

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO: diretrizes e algoritmo do tratamento farmacológico

(Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.357)

Aristides Volpato Cordioli

Marcelo Basso de Sousa

INTRODUÇÃO

A farmacoterapia com Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), a clomipramina e a terapia cognitivo-comportamental de exposição e prevenção de rituais (TCC) são considerados os tratamentos de primeira linha para o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). O uso de medicamentos tem alguns inconvenientes: o maior deles é a resposta parcial que a maioria dos pacientes apresenta. A maioria tem uma redução na intensidade dos sintomas, persistindo com sintomas residuais, muitas vezes ainda em nível clínico, e apenas ao redor de 20% apresentam remissão completa. Além disso, muitos não toleram os efeitos colaterais ou simplesmente não aceitam utilizar medicamentos. Também são comuns as recaídas após sua suspensão, e a eficácia dos antiobsessivos fica comprometida quando há comorbidades como tiques, transtorno de Tourette, psicoses, ou transtorno do humor bipolar – situação na qual eventualmente está contra-indicada a utilização de um antidepressivo pelo risco de viradas maníacas. Têm como principais vantagens sua fácil utilização e ampla disponibilidade.

A pesar dessas limitações os medicamentos são a alternativa preferencial para pacientes que apresentam predominantemente obsessões, com convicções muito intensas sobre o conteúdo de suas obsessões, com suas rotinas de vida ou relações interpessoais muito comprometidas pelos sintomas, com ansiedade ou depressão intensas, portadores de transtornos de personalidade graves, como borderline ou esquizotípica.¹

Além do uso de psicofármacos, a TCC é uma alternativa eficaz no tratamento do TOC. Pode ser a escolha preferencial quando: 1) o paciente não aceita utilizar medicamentos ou existem contra-

indicações para o seu uso; 2) predominam rituais de lavagem, verificações, repetições ou comportamentos evitativos; 3) os sintomas não são demasiadamente intensos ou incapacitantes que impeçam a realização das tarefas de exposição e prevenção de rituais da TCC; 4) inexistem comorbidades graves associadas (depressão ou ansiedade graves, tiques, THB, psicoses, retardo mental); 6) o paciente está motivado para realizar a TCC e tem condições de tolerar aumentos passageiros da ansiedade decorrentes das tarefas e exercícios de exposição e prevenção de rituais e 7) existe um terapeuta disponível, a terapia cognitivo-comportamental. A TCC é ainda uma alternativa interessante para aqueles que obtêm uma resposta parcial com o uso de psicofármacos, pois está bem documentado, que ela pode acrescentar benefícios adicionais para essa classe de pacientes.

O maior problema da TCC é a adesão do paciente ao tratamento avaliada pelo efetivo envolvimento nas tarefas de exposição e prevenção de resposta. Eventualmente mesmo pacientes com sintomatologia menos grave não estão motivados e preferem o uso de medicamentos, ou ainda a TCC simplesmente não é disponível. Nesses casos a farmacoterapia é a abordagem preferencial e eventualmente poderá ser a única abordagem viável devendo ser iniciada primeiramente.¹

Como regra, sempre que possível e as condições o permitam é interessante utilizar simultaneamente as duas modalidades de tratamento, embora inexistentem evidências conclusivas de que tal associação seja de fato vantajosa. Feitas estas observações vamos expor uma proposição de algoritmo do tratamento do TOC com ênfase no tratamento farmacológico.

ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TOC

Diversos autores²⁻⁹ têm proposto algoritmos para o tratamento farmacológico do TOC que, de uma maneira geral, seguem os seguintes passos:

- 1) monoterapia com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou clomipramina;
- 2) aumento da dose;
- 3) troca de ISRS ou da clomipramina por outro ISRS ou vice-versa;

- 4) associação de clomipramina com ISRS;
- 5) potencialização com outras drogas;
- 6) clomipramina ou citalopram EV;
- 7) Terapias empíricas e ECT;
- 8) neurocirurgia.

