêuticas mais invasivas, é recomendável tentar a associação de ISRSs com antipsicóticos, como descrito no algoritmo de tratamento (Figura 1).

5) Potencialização serotoninérgica

Vários agentes foram usados para promover a potencialização do efeito serotoninérgico dos ISRS em pacientes com TOC. Lítio, clonazepam e inositol foram estudados e demonstraram pouca eficácia (Tabela 2). A associação de ISRS com clomipramina é a única associação de potencialização serotoninérgica que parece promissora até o momento.⁵¹ Os mecanismos prováveis que explicariam a melhor eficácia da associação de clomipramina com ISRS são de origem farmacocinética (mais conhecidos) e farmacodinâmica (menos conhecidos). Pela farmacocinética, sabe-se que fluoxetina, paroxetina e sertralina em altas doses diminuem a atividade (inibição enzimática) de isoenzimas do sistema citocromo P450 (ex. CYP 2D6), inibindo secundariamente a metabolização da clomipramina e consequentemente aumentando a concentração de clomipramina não metabolizada que chega ao SNC. Já pela farmacodinâmica, supõe-se que com a associação ocorre potencialização da inibição de recaptura de serotonina, potencialização da atividade serotoninérgica por outras vias além de inibição de recaptura e atividade em neurotransmissores secundários (noradrenalina, dopamina).

Por outro lado, a eficácia dessa associação só foi demonstrada em estudos abertos e relatos de caso (Tabela 2). Assim, estudos controlados ainda são necessários. Além disso, cuidados são necessários quando se indica o uso da associação de clomipramina com medicações que possam modificar o seu nível sérico, já que pode ocorrer um aumento no seu potencial de cardiotoxicidade, maiores chances de indução de uma síndrome serotoninérgica e redução do limiar convulsivo. Conseqüentemente, é sugerido monitorar a cada aumento de dose de clomipramina: níveis plasmáticos de clomipramina; eletrocardiograma (intervalo QT) - especialmente se maior de 40 anos ou história prévia de problemas cardíacos.

