DANIEL LUCAS DA CONCEIÇÃO COSTA

Potencialização de inibidores da recaptura de serotonina com
N-acetilcisteína no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo
resistente: estudo duplo-cego e controlado

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

Programa de Psiquiatria

Orientadora: Profa. Dra. Roseli Gedanke Shavitt

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Daniel Lucas da Conceição

Potencialização de inibidores da recaptura de serotonina com N-acetilcisteína no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente : estudo duplo-cego e controlado / Daniel Lucas da Conceição Costa. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Roseli Gedanke Shavitt.

Descritores: 1.Ensaio clínico 2.Terapêutica 3.Transtorno obsessivo-compulsivo
4.Acetilcisteína 5.Fármacos atuantes sobre aminoácidos excitatórios 6.Ácido glutâmico

USP/FM/DBD-276/16

Dedicatória

Dedico a todos aqueles que se dedicam à ciência e,
particularmente, aos que se propõem a pensá-la criticamente.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Roseli Gedanke Shavitt, cujos compromisso com a ética e parcimônia servem de exemplo a ser seguido.

Ao Prof. Eurípedes Constantino Miguel, por ter sido tão generoso ao abrir as portas da Universidade de São Paulo para que eu pudesse iniciar uma nova etapa da minha carreira.

À amiga e colega de trabalho, Dra. Juliana Belo Diniz, com quem tive o prazer de compartilhar tantas refeições preparadas por ela e que serviram de pano de fundo para a transmissão de conselhos e orientações tão valiosos pertinentes à minha formação como pesquisador.

À Profa. Albina Rodrigues Torres, que serviu de inspiração para a escolha de me dedicar à pesquisa do transtorno obsessivo-compulsivo.

À Profa. Florence Kerr-Corrêa, que, durante a residência médica, semeou o gosto e o interesse pela pesquisa em psiquiatria.

À enfermeira Marinês Alves Joaquim, por sua dedicação ao ambulatório do PROTOC.

Aos psicólogos Ana Carolina Acciarito e Bernardo Rodrigues, pelo trabalho impecável durante a coleta de dados.

Ao médico Eduardo Ferracioli Oda, que dedicou parte do seu tempo como aluno da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo à construção do banco de dados.

Aos amigos e colegas de trabalho Carolina Cappi, Marcelo Queiroz Hoexter e Marcelo Camargo Batistuzzo, que constituem exemplos de jovens pesquisadores.

À amiga e colega de trabalho, Patrícia Henriques Feffer, que, com a sua presença, tornou o ambulatório do PROTOC mais leve e descontraído.

Aos colegas do PROTOC Antônio Carlos Lopes, Carlos Alberto de Bragança Pereira, Fabiana Meirelles, Guaraci Requena, Idalina T. Shimoda, Laura Olalla Saad, Maria Alice Simões de Mathis, Maria Cecilia Venturini de Toledo, Maria Eugênia Simões de Mathis, Marina de Marco, Ivanil Moraes, Pedro Gomes de Alvarenga, Raquel Reis de Paiva, Renata Melo e Sônia Borcato. Sinto-me orgulhoso de fazer parte de um grupo de pesquisa formado por pessoas tão dedicadas e comprometidas com o trabalho.

Aos portadores de transtorno obsessivo-compulsivo que participaram deste estudo, que, em busca de alívio para o seu

sofrimento, suportaram a dúvida de se submeter a um tratamento experimental.

Às instituições que receberam e financiaram este ensaio clínico: o Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por nos fornecer a infraestrutura, o Departamento de Psiquiatria, pela aprovação do projeto, e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo financiamento da minha bolsa de doutorado e do projeto de pesquisa.

Às secretárias da pós-graduação, Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, pelo empenho e preocupação.

À minha família, em especial minha mãe, tia Marta e tio Vitor, por terem tão cedo transmitido a paixão pela carreira médica e pela vida acadêmica.

Epígrafe

“A ciência conhece um único comando: contribuir com a ciência”

(Bertolt Brecht)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

INTRODUÇÃO	1
1. Características clínicas.....	2
2. Diagnóstico	4
3. Epidemiologia	5
4. Tratamento	6
5. Glutamato e TOC	8
6. <i>N</i> -acetilcisteína	11
OBJETIVOS E HIPÓTESES	15
1. Objetivo principal	16
2. Objetivos secundários	16
3. Hipóteses	18
MÉTODOS	19
1. Considerações éticas.....	20
2. Estrutura de atendimento	20
3. Divulgação e recrutamento.....	21
4. Triagem psiquiátrica	22
5. Sujeitos	22

6. Desenho do estudo	23
7. Protocolo de tratamento	24
8. Avaliações.....	25
9. Tamanho da amostra	30
10. Randomização	32
11. Análise estatística	32
RESULTADOS.....	34
1. Coleta de dados.....	35
2. Características sócio-demográficas e clínicas	35
3. Tratamento medicamentoso antes do início da intervenção.....	41
4. Desfecho primário	42
5. Desfechos secundários	50
6. Efeitos colaterais.....	52
DISCUSSÃO	54
1. Desfecho primário	55
2. Desfechos secundários	59
3. Taxa de perda	60
4. Limitações do estudo.....	61
CONCLUSÕES	63
ANEXOS	65
1. Termo de consentimento livre e esclarecido	66
2. Ficha de triagem	76
3. Artigos	79
REFERÊNCIAS.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA:	análise de variância
BAI:	Inventário de Ansiedade de Beck (<i>Beck Anxiety Inventory</i>)
BABS:	Escala Brown de Avaliação de Crenças (<i>Brown Assessment of Beliefs Scale</i>)
BDI:	Inventário de Depressão de Beck (<i>Beck Depression Inventory</i>)
CID-10:	Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição
DY-BOCS:	Escala Y-BOCS Dimensional (<i>Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>)
DSM-IV:	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 4ª edição
DSM-5:	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, 5ª edição
EPR:	exposição e prevenção de resposta
GSH:	glutathiona
HC-FMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IRS:	inibidor da recaptura de serotonina
ISRS:	inibidor seletivo da recaptura de serotonina
NAC:	N-acetilcisteína
PROTOC:	Programa Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
TC:	terapia comportamental
TOC:	transtorno obsessivo-compulsivo
Y-BOCS:	Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (<i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>)

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Características dos estudos controlados que testaram a eficácia da NAC no TOC	14
Tabela 02 - Esquema de aumento da dose da NAC.....	25
Tabela 03 - Cronograma de avaliação	31
Tabela 04 - Características sócio-demográficas da amostra	38
Tabela 05 - Características clínicas da amostra	39
Tabela 06 - Esquema de tratamento e tipo de IRS em uso	41
Tabela 07 - Desfecho primário - método de imputação última observação levada adiante	44
Tabela 08 - Resultados da análise de sensibilidade - método de imputação pior cenário	46
Tabela 09 - Resultados da análise de sensibilidade - método de imputação melhor cenário	48
Tabela 10 - Desfechos secundários	51
Tabela 11 - Frequência de efeitos colaterais	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Diagrama CONSORT	36
Figura 02 - Mudança da gravidade do TOC ao longo de 16 semanas de tratamento com NAC ou placebo (análise por intenção de tratamento utilizando o método de imputação última observação levada adiante)	45
Figura 03 - Mudança da gravidade do TOC ao longo de 16 semanas de tratamento com NAC ou placebo (análise por intenção de tratamento utilizando o método de imputação pior cenário).....	47
Figura 04 - Mudança da gravidade do TOC ao longo de 16 semanas de tratamento com NAC ou placebo (análise por intenção de tratamento utilizando o método de imputação melhor cenário)	49
Figura 05 - Proporção de respondedores ao tratamento	51
Figura 06 - Proporção de indivíduos que melhoraram ao final de 16 semanas de tratamento	52

RESUMO

Costa DLC. *Potencialização de inibidores da recaptura de serotonina com N-acetilcisteína no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente: estudo duplo-cego e controlado* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) apresenta prevalência ao longo da vida ao redor de 2%. O tratamento farmacológico de primeira linha para o TOC é feito com inibidores da recaptura de serotonina (IRS). Aproximadamente metade dos pacientes tratados adequadamente com um IRS não apresenta resposta satisfatória. Resultados de estudos de neuroimagem, genéticos e de análise do líquido cefalorraquidiano de portadores de TOC sugerem o envolvimento da disfunção da atividade glutamatérgica na fisiopatologia do TOC. Medicamentos com efeito modulador da atividade glutamatérgica vem sendo testados em pacientes com TOC e alguns deles mostraram-se eficazes. A *N*-Acetilcisteína (NAC) é um agente modulador da atividade glutamatérgica e antioxidante. Este estudo tem como objetivo principal testar a eficácia da potencialização de IRS com NAC, em comparação com placebo, em pacientes com TOC resistente ao tratamento.

MÉTODOS: Estudo duplo cego, randomizado e controlado com placebo, com duração de 16 semanas, conduzido num ambulatório especializado de um hospital terciário (maio/2012 - outubro/2014). Critérios de inclusão: 18-65 anos; diagnóstico principal de TOC, de acordo com os critérios do DSM-IV; falha terapêutica a pelo menos um tratamento farmacológico adequado para o TOC; escore inicial da escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (Y-BOCS) ≥ 16 ou ≥ 10 , se apenas compulsões; e gravidade inicial do TOC pelo menos moderada, de acordo com a escala de gravidade da Impressão Clínica Global. Os medicamentos em uso no momento da randomização foram mantidos nas mesmas doses. A intervenção consistiu na associação de NAC (até 3000 mg/dia) ou placebo. Avaliações cegas foram realizadas antes e ao

final da intervenção. Utilizamos como desfecho primário os escores da Y-BOCS. Utilizamos análise de variância não-paramétrica para medidas repetidas. Como desfechos secundários, consideramos a redução dos escores iniciais dos Inventários de Depressão e Ansiedade de Beck, da Y-BOCS Dimensional e da Escala Brown de Avaliação de Crenças. Registro do estudo: [clinicaltrials.gov identifier: NCT01555970](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01555970). **RESULTADOS:** Foram realizadas 145 consultas de triagem, 129 indivíduos preencheram os critérios de inclusão, 40 foram randomizados (NAC até 3000 mg/dia, n= 18; placebo, n= 22), 39 iniciaram a intervenção e 35 terminaram o estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à taxa de perda (NAC: 1 em 17 [5,9%]; placebo: 3 em 22 [13,6%]; $\chi^2 = 0,63$; $P = 0,43$). Todos os indivíduos melhoraram significativamente ao longo do tempo, de acordo com a redução do escore da Y-BOCS, mas não houve diferenças significativas entre os grupos (NAC: 25,6 [DP= 4,4] para 21,3 [DP= 8,1]; placebo: 24,8 [DP= 3,8] para 21,8 [DP= 6,0]; $F = 0,33$; $P = 0,92$). A associação com NAC foi superior ao placebo em relação à melhora da gravidade dos sintomas ansiosos, indicada pela redução do escore do Inventário de Ansiedade de Beck (média [DP]: NAC= 7,8 [11,7]; placebo: -0,55 [7,9]; $U = 89$; $P = 0,02$). Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à melhora dos sintomas depressivos, das diferentes dimensões de sintomas de TOC e do nível de *insight*. **CONCLUSÕES:** A potencialização de IRS com NAC foi superior ao placebo em relação à melhora da gravidade dos sintomas ansiosos. Entretanto, não houve diferença entre os grupos na melhora da gravidade dos sintomas do TOC.

Descritores: ensaio clínico; terapêutica; transtorno obsessivo-compulsivo; acetilcisteína; fármacos atuantes sobre aminoácidos excitatórios; ácido glutâmico

ABSTRACT

Costa DLC. *Serotonin reuptake inhibitor augmentation with N-acetylcysteine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double blind and controlled trial* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

INTRODUCTION: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a debilitating psychiatric disorder with a lifetime prevalence of 2-3%. Treatment guidelines recommend serotonin reuptake inhibitors (SRIs) as the first-line pharmacological treatment for OCD. However, approximately half of patients treated with an adequate trial of SRIs fail to fully respond to treatment. OCD is associated with hyperactivity in cortical-striatum-thalamus-cortical (CSTC) circuits. Cortico-striatal and thalamo-striatal afferents use the excitatory neurotransmitter glutamate, and there is evidence suggesting abnormal glutamate levels and/or homeostasis in OCD patients. Researchers have been testing glutamate-modulating medications in OCD, with some evidence for efficacy. *N*-Acetylcysteine (NAC), a glutamate-modulating agent, is being considered as an add-on strategy for treatment-resistant OCD. The main objective of this study was to determine if NAC is effective in treatment-resistant OCD patients after 16 weeks of SRI augmentation. **METHODS:** We conducted a randomized, double blind, placebo-controlled, 16-week trial in an OCD-specialized outpatient clinic at a tertiary hospital (May 2012-October 2014). Inclusion criteria: age between 18-65 years; DSM-IV primary diagnosis of OCD; failure to respond to at least one previous adequate pharmacological treatment for OCD; baseline Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) global score ≥ 16 or ≥ 10 if only compulsions are present; OCD symptoms of at least moderate severity on the Clinical Global Impression-Severity subscale. Medications in use at randomization were maintained at the same dose. Assessments were conducted at baseline and end of the study. The primary outcome measure was the Y-BOCS scores. To evaluate the variables

group, time, and interaction effects for Y-BOCS scores at all time points, we used nonparametric analysis of variance (ANOVA) with repeated measures. The secondary outcomes were the mean reduction of the baseline Beck Anxiety and Depression Inventories, Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale and Brown Assessment of Beliefs Scale scores. Trial registration: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01555970) identifier NCT01555970. **RESULTS:** We assessed 145 patients for eligibility, 129 were eligible, 40 were randomized (NAC up to 3000 mg/day, n= 18; placebo, n= 22), 39 initiated the intervention and 35 completed the trial. Dropout did not significantly differ by treatment group (NAC: 1 of 17 [5.9%]; placebo: 3 of 22 [13.6%]; $\chi^2 = .63$; $P = .43$). Both groups significantly improved over the 16 weeks, as indicated by the reduction of baseline Y-BOCS scores, but there were no significant differences between groups (NAC: 25.6 [SD= 4.4] to 21.3 [DP= 8.1]; placebo: 24.8 [SD= 3.8] to 21.8 [SD= 6.0]; $F = .33$; $P = .92$). Adding NAC to SRI was superior to placebo in improving anxiety symptoms, as measured by the reduction of baseline Beck Anxiety Inventory score (mean [SD]: NAC= 7.8 [11.7]; placebo: -.55 [7.9]; $U = 89$; $P = .02$). There were no significant differences between groups in regards to the improvement of depressive symptoms, different dimensions of OCD symptoms and insight level. **CONCLUSIONS:** NAC augmentation of SRI was more effective than placebo in reducing the severity of anxiety symptoms in this sample of treatment-resistant OCD individuals. However, it was not better than placebo in reducing OCD severity.

Descriptors: clinical trial; therapeutics; obsessive-compulsive disorder; acetylcysteine; excitatory amino acid agents; glutamic acid

INTRODUÇÃO

Este estudo faz parte da linha de pesquisa de tratamento do Programa Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Entre os objetivos dos estudos sobre tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) realizados no PROTOC, está a produção de conhecimento que possa contribuir para melhorar o atendimento aos portadores de TOC e servir de referência para os demais serviços da rede pública nesta área.