1) Monoterapia com ISRS ou clomipramina

a) Início do tratamento: ensaio clínico

A clomipramina e os ISRS são considerados as drogas de primeira linha no tratamento farmacológico do TOC. As metanálises apontam para uma leve superioridade da primeira quanto à eficácia^{10,11}, o que não se mantém em estudos controlados que comparam uma droga em relação à outra. Entretanto os ISRS apresentam um perfil de efeitos colaterais mais favorável, razão pela qual em geral são a primeira escolha, em início de tratamento. Inicia-se com uma dose pequena, particularmente quando o medicamento escolhido for a clomipramina, aumentando-se as doses em função da tolerância do paciente aos efeitos colaterais, atingindo as doses médias em 4-5 semanas. Manter estas doses, caso o paciente apresente uma resposta favorável em até 8 ou 9 semanas⁶. Comparativamente com o uso desses mesmos medicamentos no tratamento da depressão, na farmacoterapia as doses tendem a ser mais elevadas (duas até 3 vezes), e a resposta tende a ser mais gradual e mais demorada.

As doses usuais são as seguintes:

Clomipramina: 100 a 300mg/dia	- média:	200mg/dia
Fluvoxamina: 100 a 300mg/dia	- média:	200mg/dia
Fluoxetina: 20 a 80mg/dia	- média:	50mg/dia

Sertralina:	50 a 250mg/dia	- média:	150mg/dia
Paroxetina	20 a 60mg/dia	- média:	50mg/dia
Citalopram	20 a 60mg/dia	- média:	50mg/dia

A resposta pode, entretanto demorar até 12 semanas para atingir o seu máximo. Em geral, é gradual e há quem acredite que ela possa ser progressiva ao longo de vários meses, o que não está bem estabelecido. Mesmo após 12 semanas, a resposta tende ainda a ser incompleta.² Como doses de 20, 40 ou 60 mg de fluoxetina,¹¹ ou 50, 100 ou 200 mg de sertralina¹² foram igualmente eficazes, é de bom senso se fazer um ensaio clínico inicial com doses menores do que as máximas permitidas, deixando para um segundo momento, caso não haja resposta, ou ela for incompleta, o que ocorre com a maioria dos casos, para aumentá-la.

Um estudo mostrou que a resposta à farmacoterapia foi melhor em pacientes que têm uma história familiar positiva para TOC entre os familiares de primeiro grau. A resposta foi menos satisfatória entre os que apresentavam um início de sintomas mais precoce, maior frequência do subtipo de TOC com “insight” pobre, e obsessões somáticas.¹³

Como comentamos, algumas metanálises,^{10,11} concluíram pela superioridade da clomipramina em relação aos ISRS. Este mesmo resultado foi encontrado por um estudo de metanálise que comparou a utilização das diferentes drogas antiobsessivas em crianças. Esta é ainda uma questão sobre a qual não se têm respostas conclusivas, ainda mais se for considerado o fato de que estas últimas drogas geralmente são mais bem toleradas. Em casos graves é possível que os benefícios adicionais que a clomipramina oferece talvez compensem seus efeitos colaterais.¹⁴

Drogas cuja eficácia não está estabelecida

Venlafaxina: estudos abertos evidenciam resposta ao tratamento, em doses elevadas. Num estudo controlado recente utilizando doses entre 225 a 350 mg/dia teve uma eficácia semelhante à da clomipramina, com menos reações adversas.¹⁵ Há necessidade de maiores evidências de sua eficácia.

Lítio: estudos abertos sugeriram a eficácia do lítio no TOC. Porém um único estudo duplo-cego falhou em evidenciar superioridade do lítio em relação ao placebo.¹⁶

Clozapina: Um estudo no qual a monoterapia de clozapina foi utilizada durante 10 semanas para o tratamento de 20 pacientes com TOC refratário não evidenciou eficácia.¹⁷