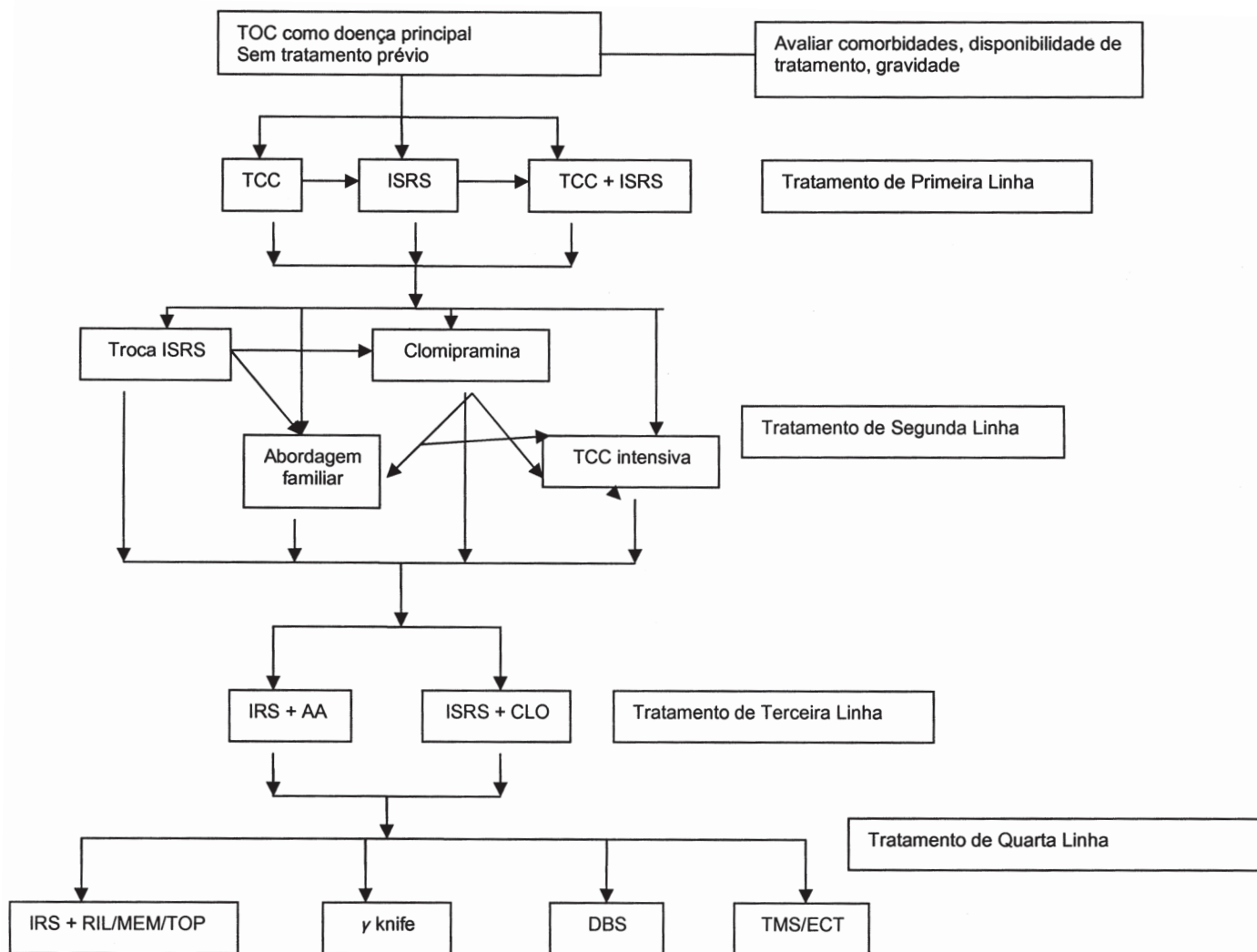


Figura 1 – Algoritmo de tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo proposto pelo Projeto de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Legenda: TOC = transtorno obsessivo compulsivo; ISRS = inibidor seletivo da recapture de serotonina; CLO = clomipramina; AA = antipsicótico atípico; RIL = riluzole; MEM = memantina; TOP = topiramato; γ knife = neurocirurgia (capsulotomia anterior) por método γ knife; DBS = estimulação cerebral profunda; TMS = estimulação magnética transcraniana; ECT = eletroconvulsoterapia.

cos -; e sintomas de síndrome serotoninérgica (fadiga, agitação, confusão mental, sudorese, etc.).

6) Moduladores do sistema glutamatérgico

O sistema glutamatérgico foi implicado na fisiopatologia do TOC a partir dos estudos de Rosenberg et al., que encontraram aumento da concentração de glutamato no núcleo caudado de crianças com TOC e normalização dos níveis de glutamato após tratamento com paroxetina.⁵² Níveis aumentados de glutamato em pacientes com TOC também foram descritos por Chakrabarty et al.⁵³ Ainda existem poucos dados sobre a eficácia do uso de agentes que atuam no sistema glutamatérgico para pacientes com TOC (Tabela 2), porém, os resultados preliminares parecem promissores.

Abordagens baseadas em circuitos cerebrais

O crescimento do conhecimento da participação dos circuitos cerebrais específicos no TOC traz várias implicações no desenvolvimento ou refinamento de tratamentos baseados em anatomia. Diferentes estudos de neuroimagem sugerem alte-

rações funcionais (principalmente aumento de atividade metabólica) em diferentes áreas cerebrais de portadores de TOC, mais evidente nos giros orbitofrontais, giro do cíngulo anterior, núcleo caudado e tálamo.⁵⁴ Estudos neuroanatômicos sugerem que estas regiões formam um circuito neuronal córtico-estriato-tálamo-cortical, o qual estaria possivelmente hiperativo em pacientes com TOC. O princípio da utilização de procedimentos baseados em neurocircuitos no TOC é o de seletivamente seccionar áreas cerebrais que interligam este circuito. Dentre as várias ferramentas que se baseiam em neuroanatomia, podemos citar “transcranial magnetic stimulation” (TMS), “vagus nerve stimulation” (VNS) e “deep brain stimulation” (DBS), além das já bem conhecidas técnicas de neurocirurgia.^{55,56}

1. Estimulação magnética transcraniana (EMT)

Segundo o *Cochrane Database Systematic Reviews*, de 2003, três ensaios-clínicos foram incluídos em uma revisão sobre EMT no TOC, sendo que dois continham dados que se

Tabela 2 – Resumo da literatura sobre a potencialização de Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (Foram retirados da tabela relatos de casos e estudos abertos)