Neste estudo em específico, comparamos a eficácia da associação de *N*-Acetilcisteína (NAC) com inibidores da recaptura de serotonina (IRSs) para o tratamento de pacientes que obtiveram resposta insatisfatória com o tratamento usual para o TOC. Para a sua realização, recebemos auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio de um auxílio-pesquisa (processo 2011/51485-9) concedido à Dra. Roseli Gedanke Shavitt e uma bolsa de doutorado direto (processo 2012/14070-8) concedido ao autor desta tese.

1. Características clínicas

O TOC é um transtorno psiquiátrico caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões. As obsessões são pensamentos, ideias ou imagens, de caráter repetitivo e intrusivo, associados a angústia, ansiedade e/ou desconforto. As compulsões são comportamentos repetitivos ou rituais mentais, realizadas de forma rígida e estereotipada a fim de diminuir o desconforto causado pelas obsessões (1, 2).

O conteúdo dos sintomas do TOC pode ser muito variado (3). Os mais comuns são: obsessões de agressão (medo de que algum familiar venha a falecer ou sofra um acidente, medo de que a casa seja assaltada ou pegue fogo, medo de ter um impulso violento e empurrar ou machucar alguém, medo de se ferir por não ser suficientemente cuidadoso, etc.); rituais de verificação (verificar portas, janelas, fechaduras, a saída do gás, checar se familiares estão bem, verificar mentalmente se não se esqueceu de nenhuma medida de segurança, etc.); obsessões com perfeccionismo, ordenação e simetria (necessidade de que objetos estejam perfeitamente posicionados e alinhados, de que a escrita esteja perfeita, etc.); rituais de arrumação e arranjo (perda de muito tempo organizando minuciosamente as roupas no armário; reescrever muitas vezes a mesma frase para ter certeza de que esteja perfeita, etc.); obsessões de contaminação e sujeira (medo de pegar uma doença por contaminação ao sentar em bancos ou ao tocar em maçanetas, preocupação excessiva com sujeira, etc.); rituais de limpeza e lavagem (banhos excessivos e ritualizados, limpeza excessiva de móveis, lavagem de roupas que não foram usadas, etc.); obsessões sexuais e religiosas (medo de blasfemar contra Deus, medo de ser homossexual, etc.), rituais religiosos (rezar de forma ritualizada e excessiva, checar repetidamente com o padre ou pastor se fez algo que pode ser considerado pecaminoso, fazer o sinal da cruz certo número de vezes, etc.); obsessões de colecionamento (medo de jogar coisas fora, pois pode precisar delas no futuro, etc.); rituais de colecionamento (acumular objetos inúteis sem valor sentimental, etc.) (4).

Muito frequentemente, o TOC apresenta evolução crônica, em que se intercalam períodos de melhora e piora (5). O início dos sintomas pode ser

agudo ou insidioso, não havendo um padrão de evolução determinado. É bastante comum o aparecimento de sintomas leves e que não trazem sofrimento ou interferência na vida do indivíduo antes do aparecimento do quadro clínico completo. Dificilmente existem períodos em que os pacientes encontram-se completamente assintomáticos (6). As taxas de remissão completa, descritas em estudos de seguimento, são baixas, ocorrendo apenas em 10% a 20% dos portadores (5, 7, 8).

2. Diagnóstico

A 5ª edição do Manual Estatístico e Diagnóstico dos Transtornos Mentais (DSM-5), publicado pela Associação Americana de Psiquiatria, estabelece os critérios operacionais mais atuais para o diagnóstico do TOC (9). Nesta nova edição, foi criado um capítulo específico em que foram incluídos o TOC e os transtornos relacionados: transtorno dismórfico corporal, transtorno de arrancar pelos e cabelos, transtorno de escoriação, transtorno de acumulação, TOC e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento, TOC e transtorno relacionado devido a outra condição médica, outro TOC e transtorno relacionado especificado e TOC e transtorno relacionado não especificado.

Segundo esse manual, o diagnóstico de TOC é feito caso os seguintes critérios sejam satisfeitos:

- A. presença de obsessões e/ou compulsões;
- B. As obsessões e/ou compulsões tomam tempo (por exemplo, tomam mais de uma hora por dia) ou causam sofrimento clinicamente

significativo ou prejuízo do funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo;

C. Os sintomas obsessivo-compulsivos não se devem aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, droga de abuso ou medicamento) ou a outra condição médica;

D. A perturbação não é mais bem explicada pelos sintomas de outro transtorno psiquiátrico.

Especificar se:

- TOC com *insight* bom ou moderado, com *insight* pobre ou sem *insight*
- TOC relacionado a transtorno de tiques

3. Epidemiologia

Em um levantamento epidemiológico realizado nos Estados Unidos, os autores estimaram a prevalência do TOC na população em 2,3% ao longo da vida e em 1,2% no ano anterior (10). Na Inglaterra, a prevalência do TOC no ano anterior, de acordo com a pesquisa nacional de morbidade psiquiátrica, foi de 1,1% (11). No Brasil, um estudo com dados coletados em três diferentes regiões urbanas do país (12) estimou a prevalência de TOC ao longo da vida em 2,1%. Na cidade de São Paulo, Andrade et al. (13) estimaram a prevalência de TOC, cujo diagnóstico foi estabelecido de acordo com os critérios da 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), em 0,3%, tanto ao considerar o ano anterior quanto ao longo da vida. Um estudo mais recente,

sobre a frequência de transtornos mentais em adultos residentes na área metropolitana de São Paulo, estimou a prevalência do TOC, de acordo com os critérios do DSM-IV, nos 12 meses anteriores à pesquisa em 3,9% (14). Diferenças metodológicas entre os estudos realizados na cidade de São Paulo podem explicar as divergências encontradas.

4. Tratamento

A história do tratamento farmacológico do TOC tem início na década de 1970, com os primeiros relatos de que o uso de clomipramina tinha efeito terapêutico em pacientes com TOC, independentemente do seu impacto sobre os sintomas depressivos (15, 16). A clomipramina é um antidepressivo tricíclico inibidor semi-seletivo da recaptura de serotonina (17). Logo após os primeiros relatos de eficácia, a clomipramina foi estudada em estudos duplo-cegos e controlados com placebo ou com outras drogas não seletivas ou seletivas para o sistema noradrenérgico (18, 19). Nos ensaios clínicos iniciais, a clomipramina se mostrou superior não só ao placebo no tratamento do TOC, mas também a outras drogas sem ação preferencial no sistema serotoninérgico (17).

A clomipramina deixou de ser o único tratamento farmacológico de referência disponível para o tratamento do TOC com o surgimento dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs) na década de 1980 (20). Todos os ISRSs (fluvoxamina, sertralina, fluoxetina, citalopram, paroxetina e escitalopram) foram mais eficazes do que o placebo para o tratamento do TOC em estudos duplo-cegos (21-26). Fluoxetina, paroxetina e sertralina, em comparação direta com a clomipramina, mostraram-se igualmente eficazes e

melhor toleradas (27-29). Didaticamente, a clomipramina e os ISRSs podem ser agrupados sob a denominação inibidores da recaptura de serotonina.

Segundo as diretrizes internacionais de tratamento do TOC, os ISRSs são os medicamentos de primeira escolha, ficando a clomipramina reservada para a situação de ausência de resposta aos ISRS (30, 31). Esta determinação é baseada principalmente na maior tolerabilidade e segurança dos ISRSs. Segundo as evidências atuais, não existe diferença de eficácia entre os diferentes ISRSs. A escolha de um determinado ISRS baseia-se no seu perfil de efeitos colaterais e história prévia de resposta ao tratamento com essa droga (31). Uma meta-análise demonstrou que doses mais altas de ISRS, em comparação com doses baixas ou médias, associaram-se a maior eficácia no tratamento do TOC (32). Além disso, a melhora dos sintomas do TOC observada em pacientes em tratamento com ISRS é tardia.

Além do tratamento medicamentoso, a terapia comportamental (TC), particularmente a que envolve técnicas de exposição e prevenção de resposta (EPR), é também considerada um tratamento de primeira linha para o TOC (33-36). Entretanto, a escassez de terapeutas comportamentais treinados é um dos principais obstáculos para a implementação dessa intervenção em larga escala (37). Protocolos de tratamento realizados por meio da internet já foram testados para tentar superar essa limitação, com resultados promissores (38).

Estima-se que até metade dos pacientes com TOC não apresente resposta adequada ao tratamento com ISRSs e continua a apresentar sintomas significativos (39-41). Estratégias de potencialização dos ISRSs incluem a associação com antipsicóticos ou com TC. Um ensaio clínico comparando essas duas modalidades de potencialização mostrou que a segunda é mais

eficaz do que a primeira (42). Uma limitação adicional ao uso de antipsicóticos relaciona-se aos seus efeitos colaterais no longo prazo, como distúrbios do movimento e alterações metabólicas (43).

5. Glutamato e TOC

O principal modelo explicativo da fisiopatologia do TOC leva em conta resultados de estudos de neuroimagem que demonstram aumento do fluxo sanguíneo, do metabolismo e da atividade cerebral no córtex órbito-frontal, estriado e tálamo de indivíduos com TOC (44-54). Nestas áreas cerebrais, postula-se que as vias moduladas pelo glutamato e GABA sejam as responsáveis pela manutenção do tônus neural. Supõe-se que a via glutamatérgica (direta) module o início e a manutenção das rotinas comportamentais, enquanto que a gabaérgica (indireta) module a interrupção de tais comportamentos. A hiperatividade da via direta, em relação à indireta, resulta na desinibição do tálamo e na criação de um circuito entre o tálamo e o córtex órbito-frontal que se autoperpetua, levando ao surgimento dos sintomas do TOC (55, 56).

Estudos pré-clínicos e de neuroimagem sugerem que a hiperatividade glutamatérgica esteja implicada na fisiopatologia do TOC (57). As evidências mais consistentes sobre este tema encontram-se descritas abaixo.

Dois estudos demonstraram aumento da concentração de glutamato no líquido cefalorraquidiano de adultos com TOC não medicados (58, 59). Esta é evidência mais direta da alteração da homeostase do glutamato no TOC. Entretanto, algumas ressalvas devem ser feitas sobre este achado. Primeiro, o

excesso de glutamato foi detectado apenas numa minoria da amostra, o que pode indicar a presença da disfunção glutamatérgica apenas numa parcela específica de portadores de TOC. Se isso for verdade, pode-se especular que o emprego de agentes moduladores da atividade glutamatérgica no tratamento do TOC seria eficaz apenas para esta parcela. Segundo, este resultado não nos permite concluir sobre a origem do excesso de glutamato - poderia resultar da recaptura alterada de glutamato em todo o cérebro, de outro aspecto envolvido na sua homeostase ou de anormalidades de alguma área cerebral específica.

Estudos utilizando ressonância magnética por espectroscopia de próton (PET) corroboram a hipótese da participação da hiperatividade glutamatérgica na fisiopatologia do TOC. Os seus resultados indicam que, em relação a controles saudáveis, indivíduos com TOC não medicados apresentavam aumento relativo da concentração de metabólitos de glutamato no núcleo caudado e diminuição no córtex do cíngulo anterior (60-62). Observou-se ainda que o tratamento com IRS associou-se a uma redução significativa da concentração de metabólitos de glutamato no núcleo caudado em indivíduos que responderam ao tratamento com IRS (60, 61). Tais achados clínicos são consistentes com estudos farmacológicos demonstrando inibição da liberação de glutamato induzida por IRS (63, 64). Porém, os resultados dos estudos de espectroscopia também devem ser interpretados com cautela, já que as suas medidas refletem a concentração de glutamato presente em todo o tecido de uma determinada região cerebral, não permitindo diferenciar a presença do neurotransmissor na sinapse, no espaço extracelular ou dentro da célula. Além disso, a maioria dos estudos não distingue glutamato de aminoácidos

relacionados, como glutamina e aspartato. Por vezes, até a presença do neurotransmissor inibitório GABA interfere na medida de glutamato (65).

Os estudos genéticos possuem o maior potencial de demonstrar o envolvimento da disfunção glutamatérgica na etiologia do TOC. Estudos de associação e caso-controle demonstraram que o gene *SLC1A1* pode conferir suscetibilidade ao TOC (66-70). O gene *SLC1A1* codifica o principal transportador neuronal de glutamato, cujas funções incluem remover da fenda sináptica o glutamato liberado e manter a concentração de glutamato no espaço extracelular abaixo dos níveis tóxicos (67). Em conjunto, estes achados indicam que mutações no gene *SLC1A1* podem estar implicadas na alteração da transmissão glutamatérgica. Entretanto, estudos mais recentes, incluindo uma meta-análise e um estudo de associação de genoma inteiro, mostram que a associação entre mutação no gene *SLC1A1* e aumento do risco de TOC não é tão relevante (71, 72). Estudos sugerem que outros genes relacionados ao glutamato, como o *DLGPA1*, *SAPAP3* e *PTPRD*, também podem contribuir para o aumento do risco do TOC (71, 73, 74).

Ainda corroborando a participação da alteração da atividade glutamatérgica na fisiopatologia do TOC, três relatos recentes sugerem que o riluzol, um agente modulador da atividade glutamatérgica, apresente propriedades antidepressivas e anti-obsessivas (75-77). A partir desses resultados positivos, foi levantada a hipótese de que outros agentes com efeito sobre o sistema glutamatérgico poderiam potencializar o efeito dos IRS em pacientes resistentes ao tratamento, ou seja, que não apresentaram melhora significativa após pelo menos 12 semanas de tratamento com um IRS. Existem

diversos estudos descritos na literatura que empregaram agentes moduladores da atividade glutamatérgica no tratamento do TOC (75, 76, 78-91).

6. *N*-acetilcisteína

A NAC vem sendo usada no tratamento da intoxicação por paracetamol há mais de 30 anos (92), dada a sua ação antioxidante. A suplementação com NAC restabelece os níveis de glutathione (GSH), o antioxidante endógeno mais abundante e mais amplamente distribuído, cuja função é manter o equilíbrio oxidativo da célula. A GSH neutraliza as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, tanto através de mecanismos diretos como indiretos. As células da glia contêm níveis de GSH maiores do que os neurônios. Acredita-se que a produção neuronal de GSH seja mediada primariamente pela liberação de GSH pelos astrócitos no espaço extracelular, onde ela é quebrada em glutamato e no dipeptídeo cisteína-glicina, numa reação catalisada pela enzima γ -glutamyltranspeptidase. Este dipeptídeo é hidrolisado em glicina e cisteína, e os três aminoácidos ficam então disponíveis para a produção neuronal de GSH. A produção de GSH pelos astrócitos, por sua vez, é limitada pela disponibilidade de cisteína e da enzima glutamato-cisteína ligase (93).

