Juliana Belo Diniz

**Estratégia de potencialização
medicamentosa no transtorno
obsessivo-compulsivo resistente: um
estudo duplo-cego controlado**

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

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Euripedes
Constantino Miguel Filho

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Belo Diniz, Juliana

Estratégia de potencialização medicamentosa no transtorno obsessivo-compulsivo resistente : um estudo duplo-cego controlado / Juliana Belo Diniz. -- São Paulo, 2010.

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

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Eurípedes Constantino Miguel Filho.

Descritores: 1.Transtorno obsessivo-compulsivo 2.Ensaio clínico 3.Terapia combinada 4.Antidepressivos tricíclicos 5.Inibidores de captação de serotonina 6.Agentes antipsicóticos 7.Antagonistas de dopamina

USP/FM/DBD-522/10

*Dedico este trabalho a todos que
contribuíram para aprimorar o
conhecimento sobre o comportamento
humano a fim de tornar o mundo um
lugar melhor.*

AGRADECIMENTOS

Um trabalho como esse jamais teria sido realizado sem a colaboração de muitas pessoas prestativas e generosas. Agradeço, inicialmente, aos pacientes que aceitaram participar do nosso estudo mesmo sem saber que tratamentos receberiam. A confiança depositada nos pesquisadores foi crucial e espero cumprir com a promessa de utilizar o conhecimento produzido aqui para ajudar esses e outros pacientes que ainda virão. Agradeço à toda equipe que cuidou diretamente dos nossos sujeitos de pesquisa: à maternal Sonia Borcato que foi responsável pelos contatos iniciais e que sempre esteve disposta a ajudar no que fosse preciso com extremos bom-senso e dedicação; à atenciosa Marines Joaquim que cuidou de todos com dedicação incomparável e nunca perdeu o bom humor mesmo nos momentos difíceis; aos avaliadores Carolina Valério, Marcelo Batistuzzo, Ivanil Moraes e Carina Chaubet que contribuíram de forma essencial para a condução deste e muitos outros projetos; à Idalina Shimoda que foi a primeira a me receber na psiquiatria e ainda hoje mantém as portas abertas para que fluxo dos estudos em andamento; e à Izabel Pimentel e à Potira Requena que não trabalham mais conosco mas que estiveram presentes nas primeiras fases deste projeto e conduziram de forma impecável os preparativos iniciais. Agradeço também aos colegas que ajudaram nos atendimentos ao longo dos últimos três anos: Daniel Costa, Quirino Cordeiro, André Seixas e Pedro Alvarenga. Espero um dia conseguir retribuir a ajuda prestada por eles. Agradeço à amiga Carolina Cappi pela ajuda na

coleta e análise de material biológico e pelo investimento pessoal neste projeto. Agradeço ao Victor Fossaluzza pelas sugestões valiosas e ajuda analítica. Agradeço às queridas Alice de Mathis e Cristina Belotto-Silva pelas generosas contribuições à logística e execução deste projeto além de revisão dos conceitos comportamentais. Agradeço ao colega Marcelo Hoexter pelas infinitas possibilidades de colaboração. Agradeço à Carolina Rosa e Carolina D'angelino por toda ajuda logística prestada. Agradeço aos mestres: Roseli Shavitt que me ensinou a conduzir e gerenciar e que foi uma fonte carinhosa de apoio nas situações mais inusitadas; à Carlos Alberto de Bragança Pereira que foi um guia estatístico e espiritual além de me apoiar incondicionalmente e insistir para que eu mantivesse meus ideais; e à Marcia Motta que transmite conhecimento a cada palavra e que cuida efusivamente para que os terapeutas também possam cuidar. Espero me manter a altura desses mestres. Agradeço a orientação não oficial da amiga e colega Ana Hounie que esteve generosamente presente ao longo deste processo e que contribuiu com sugestões e revisões aprofundadas. Agradeço ao meu orientador de muitos anos, Euripedes Miguel, que se manteve incrivelmente disponível apesar de todos os demais compromissos e que vibrou com cada resultado deste trabalho. Posso dizer que, em muitos momentos, meu orientador acreditou mais em mim e na conclusão deste projeto do que eu mesma. Espero poder retribuir a incondicional confiança e impressionante empenho.

Agradeço às instituições que receberam e financiaram este ensaio clínico. Agradeço ao Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por nos abrir espaço e ao Departamento de Psiquiatria pela aprovação dos nossos projetos. Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo financiamento da minha bolsa de doutorado e projeto de pesquisa. Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico também pelo apoio financeiro prestado. Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelos anos de formação médica e psiquiátrica. Em especial, agradeço à secretária da pós-graduação, Eliza Fukushima, pelo empenho e preocupação.

Por fim, agradeço a todos que não fizeram parte diretamente deste trabalho mas que estiveram ao meu lado desde muitos ou poucos anos, participando dos momentos especiais e não tão especiais da vida. Agradeço a minha família pela vida, orientação e suporte; e pelo apoio invariável às atividades acadêmicas. Agradeço carinhosamente aos amigos sempre presentes e extraordinariamente compreensivos. Agradeço a todos os “cuidadores” que nesses anos foram meus terapeutas, médicos e supervisores e que nunca me disseram que não poderiam ajudar em quaisquer questões que por ventura se impusessem.