Antipsicóticos típicos	Delineamento	n	Resultados
Haloperidol+IRS	controlado, duplo-cego ⁶³	34	Associação com haloperidol mais eficaz do que com placebo
Haloperidol+IRS	controlado, duplo-cego, cross-over com risperidona ⁶⁴	17	risperidona e haloperidol se associaram a melhora das obsessões, e risperidona foi superior a haloperidol na melhora de sintomas depressivos
Antipsicóticos atípicos	Delineamento	n	Resultados
Risperidona + IRS	duplo-cego, randomizado ⁶⁵	36	Associação mais eficaz que com placebo
Risperidona + IRS	duplo-cego, controlado com placebo ⁶⁶	16	Associação mais eficaz que com placebo
Risperidona + IRS	duplo-cego, controlado, cross-over com haloperidol ⁶⁷	15	Risperidona e haloperidol se associaram a melhora das obsessões, e risperidona foi superior a haloperidol na melhora de sintomas depressivos
Risperidona + IRS	duplo-cego, randomizado ⁶⁸		Baixo metabolismo em estriado e alto metabolismo em giro do cíngulo anterior (mensurados por PET) se relacionaram a melhor resposta
Risperidona + IRS	Metanálise ^{69,70}		superioridade da risperidona em relação a placebo quando em associação com IRS para o tratamento de TOC
Quetiapina + IRS	Estudo controlado, uni-cego ⁷¹	27	64% de respondedores, superior a placebo
Quetiapina + IRS	Estudo controlado, duplo-cego ⁷²	40	40% de respondedores, superior a placebo
Quetiapina + IRS	Estudo controlado, duplo-cego ⁷³	41	40% de respondedores, sem diferença em relação ao grupo placebo
Quetiapina + IRS	Estudo controlado, duplo-cego ⁷⁴	21	14% de respondedores, tendendo a ser maior que placebo mas sem significância estatística
Quetiapina + IRS	Metanálise ⁷⁰		ainda são necessários mais estudos para determinar a eficácia da quetiapina em associação com IRS
Olanzapina +IRS	Estudo controlado, duplo-cego ⁷⁵	44	41% de respondedores, semelhante a placebo
Olanzapina +IRS	Estudo controlado, duplo-cego ⁷⁶	26	46% de respondedores, superior a placebo
Olanzapina +IRS	Estudo aberto, com seguimento longitudinal ⁷⁷	26	65% de respondedores com manutenção da resposta nos meses subseqüentes
Olanzapina +IRS	Metanálise ⁷⁰		ainda são necessários mais estudos para determinar a eficácia da olanzapina em associação com IR
Potencialização serotoninérgica	Delineamento	n	Resultados
Pindolol+paroxetina	Estudo controlado com placebo, randomizado, duplo-cego ⁷⁸	14	Pindolol superior a placebo
Pindolol+fluvoxamina	Estudo controlado, duplo-cego ⁷⁹	15	Sem diferença em relação a placebo
Clonazepan+sertralina	Estudo controlado, randomizado, duplo-cego ⁸⁰	37	Não foi superior a monoterapia
Buspirona+clomipramina	Estudo controlado, duplo-cego ⁸¹	14	Associação não foi superior a monoterapia
Lítio+fluvoxamina	Estudo controlado, duplo-cego ⁸²	30	Associação com buspirona não foi superior a placebo
Lítio+fluvoxamina	Estudo controlado, duplo-cego ⁸³	16	Associação com buspirona não foi superior a placebo
Inositol+ISRS	Estudo controlado, duplo-cego ⁸⁴	13	Associação com inositol não foi superior a placebo
Outros agentes	Delineamento	n	Resultados
Morfina+IRS	Estudo controlado, duplo-cego ⁸⁵	23	7 melhoraram com morfina 4 melhoraram com Lorazepam 1 melhorou com placebo Diferença significativa entre morfina em placebo, mas não entre morfina e lorazepam, ou lorazepam e placebo
Desipramina+ISRS	Estudo controlado, duplo-cego ⁸⁶	30	Desipramina não foi mais eficaz que placebo

n = tamanho amostral; IRS = Inibidores da Recaptação da Serotonina; ISRS = Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina. Números sobrescritos são referências do artigo; números sobrescritos precedidos da letra "T" são referências apenas desta tabela.