Além dos efeitos no equilíbrio oxidativo, alterações nos níveis de cisteína modulam as vias do neurotransmissor glutamato (94). A cisteína está envolvida na troca neuronal de glutamato entre os meios extra e intracelular, através do trocador cisteína-glutamato, amplamente distribuído por todos os tipos celulares. No cérebro ele se localiza preferencialmente nas células da glia. A cisteína é captada pelos astrócitos e trocada por glutamato, que é liberado no

espaço extracelular. O glutamato livre estimula os receptores metabotrópicos de glutamato inibitórios nos terminais nervosos glutamatérgicos e, portanto, reduzem a liberação sináptica de glutamato. Dada essa relação, a quantidade de cisteína presente no sistema, assim como o *feedback* via produção de GSH, podem regular diretamente a quantidade de glutamato presente no espaço extracelular.

Um relato de caso (86) e três ensaios clínicos controlados (95-97) demonstraram a eficácia da NAC no tratamento de potencialização de IRS em pacientes com TOC resistente.

No primeiro estudo controlado testando a eficácia da NAC no TOC (95), foram incluídos 48 pacientes com TOC resistente ao tratamento, definido como ausência de resposta ao tratamento com IRS em altas doses por pelo menos 12 semanas, que foram tratados com NAC (dose alvo: 2400 mg/dia) ou placebo. Ao final das 12 semanas de seguimento, a taxa de resposta ao tratamento e a redução da gravidade do TOC foram significativamente superiores no grupo que recebeu NAC.

No segundo estudo (96), 44 pacientes com TOC sem tratamento ou com tratamento estável por pelo menos quatro semanas (ou 12 semanas, caso fosse o primeiro tratamento para o TOC) foram tratados com NAC (dose alvo: 3000 mg/dia) ou placebo por 16 semanas. Na 12ª semana de tratamento, houve uma redução da gravidade das compulsões significativamente superior no grupo que recebeu NAC, mas que não se manteve ao final da 16ª semana. Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à taxa de resposta ao tratamento e à redução da gravidade global do TOC.

O ensaio clínico publicado mais recentemente (97) incluiu 44 portadores de TOC moderado a grave e que não haviam recebido nenhum medicamento psicotrópico nas seis semanas anteriores ao início do estudo. Os participantes foram randomizados para receber fluvoxamina 200 mg/dia e NAC (dose alvo: 2000 mg/dia) ou fluvoxamina 200 mg/dia e placebo durante 10 semanas. Os autores encontraram que a redução da gravidade global do TOC e das obsessões foi significativamente superior no grupo que recebeu NAC. Por outro lado, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à taxa de resposta ao tratamento.

As principais diferenças metodológicas dos ensaios clínicos descritos acima encontram-se resumidas na **Tabela 01**.

Tabela 01 - Características dos estudos controlados que testaram a eficácia da NAC no TOC

ESTUDO	ESCORE Y-BOCS INICIAL Média (DP)	ESCORE Y-BOCS FINAL Média (DP)	DOSE ALVO (mg)	DURAÇÃO DO TRATAMENTO (semanas)	TRATAMENTOS ANTERIORES	TRATAMENTO ATUAL
Afshar et al. ¹ (n= 48) (95)	NAC: 27,7 (5,5) Placebo: 27,6 (4,0)	NAC: 16,8 ² Placebo: 21,9 ²	2400	12	Pacientes que não responderam a pelo menos 12 semanas de tratamento com ISRS em altas doses	ISRS em monoterapia
Sarris et al. (n= 44) (96)	NAC: 26,6 (5,7) Placebo: 25,6 (4,9)	NAC: 21,8 (8,0) Placebo: 21,1 (9,3)	3000	16	Pacientes sem tratamento ou com tratamento atual estável por pelo menos 4 semanas (ou 12 semanas, caso fosse o primeiro tratamento para o TOC)	ISRS; ISRNS; Antipsicóticos; ADT; agentes GABA; antagonistas glutamatérgicos; Monoterapia
Paydary et al. ¹ (n= 44) (97)	NAC: 27,0 (4,4) Placebo: 25,8 (3,8)	NAC: não informado Placebo: não informado	2000	10	Pacientes não receberam qualquer medicamento psicotrópicos por pelo menos 6 semanas antes do início do estudo	ISRS em monoterapia (tratamento com ISRS e NAC ou placebo foi iniciado ao mesmo tempo)

¹ Estudos com resultados positivos² Desvio-padrão não informado

OBJETIVOS E HIPÓTESES

1. Objetivo principal

1.1. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 16 semanas, a eficácia da associação de IRS com NAC (até 3000 mg/dia), em comparação à associação de IRS com placebo, para o tratamento de pacientes com TOC que não responderam a pelo menos um tratamento adequado para o TOC, tendo como desfecho primário os escores da escala Y-BOCS ao longo do tempo.

2. Objetivos secundários

2.1. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 16 semanas, a eficácia da associação de IRS com NAC (até 3000 mg/dia), em comparação à associação de IRS com placebo, sobre a gravidade dos sintomas depressivos, tendo como desfecho secundário a redução do escore inicial da escala Inventário de Depressão de Beck (BDI).

2.2. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 16 semanas, a eficácia da associação de IRS com NAC (até 3000 mg/dia), em comparação à associação de IRS com placebo, sobre a gravidade dos sintomas ansiosos, tendo como desfecho secundário a redução do escore inicial da escala Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).

2.3. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 16 semanas, a eficácia da associação de IRS com NAC (até 3000 mg/dia), em

comparação à associação de IRS com placebo, sobre a gravidade das diferentes dimensões de sintomas de TOC, tendo como desfechos secundários a redução dos escores iniciais da Escala Y-BOCS Dimensional (*Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale - DY-BOCS*).

2.4. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 16 semanas, a eficácia da associação de IRS com NAC (até 3000 mg/dia), em comparação à associação de IRS com placebo, sobre o nível de *insight*, tendo como desfecho secundário a redução do escore inicial da Escala Brown de Avaliação de Crenças (*Brown Assessment of Beliefs Scale - BABS*).

2.5. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 16 semanas, a eficácia da associação de IRS com NAC (até 3000 mg/dia), em comparação à associação de IRS com placebo, em relação à frequência de resposta ao tratamento, definida como a redução de pelo menos 25% do escore inicial da Y-BOCS (98).

2.6. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 16 semanas, a eficácia da associação de IRS com NAC (até 3000 mg/dia), em comparação à associação de IRS com placebo, em relação à frequência de indivíduos que melhoraram com o tratamento, de acordo com a sub-escala de melhora da Impressão Clínica Global.

3. Hipóteses

3.1. A associação de IRS com NAC resultará em melhora significativamente maior do que a resultante da associação de IRS com placebo.

MÉTODOS

1. Considerações éticas

Como este estudo envolveu experimentação em seres humanos, obtivemos aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP antes do início da coleta de dados (0433/11). Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1) após terem recebido todas as informações sobre o projeto.

De acordo com as regras internacionais de publicação, este projeto também foi registrado em uma base de dados pública antes da inclusão dos primeiros pacientes (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT01555970).

2. Estrutura de atendimento

A coleta de dados do presente estudo foi realizada no ambulatório do PROTOC do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, que conta com uma estrutura permanente de atendimento ambulatorial e onde já foram conduzidos diversos ensaios clínicos (33, 99-101).

Especificamente para a realização deste estudo, contamos com uma equipe composta por três psiquiatras, uma enfermeira, três psicólogos, um graduando em medicina da Universidade de São Paulo, além de profissionais de administração. Dois dos psiquiatras ficaram responsáveis pela triagem psiquiátrica e assistência aos participantes do ensaio clínico, enquanto a terceira ficou responsável pelo procedimento de randomização.

Para as avaliações cegas, realizadas antes e ao final da intervenção, dois psicólogos foram treinados especificamente para esta função. Ambos foram

recrutados por meio de um processo seletivo, constituído por análise de currículo e entrevista presencial, do qual participaram oito candidatos. Depois de serem submetidos a um extenso treinamento de confiabilidade oferecido por dois psiquiatras e uma psicóloga da equipe, experientes na aplicação de instrumentos de avaliação em pesquisa, eles tornaram-se aptos a aplicar os instrumentos utilizados no presente estudo. Uma terceira psicóloga ficou responsável por realizar as triagens telefônicas de possíveis candidatos à participação no estudo. Uma enfermeira da equipe, com experiência prévia em ensaios clínicos, também recebeu treinamento e foi especificamente designada para realizar atendimentos de enfermagem antes e após as consultas médicas, além de realizar as ligações telefônicas, com o objetivo de checar a adesão ao tratamento, averiguar a presença de reações indesejáveis e confirmar a data da consulta seguinte. O graduando em medicina participou da construção do banco de dados. Toda a sua atividade foi supervisionada pelo doutorando responsável pelo estudo.

Durante este período, também contratamos o serviço da farmácia do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, responsável pela manipulação e dispensação dos medicamentos utilizados no estudo. Os exames clínicos laboratoriais foram realizados pelo laboratório do HC-FMUSP.

3. Divulgação e recrutamento

As fontes de encaminhamento de pacientes para participação no presente estudo encontram-se descritas a seguir: indivíduos em acompanhamento regular no ambulatório do PROTOC do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP,

pacientes encaminhados de outras clínicas do HC-FMUSP ou dos serviços de atenção primária e sujeitos recrutados a partir de anúncios na mídia (TV, rádio, jornais e internet).

Em particular, utilizamos estratégias inovadoras de recrutamento, como a publicação de um post com informações sobre o projeto de pesquisa na página da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade de São Paulo no *Facebook* e a divulgação do estudo em sites e blogs cuja temática relaciona-se ao TOC.

4. Triage psiquiátrica

Todos os pacientes passaram por consulta de triagem com psiquiatras da equipe com extensa experiência em diagnóstico e tratamento do TOC. Durante esta consulta, os pacientes foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo. Aqueles que preenchiam os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo e assinaram o termo de consentimento, depois de informados sobre as características do estudo.

5. Sujeitos

Para a participação no estudo, utilizamos os seguintes critérios de inclusão: idade entre 18-65 anos; diagnóstico principal de TOC, de acordo com os critérios do DSM-IV; falha terapêutica a pelo menos um tratamento farmacológico adequado para o TOC, definido como o uso de um ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina) ou clomipramina, em dose máxima recomendada ou tolerada por pelo menos 12

semanas; escore inicial da escala Y-BOCS ≥ 16 ou ≥ 10 , se apenas compulsões; e gravidade inicial dos sintomas do TOC pelo menos moderada, de acordo com a escala de gravidade da Impressão Clínica Global (ICG).

O histórico de tratamentos prévios para o TOC foi pesquisado utilizando um formulário desenvolvido especificamente para este projeto (anexo 2), que foi aplicado durante a consulta de triagem. As informações para o preenchimento deste formulário foram extraídas do prontuário médico, no caso de pacientes recrutados no ambulatório do PROTOC, de relatórios médicos, no caso de pacientes encaminhados de outras clínicas do HC-FMUSP ou de outros serviços de saúde mental, e por fim, do relato dos próprios pacientes.

Critérios de exclusão: diagnóstico primário de um transtorno psicótico; qualquer doença hepática; asma; pacientes que tenham sido submetidos a psicocirurgia; mudança recente (< 1 mês) nos medicamentos psicotrópicos; presença de doença somática clinicamente significativa e/ou problema médico que exija mudanças frequentes nas medicamentos; história pregressa ou diagnóstico atual de epilepsia; evidência de transtorno por uso de substâncias no último mês ou uso atual de drogas ilícitas; ideação suicida atual; pacientes que já haviam usado NAC; mulheres grávidas, lactantes ou com chances de engravidar (não estéreis e que não estejam usando nenhum método contraceptivo).

6. Desenho do estudo

Conduzimos um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e com duração de 16 semanas de potencialização de IRS com NAC. Antes do

início do estudo, todos os participantes estavam recebendo pelo menos um IRS, de acordo com as recomendações das diretrizes internacionais de tratamento do TOC (30, 102). O uso de outros medicamentos psicotrópicos, como estabilizadores de humor, estimulantes, sedativos e hipnóticos, era permitido, desde que as suas doses estivessem estáveis por pelo menos um mês. O uso de antipsicóticos e clomipramina (neste caso, em associação com um ISRS) também era permitido, desde que tivessem sido prescritos pelo menos dois meses antes do início do estudo e suas doses estivessem estáveis por pelo menos um mês. Todos os medicamentos em uso no momento da randomização foram mantidos na mesma dose ao longo das 16 semanas do estudo.

7. Protocolo de tratamento

Na primeira semana, todos os pacientes incluídos no estudo receberam NAC 1200 mg/dia (uma cápsula de NAC 600 mg duas vezes ao dia) ou o número equivalente de cápsulas de placebo. Na segunda semana, a dose foi aumentada para quatro cápsulas por dia (NAC 2400 mg/dia, duas cápsulas de NAC 600 mg duas vezes ao dia ou o equivalente de cápsulas de placebo). Por fim, na terceira semana, a dose alvo foi atingida (NAC 3000 mg/dia, duas cápsulas de NAC 600 mg de manhã e três à noite ou o equivalente de cápsulas de placebo) e assim foi mantida até o final da 16ª semana de tratamento. O esquema de aumento da dose da NAC encontra-se descrito na **Tabela 02**.

A identidade dos tratamentos foi mantida oculta pelo uso de medicamentos idênticos em relação à aparência, embalagem, rótulo e forma de administração.

Em particular, tanto as cápsulas de NAC quanto de placebo receberam uma substância aromatizante com o intuito de disfarçar o odor sulfúrico da NAC, dificultando a quebra do cegamento.

Tabela 02 - Esquema de aumento da dose da NAC

SEMANA	DOSE DIÁRIA (mg)	CÁPSULAS/DIA (600 mg)	POSOLOGIA
1 ^a	1200	2	1 manhã e 1 noite
2 ^a	2400	4	2 manhã e 2 noite
3 ^a - 16 ^a	3000	5	2 manhã e 3 noite

8. Avaliações

A avaliação inicial incluiu uma variedade de medidas sócio-demográficas e clínicas, algumas relacionadas especificamente ao TOC e outras às comorbidades psiquiátricas. Os participantes foram entrevistados por pesquisadores treinados na aplicação dos seguintes instrumentos:

8.1.Y-BOCS (103, 104): esta escala avalia a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e é composta por 10 questões, que investigam o tempo gasto, a interferência na rotina, o incômodo associado, a resistência e o controle relativos às obsessões e compulsões. Cada item tem cinco possibilidade de resposta, com escores variando de 0 a 4 (pontuação máxima de 40, com um subtotal máximo de 20 para

obsessões e 20 compulsões). Quanto maior o escore, maior a gravidade. Dados sobre a confiabilidade e validade desta escala já foram estabelecidos em outras culturas (105) e atualmente ela é amplamente empregada na literatura. Entretanto, a versão em português traduzida por Asbahr et al. em 2002 não foi validada até o momento. A escolha dessa escala foi baseada na comparabilidade com estudos anteriores que avaliaram a eficácia terapêutica em pacientes com TOC. Pela mesma razão, foi escolhida como desfecho primário de eficácia neste estudo.

8.2. BDI (106): esta escala avalia a gravidade de sintomas depressivos, conforme o número de sintomas e sua intensidade. O inventário consta de 21 questões com alternativas fechadas para respostas. A pontuação é feita pela soma das alternativas que variam de 0 a 3. Portanto, os escores variam de 0 a 63 pontos, contando somente com números inteiros. Dados sobre a confiabilidade e validade desta escala (107), incluindo a versão traduzida para o português (108, 109), já foram estabelecidos e atualmente ela é amplamente empregada em pesquisa. Neste estudo optamos pelo uso do BDI devido ao formato autoaplicável.