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. Serviço 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. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

Conteúdo

Lista de Figuras	11
Lista de Tabelas	13
RESUMO	14
SUMMARY	17
1. INTRODUÇÃO	20
1.1 Diagnóstico	21
1.2 Epidemiologia	22
1.3 Apresentação Clínica	24
1.4 Prejuízo funcional	28
1.5 Tratamento	29
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	46
2.1 Objetivos Principais	46
2.2 Objetivos Secundários	47
2.3 Hipóteses	48

3.	MÉTODOS	49
3.1	Considerações éticas	49
3.2	Estrutura de atendimento	49
3.3	Divulgação	50
3.4	Triagem inicial	51
3.5	Triagem Psiquiátrica	51
3.6	Sujeitos	51
3.7	Instrumentos de Avaliação	52
3.8	Tratamento inicial	62
3.9	Ensaio clínico de associação medicamentosa	66
3.10	Análise Estatística	79
4.	RESULTADOS	88
4.1	Eventos Adversos	94
4.2	Resposta ao tratamento	95
5.	DISCUSSÃO	113
6.	CONCLUSÃO	123
	ANEXO- Termo de consentimento livre e esclarecido	124

7. REFERÊNCIAS

131

Lista de Figuras

Figura 1- Fluxograma dos protocolos de tratamento do Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Figura 2- Diagrama completo (modelo CONSORT)

Figura 3- Gráfico de perfis de médias (semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12) e intervalo de confiança (semana 12) da variável escore da *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* total para os três grupos na primeira análise interina (N=29)

Figura 4- Estimativa de intervalos de confiança para amostra hipotética com sessenta indivíduos considerando redução média dos escores na *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* para cada grupo na primeira análise interina (N=29)

Figura 5- Gráfico representando as funções de densidade de probabilidade de resposta ao tratamento nos grupos fluoxetina associada a clomipramina combinado com o grupo de fluoxetina associada a placebo (fP1) versus o grupo de fluoxetina associada a quetiapina (fP2) (N=54)

Figura 6- Gráficos com os escores médios na *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* para obsessões, compulsões, máximo e total para os grupos de intervenção nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12.

Figura 7- Gráficos de percentis da redução média dos escores máximos iniciais na *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* para os grupos de intervenção

Figura 8- Gráfico de dispersão dos níveis plasmáticos de fluoxetina (semana 2) e porcentagem de resposta de acordo com os grupos de intervenção

Figura 9- Gráfico de dispersão dos níveis plasmáticos de fluoxetina (semana 12) e porcentagem de resposta de acordo com os grupos de intervenção

Figura 10- Gráfico de dispersão dos níveis plasmáticos de norfluoxetina (semana 2) e porcentagem de resposta de acordo com os grupos de intervenção

Figura 11- Gráfico de dispersão dos níveis plasmáticos de norfluoxetina (semana 12) e porcentagem de resposta de acordo com os grupos de intervenção

Lista de Tabelas

Tabela 1- Seqüência de procedimentos aplicados (instrumentos e exames) para cada paciente durante o ensaio clínico

Tabela 2- Cronograma de aumento de dose de fluoxetina

Tabela 3- Incremento de dose grupo clomipramina

Tabela 4- Incremento de dose grupo quetiapina

Tabela 5- Planejamento de doses grupo placebo

Tabela 6- Características Clínicas e Demográficas da Amostra (n=54) e grupos de Intervenção (variáveis discretas)

Tabela 7- Características Clínicas da Amostra (n=54) e grupos de Intervenção (variáveis categoriais)

Tabela 8- Resultados da análise estatística (ANCOVA não paramétrica) para desfechos primários de acordo com os grupos de intervenção

Tabela 9- Resultados dos desfechos secundários na amostra total e de acordo com os grupos de intervenção

Tabela 10- Resultados da *Dimensional Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale* para amostra total e grupos de intervenção

RESUMO

Diniz JB. *Estratégia de potencialização medicamentosa no transtorno obsessivo-compulsivo resistente: um estudo duplo-cego controlado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um transtorno psiquiátrico freqüentemente crônico caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões. Tratamentos de primeira linha, que incluem os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) e a terapia cognitivo-comportamental com técnicas de exposição e prevenção de respostas não conseguem melhora satisfatória em até 40% dos pacientes. Para estes casos, existem evidências que apóiam o uso de antipsicóticos como a quetiapina, na potencialização dos ISRS. No entanto, os antipsicóticos são eficazes para apenas um terço dos pacientes e estão associados a eventos adversos preocupantes no longo prazo. Este estudo tem como objetivo comparar a eficácia da potencialização do ISRS fluoxetina com a clomipramina, um inibidor de recaptura da serotonina não-seletivo, ou quetiapina, versus placebo. Para inclusão neste estudo, os pacientes precisavam: relatar os sintomas de TOC como sendo seu problema principal; estar em uso da dose máxima tolerada ou recomendada de fluoxetina por pelo menos oito semanas; ter um escore total na escala *Yale Brown Obsessive-Compulsive Disorder Scale* (YBOCS) de pelo menos 16; e ter tido uma redução do escore inicial da YBOCS menor do que 35% após tratamento com fluoxetina. Os pacientes (N=54) foram alocados por meio de

um método de minimização em três grupos: quetiapina (até 200mg/dia) com fluoxetina (até 40mg/dia) (QTP/FLX) (N=18); clomipramina (até 75mg/dia) com fluoxetina (até 40mg/dia) (CMI/FLX) (N=18); e placebo com dose máxima de fluoxetina (até 80mg/dia) (PLC/FLX) (N=18). Avaliadores cegos obtiveram os escores da YBOCS nas semanas 0 e 12. As análises foram realizadas por intenção de tratar, com imputação do tipo “*hot-deck*” para os dados faltantes. Teste de *Wald* por ANCOVA não paramétrico para medidas ordinais repetidas foi utilizado para avaliar efeitos de grupo, tempo e interação para os resultados da YBOCS e desfechos secundários, tendo as medidas iniciais como co-variáveis. Os resultados da impressão clínica global de melhora (ICG-M) foram utilizados para classificar os pacientes como respondedores ou não-respondedores. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar a frequência de respondedores em cada grupo. Foram feitos gráficos de percentis e análises de sensibilidade. Quarenta pacientes (74%) completaram o seguimento. Não foram observados efeitos adversos graves. Pacientes dos grupos PLC/FLX (YBOCS final: média=10, DP=4; redução em relação ao inicial: média=49%, DP=0.49) e CMI/FLX (YBOCS final: média=10, DP=4; redução em relação ao inicial: média=46%, DP=0.51) melhoraram significativamente e tiveram uma melhor resposta quando comparados aos do grupo QTP/FLX (YBOCS final: média=13, DP=3; redução em relação ao inicial: média=18%, DP=0.20; $p=0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas para as medidas secundárias. Os gráficos de percentis confirmaram que os pacientes do grupo QTP/FLX pioraram com maior frequência e melhoraram menos do que os pacientes