adequavam à análise, mas não permitiam a realização de uma metanálise. Nesta revisão, não houve diferença entre EMT e placebo. No entanto, estudos abertos recentes, com algumas inovações técnicas [e.g. estimulação da área motora suplementar],⁵⁷ descreveram resultados promissores. Embora variáveis críticas, como locais de estimulação, duração do tratamento e parâmetros de estimulação ainda sejam controversos, a característica não invasiva e boa tolerabilidade foram argumentos para incorporação da EMT em algoritmos de tratamento do TOC resistente, antes da realização de procedimentos mais invasivos.⁴³

2. Estimulação cerebral profunda (DBS)

As equipes neurocirúrgicas nos Estados Unidos e Europa têm estudado a DBS da perna ventral anterior da casula interna e estriado ventral adjacente (VC/VS) para casos graves e altamente resistentes de TOC. Quatro grupos têm colaborado de modo mais consistente, com estudos de menor escala, nos últimos oito anos. O primeiro grupo a começar foi o de Leuven/Antuérpia, seguido pelo grupo do Butler Hospital/Brown Medical School, de Cleveland,⁵⁸ e mais recentemente a Uni-

versidade da Flórida. Esses grupos utilizaram critérios de seleção e alvos cirúrgicos comparáveis. Os alvos cirúrgicos foram modificados de centro para centro, mas não os critérios de seleção. Os resultados de longo prazo desses estudos revelam reduções clinicamente significativas dos sintomas e melhora funcional em aproximadamente dois terços desses pacientes refratários. Exames de neuroimagem com *Positron Emission Tomography* (PET) em amostras desses pacientes sugerem que a atividade do giro do cíngulo subgenual antes da cirurgia está diretamente relacionada à melhora do TOC após estimulação cerebral profunda prolongada.⁵⁹ Este achado é intrigante, pois implica atividade aumentada nessa região, que tem sido relacionada à regulação do humor como um potencial marcador de resposta ao tratamento com DBS para TOC. Clinicamente, a DBS tem sido, em geral, bem tolerada, e os efeitos adversos são transitórios. Os resultados têm sido melhores para os pacientes que receberam os implantes mais recentemente, sugerindo uma "curva de aprendizado" dentro e entre os centros especializados, demonstrando um aperfeiçoamento e refinamento do local de implantação. Inicialmente, a capsulotomia anterior envolvia lesões de localização

anterior-posterior. No intuito de melhorar os resultados, locais mais posteriores de lesão foram investigados e revelaram que esses circuitos neurais mais posteriores poderiam ser relevantes para a melhora terapêutica.⁶⁰ Isso resultou no alvo cirúrgico atual, ou seja, na junção da cápsula anterior, comissura anterior e estriado ventral posterior. Esses dados (Greenberg et al., comunicação pessoal: submetido, sob revisão, Junho 2007) evidenciam que esse procedimento pode ser uma promessa terapêutica e que pode ser implementado com sucesso por equipes interdisciplinares especializadas.

3. Tratamento cirúrgico

Existem atualmente seis técnicas disponíveis para o tratamento cirúrgico do TOC, divididas de acordo com o sítio específico de lesão:⁵⁵ 1) Capsulotomia anterior: lesões no braço anterior da cápsula interna. Lesões nesta região podem ser realizadas diretamente mediante neurocirurgia estereotáxica, por estimulação encefálica profunda (EEP) ou, indiretamente, por radiocirurgia ("*Gamma Knife*"). Uma técnica aperfeiçoada, com lesões menores, está atualmente sendo empregada (Lopes, comunicação pessoal); 2) Cingulotomia anterior: lesões neurocirúrgicas estereotáxicas diretamente no giro do cíngulo anterior; 3) Tractotomia subcaudado: neurocirurgia estereotáxica no complexo estriado-palidal ventral (*substantia innominata*); 4) Leucotomia límbica: lesões combinadas em giro do cíngulo e na *substantia innominata*; 5) EEP do accumbens: estimulação neurocirúrgica da concha do núcleo accumbens, próximo ao braço anterior da cápsula interna; 6) Talamotomia central lateral associada à palidotomia ântero-medial: lesões na porção posterior do núcleo central lateral do tálamo e no globo pálido anterior e medial paralímbico.⁵⁵