8.3. BAI (110): esta escala avalia a gravidade de sintomas ansiosos, conforme o número de sintomas e sua intensidade. O inventário consta de 21 sintomas ansiosos com alternativas de frequência para cada sintoma. A pontuação é feita pela soma das alternativas que variam de 0 a 3. Portanto, os escores variam de 0 a 63 pontos, contando

somente com números inteiros. Dados sobre a confiabilidade e validade desta escala são disponíveis (110). A versão traduzida para o português não foi validada até o momento. Essa escala foi escolhida com base principalmente no seu formato autoaplicável. Entretanto, é importante ressaltar que essa escala foca especificamente em sintomas físicos de ansiedade (majoritariamente relacionados ao transtorno de pânico), diferentemente de outras escalas que avaliam sintomas ansiosos de uma forma mais ampla.

8.4.DY-BOCS (111): esta escala avalia os diversos sintomas de TOC, de acordo com seis dimensões, com a gravidade de cada uma delas quantificada independentemente. As versões em inglês e português da lista de sintomas foram validadas simultaneamente. Entretanto, a validação da escala de gravidade para cada dimensão ainda não foi realizada. A escala de gravidade conta com três questões pontuadas de 0-5 (somente números inteiros). Além disso, existe um escore total somado a interferência durante a vida que varia de 0 a 40 pontos (somente números inteiros). Esta escala foi escolhida para avaliar se os tratamentos utilizados são mais eficazes em relação a alguma das dimensões específicas de sintomas.

8.5.Entrevista Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - patient version* - SCID-I/P 2.0) (112) e Entrevista Estruturada para Transtornos do Controle de Impulsos (*Structured Clinical Interview*

for Impulsive Disorders) (113): entrevista semiestruturada considerada o teste de referência para o diagnóstico de transtornos mentais de acordo com os critérios do DSM-IV. Traduzida para o português por Marcelo Tavares. A entrevista original foi validada e submetida a inúmeros estudos de confiabilidade (114). Porém, a versão traduzida para o português não foi totalmente validada até este momento.

8.6. CGI (115): escala que avalia de forma breve e isolada o funcionamento global do paciente antes e depois de uma intervenção terapêutica. É composta por duas sub-escalas: gravidade (CGI-S) e melhora (CGI-I). A primeira requer que o avaliador classifique a gravidade da doença do paciente no momento da avaliação de acordo com sete possibilidades de resposta: normal, limítrofe para doença mental, levemente doente, moderadamente doente, marcadamente doente, gravemente doente e extremamente doente. A segunda requer que o avaliador quantifique o grau de melhora ou piora da doença do paciente em relação ao início do tratamento. Também tem sete possibilidades de resposta: muito melhor, melhor, minimamente melhor, inalterado, minimamente pior, pior e muito pior.

8.7. BABS (116): instrumento utilizado para avaliar o grau de crítica sobre os sintomas do TOC na semana anterior à avaliação. Trata-se de uma escala semiestruturada, composta por 7 itens que avaliam os seguintes aspectos relacionados aos sintomas obsessivo-compulsivos: convicção,

percepção da visão dos outros sobre as crenças, explicação das diferentes visões, rigidez das ideias, tentativa de refutar as ideias, capacidade de crítica (se indivíduo reconhece uma causa psiquiátrica ou psicológica para a crença) e ideias/delírios de referência. Cada item pode ser pontuado de 0 a 4. Quanto maior o escore, pior o grau de crítica. O escore máximo é 24, já que o último item não é incluído no cálculo.

8.8. Escala de Fenômenos Sensoriais da Universidade de São Paulo

(USP-SPS) (117): apesar do TOC se caracterizar fundamentalmente pela presença de obsessões e compulsões, muitos pacientes descrevem que seus rituais são precedidos por uma variedade de sensações desconfortáveis, denominadas fenômenos sensoriais. Estes podem ser: sensações físicas (sensações desconfortáveis na pele, músculos ou outras partes do corpo, como uma coceira ou sensação de queimação que leva a paciente a realizar uma compulsão até sentir alívio de tal sensação); percepções “*just right*” (alguns pacientes descrevem não se sentirem bem, em equilíbrio ou do jeito certo, o que os leva a realizar comportamentos repetitivos até que eles se sintam do jeito certo); sensação de incompletude (sentimento interno ou percepção de desconforto que leva o paciente a ritualizar até se sentir aliviado); energia (tensão interna generalizada ou energia que vai crescendo e precisa ser liberada por meio da realização de uma determinada ação ou movimento repetitivo); e “ter que” (necessidade de realizar um comportamento repetitivo na ausência de obsessão, medo,

preocupação ou sensação corporal). A USP-SPS consiste num instrumento válido e confiável para a avaliação da presença e gravidade de fenômenos sensoriais em pacientes com TOC.

Ao final do estudo, ou seja, depois de 16 semanas de tratamento com NAC ou placebo, as escalas Y-BOCS, DY-BOCS, BDI, BAI, CGI e BABS foram novamente aplicadas. Tanto a avaliação inicial quanto final foram conduzidas por avaliadores cegos quanto à alocação dos participantes e que não estavam envolvidos no tratamento dispensado aos pacientes.

Nas semanas 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 13 e 15, a gravidade dos sintomas do TOC, medida pelo escore da Y-BOCS, foi obtida pelo psiquiatra responsável pelo estudo durante as consultas de rotina. A presença e gravidade de eventuais eventos adversos foram investigados por meio de uma entrevista estruturada - *Systematic Assessment for Treatment Emergent Events* (SAFTEE) (118) - nas semanas 1, 2, 3 e 11.

O cronograma das avaliações encontra-se resumido na **Tabela 03**.

9. Tamanho da amostra

Utilizamos os seguintes parâmetros para calcular o tamanho da amostra (aproximadamente 20 indivíduos por grupo): diferença de cinco pontos entre os escores inicial e final da Y-BOCS (diferença mínima considerada clinicamente significativa), desvio padrão de 6 pontos, baseado em estudos anteriores de potencialização de IRS (119), poder de 75% e α de 5%.

Tabela 03 - Cronograma de avaliações

	Y-BOCS	BDI e BAI	DY-BOCS	SCID	CGI	BABS	USP-SPS	SAFTEE
Consulta 1 Semana 0	X	X	X	X	X	X	X	
Consulta 2 Semana 1	X				X			X
Consulta 3 Semana 2	X				X			X
Consulta 4 Semana 3	X				X			X
Consulta 5 Semana 5	X				X			
Consulta 6 Semana 7	X				X			
Consulta 7 Semana 9	X				X			
Consulta 8 Semana 11	X				X			X
Consulta 9 Semana 13	X				X			
Consulta 10 Semana 15	X				X			
Consulta 11 Semana 16	X	X	X		X	X		

Legenda: Y-BOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivos-Compulsivos; BDI: Inventário de Depressão de Beck ; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; SCID: Entrevista Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV; CGI: Impressão Clínica Global; BABS: Escala Brown de Avaliação de Crenças; USP-SPS: Escala de Fenômenos Sensoriais da Universidade de São Paulo; SAFTEE: Systematic Assessment for Treatment Emergent Events

10. Randomização

Os participantes foram sequencialmente alocados nos grupos de tratamento de acordo com um procedimento de minimização desenvolvido especificamente para este estudo.

De forma breve, utilizamos um método computacional de alocação intencional que, além de preservar o caráter aleatório da alocação, tem a vantagem de balancear nos grupos de tratamento múltiplas covariáveis já descritas como importantes fatores prognósticos do tratamento farmacológico do TOC (idade, sexo, gravidade inicial dos sintomas do TOC e número de tratamentos adequados anteriores).

Este método de alocação encontra-se descrito (120) e foi utilizado no ensaio clínico conduzido pela Dra. Juliana Belo Diniz, pesquisadora do PROTOC (100).

11. Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram conduzidas utilizando os programas *R: A language and environment for statistical computing* e SPSS (versão 18.0).

A descrição das características clínicas e sócio-demográficas da amostra foi feita por meio de análises descritivas, cujos resultados foram apresentados em tabelas. As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e porcentagens. Para a comparação dessas variáveis entre os grupos, utilizamos os testes qui quadrado e exato de Fisher. Para as variáveis contínuas e discretas, apresentamos as médias e desvios-padrão, e utilizamos os testes *t*

de Student ou Mann-Whitney, a depender da normalidade da distribuição, para a comparação entre os grupos de tratamento.

Utilizamos a análise por intenção de tratar modificada: indivíduos que abandonaram o estudo antes da semana 3 foram excluídos das análises. Os dados faltantes de indivíduos que abandonaram o estudo após a semana 3 foram imputados utilizando o método última observação levada adiante. Foram realizadas análises de sensibilidade pela imputação de dados imaginando o pior e melhor cenário. No primeiro, os dados faltantes de indivíduos alocados no grupo NAC foram imputados utilizando a menor taxa de redução observada neste grupo, enquanto que os dados faltantes de indivíduos alocados no grupo placebo foram imputados utilizando a maior taxa de redução observada neste grupo. No segundo, fizemos exatamente o contrário.

Utilizamos como desfecho primário os escores da Y-BOCS ao longo do tempo. Para avaliar as variáveis grupo, tempo e efeitos de interação dos escores da Y-BOCS ao longo das 16 semanas de seguimento, utilizamos análise de variância (ANOVA) não paramétrica para medidas repetidas. (121). Como desfechos secundários, utilizamos a redução dos escores iniciais das escalas BDI, BAI, BABS e DY-BOCS, cujas medianas foram comparadas utilizando o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon. As proporções de pacientes respondedores, definida como a redução de pelo menos 25% do escore inicial da Y-BOCS (98), e de indivíduos que melhoraram, de acordo com a escala CGI-I, foram comparadas entre os grupos utilizando o teste qui quadrado.

Foram considerados para todos os testes nível de significância de 5%

RESULTADOS

1. Coleta de dados

A coleta de dados do presente estudo estendeu-se de maio de 2012 a outubro de 2014. Ao longo desse período, foram realizadas 145 consultas de triagem.

Dentre os indivíduos triados, 40 foram considerados elegíveis: 18 foram alocados no grupo que recebeu NAC e 22 no grupo que recebeu placebo. No primeiro grupo, 17 receberam a intervenção e 16 completaram o protocolo. No segundo, 22 receberam a intervenção e 19 completaram o protocolo. Não houve diferença significativa na taxa de perda entre os grupos (NAC: 5,9%; placebo: 13,6%; $\chi^2 = 0,63$; $p\text{-valor} = 0,43$).

Os critérios de exclusão que determinaram a não elegibilidade de 105 indivíduos foram os seguintes: outro diagnóstico psiquiátrico primário que não o TOC (n= 30); escore inicial da Y-BOCS < 16 (n= 22); ausência de pelo menos um tratamento adequado anterior (n= 18); recusa (n= 16); mudança recente no tratamento (n= 6); asma (n= 5); doença clínica grave que exige mudanças frequentes no tratamento (n= 5); idade acima de 65 anos (n= 1); doença hepática (n= 1); e paciente aguardando a realização de neurocirurgia (n=1). Estas informações encontram-se resumidas na **Figura 01**.

2. Características sócio-demográficas e clínicas

As características sócio-demográficas encontram-se resumidas na **Tabela 04**. A amostra era composta por proporções semelhantes de homens (52,5%) e

Figura 01 - Diagrama CONSORT

mulheres (47,5%). A idade média dos participantes era de 38 anos. Metade da amostra era composta por indivíduos solteiros e os sujeitos eram, em sua maioria, brancos (70%). Menos da metade (42,5%) dos participantes estava trabalhando e a grande maioria (92,1%) pertencia às classes sociais B e C. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às características sócio-demográficas.

Tabela 04 - Características sócio-demográficas da amostra

CARACTERÍSTICA	NAC n= 18	PLACEBO n= 22	TOTAL n= 40	P- VALOR
Idade (anos), média (DP)	37,8 (10,5)	38,2 (11,3)	38,0 (10,8)	0,75
Sexo, n (%)				
Masculino	8 (44,4)	13 (59,1)	21 (52,5)	0,36
Feminino	10 (55,6)	9 (40,9)	19 (47,5)	
Estado civil, n (%)				
Solteiro	8 (44,4)	12 (54,5)	20 (50,0)	0,67
Casado	8 (44,4)	9 (40,9)	17 (42,5)	
Divorciado	2 (11,1)	1 (4,6)	3 (7,5)	
Anos de estudo, média (DP)	13,2 (3,6)	12,7 (1,9)	13,0 (2,8)	0,90
Classificação ABIPEME, n (%)				
A	0	0	0	0,28
B	5 (29,4)	9 (42,9)	14 (36,8)	
C	10 (58,8)	11 (52,4)	21 (55,3)	
D	2 (11,8)	0	2 (5,3)	
E	0	1 (4,8)	1 (2,6)	
Etnia, n (%)				
Branca	10 (55,6)	18 (81,8)	28 (70,0)	0,12
Negra	2 (11,1)	3 (13,6)	5 (12,5)	
Parda	5 (27,8)	1 (4,5)	6 (15,0)	
Amarela	6 (15,0)	0	1 (5,6)	
Ocupação atual, n (%)				
Trabalhando	9 (50,0)	8 (36,4)	17 (42,5)	0,62
Desempregado	6 (33,3)	8 (36,4)	14 (35,0)	
Outra ¹	3 (16,7)	6 (27,2)	9 (22,5)	

¹ Inclui indivíduos que nunca trabalharam, estudantes, incapacitados para o trabalho por motivo de doença e donas de casa.

As características clínicas dos participantes do estudo encontram-se descritas na **Tabela 05**.