IMAO: Um ensaio clínico controlado de fluoxetina versus fenelzina não evidenciou efetividade no tratamento do TOC, porém os resultados obtidos sugeriram que os pacientes com obsessões relacionadas com simetria ou outras obsessões atípicas poderiam se beneficiar da fenelzina.¹⁸ Um estudo controlado de menor tamanho realizado anteriormente comparou clomipramina e fenelzina sem grupo placebo e sugeriu que a fenelzina pode ser efetiva no TOC, sendo que doses de até 90 mg deveriam ser usadas por no mínimo 10 semanas.¹⁹

Inositol: um ECR crossover de 6 semanas, duplo-cego, controlado por placebo de 13 pacientes evidenciou superioridade do Inositol em relação ao Placebo.²⁰ Um segundo estudo evidenciou resultados negativos.²¹

Clonidina: há relatos de caso de sucesso do seu uso no TOC, porém devido ao fato de não existirem estudos controlados até o momento e principalmente devido aos seus efeitos colaterais, não é um tratamento recomendado.²²

mCPP: é controverso se a administração tanto por via oral (0.5 mg/kg) como por via EV (0.1 mg/kg durante 20 min) de meta-clorofenilpiperazina (mCPP), um agonista parcial serotoninérgico induz piora dos sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com TOC, pois induz sintomas de ansiedade. Erzegovesi e colaboradores,²³ em um estudo controlado de cross-over, comparado por placebo, de 12 pacientes com TOC, constatou que doses menores, de 0,25 mg/kg, exacerbavam os sintomas, com um mínimo de ansiedade.

b) Terapia de manutenção e retirada do fármaco

Para pacientes que têm um transtorno crônico e que apresentaram uma boa resposta usando apenas medicação, deve-se manter a droga por, pelo menos, um ano, após o desaparecimento dos sintomas. Caso estes pacientes tenham realizado também terapia comportamental, manter a medicação, pelo menos, por 6 meses. Depois deste período fazer a retirada de forma gradual, retirando 25% da droga a cada dois meses. Em pacientes que tiveram 3 ou 4 recaídas leves ou moderadas, ou 2 a 4 recaídas graves ou de longa duração, considerar a possibilidade de tratamento de manutenção por períodos maiores ou talvez por toda a vida.⁶

2. Aumento da dose

Muitos pacientes após 2 meses de tratamento não apresentam nenhuma resposta ou apresentam uma resposta parcial ou insignificante. March e colaboradores⁶ recomendam, caso não haja nenhuma resposta em 4 a 8 semanas ou uma resposta parcial em 5 a 9 semanas, fazer ainda um segundo teste elevando as doses para o máximo preconizado, até completar 12 semanas antes de concluir que o paciente é refratário à droga. Os pacientes podem eventualmente apresentar um resultado melhor elevando-se a dose, embora os estudos sejam ainda controversos neste sentido.²⁴

3. Troca de ISRS ou da clomipramina por um ISRS ou vice-versa

Várias razões podem concorrer para o fracasso da farmacoterapia: diagnóstico incorreto (em muitos outros transtornos podem estar presentes sintomas obsessivo-compulsivos); ensaio clínico inadequado (duração muito curta, doses muito baixas, má-absorção, metabolismo aumentado, não adesão); presença de comorbidades (psicose, THB, transtorno de personalidade esquizotípica, borderline, evitativa; tiques associados); influência do ambiente familiar (intolerância aos sintomas dos pacientes, reforço ao comportamento evitativo ou aos rituais); heterogeneidade biológica do TOC (com

ou sem tiques, secundário ou não a infecções estreptocócicas).³ Portanto é fundamental esclarecer se o diagnóstico está correto, se não estão presentes outros transtornos psiquiátricos e se o ensaio clínico foi bem conduzido quanto à dose e tempo de resposta.

Mesmo inexistindo tais motivos é possível que a resposta seja insatisfatória. É possível ainda que os pacientes individualmente se adaptem melhor a uma droga do que à outra. Portanto, aqueles pacientes que não obtiveram nenhum benefício em um primeiro ensaio clínico (2 meses, nas doses médias e mais um mês nas doses máximas recomendadas), pode-se fazer um novo ensaio com uma segunda droga.³ Calcula-se que 20% dos pacientes que não se beneficiam com uma droga podem apresentar uma resposta favorável a uma segunda.⁷ É especialmente interessante a troca de um ISRS pela clomipramina e vice-versa sempre que possível. Jenike e Rauch,⁴ Rauch e colaboradores⁵ e March e colaboradores⁶ recomendam a realização de até três ensaios clínicos com três drogas diferentes, devendo pelo menos uma delas ser a clomipramina para se considerar o paciente refratário.