Dezenas de estudos foram publicados nas últimas décadas, relativos às técnicas acima. Em sua maioria, são seguimentos prospectivos de uma ou mais coortes de pacientes operados.⁵⁵ Apenas um ensaio clínico randomizado de neurocirurgia propriamente dita foi conduzido, comparando-se a capsulotomia à cingulotomia, mas com número insuficiente de pacientes.⁶¹ Por outro lado, em estudos de EEP da cápsula interna, encontramos ensaios clínicos randomizados, mas com um pequeno número de indivíduos. Atualmente, o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de radiocirurgia *Gamma Knife* por capsulotomia anterior (técnica aperfeiçoada) está em andamento (Lopes, comunicação pessoal). Nos últimos anos, as técnicas mais empregadas têm sido a capsulotomia anterior e a cingulotomia anterior.

Em termos gerais, prevalências de melhora global pós-operatória com a capsulotomia, a cingulotomia, a tractotomia subcaudado, a leucotomia límbica e a talamotomia/palidotomia têm variado entre 56 e 100%, 27 e 57%, 33 e 67%, 61 e 69%, e 62,5%, respectivamente.⁵⁵ A radiocirurgia possui a vantagem da não necessidade de abertura do crânio e o risco nulo de hemorragias e infecções. Sua eficácia varia entre 37,5 e 70% dos pacientes.⁶²

A EEP consiste no implante mediante neurocirurgia estereotáxica de eletrodos, seja na região da cápsula interna, seja na concha do accumbens, os quais são ligados a um neuroestimulador capaz de estimular eletricamente as regiões do implante. Possui como vantagem a possível reversibilidade do implante, embora não se evitem os baixos riscos neurocirúrgicos (hemorragias, infecções). Relativo à eficácia, três entre quatro pacientes⁶² ou quatro entre oito pacientes⁵⁸ apresentaram melhora com o procedi-

mento, em ensaios clínicos randomizados, controlados por estimulação placebo.

Os eventos adversos e complicações associados aos tratamentos cirúrgicos do TOC são variáveis, conforme a técnica (sítio de lesão) e a modalidade de cirurgia. Em termos gerais, no entanto, os efeitos adversos mais prevalentes são casos isolados de convulsões, delírium no pós-operatório imediato, hipomania e, raramente, hemorragias e neuroinfecção.⁵⁵ Na radiocirurgia, o efeito colateral mais freqüente são episódios de cefaléia. Alterações neuropsicológicas são pouco freqüentes e, quando ocorrem, manifestam-se particularmente mediante sintomas de apatia, lentidão mental, irritabilidade, agressividade e desinibição comportamental. Estas complicações, no entanto, são mais comuns nas técnicas antigas (leucotomia límbica e tractotomia subcaudado, principalmente).

Deve-se salientar que estes procedimentos cirúrgicos são indicados apenas nos casos de comprovada refratariedade a múltiplos tratamentos farmacológicos e à terapia comportamental, com extrema gravidade de sintomas e prognóstico reservado. Recentemente publicamos um artigo apresentando diretrizes para o emprego da neurocirurgia em psiquiatria. Estas foram adotadas pela Câmara Técnica do Conselho Regional de Medicina de São Paulo. Sugerimos que todos os pacientes deveriam seguir recomendações publicadas anteriormente quanto à indicação cirúrgica.⁵⁶ Entre estas, destacamos que todos os pacientes devem assinar um termo de consentimento orientando sobre os possíveis benefícios e riscos da cirurgia. As indicações cirúrgicas devem ser também analisadas e ratificadas por um comitê independente de especialistas, não ligado diretamente à equipe que seleciona os pacientes e efetua o procedimento cirúrgico. Deve haver também o compromisso de seguimento em longo prazo.