Tabela 05 - Características clínicas da amostra

CARACTERÍSTICA	NAC (n= 18)	PLACEBO (n= 22)	TOTAL (n= 40)	P- VALOR
Idade de início do TOC (anos), média (DP)	11,8 (6,0)	11,7 (5,2)	11,8 (5,5)	0,13
Tratamentos prévios, média (DP)	3,3 (2,1)	3,5 (2,0)	3,4 (2,0)	0,62
Escore da Y-BOCS, média (DP)				
Obsessões	12,4 (2,2)	12,7 (2,4)	12,6 (2,3)	0,58
Compulsões	13,2 (2,5)	12,1 (2,5)	12,6 (2,5)	0,24
Total	25,6 (4,4)	24,8 (3,8)	25,2 (3,9)	0,55
CGI - escala de gravidade, n (%)				
Moderadamente doente	4 (22,2)	3 (13,6)	7 (17,5)	
Marcadamente doente	7 (38,9)	15 (68,2)	22 (55,0)	0,17
Gravemente doente	7 (38,9)	4 (18,2)	11 (27,5)	
Escore BDI	18,2 (9,9)	19,0 (8,3)	18,6 (9,0)	0,75
Escore BAI	17,2 (10,7)	16,5 (7,2)	16,9 (8,8)	0,97
<i>Insight</i> (escore da BABS), média (DP)	6,9 (5,3)	9,5 (5,7)	8,3 (5,6)	0,20
Dimensão de sintomas (DY-BOCS), n (%)				
Agressão/Violência	15 (83,3)	20 (90,9)	35 (87,5)	0,47
Sexual/Religiosa	13 (72,2)	18 (81,8)	31 (77,5)	0,47
Ordenação/Simetria/Contagem	14 (77,8)	19 (86,4)	33 (82,5)	0,47
Contaminação/Limpeza	14 (77,8)	16 (72,7)	30 (75,0)	0,71
Acumulação	6 (33,3)	11 (50,0)	17 (42,5)	0,29
Miscelânea	15 (83,3)	18 (81,8)	33 (82,5)	0,90

continua

Tabela 05 - Características clínicas da amostra (continuação)

CARACTERÍSTICA	NAC (n= 18)	PLACEBO (n= 22)	TOTAL (n= 40)	P- VALOR
Escore da DY-BOCS, média (DP)				
Agressão/Violência	6,5 (4,3)	7,1 (4,0)	6,8 (4,1)	0,54
Sexual/Religiosa	5,2 (4,9)	6,4 (3,9)	5,9 (4,3)	0,37
Ordenação/Simetria/Contagem	7,1 (4,7)	6,1 (3,7)	6,5 (4,1)	0,26
Contaminação/Limpeza	6,4 (4,4)	5,7 (5,1)	6,0 (4,7)	0,64
Acumulação	1,8 (3,2)	2,0 (2,7)	1,9 (2,9)	0,62
Miscelânea	6,9 (4,2)	5,5 (4,1)	6,1 (4,2)	0,29
Total	20,1 (4,6)	20,2 (4,4)	20,1 (4,4)	0,96
Presença de fenômenos sensoriais, n (%)				
Qualquer	6 (33,3)	11 (50,0)	17 (42,5)	0,29
Sensação física	3 (16,7)	6 (27,3)	9 (22,5)	0,48
Percepções <i>just-right</i>	5 (27,8)	9 (40,9)	14 (35,0)	0,51
Incompletude	2 (11,1)	0	2 (5,0)	0,20
Liberação de energia	3 (16,7)	1 (4,5)	4 (10,0)	0,31
“Ter que”	0	1 (4,5)	1 (2,5)	1,00
Comorbidades psiquiátricas, n (%)				
TOC puro	5 (27,8)	4 (18,2)	9 (22,5)	0,71
Transtorno depressivo ¹	3 (16,7)	3 (13,6)	6 (15,0)	1,00
Transtorno ansioso ²	10 (55,6)	14 (6,6)	24 (60,0)	0,60
Transtorno do espectro do TOC ^{3,4}	8 (44,4)	4 (21,1)	12 (32,4)	1,00
Outras ⁵	3 (16,7)	4 (18,2)	7 (17,5)	1,00

Legenda: TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; Y-BOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos; DY-BOCS: Y-BOCS Dimensional; BABS: Escala Brown de Avaliação de Crenças; CGI: Impressão Clínica Global; BDI: Inventário de Depressão de Beck; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck

¹ Depressão maior e distímia

² Inclui transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico com e sem agorafobia, agorafobia, fobia social, fobias específicas, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno ansioso sem outra especificação

³ Inclui transtorno dismórfico corporal, hipocondria, qualquer transtorno alimentar, transtorno de escoriação, tricotilomania e

⁴ Informação não disponível para 3 sujeitos

⁵ Por exemplo, transtorno explosivo intermitente e comprar compulsivo

3. Tratamento medicamentoso antes do início da intervenção

As características do tratamento farmacológico em uso pelos participantes antes da associação com NAC ou placebo encontram-se descritas na **Tabela 06**.

Tabela 06 - Esquema de tratamento e tipo de IRS em uso

	NAC (n= 18)	PLACEBO (n= 22)	TOTAL (n= 40)
Tratamento atual, n (%)			
Monoterapia com IRS	4 (22,2)	6 (27,3)	10 (25,0)
IRS + Antipsicótico	9 (50,0)	6 (27,3)	15 (37,5)
ISRS + Clomipramina	3 (16,7)	2 (9,1)	5 (12,5)
IRS + outro ¹	2 (11,1)	8 (36,4)	10 (25,0)
Dose do IRS (mg/dia), média (DP)			
Clomipramina (n=3)	237,5 (17,7)	75,0 ^b	183,3 (94,6)
Citalopram (n= 1)	60,0 (-)	-	60,0 (-)
Escitalopram (n=4)	20,0 (-)	15,0 (7,1)	17,5 (5,0)
Fluoxetina (n=9)	70,0 (20,0)	72,0 (17,9)	71,1 (17,6)
Fluvoxamina (n= 2)	300,0 (-)	200,0 (-)	250,0 (70,7)
Sertralina (n= 21)	194,4 (30,0)	203,8 (33,4)	200,0 (31,6)

Legenda: IRS: inibidor da recaptura de serotonina; ISRS: inibidor seletivo da recaptura de serotonina

¹ Estabilizador de humor, estimulantes, sedativos ou hipnóticos

Apenas um quarto da amostra estava recebendo IRS em monoterapia. O IRS mais frequentemente utilizado era a Sertralina ($n=21$). Todos os pacientes estavam em uso de doses altas de IRS, em conformidade com as recomendações de diretrizes internacionais de tratamento do TOC (30). Um participante alocado no grupo placebo estava em uso de Clomipramina 75 mg/dia, dose abaixo da recomendada para o tratamento do TOC. Deve-se salientar que este sujeito recebia um ISRS em dose alta em associação com a Clomipramina.

4. Desfecho primário

Os escores da Y-BOCS antes e depois da intervenção encontram-se descritos na **Tabela 07**. Conforme se observa na **Figura 02**, a gravidade do TOC de todos os participantes melhorou. Entretanto, a análise por intenção de tratar revelou uma interação não significativa entre tempo e grupo de tratamento (p -valor= 0,91). Ao final da 16ª semana de tratamento, observou-se redução do escore inicial da Y-BOCS de 4,3 pontos (25,6 [DP= 4,4] para 21,3 [DP= 8,1]) no grupo NAC, em comparação com 3 pontos no grupo placebo (24,8 [DP= 3,8] para 21,8 [DP= 6,0]). Da mesma forma, não foram observadas interações significativas entre tempo e grupo de tratamento nos escores de obsessões (p -valor= 0,93) e compulsões (p -valor= 0,41).

As análises de sensibilidade confirmaram a ausência de diferenças significativas entre os grupos em relação ao escore total da Y-BOCS (pior cenário: p -valor= 0,61; melhor cenário: p -valor= 0,46) e ao escore da sub-

escala de obsessões (pior cenário: p -valor= 0,95; melhor cenário: p -valor= 0,36). Por outro lado, no melhor cenário, houve uma diferença significativa no escore da sub-escala de compulsões em favor da NAC (p -valor <0,01). Já no pior cenário, houve uma diferença significativa no escore da sub-escala de compulsões em favor do placebo (p -valor <0,01). Estas informações encontram-se resumidas nas **Tabelas 08 e 09** e **Figuras 03 e 04**.

Tabela 07 - Desfecho primário - método de imputação última observação levada adiante

ESCORE DA Y-BOCS, MÉDIA (DP)	ÚLTIMA OBSERVAÇÃO LEVADA ADIANTE						
	NAC		Placebo		p-valor		
	Semana 0	Semana 16	Semana 0	Semana 16	Efeito do tratamento	Efeito do tempo	Interação tempo-tratamento
Obsessões	12,4 (2,2)	9,9 (4,1)	12,7 (2,4)	10,4 (2,9)	0,95	< 0,001	0,93
Compulsões	13,2 (2,5)	11,4 (4,3)	12,1 (2,5)	11,4 (4,3)	0,84	< 0,001	0,41
Total	25,6 (4,4)	21,3 (8,1)	24,8 (3,8)	21,8 (6,0)	0,92	< 0,001	0,91

Legenda: NAC: N-Acetilcisteína; Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*

Figura 02 - Mudança da gravidade do TOC ao longo de 16 semanas de tratamento com NAC ou placebo (análise por intenção de tratamento utilizando o método de imputação última observação levada adiante)

Legenda: Utilizamos ANOVA não paramétrica para medidas repetidas para avaliar a mudança da gravidade do TOC, medida pela Y-BOCS, de 40 indivíduos adultos que estavam recebendo pelo menos um IRS em dose estável e que foram sequencialmente alocados para receber tratamento de potencialização com NAC (n= 18) ou placebo (n= 22). Não houve diferença significativa nos escores da Y-BOCS entre os grupos. No eixo x, encontram-se as semanas de tratamento. No eixo y, está representada a gravidade do TOC, medida pela Y-BOCS.

Tabela 08 - Resultados da análise de sensibilidade - método de imputação pior cenário

ESCORE DA Y-BOCS, MÉDIA (DP)	PIOR CENÁRIO						
	NAC		Placebo		p-valor		
	Semana 0	Semana 16	Semana 0	Semana 16	Efeito do tratamento	Efeito do tempo	Interação tempo-tratamento
Obsessões	12,4 (2,2)	10,7 (4,7)	12,7 (2,4)	9,3 (3,5)	0,65	<0,001	0,95
Compulsões	13,2 (2,5)	12,0 (4,5)	12,1 (2,5)	10,0 (4,3)	0,92	<0,01	<0,01
Total	25,6 (4,4)	22,6 (8,8)	24,8 (3,8)	19,3 (7,6)	0,77	<0,001	0,61

Legenda: NAC: N-Acetilcisteína; Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*

Figura 03 - Mudança da gravidade do TOC ao longo de 16 semanas de tratamento com NAC ou placebo (análise por intenção de tratamento utilizando o método de imputação pior cenário)

Legenda: Utilizamos ANOVA não paramétrica para medidas repetidas para avaliar a mudança da gravidade do TOC, medida pela Y-BOCS, de 40 indivíduos adultos que estavam recebendo pelo menos um IRS em dose estável e que foram sequencialmente alocados para receber tratamento de potencialização com NAC (n= 18) ou placebo (n= 22). Não houve diferença significativa nos escores da Y-BOCS entre os grupos. No eixo x, encontram-se as semanas de tratamento. No eixo y, está representada a gravidade do TOC, medida pela Y-BOCS.

Tabela 09 - Resultados da análise de sensibilidade - método de imputação melhor cenário

ESCORE DA Y-BOCS, MÉDIA (DP)	MELHOR CENÁRIO						
	NAC		Placebo		p-valor		
	Semana 0	Semana 16	Semana 0	Semana 16	Efeito do tratamento	Efeito do tempo	Interação tempo-tratamento
Obsessões	12,4 (2,2)	8,9 (4,8)	12,7 (2,4)	11,5 (4,4)	0,87	<0,001	0,36
Compulsões	13,2 (2,5)	10,4 (4,9)	12,1 (2,5)	12,3 (4,4)	0,86	<0,01	<0,01
Total	25,6 (4,4)	19,4 (9,4)	24,8 (3,8)	23,7 (8,6)	0,98	<0,001	0,46

Legenda: NAC: N-Acetilcisteína; Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*

Figura 04 - Mudança da gravidade do TOC ao longo de 16 semanas de tratamento com NAC ou placebo (análise por intenção de tratamento utilizando o método de imputação melhor cenário)

Legenda: Utilizamos ANOVA não paramétrica para medidas repetidas para avaliar a mudança da gravidade do TOC, medida pela Y-BOCS, de 40 indivíduos adultos que estavam recebendo pelo menos um IRS em dose estável e que foram sequencialmente alocados para receber tratamento de potencialização com NAC (n= 18) ou placebo (n= 22). Não houve diferença significativa nos escores da Y-BOCS entre os grupos. No eixo x, encontram-se as semanas de tratamento. No eixo y, está representada a gravidade do TOC, medida pela Y-BOCS.

5. Desfechos secundários

A redução do escore inicial da BAI foi significativamente maior nos indivíduos que receberam NAC do que naqueles que receberam placebo (média [DP]: NAC= 7,8 [11,7]; placebo: -0,55 [7,9]; U= 89; p -valor= 0,02).

Ao final das 16 semanas de tratamento, não foram observadas diferenças significativas na redução dos escores iniciais de nenhuma das seguintes escalas: BDI (média [DP]: NAC= 4,6 [11,7]; placebo= 2,3 [5,7]), BABS (média [DP]: NAC= 1,4 [4,5]; placebo= -0,05 [7,2]), dimensão agressão/violência (média [DP]: NAC= 1,0 [4,9]; placebo= 1,8 [2,1]), dimensão sexual/religiosa (média [DP]: NAC= 0,88 [4,4]; placebo= 1,1 [2,6]), dimensão ordenação/simetria/contagem (média [DP]: NAC= 1,0 [4,7]; placebo= 0,20 [3,0]), dimensão contaminação/limpeza (média [DP]: NAC= 1,44 [2,0]; placebo= -0,40 [2,4]), dimensão acumulação (média [DP]: NAC= 0,25 [3,5]; placebo= 0,10 [2,5]), dimensão miscelânea (média [DP]: NAC= 2,1 [5,0]; placebo= 0,50 [3,3]), escore total da DY-BOCS (média [DP]: NAC= 3,4 [5,9]; placebo= 1,6 [4,6]).

Os desfechos secundários descritos acima estão apresentados na **Tabela 08**.

Além disso, não foram observadas diferenças significativas na proporção de indivíduos que responderam ao tratamento, de acordo com o critério de redução de pelo menos 25% do escore inicial da Y-BOCS (98) (n (%): NAC= 6 [37,5%]; placebo= 5 [26,3%]; χ^2 = 0,50; p -valor= 0,48) - vide **Figura 05**.

Tabela 10 - Desfechos secundários

DESFECHO	NAC		PLACEBO		P- VALOR
	Semana 0	Semana 16	Semana 0	Semana 16	
Escore da BAI, média (DP)	17,2 (10,7)	10,9 (8,1) ¹	16,6 (7,2)	16,2 (9,5) ²	0,02
Escore da BDI, média (DP)	18,2 (9,9)	14,3 (9,3) ¹	19,0 (8,3)	16,6 (7,8) ²	0,39
Escore da BABS, média (DP)	6,9 (5,3)	6,2 (4,5) ¹	9,5 (5,6)	10,2 (5,9) ²	0,60
Escore da DY-BOCS, média (DP)					
Agressão/Violência	6,5 (4,3)	5,2 (3,7) ¹	7,1 (4,0)	5,1 (4,0) ²	0,15
Sexual/Religiosa	5,2 (4,9)	4,5 (4,2) ¹	6,4 (3,9)	5,7 (3,2) ²	0,97
Ordenação/Simetria/Contagem	7,1 (4,7)	6,3 (4,1) ¹	6,1 (3,7)	5,5 (3,8) ²	0,60
Contaminação/Limpeza	6,6 (4,2)	5,2 (3,8) ¹	6,5 (4,9)	6,4 (4,9) ²	0,97
Acumulação	1,8 (3,2)	1,8 (3,3) ¹	2,0 (2,7)	2,1 (2,4) ²	0,79
Miscelânea	6,9 (4,2)	5,4 (3,5) ¹	5,5 (4,1)	5,1 (4,1) ²	0,19
Total	20,1 (4,6)	16,8 (4,7) ¹	20,2 (4,4)	18,3 (4,8) ²	0,35

Legenda: BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; BDI: Inventário de Depressão de Beck; BABS: Escala Brown de Avaliação de Crenças; DY-BOCS: Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivos-Compulsivos Dimensional.