Manejo das co-morbidades:

A partir de levantamentos epidemiológicos de 7 países, Weissman e colaboradores²⁵ verificaram que portadores do TOC apresentam risco de 3,8 a 13,5 vezes de apresentar depressão maior, comparados com pessoas que não apresentam TOC. O risco de apresentarem outro transtorno de ansiedade é mais significativo ainda, variando de 5,8 a 15,6 vezes em relação aos controles hígidos. Na presença de comorbidades, que como vimos é muito comum, algumas estratégias têm sido sugeridas:

- **ansiedade intensa:** adicionar clonazepam (1-5 mg dia);
- **tiques ou Tourette:** pimozida (1-6 mg/dia), haloperidol (0,25-6 mg/dia), risperidona (0,5-5 mg/dia);
- **depressão:** adicionar lítio ou um antidepressivo noradrenérgico, caso o paciente não melhore com o uso do antiobsessivo;

- **convicções quase delirantes sobre o conteúdo das obsessões, sintomas psicóticos, personalidade esquizotípica:** adicionar risperidona ou olanzapina;
- **pânico/fobia social:** adicionar clonazepam (uso associado), ou IMAO (como terapia isolada);
- **Espectro obsessivo-compulsivo:** transtorno dismórfico corporal: ISRS; bulimia: fluoxetina ou adicionar topiramato.
- **Insuficiência renal crônica/Insuficiência cardíaca congestiva:** usar ISRS;
- **TDAH:** acrescentar metilfenidato.

4) Associação de clomipramina com ISRS

Uma associação bastante comum no tratamento do TOC é da clomipramina com ISRS. É necessário ter cautela, pois os ISRS podem elevar os níveis séricos da clomipramina por inibição competitiva, para o risco de uma síndrome serotoninérgica. Esses riscos são maiores com a fluoxetina. A fluvoxamina, por sua vez, pode reduzir o turnover da clomipramina em desmetilclomipramina.⁶

Geralmente se inicia com ISRS e, em seguida, adicionam-se doses baixas de clomipramina (25 mg), sempre monitorando os níveis séricos da clomipramina e a função cardíaca com ECG. O aumento das doses deve ser feito com muito cuidado para evitar convulsões, síndrome serotoninérgica e intoxicações.^{3,26}

5. Potencialização

a) Outras estratégias

Se, utilizando as estratégias anteriores - aumento da dose ou troca de antiobsessivo, a resposta continuou sendo parcial ou houve ausência de resposta, o próximo passo sugerido por diversos autores

é a associação com outras drogas,^{3,8} como neurolépticos, pindolol, clonazepan, ou um ISRS com a clomipramina, ou mesmo o seu uso isolado, em monoterapia.

Risperidona: um estudo aberto²⁷ e um randomizado duplo-cego verificaram que a adição de risperidona aumentou a efetividade em pacientes que não responderam aos IRS ou cuja resposta foi parcial. Este benefício não teve relação com a presença ou ausência de tiques. Foram utilizadas dosagens de 1 a 2 mg, 2x/dia, sendo que a média situou-se em 2,2 mg/dia.²⁸

Pindolol: a adição do pindolol na dosagem de 2,5 mg, 3x/dia foi efetiva em comparação ao placebo, num estudo duplo-cego no qual 14 pacientes em uso de paroxetina e refratários a no mínimo outros 2 ISRS.²⁹

Clonazepam: resultados contraditórios em relação ao seu uso em monoterapia.^{30,31}