dos outros dois grupos. Análises de sensibilidade demonstraram que outros métodos de análise não modificaram significativamente os resultados. Este é o primeiro estudo duplo-cego controlado de potencialização de ISRS com clomipramina em TOC e também o primeiro a comparar a eficácia de potencialização com quetiapina à de outro potencializador. Limitações deste estudo incluem o uso de doses baixas dos potencializadores, taxas de abandono diferentes para os três grupos e período curto de seguimento. Apesar dessas limitações, nossos resultados apóiam o uso da clomipramina como potencializador (principalmente para aqueles que não toleram doses altas de fluoxetina) e o aumento do período de seguimento com fluoxetina em dose máxima antes de uma potencialização medicamentosa ser tentada.

Descritores: 1. Transtorno obsessivo-compulsivo 2. Ensaio clínico 3. Terapia combinada 4. Antidepressivos tricíclicos 5. Inibidores de captação de serotonina 6. Agentes antipsicóticos 7. Antagonistas de dopamina

SUMMARY

Diniz JB. Pharmacological augmentation strategies in treatment resistant Obsessive-Compulsive Disorder: a double-blind placebo-controlled trial [thesis]. Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2010.

Obsessive-compulsive disorder (OCD) manifests often as a chronic illness and is characterized by the presence of obsessions and compulsions. First-line treatment options, which include selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and cognitive-behavior therapy with exposure and response prevention techniques, fail to achieve a satisfactory response in up to 40% of patients. Current evidence supports the augmentation of SSRI with anti-psychotics, such as quetiapine. However, anti-psychotics are effective for only one-third of the patients and have been associated with severe long term side effects. This study aimed to compare clomipramine and quetiapine augmentation of the SSRI fluoxetine. Previously to the beginning of this trial all patients had to: report OCD as they primary diagnosis, be taking the highest tolerated or recommended dose of fluoxetine for at least eight weeks, have a current Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) total of at least 16, and have had a reduction of less than 35% of the initial total YBOCS score with fluoxetine treatment. Fifty-four patients were allocated through a minimization procedure in one of three arms: quetiapine (up to 200 mg/day) plus fluoxetine (up to 40 mg/day) (QTP/FLX) (N=18), clomipramine (up to 75 mg/day) plus fluoxetine (up to 40 mg/day) (CMI/FLX) (N=18) and

placebo plus sustained maximum dose fluoxetine (up to 80 mg/day) (PLC/FLX) (N=18). Blinded raters collected YBOCS scores at weeks 0 and 12. Analyses were made with intention-to-treat and hot-deck imputation of missing data. Wald statistics from non-parametric ANCOVA for ordinal categorical repeated measures were used to evaluate group, time and interaction effects for YBOCS scores and secondary outcome measures considering initial measures as covariates. Clinical Global Impression scores of improvement (CGI-I) were used to classify individuals in responders or non-responders. Chi-square was used to evaluate frequency of responders in each group. Percentile-plots were built and sensitivity analyses were performed. Completion rate was 74% (N=40). No severe adverse events occurred during the trial. Patients from the PLC/FLX (final YBOCS score: mean=10, SD=4; reduction from initial YBOCS score: mean=49%, SD=0.49) and CMI/FLX (final YBOCS score: mean=10, SD=4; reduction from initial YBOCS score: mean=46%, SD=0.51) groups improved significantly and also had a significantly better response than the ones from the QTP/FLX group (final YBOCS score: mean=13, SD=3; reduction from initial YBOCS score: mean=18%, SD=0.20; $p=0.001$). No significant differences were evident for secondary outcome measures. Percentile plots confirmed that patients in the QTP/FLX group got worse more often or improved less than in the other two groups. Sensitivity analyses showed that other analytical methods did not significantly change results. This is the first double-blind placebo-controlled trial of clomipramine augmentation and the first to compare quetiapine augmentation with another active augmenter. Limitations of our trial include

the use of low dose of augmenters, differential drop-out rates for each treatment arm and short period of follow-up. Despite these limitations, our results support the use of clomipramine as an augmentation strategy (mainly for those who do not tolerate higher doses of fluoxetine) and the prorogation of the period of maximum dose of fluoxetine before an augmentation is tried.

Descriptors: 1.Obsessive-compulsive disorder 2.Clinical trial 3.Combined modality therapy 4.Antidepressant agents, Tricyclics 5.Serotonin uptake inhibitors 6.Antipsychotic agents 7.Dopamine antagonists

1. INTRODUÇÃO

Este estudo faz parte da linha de pesquisa de tratamento do Programa Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (PROTOC). 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 destes pacientes e servir de modelo para os demais serviços da rede pública nesta área.

Neste estudo especificamente, comparamos a eficácia da associação de clomipramina e quetiapina com fluoxetina para o tratamento de pacientes que obtiveram resposta insatisfatória com o tratamento com fluoxetina em monoterapia. A maior parte dos pacientes incluídos neste ensaio clínico de associação medicamentosa participou de um estudo anterior que comparou a efetividade da fluoxetina e da terapia cognitivo-comportamental em grupo no tratamento do TOC, tese de doutorado da psicóloga Cristina Belotto da Silva (1). Da mesma forma, os dados obtidos com o acompanhamento destes pacientes serão utilizados no estudo longitudinal que constitui o pós-doutorado da Dra Roseli Gedanke Shavitt e a dissertação de mestrado da Psicóloga Carolina Valério. Assim, os dados aqui expostos são parte de uma linha de pesquisa ampla sobre estratégias de tratamento para o TOC.