¹ n= 16

² n= 20

Figura 05 - Proporção de respondedores ao tratamento

Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à proporção de indivíduos que melhoraram, de acordo com a escala CGI-I

(minimamente melhor, melhor e muito melhor) ao final da 16ª semana de tratamento (n [%]: NAC= 11 [68,8%]; placebo= 10 [52,6%]; $\chi^2= 0,94$; $P= 0,33$) - vide **Figura 06**.

Figura 06 - Proporção de indivíduos que melhoraram ao final de 16 semanas de tratamento

6. Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados encontram-se descritos na **Tabela 11**. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à frequência de efeitos colaterais, exceto dor abdominal (n [%]: NAC= 9 [60,0]; placebo= 2 [13,3]; $\chi^2= 7,03$; $p\text{-valor} < 0,01$). Houve apenas dois relatos de efeitos colaterais intensos (sonolência e nervosismo), feitos na semana 2 por um indivíduo alocado no grupo placebo.

É importante ressaltar que nenhuma das perdas observadas ao longo das 16 semanas de tratamento com NAC ou placebo foi motivada pela presença ou gravidade dos efeitos colaterais .

Tabela 11 - Frequência de efeitos colaterais

EFEITO COLATERAL	NAC	PLACEBO	P- VALOR
Sonolência, n (%) ¹	8 (57,1)	7 (41,2)	0,38
Dor abdominal, n (%) ²	9 (60,0)	2 (13,3)	< 0,01
Constipação, n (%) ³	3 (23,1)	6 (37,5)	0,40
Tontura, n (%) ⁴	4 (30,8)	4 (26,7)	0,81
Cefaleia, n (%) ⁴	4 (30,8)	4 (26,7)	0,81
Náusea, n (%) ⁴	2 (15,4)	5 (33,3)	0,27
Fadiga, n (%) ³	3 (23,1)	4 (25,0)	0,90
Humor disfórico (%) ⁵	1 (8,3)	4 (26,7)	0,22

¹ n= 31² n= 30³ n= 29⁴ n= 28⁵ n= 27

DISCUSSÃO

No presente estudo, testamos a eficácia da NAC como agente de potencialização de IRS em pacientes com TOC resistente ao tratamento. Não foi observado benefício dessa estratégia em relação à melhora do TOC, medida pela Y-BOCS. Os participantes que receberam NAC melhoraram ao longo das 16 semanas de tratamento, mas aqueles que receberam placebo melhoraram da mesma forma. Nas análises de sensibilidade, observamos um efeito favorável da NAC sobre a gravidade das compulsões no melhor cenário e um efeito favorável do placebo sobre a gravidade das compulsões no pior cenário. Caso tivesse sido demonstrado um efeito robusto do tratamento, este efeito seria evidente mesmo com diferentes métodos de imputação de dados.

Entre os desfechos secundários, a associação de NAC ao tratamento usual do TOC foi superior ao placebo quanto à redução da gravidade dos sintomas ansiosos, medida pela BAI. Investigamos detalhadamente outras características, como a gravidade de diferentes dimensões de sintomas do TOC e o nível de *insight*, que poderiam ter sido sensíveis ao efeito da NAC, mas não encontramos diferenças significativas entre os grupos NAC e placebo.

1. Desfecho primário

Os achados deste ensaio clínico corroboram os resultados de um estudo com desenho semelhante publicado em 2015 (96), mas contrastam com outros dois estudos, que demonstraram benefício estatisticamente significativo do tratamento com NAC na redução da gravidade do TOC (95, 97). Tendo em vista os resultados divergentes, avaliamos as diferenças metodológicas destes

estudos, que se encontram resumidas na **Tabela 01**. Os ensaios que demonstraram superioridade da NAC tinham duração menor, testaram doses menores da NAC (até 2400 mg por dia) e incluíram sujeitos em tratamento apenas com IRS - a amostra do estudo conduzido por Afshar et al. (95) era composta por indivíduos que não responderam a pelo menos 12 semanas de tratamento com um IRS em doses recomendadas para o tratamento do TOC, enquanto que no estudo de Paydary et al. (97) foram incluídos sujeitos que não haviam recebido nenhum medicamento psicotrópico nas 6 semanas anteriores ao início do ensaio. Este último estudo merece alguns comentários: ao longo das 10 semanas de tratamento, a taxa de perda observada tanto no grupo que recebeu fluvoxamina em associação com NAC, quanto no que recebeu fluvoxamina e placebo, foi de 4,4%. Esta taxa é muito semelhante à observada no grupo que recebeu NAC do presente estudo (5,9%). Porém, deve-se ressaltar que os participantes do presente estudo, para serem incluídos, deveriam estar em tratamento com IRS durante, no mínimo, 12 semanas. Enquanto isso, no estudo de Paydary et al., o uso de IRS e NAC ou placebo iniciou-se ao mesmo tempo. Uma taxa de perda tão baixa observada em indivíduos recebendo tratamento inicial com ISRS é incomum. A literatura indica que a taxa de perda em estudos testando a eficácia de ISRS em monoterapia em portadores de TOC varia de 20 a 37,5% (33, 122-124). De forma semelhante, na primeira fase do maior estudo sobre tratamento farmacológico sequencial de depressão, o STAR*D, que consistia no tratamento com citalopram em monoterapia, 26% dos pacientes abandonaram o tratamento (125). Estes resultados sugerem que os achados do estudo conduzido por Paydary et al. devem ser interpretados com cautela.

A eficácia da NAC em comparação com placebo já foi demonstrada em diversos transtornos mentais, incluindo autismo (126), esquizofrenia (127) e depressão (128, 129). A sua eficácia também foi recentemente demonstrada no tratamento de adultos com transtorno de escoriação e tricotilomania (130, 131). No DSM-5, o transtorno de escoriação e a tricotilomania foram incluídos no capítulo dedicado ao TOC e transtornos relacionados, devido às semelhanças fenomenológicas e possíveis substratos neurobiológicos comuns entre o TOC e estes transtornos (132). Postula-se que a NAC seja eficaz para portadores de transtorno de escoriação e tricotilomania ao reduzir a frequência e a intensidade do impulso de realizar os comportamentos repetitivos que caracterizam tais transtornos. (130, 131). Esta hipótese foi levantada a partir dos resultados de estudos testando a NAC em ratos expostos a cocaína e estudos de espectroscopia por ressonância magnética em seres humanos, que demonstraram a capacidade da NAC de modular a atividade glutamatérgica no núcleo accumbens e reduzir a fissura associada ao uso da droga (133-136).

A literatura a respeito da fenomenologia do TOC indica que alguns portadores deste transtorno apresentam experiências subjetivas, denominadas fenômenos sensoriais, que precedem ou acompanham os comportamentos repetitivos (2, 4, 137-140). Existem diversos tipos de fenômenos sensoriais descritos: sensações físicas (sensações de coceira, formigamento, pinicada ou paralisia em determinada parte do corpo); sensação de energia (tensão crescente que precisa ser descarregada por meio da realização de comportamentos repetitivos); sensação de incompletude, imperfeição ou insuficiência, cujo incômodo é aliviado pela realização de um determinado ritual; necessidade de “estar em ordem”; e sensação de urgência, caracterizada

por uma necessidade imperiosa, um “ter que” inexplicável ou uma necessidade incontrolável de realizar determinado comportamento repetitivo (141). Este último tipo de fenômeno sensorial assemelha-se à fissura observada em dependentes de substâncias psicoativas e ao impulso de arrancar pelos/cabelos e de cutucar a pele, observados em portadores de tricotilomania e transtorno de escoriação, respectivamente. Pode ser que o benefício da NAC no TOC, observado nos dois estudos controlados descritos acima (95, 97), tenha ocorrido pela atenuação dos fenômenos sensoriais do tipo “ter que”. Caso esta hipótese seja verdadeira, a NAC seria eficaz apenas numa parcela de portadores de TOC, ou seja, naquela que apresentasse este tipo de manifestação clínica. A ausência de superioridade da NAC sobre o placebo observada no presente estudo pode ser explicada pela baixa frequência de fenômenos sensoriais do tipo “ter que” na amostra - apenas um indivíduo, alocado no grupo placebo (vide **Tabela 05**).

Outra característica que pode ter influenciado o desfecho primário deste estudo refere-se ao grau de resistência ao tratamento dos participantes. Apesar do nosso objetivo ter sido recrutar pacientes resistentes ao tratamento, definido na literatura como aqueles que não obtiveram resposta satisfatória ao tratamento de primeira linha para o TOC (142, 143), a amostra era composta por sujeitos que haviam sido submetidos, em média a 3,4 tratamentos adequados anteriores. Esta característica provavelmente relaciona-se ao fato deste ensaio clínico ter sido conduzido num ambulatório especializado em TOC de um hospital terciário, o que aumenta a chance de recrutar pacientes mais graves e com maior grau de resistência ao tratamento. Já foi descrito que a

proporção de respondedores diminui com tratamentos sequenciais para o TOC (144).

Apesar da ausência de diferenças significativas entre os grupos, todos os participantes melhoraram significativamente ao longo das 16 semanas de tratamento em relação à gravidade do TOC, medida pela Y-BOCS. Este achado merece alguns comentários. Ernst e Resch (145) definiram uma série de fatores que contribuem para a mudança de uma variável de interesse testada em ensaios clínicos. Eles distinguem efeitos específicos da intervenção, efeito placebo e efeitos inespecíficos do tratamento. Nestes, incluem-se o curso e a história natural da doença, um fenômeno estatístico conhecido como regressão à média, outros efeitos do tempo e outras intervenções paralelas não identificadas. Em particular sobre a história natural do TOC, existem evidências suficientes na literatura de que o seu curso é crônico, em que se intercalam períodos de melhora e de piora (5, 8, 146-148). Além desses fatores, há descrição na literatura de melhora da gravidade do TOC com a manutenção do tratamento com IRS por períodos maiores do que 12 semanas (100, 149, 150), sugerindo que a resposta ao tratamento é lenta e progressiva, em vez de abrupta e estável. Todos estes fatores podem ter contribuído para a redução do escore da Y-BOCS observada ao longo das 16 semanas de tratamento.

2. Desfechos secundários

Nas análises secundárias, observamos que a associação de NAC ao tratamento com IRS foi superior ao placebo na redução da gravidade dos

sintomas ansiosos, medida pelo BAI. Este achado provavelmente relaciona-se ao efeito modulador da atividade glutamatérgica da NAC. Resultados de estudos animais demonstraram a relação entre eventos estressores precoces e aumento da atividade glutamatérgica em regiões cerebrais implicadas na resposta de medo e ansiedade (151). Além disso, foi demonstrado que agentes moduladores da atividade glutamatérgica podiam suprimir a resposta hormonal ao estresse e facilitar a extinção do medo condicionado (152, 153). Resultados de ensaios clínicos também corroboram o possível benefício de agentes moduladores de glutamato sobre a ansiedade: em estudos abertos, o riluzol foi eficaz em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (154) e sobre os sintomas ansiosos de pacientes com TOC (79).

3. Taxa de perda

A taxa de perda encontrada no presente estudo (total: 4 em 39 [10,3%]; NAC: 1 em 17 [5,9%]; placebo: 3 em 22 [13,6%]) é maior do que a reportada por Paydary et al. (total: 2 em 46 [4,4%]; NAC: 1 em 23 [4,4%]; placebo: 1 em 23 [4,4%]) (97), mas menor do que a encontrada nos estudos de Afshar et al. (total: 9 em 48 [18,7%]; NAC: 5 em 24 [20,8%]; placebo: 4 em 24 [16,7%]) (95) e Sarris et al. (total: 10 em 44 [22,7%]) (96).

A baixa taxa de perda do nosso estudo pode ter dois significados principais: em primeiro lugar, reflete a boa tolerabilidade da NAC, o que já havia sido reportado (94). Isso pode ser inferido também pelo fato de que nenhuma das perdas deveu-se a efeitos adversos e de que não houve

diferenças significativas entre os grupos na frequência da grande maioria dos efeitos colaterais investigados, exceto dor abdominal, reportada mais frequentemente por indivíduos que receberam NAC (n [%]: NAC= 9 [60,0]; placebo= 2 [13,3]; $\chi^2= 7,03$; $p\text{-valor} < 0,01$). Em segundo lugar, a alta taxa de adesão ao protocolo pode refletir a qualidade da aliança terapêutica estabelecida entre os participantes e a equipe envolvida na assistência. Ao longo das 16 semanas, os pacientes compareceram a 11 consultas médicas e foram avaliados pelo mesmo psiquiatra. Além disso, a partir do momento em que as avaliações passaram a ser quinzenais, os participantes receberam uma ligação telefônica de uma enfermeira, que fazia parte da equipe, entre as consultas com o intuito de reforçar a conduta e verificar a existência de qualquer intercorrência. A aliança terapêutica também pode ter contribuído para a melhora significativa da gravidade do TOC, observada ao final do estudo, de todos os participantes, confirmando o que se encontra descrito, ainda que de forma incipiente, na literatura sobre fatores preditivos de resposta ao tratamento do TOC (155, 156).

4. Limitações do estudo

Algumas limitações merecem consideração. Em primeiro lugar, nós recrutamos pacientes que já estavam em tratamento com IRS. Consequentemente, nós não avaliamos a gravidade do TOC antes do tratamento com IRS e, portanto, não pudemos quantificar a magnitude da resposta ao tratamento com IRS. Segundo, o cálculo do tamanho amostral foi

realizado com o objetivo de detectar diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento. Diferenças sutis com significado neurobiológico, mas sem relevância clínica, podem não ter sido detectadas com este desenho de estudo. Entretanto, considerando a diferença entre os grupos de intervenção dos escores finais da Y-BOCS e os desvios-padrão, encontrados no presente estudo, o tamanho amostral necessário para detectar significância estatística ($p\text{-valor} < 0,05$ e poder de 80%) é de aproximadamente 3000 indivíduos em cada grupo. Por fim, a amostra do presente estudo era composta por pacientes resistentes a múltiplos tratamentos, o que pode ter reduzido a probabilidade de melhora adicional com o tratamento com NAC.

CONCLUSÕES

Em relação à melhora da gravidade do TOC, o tratamento de potencialização de IRS com NAC em pacientes com TOC resistente ao tratamento não foi superior ao placebo. Estudos futuros com indivíduos com menor grau de resistência ao tratamento e que apresentem fenômenos sensoriais são necessários para que se estabeleça o perfil de pacientes que possam se beneficiar da potencialização de IRS com NAC. Nas análises secundárias, encontramos um benefício significativo da NAC sobre o placebo na redução dos sintomas ansiosos. Este achado merece ser replicado em estudos controlados com indivíduos com diagnóstico primário de um transtorno de ansiedade.

1. Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(OBRIGATÓRIO PARA PESQUISAS CIENTÍFICAS EM SERES HUMANOS -
RESOLUÇÃO Nº 196 - CNS)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE: CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE: CEP:

TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

“Potencialização de inibidores da recaptura de serotonina com N-Acetilcisteína no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo resistente: um estudo duplo-cego controlado”.