Com estas premissas, iniciamos há alguns anos, em colaboração com pesquisadores da Universidade de Brown, o primeiro estudo duplo cego randomizado de neurocirurgia em psiquiatria. Neste estudo, utilizamos uma técnica de radiocirurgia que representa um aperfeiçoamento da capsulotomia anterior por raios gama. Desenvolvida na Universidade de Brown, é denominada capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal por raios gama, e utiliza lesões menores, tendo melhor perfil de eventos adversos. O objetivo deste estudo foi determinar se a capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal por raios gama no TOC é eficaz quanto à redução de sintomas obsessivo-compulsivos e melhora clínica global e qual o perfil de eventos adversos, de alterações neuropsicológicas e de personalidade do procedimento. Selecionou-se 14 pacientes com TOC refratário, os quais foram submetidos a esta técnica cirúrgica no país, cinco dos quais fizeram parte de um estudo piloto inicial. Os outros nove pacientes participaram de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, no qual um grupo se submeteu à radiocirurgia verdadeira (grupo ativo), enquanto o outro grupo recebeu uma falsa radiocirurgia (grupo placebo). Anteriormente ao procedimento, todos realizaram uma detalhada avaliação clínica/psiquiátrica, além de uma extensa bateria de instrumentos de diagnóstico psiquiátrico, gravidade e evolução do TOC, melhora clínica global, sintomas depressivos/ansiosos, e alterações neuropsicológicas e de personalidade. Os indivíduos foram periodicamente avaliados e acompanhados durante o período mínimo de um ano. Relativo ao estudo piloto, dois em cinco pacientes (40%) responderam ao tratamento após um ano de seguimento, ou três em cinco (60%) em até três anos de seguimento. No grupo ativo, um entre quatro pacientes

(25%) respondeu ao tratamento em até um ano de seguimento, ou três entre quatro (75%) no período entre 12 e 24 meses de seguimento. No grupo placebo, nenhum dos cinco pacientes respondeu à falsa radiocirurgia. O evento adverso mais grave foi o desencadeamento de um episódio maniaco de curta duração, em apenas um paciente da amostra total. Alterações indesejáveis neuropsicológicas ou da personalidade não foram observadas neste estudo. Concluindo, este estudo, com achados ainda preliminares (a amostra final deverá incluir 24 pacientes em cada grupo), sugere que a capsulotomia ventro-capsular e ventro-estriatal é relativamente eficaz, com poucos eventos adversos. Apesar dos estudos sugerirem resultados promissores com as diferentes técnicas cirúrgicas, apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo com número adequado de pacientes poderão confirmar a eficácia destes procedimentos.

Agradecimentos

Dr. Eurípedes Constantino Miguel e Dra. Juliana Belo Diniz recebem financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Dr. Miguel recebe Bolsa de Produtividade de Pesquisa e do Projeto Milênio da CAPES. Dr. Ygor Ferrão é pesquisador do Centro Universitário Metodista IPA.