1.1 Diagnóstico

Os critérios operacionais mais atuais para o diagnóstico do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) estão definidos no Manual Estatístico de Diagnóstico dos Transtornos Mentais, 4ª edição revisada - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR) (2). O TOC é caracterizado por obsessões e/ou compulsões, que não sejam secundárias a outra doença psiquiátrica ou ao uso de substâncias ou a uma condição médica geral e que ocupem pelo menos uma hora por dia causando desconforto importante ou prejuízo do funcionamento social, familiar, acadêmico ou profissional. Se outra doença do eixo I estiver presente, o conteúdo das obsessões não deve estar restrito a esse diagnóstico (por exemplo: preocupações com arrancar cabelos e pelos na tricotilomania, preocupações com peso corporal nos transtornos alimentares).

As obsessões são pensamentos, imagens, impulsos ou medos que aparecem repetitiva e involuntariamente, associados a angústia, ansiedade ou desconforto. O indivíduo que sofre com obsessões reconhece que essas não fazem sentido e que se originam de seus próprios pensamentos, porém, as diversas tentativas de ignorar ou controlar as obsessões por meio de supressão de pensamento ou da neutralização com outro pensamento são pouco efetivas. O conteúdo das obsessões pode ser muito variado, mas diverge de simples preocupações com a vida cotidiana.

As compulsões são comportamentos repetitivos ou rituais mentais que devem ser realizados de forma rígida e estereotipada a fim de diminuir algum desconforto, que pode estar associado (ou não) a obsessões. Quando os rituais são utilizados como forma de “prevenir” eventos futuros, esses não devem ter qualquer associação com a probabilidade do evento que se quer prevenir, ou são claramente exagerados.

Para pacientes que não reconhecem o exagero ou a irracionalidade de seus sintomas a maior parte do tempo existe o especificador “com crítica prejudicada” (do original “*with poor insight*”).

1.2 Epidemiologia

Na reprodução da pesquisa nacional de comorbidades (*National comorbidity Survey Replication* - NCS-R), realizada pelo Instituto Nacional de Saúde Mental americano (*National Institute of Mental Health Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys* - CPES), os autores estimaram a prevalência do TOC na população americana em 2,3% durante a vida e 1,2% nos 12 meses anteriores (3). Na Inglaterra, a pesquisa nacional de morbidade psiquiátrica de 2000 (*British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000*) encontrou prevalência semelhante nos últimos 12 meses, que foi de 1,1% (4).

No Brasil, o estudo de Almeida Filho et al. (5) estimou a prevalência de TOC ao longo da vida em 2,1%, com dados coletados em três diferentes regiões urbanas do país. Na cidade de São Paulo, Andrade et al. (6)

estimaram a prevalência do TOC em 0,4% tanto ao considerar os últimos 12 meses quanto ao longo da vida. Neste último estudo, diferenças metodológicas em relação aos primeiros podem explicar a menor prevalência encontrada. Porém, ainda são necessários mais estudos para estabelecer se a prevalência de TOC no nosso meio seria realmente menor do que a encontrada em países desenvolvidos. Outros estudos epidemiológicos que poderão esclarecer essa questão sobre a prevalência de transtornos psiquiátricos na população brasileira estão em andamento (7).

Em relação a características clínicas, pacientes com TOC oriundos de amostras clínicas brasileiras, são bastante semelhantes aos pacientes de outras populações exceto pela menor idade de início dos SOC e pela maior frequência de sintomas com conteúdo de agressão e simetria (8, 9). Em outras populações, os conteúdos mais frequentemente encontrados dos SOC são os de contaminação e limpeza (8).

Contrastando com os resultados obtidos em amostras clínicas, em amostras populacionais de TOC foi encontrada maior frequência de suicídio e dependência de álcool demonstrando que pacientes que não estão em tratamento são potencialmente mais graves em relação a essas comorbidades (4, 10). Os mesmos autores descreveram baixa procura por tratamento nesta população e tratamento inadequado em muitos casos, além de um longo intervalo de tempo entre o início dos SOC e a procura por tratamento.

Apesar de existir alguma diferença em relação ao conteúdo dos SOC entre diferentes culturas, as características relacionadas à prevalência, idade de início e comorbidades psiquiátricas encontradas em estudos de diversos países foram semelhantes (11, 12).

1.3 Apresentação Clínica

O conteúdo dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) não define o diagnóstico de TOC dado que virtualmente qualquer pensamento pode adquirir um caráter obsessivo e qualquer comportamento pode tornar-se ritualizado. Entretanto, existem conteúdos mais frequentes que são característicos deste transtorno. A maior parte dos pacientes apresenta sintomas de diferentes categorias com variações ao longo da vida. Há pacientes que apresentam sintomas “monotemáticos” e persistentes ao longo de toda a história do transtorno, mas esses são bem menos frequentes (13, 14).

Entre os conteúdos mais comuns estão: as 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 checagem e 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 (medo de pegar uma doença por contaminação sentando em bancos e tocando em maçanetas, preocupação excessiva com sujeira, etc.); rituais de limpeza e lavagem (banhos excessivos e ritualizados, limpeza de móveis excessiva, 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 ritualizado e excessivo, 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.), entre outros (15).

Apesar de um determinado paciente poder apresentar qualquer combinação de sintomas, existem sintomas que co-ocorrem com maior frequência. Por essa razão, alguns autores optaram por tentar determinar categorias de sintomas a partir da análise fatorial de listas de sintomas previamente padronizadas.