Pesquisador responsável: Roseli Gedanke Shavitt

Inscrição Conselho Regional de Medicina: 59.483

Cargo/Função: Médica assistente

Unidade do HC-FMUSP: Instituto de Psiquiatria

Investigador executante: Daniel Lucas da Conceição Costa

Aluno de doutorado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP

Inscrição no Conselho Regional de Medicina: 124.450

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☐	RISCO BAIXO	☐
RISCO MÉDIO	☒	RISCO MAIOR	☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : A duração total deste projeto é prevista em 4 anos.

Você está sendo convidado(a) a participar deste projeto por ter transtorno obsessivo-compulsivo.

Proposta da pesquisa

O PROTOC é um grupo que pesquisa o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e outros sintomas associados a essa doença. Este grupo oferece tratamento para pacientes que tem TOC, que não tem outras doenças que possam piorar com o tratamento para o TOC e que aceitem participar dos projetos de pesquisa em andamento.

Ao aceitar participar deste projeto, você será convidado a fazer parte de um estudo com duração de 16 semanas, durante as quais você receberá tratamento com um antidepressivo inibidor da recaptura de serotonina (IRS) (um remédio padronizado para o tratamento do TOC) associado a N-Acetilcisteína (NAC) ou placebo (uma substância que não tem efeito terapêutico). Nem o paciente nem o pesquisador responsável saberão se o paciente receberá NAC ou placebo.

As avaliações psicométricas e laboratoriais iniciais serão realizadas nos dias 1-3. No dia 4, todos os pacientes selecionados iniciarão o ensaio, seja com NAC 1200 mg/dia (um comprimido de 600 mg duas vezes ao dia) ou com um número equivalente de comprimidos contendo placebo. No dia 11 (após uma semana com 1200 mg), a dose será aumentada para quatro comprimidos ao dia (2400 mg de NAC; 2 comprimidos duas vezes ao dia; ou um número equivalente de comprimidos de placebo). Finalmente, no dia 18 (após 1 semana com 2400 mg), a dose será aumentada para a dose-alvo de cinco comprimidos por dia (3000 mg; 2 comprimidos pela manhã e 3 à noite) e

permanecerá assim até o final do estudo. Os sujeitos do estudo serão avaliados semanalmente entre as semanas 1-4. Da semana 5 até o final do estudo, os indivíduos serão avaliados quinzenalmente e receberão uma ligação telefônica entre essas avaliações.

O tratamento será oferecido com as seguintes condições:

- A todos que aceitarem participar e puderem entrar, segundo nossos critérios, no ensaio clínico.
- Ao ingressar no projeto você poderá ser acompanhado por um período de dois anos (16 semanas do projeto mais seguimento), durante o qual receberá tratamento com medicações e consultas semanais, mensais ou bimestrais com psiquiatra residente ou assistente especializado no tratamento do TOC. A continuação do tratamento após dois anos dependerá das suas condições e da disponibilidade do serviço.
- Durante as primeiras 16 semanas, aqueles que forem retirados do protocolo devido ao surgimento de algum risco para a sua saúde, serão acompanhados pelo período de 2 anos conforme o previsto.
- Durante os dois anos de seguimento, os pacientes que optarem por abandonar o tratamento neste serviço serão encaminhados para serviços regionalizados com carta de orientação sobre o tratamento já realizado.
- Aqueles que quiserem continuar o tratamento, mas que não aceitarem as condições do protocolo de pesquisa após já terem iniciado a participação no ensaio clínico serão acompanhados pelo período de 6 meses. A continuação do tratamento após esse período dependerá das suas condições e da disponibilidade do serviço. Na ausência de disponibilidade para o tratamento

neste serviço, esses pacientes serão reencaminhados para a rede pública com carta de orientação.

Obs.: Os indivíduos que aceitarem participar do estudo não poderão estar em tratamento psicológico e/ou psiquiátrico de qualquer natureza (incluindo terapias alternativas) fora do serviço pelo período inicial do projeto (primeiras 16 semanas). Os pacientes que optarem por tratamento adjuvante fora do serviço serão acompanhados por 6 meses após a desistência e encaminhados para serviços públicos regionalizados.

Procedimentos

Caso você aceite participar deste estudo, terá que responder a uma série de entrevistas semi-estruturadas e escalas de avaliação psiquiátricas que podem durar de 2 a 4 horas para seu total preenchimento. Além disso, você receberá tratamento com medicações para o TOC. Novas formas de tratamento não comprovadamente eficazes só poderão ser indicadas perante consentimento esclarecido para cada procedimento. Uma das medicações utilizadas no estudo (NAC) não é reconhecidamente eficaz no tratamento do TOC, porém estudos anteriores sugerem que tal medicação possa ser útil, dado o seu mecanismo de ação.

Riscos e Inconveniências

As tarefas a serem realizadas para a conclusão deste projeto possuem alguns riscos e inconveniências para o paciente.

1. Tratamento ambulatorial medicamentoso: o tratamento oferecido possui os riscos habituais de qualquer tratamento (reações imprevisíveis e efeitos

colaterais das medicações utilizadas). Na possibilidade da medicação prevista no protocolo representar risco para você devido a outras doenças clínicas ou psiquiátricas, ou devido à piora da doença de base (TOC), você poderá ser retirado do protocolo e tratado no Hospital das Clínicas para resolver esse risco.

Em qualquer momento do estudo você poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência para o seu tratamento. Para tanto, cada caso deverá ser discutido com o corpo clínico do PROTOC. Se necessário (persistência de dúvida quanto a manutenção ou não do paciente no protocolo) será solicitado parecer da comissão de ética do Hospital das Clínicas.

Benefícios

Não há benefício direto para os pacientes que participarem deste estudo, além de receber tratamento para o TOC descrito acima. O potencial benefício para a sociedade é que este estudo pode aumentar o conhecimento sobre o tratamento do TOC. Esperamos, com resultados deste estudo, compreender como o tratamento funciona para ajudar àqueles que não respondem satisfatoriamente aos tratamentos conhecidos.

Alternativas para participação

Sua participação é voluntária e caso você decida não participar da pesquisa você receberá atendimento neste mesmo hospital ou na rede de saúde da comunidade. Caso você tenha interesse em receber uma avaliação psiquiátrica, ainda que não tenha sido escolhido para participar do estudo, você poderá solicitar esta avaliação no próprio serviço de Psiquiatria.

A seguir, as considerações usuais envolvidas com estudos de pesquisa envolvendo seres humanos, que devem constar de todos os consentimentos:

Uso de material

Durante a pesquisa, os resultados das medidas de gravidade dos sintomas serão armazenados para avaliação científica, pesquisa e ensino ou mesmo para o desenvolvimento de novos produtos para a saúde.

Sigilo e privacidade

As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com o projeto.

Caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificá-lo. Vídeos, fotos e outros materiais audiovisuais serão utilizados para fins didático ou científico e só serão utilizados após minha permissão por escrito, sendo que você poderá ver este material antes de assinar o consentimento.

Caso ocorra qualquer problema relacionado ao procedimento realizado, o nosso serviço se responsabiliza pelos custos de atendimento relativos aos riscos envolvidos.

Estudos com drogas ainda não liberadas pelos órgãos oficiais constarão de outro consentimento, porém você aceita participar de estudos clínicos com drogas já liberadas.

Demais informações

Em qualquer momento do estudo você poderá obter mais informações com o Dr. Daniel Lucas da Conceição Costa, pelo telefone (011) 2661-6972, que está apto a solucionar suas dúvidas. Você poderá solicitar informações de qualquer conhecimento significativo descoberto durante este projeto.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Eu compreendo que poderei solicitar meu desligamento do presente projeto a qualquer momento.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo:

“Potencialização de Inibidores da Recaptura de Serotonina com N-Acetilcisteína no Tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo Resistente: Um Estudo Duplo-Cego controlado”.

Eu discuti com o Dr. Daniel Lucas da Conceição Costa sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da testemunha Data/...../.....

Assinatura da testemunha Data/...../.....

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura da testemunha

Data/...../.....

2. Ficha de triagem

Estudo NACTOC – TRIAGEM

Data: ____/____/____

Nome: _____ Idade: _____

Telefone(s): _____ Email: _____

Origem do Encaminhamento:

☐ Paciente PROTOC

☐ Encaminhamento externo: _____

☐ Encaminhamento interno (HC)

☐ Procura direta

Tratamentos anteriores:

1. Inibidor da recaptura de serotonina - Sim ☐ Não ☐

IRS	Sim	Dose máxima (mg/dia)	Duração (semanas)
Fluoxetina			
Sertralina			
Paroxetina			
Citalopram			
Escitalopram			
Fluvoxamina			
Clomipramina			

2. Terapia comportamental (mínimo 20 sessões) - Sim ☐ Não ☐

☐ PROTOC

☐ Paradigma

☐ Particular

☐ Outro

3. Associação ISRS + Clomipramina - Sim ☐ Não ☐

ISRS (dose máxima)	Clomipramina (dose máx)	Duração (semanas)

4. Associação IRS + AP - Sim ☐ Não ☐

AP	IRS	Dose máxima (mg/dia)	Duração (semanas)
Risperidona			
Quetiapina			
Olanzapina			
Ziprasidona			
Aripiprazol			
Amisulprida			
Clozapina			
Pimozide			
Haloperidol			

Critérios de inclusão:

Sim ☐ Não ☐ - Diagnóstico de TOC há pelo menos um ano

Sim ☐ Não ☐ - Idade entre 18 e 65 anos

Sim ☐ Não ☐ - Y-BOCS $\geq$ 16 (Y-BOCSi= _____)

Sim ☐ Não ☐ - Gravidade da doença no mínimo moderada na CGI

Sim ☐ Não ☐ - Falha terapêutica a pelo menos um tratamento de primeira linha

Sim ☐ Não ☐ - Aceita participar do protocolo (16 semanas de seguimento - retornos semanais no 1º mês e quinzenais a partir de então)

Critérios de exclusão:

Sim ☐ Não ☐ - Diagnóstico primário de um transtorno psicótico

Sim ☐ Não ☐ - Hepatite ou qualquer doença hepática

Sim ☐ Não ☐ - Asma

Sim ☐ Não ☐ - Pacientes que tenham sido submetidos a psicocirurgia

Sim ☐ Não ☐ - Mudança recente (< 1 mês) nos medicamentos psicotrópicos

Sim ☐ Não ☐ - Doença clínica grave e/ou que exija mudança frequente no tratamento

Sim ☐ Não ☐ - Diagnóstico atual ou pregresso de epilepsia

Sim ☐ Não ☐ - Transtorno por uso de substâncias no último mês ou uso atual de drogas ilícitas

Sim ☐ Não ☐ - Ideação suicida atual

Sim ☐ Não ☐ - Uso anterior de NAC

Sim ☐ Não ☐ - Mulheres grávidas, lactantes ou com chances de engravidar

Elegível: Sim ☐ Não ☐

3. Artigos

Conceição Costa DL, Chagas Assunção M, Arzeno Ferrão Y, Archetti Conrado L, Hajaj Gonzalez C, Franklin Fontenelle L, et al. Body dysmorphic disorder in patients with obsessive-compulsive disorder: prevalence and clinical correlates. *Depress Anxiety*. 2012;29(11):966-75.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.21980/abstract;jsessionid=939ACB2B42A1780B14D4AC83D5F89186.f03t04>

Diniz JB, Miguel EC, Oliveira AR, Reimer AE, Brandão ML, Mathis MA, et al. Outlining new frontiers for the comprehension of obsessive-compulsive disorder: a review of its relationship with fear and anxiety. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34 Suppl 1:81-91.

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462012000500007&lng=en&nrm=iso&tlng=en

da Conceição Costa DL, Shavitt RG, Castro Cesar RC, Joaquim MA, Borcato S, Valério C, et al. Can early improvement be an indicator of treatment response in obsessive-compulsive disorder? Implications for early-treatment decision-making. *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1700-7.

[http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S0022-3956\(13\)00218-5/abstract](http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S0022-3956(13)00218-5/abstract)

Shavitt RG, de Mathis MA, Oki F, Ferrao YA, Fontenelle LF, Torres AR, et al. Phenomenology of OCD: Lessons from a large multicenter study and implications for ICD-11. J Psychiatr Res. 2014;57:141-8.

[http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S0022-3956\(14\)00178-2/abstract](http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S0022-3956(14)00178-2/abstract)

Diniz JB, Costa DL, Cassab RC, Pereira CA, Miguel EC, Shavitt RG. The impact of comorbid body dysmorphic disorder on the response to sequential pharmacological trials for obsessive-compulsive disorder. J Psychopharmacol. 2014;28(6):603-11.

<http://jop.sagepub.com/content/28/6/603.long>

Torres AR, Ferrão YA, Shavitt RG, Diniz JB, Costa DL, do Rosário MC, et al. Panic Disorder and Agoraphobia in OCD patients: clinical profile and possible treatment implications. Compr Psychiatry. 2014;55(3):588-97.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X13003490>

Costa DLC, Diniz JB, Miguel, EC. Comment on “N-Acetylcysteine in the Treatment of Excoriation Disorder: A Randomized Clinical Trial”: how similar are the disorders included under the umbrella of OCD and related disorders? JAMA Psychiatry. 2016

<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2533652>

Diniz JB, Shavitt RG, Miguel EC, Costa DLC. Comment on “*Early Onset of Response With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Obsessive-*

Compulsive Disorder: A Meta-Analysis": considering the complexity of treatment response in psychiatric clinical trials. J Clin Psychiatry (submetido)

Costa DLC, Diniz JB, Requena G, Joaquim MA, Pittenger C, Bloch MH, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine Augmentation for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. J Clin Psychiatry (submetido)

REFERÊNCIAS

1. Insel TR. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1985;8(1):105-17.
2. Shavitt RG, de Mathis MA, Oki F, Ferrao YA, Fontenelle LF, Torres AR, et al. Phenomenology of OCD: Lessons from a large multicenter study and implications for ICD-11. *J Psychiatr Res.* 2014;57:141-8.
3. Rasmussen SA, Tsuang MT. Epidemiologic and clinical findings of significance to the design of neuropharmacologic studies of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1986;22(3):723-9.
4. Miguel EC, Rauch SL, Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1997;20(4):863-83.
5. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(2):121-7.
6. Rasmussen S, Eisen J. Clinical Features and Phenomenology of Obsessive Compulsive Disorder. *Psychiatric Annals*; 1989. p. 67-73.
7. Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky HG, Zitterl W. Obsessive-compulsive disorder and depression. A retrospective study on course and interaction. *Psychopathology.* 1993;26(3-4):145-50.
8. Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1999;89(3):229-38.
9. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition ed. Washington, DC 2013.
10. Ruscio A, Stein D, Chiu W, Kessler R. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry.* 2010;15(1):53-63.