Olanzapina: a adição de olanzapina aos IRS apresenta resultados controversos. Estudos abertos, com pequeno número de pacientes utilizando doses entre 10 e 20 mg/dia mostraram resultados positivos discretos^{32, 33}, porém um estudo recente controlado com placebo, em pacientes refratários em uso de fluoxetina, com um número maior de pacientes não observou diferenças entre a adição da olanzapina ou do placebo.³⁴

Quetiapina: não há estudos controlados que comprovem sua eficácia. Os resultados com a adição da quetiapina a IRS, obtidos a partir de estudos abertos, são controversos.^{35,36}

Segundo Maina,³⁸ o uso dos antipsicóticos, uma vez que tenham apresentado êxito, deve ser mantido, pois os pacientes tendem a piorar dos sintomas com a sua retirada, a maioria em um intervalo de 2 meses.

Triptofano: a adição de triptofano – um aminoácido precursor da serotonina – foi considerada efetiva somente em um estudo aberto.³⁷ Seu uso requer cautela devido ao risco de desencadear a síndrome miálgica eosinofílica.²²

Triiodotironina: embora sua adição como forma de potencializar o efeito de antidepressivos seja uma prática consagrada no tratamento da depressão, um estudo controlado não evidenciou melhora dos sintomas do TOC e nem dos sintomas depressivos co-mórbidos.³⁹

Terapia anti-androgênia: os resultados obtidos até aqui com o uso da ciproterona no TOC são conflitivos.²²

Trazodona: foi efetiva como potencializador de ISRS em 5 casos de TOC refratários.⁴⁰ Porém um estudo controlado foi terminado prematuramente devido ao fato de os pesquisadores não observarem qualquer resposta.⁴¹

Buspirona: sua adição não potencializou a ação da clomipramina e da fluvoxamina em estudos controlados por placebo.^{42,43}

Gabapentina: um estudo em que houve adição de gabapentina em pacientes não responsivos à fluoxetina falhou em demonstrar eficácia em relação ao placebo.²²

Clonidina: um estudo mostrou um efeito transitório em reduzir os sintomas do TOC⁴⁴ e num outro, controlado, foi ineficaz.³¹

6) Clomipramina endovenosa e citalopram endovenoso

Dentro do objetivo de incrementar a função serotoninérgica (e eventualmente superar problemas de absorção) tem sido sugerida e utilizada a clomipramina EV. Duas estratégias são utilizadas: 1) infusões diárias crescentes de clomipramina por 14 dias, sendo a máxima dose de 325 mg ou 2) infusões em pulso, sendo de 150 mg no 1º dia e de 200 mg no 2º, seguidas de medicação oral após um intervalo de 4 dias.⁴⁵⁻⁴⁷

Fallon⁴⁶ comparou a administração de doses crescentes de clomipramina EV contra placebo em pacientes resistentes à clomipramina oral, obtendo uma taxa de resposta de 21% no grupo do medicamento contra zero no do placebo. Já Koran⁴ evidenciou que a administração de doses em pulso da clomipramina possibilitou uma resposta mais rápida e marcante do que a administração em doses

crescentes. Entretanto num recente ensaio aberto, com pacientes refratários, a resposta foi mínima e mesmo assim desapareceu depois de algumas semanas.⁴⁸

Um ensaio aberto tratou durante 21 dias 39 pacientes portadores de TOC, que não haviam respondido a IRS administrados oralmente, com citalopram intravenoso, seguido de citalopram oral durante mais 84 dias. O citalopram intravenoso foi iniciado com a dose de 20 mg/dia e aumentado para 40 a 80 mg/dia, conforme tolerado. A resposta foi rápida, embora modesta, e a tolerância foi considerada boa, mesmo nas doses mais elevadas.⁴⁹ Há necessidade de estudos controlados para confirmar esses resultados

A limitação desta abordagem reside na necessidade de hospitalização para realizar as infusões, o que envolve custos mais elevados, além da dificuldade de manter este tipo de procedimento por períodos prolongados, a eventual falta no mercado da clomipramina EV e a inexistência do citalopram EV em nosso meio.