A partir dessas análises surgiram alguns modelos de dimensões de sintomas, sendo o utilizado por uma das escalas escolhidas para este

estudo o que classifica os SOC em cinco dimensões: agressão e checagem; contaminação e limpeza; simetria, ordem e arranjo; sexual e religioso; e colecionamento. Existe também uma sexta dimensão denominada “diversas” que engloba todos os sintomas que não puderam ser agrupados nas dimensões anteriores, incluindo sintomas somáticos (medo de ter uma doença) e supersticiosos (preocupação com cores e números especiais, etc.) (16).

Em estudos prévios, dimensões de SOC foram associadas a: resposta ao tratamento (17), agregação familiar (18, 19), diferenças genotípicas (20) e envolvimento de circuito neuronal específico evidenciado por exames de neuroimagem funcional (21-23) e testagem neuropsicológica (24).

Em geral, a dimensão de colecionamento é a dimensão que mais se destaca na associação com pior resposta a tratamento, apesar de existirem achados contraditórios (25, 26). A dimensão de simetria, ordem e arranjo é mais frequentemente associada a achados genéticos, maior agregação familiar e associação com transtornos de tiques (18-20).

Esses achados reforçam a hipótese de que o TOC é um transtorno heterogêneo e que parâmetros clínicos, tais como o conteúdo dos SOC, poderiam auxiliar na classificação dos pacientes em subgrupos mais homogêneos. Por outro lado, muitos achados contraditórios e a co-ocorrência de várias dimensões no mesmo indivíduo são algumas das dificuldades metodológicas relacionadas à definição de subtipos baseados

nos SOC (27). Atualmente não há uma classificação clinicamente relevante baseada nas dimensões de SOC, excetuando-se a dimensão de colecionamento que parece se destacar das demais, estar associada a pior resposta ao tratamento e requerer psicoterapia específica (28).

1.3.1 Comorbidades

Tanto em amostras clínicas como populacionais, o TOC é caracterizado por freqüente comorbidade com outros transtornos psiquiátricos. O transtorno depressivo maior é a comorbidade mais freqüente, seguida de outros transtornos de ansiedade (3, 4, 8, 9, 29). Os sintomas depressivos em pacientes com TOC aparecem associados a maior prejuízo do funcionamento social (30) e pior resposta ao tratamento (31). Entre os transtornos ansiosos, a fobia social parece afetar negativamente a resposta ao tratamento (1).

A comorbidade com os transtornos de tiques, apesar de menos freqüente, aparece associada a menor idade de início do TOC e é mais prevalente em familiares de primeiro grau de pacientes com TOC do que na população geral, mesmo que esses parentes não tenham TOC (32-35). Dados sobre o impacto dos transtornos de tiques como preditores da resposta ao tratamento do TOC com inibidores da recaptura de serotonina (IRS) em monoterapia são controversos (36, 37). Já em relação à associação de IRS com antipsicóticos atípicos para o tratamento do TOC, a comorbidade com transtornos de tiques está associada a melhor resposta

(38). Diretrizes de tratamento como as preparadas pelo Colégio Europeu de Neuropsicofarmacologia (*European College of Neuropsychopharmacology-ECNP*) reforçam o uso preferencial de antipsicóticos em associação com IRS para o tratamento do TOC associado a tiques (39).

Apesar da alta frequência de comorbidades, ensaios clínicos farmacológicos e de psicoterapia tendem a excluir pacientes com outros transtornos psiquiátricos. Conseqüentemente, existe pouca informação sobre o impacto das comorbidades sobre a resposta terapêutica. No ensaio clínico com critérios de inclusão mais amplos realizado no nosso meio, quanto maior o número de comorbidades maior o efeito prejudicial dessas sobre a resposta ao tratamento (1).

1.4 Prejuízo funcional

Apesar da prevalência relativamente baixa do TOC comparado aos transtornos depressivos, ele está associado a alto grau de incapacitação. Pela estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), o TOC é o 6º transtorno psiquiátrico (estimativas para 2008 e 2015) em relação a número de anos de vida perdidos por deficiência (40). Antes dele estão: transtorno depressivo maior, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, transtornos relacionados ao uso de substâncias e transtorno de pânico. Com a redução do impacto das doenças para as quais existe tratamento efetivo com a melhora do acesso aos serviços de saúde ao longo do tempo, o TOC deve tornar-se uma das principais causas de deficiência, dado que apesar da

existência de tratamento efetivo, a resposta é muitas vezes parcial, com sintomas residuais debilitantes e evolução crônica (40).

1.5 Tratamento

1.5.1 Tratamento Psicoterápico

As primeiras estratégias terapêuticas com eficácia comprovada no tratamento do TOC foram aquelas derivadas dos procedimentos de terapia comportamental desenvolvidos nas décadas de 1950 e 1960 (41-43). Dentre as técnicas disponíveis, a mais estudada e com maior evidência de eficácia é a exposição com prevenção de resposta (EPR). Essa intervenção consiste no reconhecimento dos estímulos desencadeadores de ansiedade, incômodo ou obsessões; na exposição controlada a esses estímulos e na prevenção das respostas que costumam produzir alívio da ansiedade como consequência (rituais e compulsões). Ao se submeterem a esse procedimento os pacientes com TOC sofrem um processo de habituação aos estímulos aversivos, e conseqüentemente esses estímulos passam a não mais desencadear ansiedade, incômodo ou pensamentos obsessivos. Esse procedimento parece bastante eficaz, inclusive em comparação com outras modalidades terapêuticas. No entanto, o maior fator limitante dessa técnica é a recusa de alguns pacientes a se submeterem a tal procedimento, dado o caráter aversivo da exposição (44).