Referências

- Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154(7):911-7.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):327-37.
- de Hann E, van Oppen P, van Balkom AJ, Spinhoven P, Hoogduin KA, Van Dyck R. Prediction of outcome and early vs. late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96(5):354-61.
- Shavitt RG, Ferrão YA, Bravo MC, Belotto C, Lopes Junior A, Miguel EC. Transtorno obsessivo-compulsivo resistente: conceito e estratégias de tratamento. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(Supl 2):52-7.
- Rauch SL, Jenike MA. Managing the patient with treatment resistant Obsessive-Compulsive Disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(Suppl): 11-7.
- Rosario-Campos M, Leckman J, Mercadante M, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, Zamignani D, Miguel EC, Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1899-903.
- Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, Chacon P, Pauls DL. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2005;10(3):258-75.
- 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;21(5):488-92.
- Black DW, Monahan P, Gable J, Blum N, Clancy G, Baker P. Hoarding and treatment response in 38 nondepressed subjects with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(8):420-5.
- 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.
- Saxena S, Maidment KM, Vapnik T, Golden G, Rishwain T, Rosen RM, Tarlow G, Bystritsky A. Obsessive-compulsive hoarding: symptom severity and response to multimodal treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(1):21-7.
- Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, Vallejo J. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(7):535-40.
- Ferrao YA, Shavitt RG, Bedin NR, de Mathis ME, Carlos Lopes A, Fontenelle LF, Torres AR, Miguel EC. Clinical features of refractory obsessive-compulsive patients. *J Affective Disord*. 2006;94:199-209.
- Neziroglu FA, Stevens KP, Yaryura-Tobias JA. Overvalued ideas and their impact on treatment outcome. *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(4):209-16.
- 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.
- Neziroglu F, Pinto A, Yaryura-Tobias JA, McKay D. Overvalued ideation as a predictor of fluvoxamine response in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2004;125(1):53-60.
- McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(4):302-8.
- McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS, Heninger GR. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatr*. 1990;147(5):652-4.
- Minichiello WE, Baer L, Jenike MA. Schizotypal personality disorder: a poor prognostic indicator for behavioral therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*. 1987;1:273-6.
- Baer L, Jenike MA, Black DW, Treece C, Rosenfeld R, Greist J. Effect of axis II diagnoses on treatment outcome with clomipramine in 55 patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):862-6.
- Calvocoressi L, Lewis B, Harris M, Trufan S, Goodman WK, McDougle CJ, Price LH. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):441-3.
- Steketee G, Van Noppen B. Family approaches to treatment for obsessive compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(1):43-50
- Steketee G, Lam JN, Chambless DL, Rodebaugh TL, McCullough CE. Effects of perceived criticism on anxiety and depression during behavioral treatment of anxiety disorders. *Behav Res Ther*. 2007;45(1):11-9.
- Greenberg BD, Pinto A, Mancebo M, Eisen J, Rasmussen SA. Obsessive-compulsive disorder: recognition across medical settings, and treatments from behavior therapy to neurosurgery. *Med Health R I*. 2006;89(5):162-5.
- Koran L. Quality of life in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psych Clin North America*. 2000;23(3):509-17.
- Volpato Cordioli A, Heldt E, Braga Bochi D, Margis R, Basso de Sousa M, Fonseca Tonello J, Gus Manfro G, Kapczinski F. Cognitive-behavioral group therapy in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom*. 2003;72(4):211-6.
- Baer L, Minichiello WE. Internet assessment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(9):1473.
- Braga DT, Cordioli AV, Niederauer K, Manfro GG. Cognitive-behavioral group therapy for obsessive-compulsive disorder: a 1-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112(3):180-6.
- Anderson RA, Rees CS. Group versus individual cognitive-behavioural treatment for obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *Behav Res Ther*. 2007;45(1):123-37.
- Cordioli AV, Heldt E, Bochi DB, Margis R, Sousa MB, Tonello JF, Teruchkin B, Kapczinski F. Cognitive-behavioral group therapy in obsessive-compulsive disorder: a clinical trial. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002;24(3):113-20.
- McLean PD, Whittal ML, Thordarson DS, Taylor S, Söchting I, Koch WJ, Paterson R, Anderson W. Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69(2):205-14.

32. Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1999;89(3):229-38.
33. Prazeres AM, Souza WF, Fontenelle LF. Terapias de base cognitivo-comportamental do transtorno obsessivo-compulsivo: revisão sistemática da última década. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(3)
34. Calvocoressi L, McDougle CI, Wasylink S, Goodman WK, Trufan SJ, Price LH. Inpatient treatment of patients with severe obsessive-compulsive disorder. *Hosp Community Psychiatry.* 1993;44(12):1150-4.
35. Stewart SE, Yen CH, Stack DE, Jenike MA. Outcome predictors for severe obsessive-compulsive patients in intensive residential treatment. *J Psychiatr Res.* 2006;40(6):511-9.
36. Piacentini J, Bergman RL, Jacobs C, McCracken JT, Kretchman J. Open trial of cognitive behavior therapy for childhood obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord.* 2002;16(2):207-19.
37. Hofmann SG, Meuret AE, Smits JA, Simon NM, Pollack MH, Eisenmenger K, Shiekh M, Otto MW. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):298-304.
38. 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;22(4):230-7.
39. Jenike MA. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, editors. *Obsessive-compulsive disorder – Practical management. 3rd edition. St Louis (MO): Mosby; 1998. p. 469-532.*
40. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. *Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis.* *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(1):53-60.
41. Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacology.* 1995;10(1):11-8.
42. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, Faraone SV. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2003;160(11):1919-28.
43. Fontenelle LF, Nascimento AL, Mendlowicz MV, Shavitt RG, Versiani M. An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(5):563-83.
44. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, Goetz D, Klein DF. Intravenous clomipramine for Obsessive-Compulsive Disorder refractory to oral clomipramine. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(10):918-24.
45. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(9):796-801.
46. de Mathis MA, Diniz JB, do Rosario MC, Torres AR, Hoexter M, Hipolito GH, Miguel EC. What is the optimal way to subdivide obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectr.* 2006;11(10):762-8. Review: *CNS Spectr.* 2006;11(10):771-4. Review: *CNS Spectr.* 2006;11(10):776-9.
47. Denys D, van der Wee N, Janssen J, De Geus F, Westenberg HG. Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2004;55(10):1041-5.
48. Van der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA, Mandl RC, Denys DA, Van Megen HJ, Kahn RS, Westenberg HM. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]{beta}-CIT SPECT. *Am J Psychiatry.* 2004;161(12):2201-6.
49. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2006;11(7):622-32.
50. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, Saxena S. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):565-8.
51. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull.* 1996;32(1):167-73.
52. Rosenberg DR, MacMillan SN, Moore GJ. Brain anatomy and chemistry may predict treatment response in paediatric obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001;4(2):179-90.
53. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(9):1735-40.
54. Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14(2):213-23.
55. Lopes AC, de Mathis ME, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC. Atualização sobre o tratamento neurocirúrgico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(1):62-6.
56. Miguel EC, Lopes AC, Guertzenstein EZ, Calazas ME, Teixeira MJ, Brasil MA. Diretrizes para a neurocirurgia dos transtornos psiquiátricos graves no Brasil: uma proposta preliminar. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004;26(1):8-9.
57. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(1):95-100.
58. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(11):2384-93.
59. Van Laere K, Nuttin B, Gabriels L, Dupont P, Rasmussen S, Greenberg BD, Cosyns P. Metabolic imaging of anterior capsular stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: a key role for the subgenual anterior cingulate and ventral striatum. *J Nucl Med.* 2006;47(5):740-7.
60. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G, Fischman AJ, Alpert NM, Haber SN, Stypulkowski PH, Rise MT, Rasmussen SA, Greenberg BD. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurgery.* 2006;104(4):558-65.
61. Fodstad H, Strandman E, Karlsson B, West KA. Treatment of chronic obsessive compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochir (Wien).* 1982;62(1-2):1-23.
62. Ruck C. Capsulotomy in anxiety disorders [thesis]. Stockholm: Karolinska University, Karolinska Institutet; 2006.
63. Braga DT, Cordioli AV, Niederauer K, Manfro GG. Cognitive-behavioral group therapy for obsessive-compulsive disorder: a 1-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112(3):180-6.
64. Li X, May RS, Tolbert LC, Jackson WT, Flournoy JM, Baxter LR. Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(6):736-43.
65. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(8):794-801.
66. Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(4):397-401.
67. Thomsen PH. Risperidone augmentation in the treatment of severe adolescent OCD in SSRI-refractory cases: a case-series. *Ann Clin Psychiatry.* 2004;16(4):201-7.
68. Buchsbaum MS, Hollander E, Pallanti S, Baldini Rossi N, Platholi J, Newmark R, Bloom R, Sood E. Positron emission tomography imaging of risperidone augmentation in serotonin reuptake inhibitor-refractory patients. *Neuropsychobiology.* 2006;53(3):157-68.
69. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(8):794-801.
70. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol*

- Psychiatry*. 2006;11(7):622-32. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2006;11(8):795.
71. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):115-9.
 72. Denys D, de Geus F, van Megen HJ, Westenberg HG. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(8):1040-8.
 73. Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Muller JE, van Ameringen M, Stein DJ. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2005;5:5.
 74. Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(4):223-6.
 75. Shapira NA, Ward HE, Mandoki M, Murphy TK, Yang MC, Blier P, Goodman WK. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):553-5.
 76. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, Saxena S. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):565-8.
 77. Marazziti D, Pfanner C, Dell'Osso B, Ciapparelli A, Presta S, Corretti G, Di Nasso E, Mungai F, Dell'Osso L. Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. *J Psychopharmacol*. 2005;19(4):392-4.
 78. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10(3):165-9.
 79. Mundo E, Guglielmo E, Bellodi L. Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13(5):219-24.
 80. Crockett BA, Churchill E, Davidson JR. A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(3):127-32.
 81. 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.
 82. McDougall CJ, Price LH, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(3):175-84.
 83. Pigott TA, Pato MT, L'Heureux F, Hill JL, Grover GN, Bernstein SE, Murphy DL. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(4):242-8.
 84. Fux M, Benjamin J, Belmaker RH. Inositol versus placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind cross-over study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1999;2(3):193-5.
 85. Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, Franz B, Gamel N, Elliott M. Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):353-9.
 86. Barr LC, Goodman WK, Anand A, McDougall CJ, Price LH. Addition of desipramine to serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154(9):1293-5.