7)Terapias empíricas e ECT

Estimulação cerebral profunda magnética: uma revisão recente da Cochrane dos resultados de 3 ensaios clínicos concluiu de que até o momento não há evidências de este procedimento seja eficaz no TOC.⁵⁰

A eletroconvulsoterapia como terapia isolada é inefetiva no TOC, entretanto pode trazer algum benefício em pacientes com depressão intensa acompanhada de ideação suicida. Não há, entretanto comprovação de que melhorem dos sintomas obsessivo-compulsivos.⁵¹

8. Neurocirurgia

Para pacientes crônicos muito graves, severamente incapacitados ou suicidas, que não se beneficiaram da farmacoterapia (3 ensaios clínicos com drogas distintas, 3 ou mais combinações), da

terapia comportamental, uma última alternativa é a neurocirurgia (cingulectomia, capsulotomia, leucotomia límbica, entre outras).

As taxas de melhora variam entre os estudos de 27 a 100% dos pacientes, mas até o momento é impossível precisar qual a técnica cirúrgica é a mais efetiva. Lopes,⁵² Greenberg,⁵³ Rasmussen⁷ e Mindus⁵³ publicaram revisões dos estudos nesta área. Recentemente, Kim e colaboradores⁵⁵ obtiveram uma taxa de melhora com a cingulotomia anterior de aproximadamente 50% um ano após a cirurgia (6 de 14 considerados respondedores). Resultados similares obtiveram Dougherty e colaboradores⁵⁶ em um estudo de seguimento com média de 32 meses de 44 pacientes após a cingulotomia. Concluíram que 20 pacientes (45%) foram ao menos considerados parcialmente respondedores. Acredita-se ainda que pacientes que não responderam à TCC ou à farmacoterapia tornem-se responsivos depois da neurocirurgia.

Recentemente, técnicas inovadoras têm sido desenvolvidas como a capsulotomia anterior por feixe de raios gama²² e o implante de estimuladores elétricos na cápsula interna, que tem a vantagem de ser um procedimento reversível. Em relação a este último, 6 pacientes com TOC refratário evidenciaram melhora significativa com o implante destes estimuladores. No entanto, os resultados ainda carecem de estudos maiores para replicação.⁵⁷

ASSOCIAÇÃO DE TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

A terapia cognitivo-comportamental deve ser adicionada à farmacoterapia com IRS, sempre que possível durante todas as fases do tratamento do paciente portador do TOC. Certamente é a principal alternativa tanto para pacientes que não respondem aos medicamentos ou cuja resposta foi parcial. Estudos mostram que pacientes com resposta parcial podem ter uma redução adicional na intensidade dos sintomas se for acrescentada TCC, a uma terapia farmacológica em curso.^{58,59} Pode-se incrementar seu uso em consultório, ou utilizá-la de forma assistida no domicílio ou em ambiente hospitalar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baer L. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder in the office-based practice. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(suppl. 6): 10-15.
2. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:29-37.
3. Goodman WK, McDougle CJ, Barr LC, et al. Biological approaches to treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(suppl. 6): 16-26.
4. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (suppl. 3): 29-37.
5. Rauch LS, Baer L, Jenike M. Treatment - resistant obsessive-compulsive disorder: practical strategies for management. In: Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF. *Challenges in clinical practice*. New York: The Guilford Press; 1996. Chapter 8.
6. 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.
7. Rasmussen AS, Eisen J. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl. 13): 9-13.
8. Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *The Brit J Psychiatry* 1998; 173 (suppl. 35): 64-70.
9. Hollander E, Kaplan A, Allen A, et al. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America* 2000; 23: 643-56.

10. Picinelli M, Pini S, Bellantuono C. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. *Brit J Psych* 1995; 166: 424-43.
11. Greist JH, Jefferson J, Koback K, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in OCD: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:53-60.
12. Greist JH, Chouinard G, Duboff E. Double-blind comparison of three dosages of sertraline and placebo in out-patients with obsessive-compulsive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 289-95.
13. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavedini P, Diaferia G, et al. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(5): 488 – 92.
14. Kobak AK, Greist JH, Jefferson JW, et al. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology* 1998; 136: 205-16.
15. Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto FJ. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1004 -9.
16. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, et al. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine –refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 175 – 84.
17. McDougle CJ, Barr LC, Goodman WK, et al. Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1812 – 14.37.
18. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, et al. Placebo controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1261 – 4.
19. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, et al. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder: a controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 665 – 70.