Mais recentemente, na tentativa de diminuir os componentes aversivos da psicoterapia para o TOC, foram agregadas outras técnicas aos protocolos de terapia, incluindo componentes cognitivos e outras intervenções comportamentais, como a exposição não sistemática. Mesmo com o uso de técnicas menos aversivas, a taxa de abandono do tratamento, de casos resistentes ou com melhora discreta continua alta. A ausência de terapeutas treinados para a aplicação de técnicas cognitivas e comportamentais também compromete a abrangência dessa modalidade de tratamento (45).

Atualmente, a taxa de pacientes com TOC considerados respondedores ao tratamento com terapia cognitivo-comportamental varia conforme os critérios de inclusão, o número e a frequência das sessões, o protocolo utilizado e a forma de avaliação de resposta dos diferentes estudos (46).

1.5.2 Tratamento farmacológico

A história do tratamento farmacológico utilizado atualmente para o TOC teve início na década de 1970, com os primeiros relatos de que o uso de clomipramina teria efeito terapêutico em pacientes com TOC, independentemente do seu impacto sobre os sintomas depressivos (47, 48). A clomipramina é um antidepressivo tricíclico inibidor semi-seletivo da recaptura de serotonina (49). Logo após os primeiros relatos de eficácia, a clomipramina foi estudada em estudos duplo-cego controlados com placebo e outras drogas não seletivas ou seletivas para o sistema noradrenérgico

(50, 51). 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 (49).

Antes do surgimento da clomipramina, o tratamento psicoterápico comportamental era o único reconhecidamente eficaz para o TOC, e, nos estudos iniciais, em comparação com essa modalidade de tratamento, a clomipramina mostrou-se tão eficiente quanto a psicoterapia e possivelmente potencializadora dos efeitos da terapia comportamental quando as duas modalidades eram combinadas (52, 53).

Mais recentemente, a eficácia do tratamento com clomipramina, EPR e clomipramina combinada com EPR, foi avaliada em um estudo controlado com placebo que incluiu 149 pacientes. Os autores utilizaram um critério amplo de resposta (resposta melhor ou muito melhor na impressão clínica global) e encontraram que nos grupos EPR e clomipramina combinada com EPR ocorreu maior frequência de respondedores (~60%-70%) ao tratamento do que nos grupos clomipramina (~40%) e placebo (~8%). Nesse estudo, não foi evidenciado efeito aditivo ou sinérgico da combinação de EPR com clomipramina em comparação a EPR sozinha (54).

Ao contrário do que ocorre para os sintomas depressivos, a resposta dos SOC à clomipramina está mais associada aos níveis plasmáticos da própria clomipramina do que aos níveis plasmáticos de seu principal metabólito, a desmetilclomipramina (55). Essa resposta preferencial à

clomipramina fez com que se procurassem medidas que diminuíssem o metabolismo de primeira passagem desse fármaco na tentativa de maximizar a sua eficácia terapêutica (56).

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 (ISRS) na década de 1980 (57). Juntamente com a clomipramina e os inibidores seletivos da recaptura de serotonina e noradrenalina (ISRSN), que surgiram posteriormente, os ISRS formam a família dos inibidores da recaptura de serotonina (IRS), família essa que contém todas as drogas de primeira escolha para o tratamento do TOC nos dias de hoje.

Todos os ISRS foram mais eficazes do que o placebo para o tratamento do TOC em estudos duplo-cegos. São esses: fluvoxamina (58), sertralina (59), fluoxetina (60), citalopram (61), paroxetina (62), e escitalopram (63).

Em comparação direta com a clomipramina, fluoxetina (64), paroxetina (65) e sertralina (66) mostraram-se igualmente eficazes e possivelmente mais bem toleradas do que a clomipramina. Já com base em meta-análises, os achados são controversos. Num primeiro momento, os dados agrupados demonstram que a clomipramina teria uma eficácia superior a dos ISRS para o tratamento do TOC (67). Para os transtornos psiquiátricos em geral, ocorreu um aumento da frequência de resposta a placebo ao longo dos anos

(68, 69). Inúmeros fatores parecem ter contribuído para o aumento da resposta ao placebo, entre eles, modificações nas classificações diagnósticas e nos critérios de inclusão, problemas na coleta de dados e medidas de desfecho, e aumento da expectativa de melhora e das taxas de não adesão ao tratamento (69). No TOC, também ocorreu aumento da frequência de resposta ao placebo nos estudos mais recentes. Especificamente, o conhecimento sobre as técnicas de EPR que está facilmente disponível para pacientes com TOC pode também explicar o aumento da resposta ao placebo. No início da década de 90 se acreditava que pacientes com TOC não apresentavam resposta positiva a placebo (70), já, atualmente, fica claro que os pacientes não só apresentam resposta positiva ao placebo como também que essa resposta pode confundir os achados de ensaios clínicos não controlados por placebo (68, 71).

Os estudos controlados com ISRS foram realizados anos após os primeiros estudos com clomipramina. Conseqüentemente, ensaios com ISRS em TOC encontraram maior frequência de resposta ao placebo do que os ensaios com clomipramina (72). Além disso, os critérios de seleção de pacientes para estudos de tratamento se modificaram ao longo dos anos, e é possível que os estudos mais recentes incluam pacientes menos graves do que os primeiros. No entanto, em uma meta-análise que utilizou um método estatístico para correção do efeito temporal que beneficiaria a clomipramina, os autores concluíram que a eficácia superior da clomipramina se manteve à revelia desse efeito (73).

Levando em conta efeitos colaterais e toxicidade, os ISRS foram superiores à clomipramina em relação à tolerabilidade em alguns estudos. Esses achados levaram em conta a frequência de abandono do tratamento pelos efeitos colaterais, que foi maior nos estudos com clomipramina. Do mesmo modo, efeitos adversos graves são mais comuns e os riscos de intoxicação aguda são maiores com a clomipramina (74). No entanto, esses achados não são aceitos universalmente, dado que alguns autores questionam a sua validade devido às diferenças de recrutamento e às características dos pacientes dos estudos com clomipramina comparados aos com ISRS (75).