11. Torres A, Prince M, Bebbington P, Bhugra D, Brugha T, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1978-85.
12. Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França J, Fernandes J, Andreoli S, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171:524-9.
13. Andrade L, Walters E, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(7):316-25.
14. Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: findings from the são paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*. 2012;7(2):e31879.
15. Capstick N. Chlorimipramine in obsessional states. (A pilot study). *Psychosomatics*. 1971;12(5):332-5.
16. Marshall W. Treatment of obsessional illnesses and phobic anxiety states with clomipramine. *Br J Psychiatry*. 1971;119(551):467-8.
17. Murphy D, Zohar J, Benkelfat C, Pato M, Pigott T, Insel T. Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioural disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989(8):15-24.
18. Insel T, Mueller E, Alterman I, Linnoila M, Murphy D. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry*. 1985;20(11):1174-88.

19. Insel T, Mueller E, Gillin J, Siever L, Murphy D. Tricyclic response in obsessive compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985;9(1):25-31.
20. Goodman W, McDougle C, Price L. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992;53 Suppl:29-37.
21. Goodman W, Ward H, Kablinger A, Murphy T. Fluvoxamine in the treatment of obsessive-compulsive disorder and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 5:32-49.
22. Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K, et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(3):279-84.
23. Montgomery S, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1993;3(2):143-52.
24. Montgomery S, Kasper S, Stein D, Bang Hedegaard K, Lemming O. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16(2):75-86.
25. Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon D, Oakes R, Burnham D, et al. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1113-21.

26. Stein D, Andersen E, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):701-11.
27. López-Ibor JJ, Saiz J, Cottraux J, Note I, Viñas R, Bourgeois M, et al. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1996;6(2):111-8.
28. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry.* 1996;169(4):468-74.
29. Bisslerbe J, Lane R, Flament M, Group tF-BOS. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry.* 1997;12(2):82-93.
30. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):77-84.
31. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD001765.
32. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010;15(8):850-5.
33. Belotto-Silva C, Diniz JB, Malavazzi DM, Valério C, Fossaluza V, Borcato S, et al. Group cognitive-behavioral therapy versus selective serotonin reuptake

inhibitors for obsessive-compulsive disorder: a practical clinical trial. *J Anxiety Disord.* 2012;26(1):25-31.

34. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):151-61.

35. Greist JH, Marks IM, Baer L, Kobak KA, Wenzel KW, Hirsch MJ, et al. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(2):138-45.

36. Lindsay M, Crino R, Andrews G. Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry.* 1997;171:135-9.

37. Cavanagh K. Geographic inequity in the availability of cognitive behavioural therapy in England and Wales: a 10-year update. *Behav Cogn Psychother.* 2014;42(4):497-501.

38. Andersson G, Carlbring P, Holmström A, Sparthán E, Furmark T, Nilsson-Ihrfelt E, et al. Internet-based self-help with therapist feedback and in vivo group exposure for social phobia: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74(4):677-86.

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

40. 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.
41. Alarcon RD, Libb JW, Spittler D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(3):210-3.
42. Simpson HB, Foa EB, Liebowitz MR, Huppert JD, Cahill S, Maher MJ, et al. Cognitive-Behavioral Therapy vs Risperidone for Augmenting Serotonin Reuptake Inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1190-9.
43. Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, Ohya K, Kiriike N, Stein DJ. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):863-8.
44. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):211-8.
45. Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1988;145(12):1560-3.
46. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(9):681-9.

47. Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(6):518-23.
48. Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ, Frackowiak RS. Obsessional slowness. Functional studies with positron emission tomography. *Brain*. 1991;114 (Pt 5):2191-202.
49. Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I. Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(9):695-702.
50. Rubin RT, Ananth J, Villanueva-Meyer J, Trajmar PG, Mena I. Regional 133xenon cerebral blood flow and cerebral 99mTc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and during treatment. *Biol Psychiatry*. 1995;38(7):429-37.
51. Adams BL, Warneke LB, McEwan AJ, Fraser BA. Single photon emission computerized tomography in obsessive compulsive disorder: a preliminary study. *J Psychiatry Neurosci*. 1993;18(3):109-12.
52. Perani D, Colombo C, Bressi S, Bonfanti A, Grassi F, Scarone S, et al. [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry*. 1995;166(2):244-50.
53. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry*. 1994;164(4):459-68.

54. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(7):595-606.
55. Baxter LR. Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;15(4):871-84.
56. Baxter LR, Saxena S, Brody AL, Ackermann RF, Colgan M, Schwartz JM, et al. Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence From Functional Brain Imaging Studies in the Human and Nonhuman Primate. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996;1(1):32-47.
57. Carlsson ML. On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102(6):401-13.
58. Bhattacharyya S, Khanna S, Chakrabarty K, Mahadevan A, Christopher R, Shankar SK. Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(12):2489-96.
59. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1735-40.
60. Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(9):1096-103.
61. Bolton J, Moore GJ, MacMillan S, Stewart CM, Rosenberg DR. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine persist after medication

discontinuation in pediatric OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(8):903-6.

62. Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, et al. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(9):1146-53.

63. Maura G, Roccatagliata E, Ulivi M, Raiteri M. Serotonin-glutamate interaction in rat cerebellum: involvement of 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Eur J Pharmacol*. 1988;145(1):31-8.

64. Zhang JY, Zeise ML, Wang RY. Serotonin₃ receptor agonists attenuate glutamate-induced firing in rat hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuropharmacology*. 1994;33(3-4):483-91.

65. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacol Ther*. 2011;132(3):314-32.

66. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):769-76.

67. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):778-85.

68. Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C, et al. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-

compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(8):1027-33.

69. Shugart YY, Wang Y, Samuels JF, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, et al. A family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder in 378 families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(6):886-92.

70. Wendland JR, Moya PR, Timpano KR, Anavitate AP, Kruse MR, Wheaton MG, et al. A haplotype containing quantitative trait loci for SLC1A1 gene expression and its association with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(4):408-16.

71. Stewart SE, Yu D, Scharf JM, Neale BM, Fagerness JA, Mathews CA, et al. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(7):788-98.

72. Stewart SE, Mayerfeld C, Arnold PD, Crane JR, O'Dushlaine C, Fagerness JA, et al. Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B(4):367-79.

73. Mattheisen M, Samuels JF, Wang Y, Greenberg BD, Fyer AJ, McCracken JT, et al. Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OCGAS. *Mol Psychiatry.* 2015;20(3):337-44.

74. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding JD, et al. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature.* 2007;448(7156):894-900.

75. Coric V, Milanovic S, Wasyluk S, Patel P, Malison R, Krystal JH. Beneficial effects of the antiglutamatergic agent riluzole in a patient diagnosed

with obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;167(2):219-20.

76. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):424-8.

77. Sanacora G, Kendell SF, Fenton L, Coric V, Krystal JH. Riluzole augmentation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2132.

78. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;17(6):761-7.

79. Pittenger C, Kelmendi B, Wasyluk S, Bloch MH, Coric V. Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a series of 13 cases, with long-term follow-up. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):363-7.

80. Hollander E, Dell'Osso B. Topiramate plus paroxetine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(3):189-91.

81. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M. Topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a retrospective, open-label case series. *Depress Anxiety*. 2006;23(1):1-5.

82. Kumar TC, Khanna S. Lamotrigine augmentation of serotonin re-uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(3):527-8.

83. Alkin T, Onur E, Ozerdem A. Co-occurrence of blepharospasm, tourettism and obsessive-compulsive symptoms during lamotrigine treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(6):1339-40.
84. Kuloglu M, Caykoylu A, Ekinci O, Yilmaz E. Lamotrigine-induced obsessional symptoms in a patient with bipolar II disorder: a case report. *J Psychopharmacol*. 2009;23(8):1001-3.
85. Kemp DE, Gilmer WS, Fleck J, Dago PL. An association of intrusive, repetitive phrases with lamotrigine treatment in bipolar II disorder. *CNS Spectr*. 2007;12(2):106-11.
86. Lafleur DL, Pittenger C, Kelmendi B, Gardner T, Wasyluk S, Malison RT, et al. N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;184(2):254-6.
87. Pasquini M, Biondi M. Memantine augmentation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(6):1173-5.
88. Poyurovsky M, Weizman R, Weizman A, Koran L. Memantine for treatment-resistant OCD. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):2191-2.
89. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearlson GD, Reese HE, et al. Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):335-41; quiz 409.
90. Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M, et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):835-8.

91. Storch EA, Merlo LJ, Bengtson M, Murphy TK, Lewis MH, Yang MC, et al. D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(4):230-7.
92. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med.* 1988;319(24):1557-62.
93. Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem.* 2003;384(4):505-16.
94. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* 2011;36(2):78-86.
95. Afshar H, Roohafza H, Mohammad-Beigi H, Haghighi M, Jahangard L, Shokouh P, et al. N-acetylcysteine add-on treatment in refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(6):797-803.
96. Sarris J, Oliver G, Camfield DA, Dean OM, Dowling N, Smith DJ, et al. N-Acetyl Cysteine (NAC) in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A 16-Week, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs.* 2015;29(9):801-9.
97. Paydary K, Akamaloo A, Ahmadipour A, Pishgar F, Emamzadehfard S, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):214-9.

98. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):269-76.
99. Diniz JB, Shavitt RG, Pereira CA, Hounie AG, Pimentel I, Koran LM, et al. Quetiapine versus clomipramine in the augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of obsessive-compulsive disorder: a randomized, open-label trial. *J Psychopharmacol*. 2010;24(3):297-307.
100. Diniz JB, Shavitt RG, Fossaluza V, Koran L, Pereira CA, Miguel EC. A double-blind, randomized, controlled trial of fluoxetine plus quetiapine or clomipramine versus fluoxetine plus placebo for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(6):763-8.
101. Lopes AC, Greenberg BD, Canteras MM, Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Gentil AF, et al. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1066-76.
102. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB, Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7 Suppl):5-53.
103. Goodman W, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Fleischmann R, Hill C, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(11):1006-11.
104. Goodman W, Price L, Rasmussen S, Mazure C, Delgado P, Heninger G, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(11):1012-6.

105. Arrindell W, de Vlamming I, Eisenhardt B, van Berkum D, Kwee M. Cross-cultural validity of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2002;33(3-4):159-76.
106. Beck A, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1974;7(0):151-69.
107. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8.
108. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(4):453-7.
109. Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho A, Tung T, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol*. 1999;55(5):553-62.
110. Beck A, Epstein N, Brown G, Steer R. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.
111. Rosario-Campos M, Miguel E, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry*. 2006;11(5):495-504.
112. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.

113. First MB. Structured clinical interview for DSM-IV-TR impulse control disorders not otherwise specified. (SCID-TCIm). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2004.
114. Zanarini M, Frankenburg F. Attainment and maintenance of reliability of axis I and II disorders over the course of a longitudinal study. *Compr Psychiatry*. 2001;42(5):369-74.
115. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch. Rockville: National Institute of Mental Health 1976.
116. Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):102-8.
117. Rosario MC, Prado HS, Borcato S, Diniz JB, Shavitt RG, Hounie AG, et al. Validation of the University of São Paulo Sensory Phenomena Scale: initial psychometric properties. *CNS Spectr*. 2009;14(6):315-23.
118. Levine J, Schooler NR. SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(2):343-81.
119. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk 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.

120. Fossaluza V, Diniz JB, Pereira BeB, Miguel EC, Pereira CA. Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(6):511-8.
121. Singer JM, Poletto FZ, Rosa P. Parametric and Nonparametric Analyses of Repeated Ordinal Categorical Data. *Biometrical Journal* 2004. p. 460-73.
122. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1993;3(2):143-52.
123. Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB, et al. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1113-21.
124. Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):701-11.
125. Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Davis L, Nierenberg AA, Gaynes BN, et al. Predictors of attrition during initial (citalopram) treatment for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1189-97.
126. Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA, et al. A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11):956-61.
127. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(5):361-8.

128. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):468-75.
129. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, Malhi GS, Berk M. N-Acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(4):e457-66.
130. Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):756-63.
131. Grant JE, Chamberlain SR, Redden SA, Leppink EW, Odlaug BL, Kim SW. N-Acetylcysteine in the Treatment of Excoriation Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2016.
132. Costa DL, Diniz JB, Miguel EC. How Similar Are the Disorders Included Under the Umbrella of Obsessive-Compulsive Disorder and Related Disorders? *JAMA Psychiatry*. 2016.
133. LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, et al. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1115-7.
134. Kupchik YM, Moussawi K, Tang XC, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, et al. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11):978-86.
135. Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A, van den Brink W, Goudriaan AE. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(9):2143-52.

136. Moussawi K, Pacchioni A, Moran M, Olive MF, Gass JT, Lavin A, et al. N-Acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nat Neurosci.* 2009;12(2):182-9.
137. Miguel EC, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, Rauch SL, Jenike MA. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(6):246-55.
138. Miguel EC, Baer L, Coffey BJ, Rauch SL, Savage CR, O'Sullivan RL, et al. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry.* 1997;170:140-5.
139. Miguel EC, do Rosário-Campos MC, Prado HS, do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, et al. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(2):150-6; quiz 7.
140. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, et al. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158(11):1899-903.
141. Prado HS, Rosário MC, Lee J, Hounie AG, Shavitt RG, Miguel EC. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. *CNS Spectr.* 2008;13(5):425-32.
142. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry.* 1994;55 Suppl:11-7.
143. Ferrão YA, Shavitt RG, Bedin NR, de Mathis ME, Carlos Lopes A, Fontenelle LF, et al. Clinical features associated to refractory obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2006;94(1-3):199-209.

144. 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.
145. Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ*. 1995;311(7004):551-3.
146. Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, et al. 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.
147. Price LH, Rasmussen SA, Eisen JL. The natural history of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(2):131-2.
148. Eisen JL, Pinto A, Mancebo MC, Dyck IR, Orlando ME, Rasmussen SA. A 2-year prospective follow-up study of the course of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(8):1033-9.
149. Tollefson GD, Birkett M, Koran L, Genduso L. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl:69-76; discussion 7-8.
150. Jakubovski E, Diniz JB, Valerio C, Fossaluza V, Belotto-Silva C, Gorenstein C, et al. Clinical predictors of long-term outcome in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2013;30(8):763-72.
151. Mathew SJ, Shungu DC, Mao X, Smith EL, Perera GM, Kegeles LS, et al. A magnetic resonance spectroscopic imaging study of adult nonhuman primates exposed to early-life stressors. *Biol Psychiatry*. 2003;54(7):727-35.
152. Coplan JD, Mathew SJ, Smith EL, Trost RC, Scharf BA, Martinez J, et al. Effects of LY354740, a novel glutamatergic metabotropic agonist, on nonhuman

primate hypothalamic-pituitary-adrenal axis and noradrenergic function. *CNS Spectr.* 2001;6(7):607-12, 17.

153. Davis M, Myers KM. The role of glutamate and gamma-aminobutyric acid in fear extinction: clinical implications for exposure therapy. *Biol Psychiatry.* 2002;52(10):998-1007.

154. Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162(12):2379-81.

155. da Conceição Costa DL, Shavitt RG, Castro Cesar RC, Joaquim MA, Borcato S, Valério C, et al. Can early improvement be an indicator of treatment response in obsessive-compulsive disorder? Implications for early-treatment decision-making. *J Psychiatr Res.* 2013;47(11):1700-7.

156. Torres AR. The road to improvement in obsessive-compulsive disorder. *Lancet Psychiatry.* 2016.