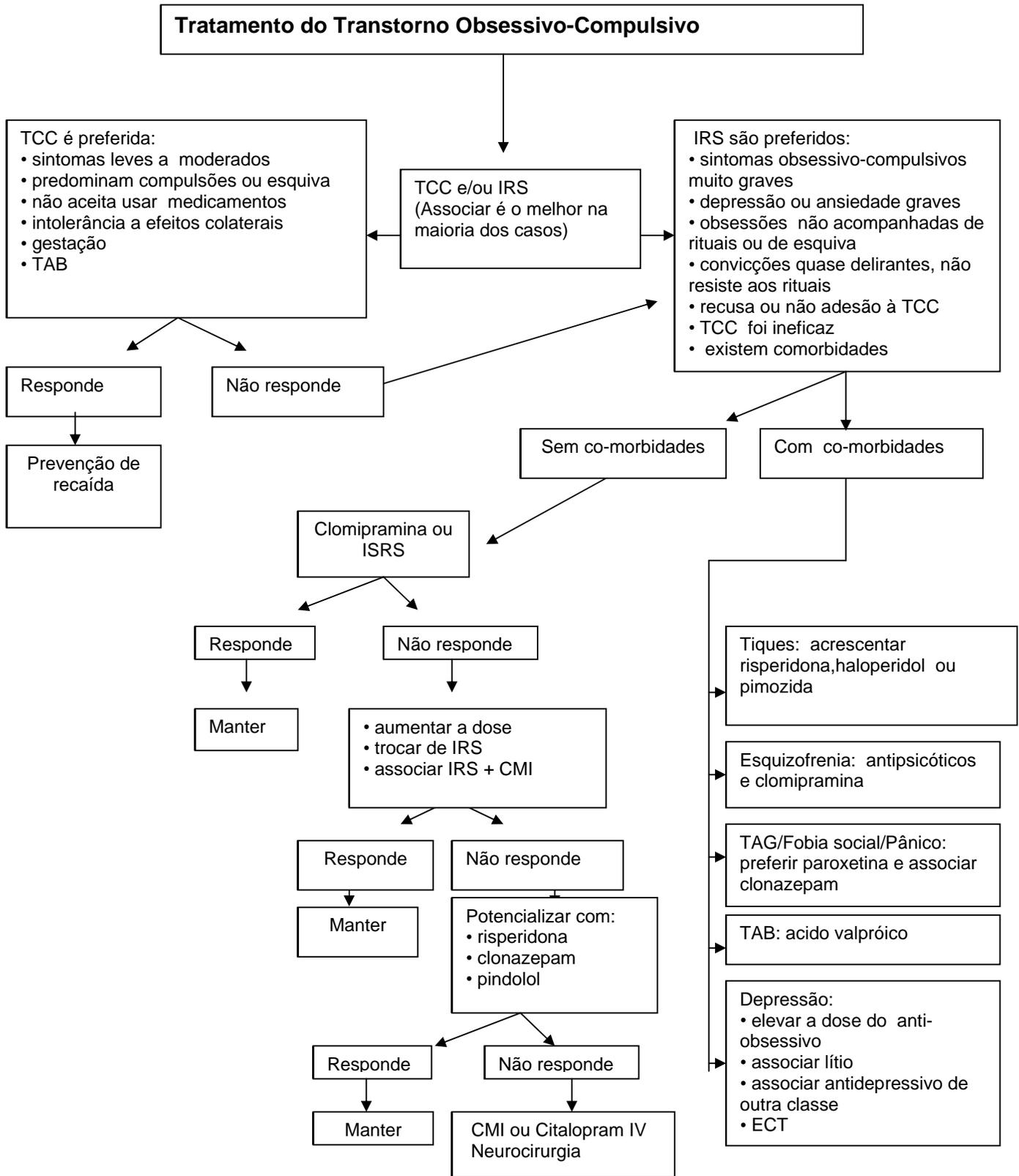
20. Fux M, Levine J, Aviv A, et al. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1219 – 21.
21. Seedat S, Stein DJ. Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacology* 1999; 14: 353 – 56.
22. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM. Refractory Obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 6): 20 – 9.
23. Erzegovesi S, Martucci L, Henin M, Bellodi L. Low versus standard dose mCPP challenge in obsessive-compulsive patients. *Neuropsychopharmacol* 2001; 24 (1): 31 – 6.47.
24. Tollefson GD, Rampey AH Jr, Potvin JH, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:559-67.
25. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. The cross national epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (supl.3): 5 – 10.
26. Shavitt RG, Ferrão YA, Bravo MC, et al. Transtorno obsessivo-compulsivo resistente: conceito e estratégias de tratamento. *Rev Bras Psiquiatr* 2001; 23(supl II): 52 – 7.
27. Stein DJ, Bowner C, Hawkrigde S, et al. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 119-22.
28. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, et al. 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.
29. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, et al. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 165-9.

30. Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4(1): 30 – 4. 36.
31. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12:12.
32. Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiat* 2000; 61: 514 – 17.
33. 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):565-568.
34. Shapira NA, Ward HE, Mandoki M. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 553-55.
35. Sevincok L, Topuz A. Lack of efficacy of low doses of quetiapine addition in refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 448 – 50.
36. Denys D, van Megen H, Westenberg H. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 700 – 3.
37. Blier P, Bergeron R. Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:37–44.
38. Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued? *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(1): 23 – 8.

39. Pigott T.^a, Pato MT, L'hereux F, et al. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 1: 242-48.
40. Marazziti D, Gemignani A, Dell'osso L. Trazodone augmentation in OCD: A case series report. *CNS Spectrums* 1999; 4: 48 – 9.
41. Pigott TA, L'hereux F, Rubenstein CS, et al. A double-blind, placebo-controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 156-62.
42. Grady TA, Pigott TA, L'hereux F, et al. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 819-21.
43. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 647 – 49.
44. Hollander E, DeCaria C, Nitsescu A, Cooper T, Stover B, Gully R, Klein DF, Liebowitz MR. Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry Res* 1991;37(2):161-77.5
45. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefits of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 396-401.
46. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 918 – 24.
47. Warneke L. Intravenous chlorimipramine therapy in obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1989; 34: 853 – 59.

48. Cordioli AV, Sousa MB, Bochi DB. Intravenous clomipramine in severe and refractory obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23: 656.
49. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 796 – 801.
50. Martin JL, Barbanoj ML, Perez V, Sacristan M. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD 003387.
51. Dominguez RA, Mestre SM. Management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (suppl.10): 86-92.
52. Lopes AC, Mathis ME, Canteras MM, et al. Atualização sobre o tratamento neurocirúrgico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 25: 62 – 6.
53. Greenberg BD, Price LH, Rauch SL, et al. Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 199 – 212.
54. 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: 467 – 77.
55. Kim CH, Chang JW, Koo MS, et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 283 – 90.
56. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 269 – 75.
57. Nuttin BJ, Gabriels L, Van Kuyck K, Cosyns P. Electrical stimulation of the anterior limbs of the internal capsules in patients with severe obsessive-compulsive disorder: anedoctal reports. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 267 – 74.

58. Simpson HB, Gorfinkle KS, Liebowitz MR. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 584 – 90.
59. Cordioli AV, Heldt E, Bochi DB, Margis R, Sousa MB, et al. Cognitive-behavioral group therapy in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 211 – 16.



Siglas:

TCC: Terapia cognitivo-comportamental; IRS: Inibidores da recaptação da serotonina; TAB: Transtorno afetivo bipolar; ISRS: Inibidor seletivo da recaptação da serotonina; TAG; Transtorno de ansiedade generalizada; CMI: Clomipramina

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.