Apesar dos achados relativos aos ISRS e à clomipramina nem sempre se apresentarem na mesma direção, os ISRS são os medicamentos de primeira escolha segundo as diretrizes internacionais de tratamento, ficando a clomipramina reservada para a situação de ausência de resposta aos ISRS. Essa determinação é baseada principalmente na maior tolerabilidade e maior segurança dos ISRS. Ao mesmo tempo, dada a importante história de eficácia da clomipramina, esse medicamento é uma opção preferencial em caso de pacientes resistentes ao tratamento inicial antes que outra estratégia farmacológica de tratamento seja considerada (por exemplo: associação de outras drogas aos ISRS) (76).

Entre os ISRS não existe diferença de eficácia segundo as evidências atuais. A escolha de um determinado ISRS baseia-se no seu perfil de efeitos colaterais e história prévia de resposta ao tratamento com essa droga (77).

Mais recentemente, surgiram os ISRSN (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina) que não foram ainda testados de forma controlada com placebo no tratamento do TOC. Em estudos com amostras pequenas comparando venlafaxina a paroxetina e clomipramina, não foi encontrada superioridade da venlafaxina (78, 79). No entanto, achados iniciais apontam para eficácia semelhante da venlafaxina em comparação com a paroxetina (78, 80). Em relação a outras drogas dessa família existem apenas relatos anedóticos (duloxetina) (76) ou nenhuma informação (desvenlafaxina).

Em resumo, o repertório farmacológico atual para o tratamento de primeira escolha do TOC é composto por antidepressivos com efeito seletivo (ou não) sobre a recaptura de serotonina. Esses fármacos ajudam os pacientes com TOC em 40-60% dos casos. Mesmo em pacientes respondedores, é comum a persistência de sintomas residuais com prejuízo no desempenho profissional, acadêmico ou social. Logo, ainda existe muito espaço para novas estratégias terapêuticas no tratamento do TOC (81).

Dado o sucesso dos procedimentos psicoterápicos, esses são preferidos em relação a intervenções farmacológicas em pacientes resistentes ao tratamento inicial. Porém, existem pacientes que não respondem a essas intervenções ou que não aceitam se submeter aos procedimentos psicoterapêuticos existentes. Além disso, existe uma limitação associada à psicoterapia que é relacionada à escassez de terapeutas treinados para a aplicação desses procedimentos (45). Considerando todas essas limitações, a potencialização dos fármacos de

primeira linha com outros medicamentos torna-se necessária para uma parcela dos pacientes com TOC (82).

Outro aspecto a ser levado em consideração no tratamento farmacológico é a alta frequência de comorbidades psiquiátricas associadas ao TOC. Os transtornos associados ao TOC podem influenciar a resposta terapêutica e determinar diferentes escolhas terapêuticas (1, 83-85). É possível que o padrão de comorbidades varie entre os diferentes subtipos de TOC, que podem, desse modo, responder de forma diferente às diversas modalidades de tratamento, incluindo a modalidade de associação medicamentosa para pacientes resistentes.

1.5.2.1 Estratégias de associação farmacológica

As alternativas de tratamento para os pacientes com TOC resistentes ao tratamento de primeira linha incluem a psicoterapia com técnicas específicas e intensivas (86), o uso de clomipramina e citalopram por via endovenosa (81), ou associações medicamentosas. Nos casos refratários tanto ao tratamento convencional como a diversos tratamentos associados existem alternativas neurocirúrgicas (87-89).

Dentre as possibilidades de associação medicamentosa, foram testadas drogas com potencial serotoninérgico (81), dopaminérgico (38) e glutamatérgico (90) em associação aos ISRS.

1.5.2.2 Potencialização serotoninérgica

A eficácia do tratamento com a clomipramina foi um dos primeiros achados que levou à teorização da hipótese serotoninérgica do TOC. De acordo com essa teoria, no TOC existiria uma disfunção do sistema serotoninérgico que levaria a hipersensibilização compensatória dos receptores 5HT_{1d}. Os receptores 5HT_{1d}, localizados em sua maioria nos neurônios pré-sinápticos, quando hipersensibilizados, inibem a produção e liberação de serotonina pelo neurônio pré-sináptico. Assim, o tônus serotoninérgico do sistema estaria diminuído (91, 92).

O sistema serotoninérgico tem sua origem nos neurônios situados nos núcleos da rafe. Estes emitem conexões para várias regiões cerebrais, incluindo o circuito córtico-estriado-talamo-cortical que, segundo teorias fisiopatológicas estudos de neuroimagem, seria um dos mais provavelmente envolvidos na fisiopatologia do TOC (21, 93, 94).

O tratamento com IRS, hipoteticamente, reforçaria alguns mecanismos compensatórios da disfunção serotoninérgica existente e reverteria a hipersensibilização dos receptores 5HT_{1d}, restabelecendo a função serotoninérgica (92).

Estudos com agonistas serotoninérgicos comparando TOC e controles encontraram que o uso do agonista do receptor 5HT_{2b/2c} 1-(3-clorofenil) piperazina (m-CPP) se associou à exacerbação dos sintomas obsessivos

(95). A administração de outro agonista serotoninérgico 5HT_{2c} denominado MK-212, associou-se a uma curva mais achatada da resposta de prolactina nos pacientes com TOC em relação aos controles (96). Outras substâncias como a buspirona (um agonista 5HT_{1a}) e dl-fenfluramina (um agonista indireto de serotonina) não se associaram a alteração do sistema serotoninérgico em pacientes com TOC comparados a controles (97, 98). Apesar dos achados negativos em alguns estudos, a hipótese serotoninérgica se mantém como uma das mais prováveis para explicar os sintomas obsessivo-compulsivos. Por outro lado, é provável que não exista uma única alternativa para explicar a fisiopatologia do TOC, dada a complexidade desse transtorno. Fenotipicamente, o TOC é um transtorno heterogêneo, e essa heterogeneidade provavelmente se reflete em mecanismos fisiopatológicos diversos na origem dos SOC (95, 99).

Com base na hipótese serotoninérgica, as primeiras tentativas de potencialização farmacológica envolveram a associação de IRS a drogas com potencial serotoninérgico. Estudos abertos e relatos de caso reforçaram, inicialmente, a associação de agentes serotoninérgicos no tratamento do TOC. Os fármacos testados em estudos não controlados foram: triptofano (100), lítio (101), buspirona (102), clomipramina (103), inositol (104) e pindolol (105). Entretanto, os achados positivos nos estudos abertos foram poucas vezes confirmados em ensaios controlados. Conseqüentemente, a potencialização serotoninérgica acabou sendo questionada e substituída pela potencialização de outras vias de neurotransmissores.

Especificamente em relação ao uso da clomipramina em associação com os ISRS, foram publicados séries de casos e estudos abertos, mas nenhum estudo duplo-cego randomizado (106). Em associação com a clomipramina foram estudados: fluoxetina (107, 108), sertralina (109), fluvoxamina (110) e citalopram (111). No estudo de Pallanti et al. (111), 18 pacientes foram selecionados para receber citalopram associado a clomipramina ou citalopram isoladamente. Nove dos nove pacientes no grupo que recebeu clomipramina e citalopram tiveram redução maior ou igual a 35% nos escores da escala YBOCS em comparação com apenas um de sete pacientes selecionados para o grupo que recebeu citalopram em monoterapia. O estudo mais recente sobre o tema, também em formato aberto não controlado, foi realizado por Marazziti et al. (112). Nesse estudo, 20 pacientes em tratamento com clomipramina e história de pelo menos duas falhas terapêuticas com tratamentos de primeira linha para o TOC foram tratados com a combinação de citalopram e clomipramina com avaliações periódicas até o máximo de 48 semanas. Como resultado, 50% dos pacientes responderam à associação, sendo o critério de resposta o mesmo do estudo de Pallanti et al. (111).

Esses estudos confirmaram a impressão que advinha da experiência clínica de que a clomipramina poderia ser usada em doses mais baixas e com maior eficácia quando em associação com ISRS. Porém, estudos randomizados controlados com placebo ainda são necessários para comprovar a eficácia e segurança dessa associação.

Alguns efeitos colaterais cardiotoxicos da clomipramina poderiam supostamente ser potencializados pelo aumento do nível sérico com a associação de alguns ISRS, o que torna a associação de clomipramina com ISRS uma associação com potencial risco de efeitos colaterais graves. O risco de convulsões resultantes das interações farmacocinéticas também deve ser levado em consideração. Como cuidados a serem tomados ao longo do tratamento, são recomendados a dosagem sérica da clomipramina e da desmetilclomipramina e o acompanhamento do intervalo QT do eletrocardiograma, da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Entretanto, não existem relatos de complicações graves com a associação de clomipramina e ISRS. Os cuidados com o controle do nível sérico e dos efeitos colaterais parecem ser suficientes para evitar efeitos graves dessa associação.

1.5.2.3 Potencialização dopaminérgica

O uso de antipsicóticos em monoterapia parece ser ineficaz para o tratamento do TOC (113). Além disso, há relatos de exacerbação ou surgimento *de novo* dos sintomas do TOC desencadeados pelo uso de antipsicóticos (114-116). Paradoxalmente, a adição de antipsicóticos aos ISRS é a estratégia farmacológica com maior evidência de eficácia no TOC (38). Estudos de neuroimagem funcional encontraram aumento na razão de ligação ao transportador de dopamina nos gânglios da base (117, 118) e redução do potencial de ligação dos receptores dopaminérgicos D₂ em

caudados de pacientes com TOC em comparação aos controles (119, 120), sugerindo uma concentração mais elevada de dopamina na fenda sináptica dos gânglios da base de pacientes com TOC. Em estudos pré-clínicos o uso de quetiapina em associação com fluvoxamina resultou em um efeito sinérgico no aumento de dopamina nas regiões pré-frontais e talâmicas em ratos (121, 122). O mesmo efeito foi descrito com a combinação de olanzapina e fluoxetina (123). Esses últimos achados podem explicar o efeito paradoxal dos antipsicóticos sobre os sintomas do TOC quando em uso combinado com ISRS, pois, em monoterapia, o efeito dos antipsicóticos sobre o receptor $5HT_{2a}$ tem como consequência o aumento da transmissão dopaminérgica nos gânglios da base enquanto, em associação com ISRS, o efeito é o aumento da transmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal, que pode contrabalancear a hiperativação dos gânglios da base.

Há outros autores que também atribuem a eficácia dos antipsicóticos atípicos no TOC não ao seu efeito anti-dopaminérgico mas sim ao bloqueio de $5HT_{2a}$ pois, segundo achados em estudos com modelos animais, os receptores do tipo $5HT_{2a}$ teriam efeito antagônico ao de outros receptores de 5HT (124). Assim, o bloqueio de $5HT_{2a}$ resultaria em aumento e não diminuição da atividade serotoninérgica. No entanto, essa última teoria não explica a ausência de efeito isolado dos antipsicóticos atípicos no tratamento do TOC.

A combinação de um ISRS com antipsicóticos convencionais como pimozida (125) e haloperidol (126) foi comprovadamente eficaz para

pacientes com TOC associado a tiques em estudos duplo-cegos controlados. Já a combinação de um ISRS com os antipsicóticos atípicos, como risperidona (127, 128), olanzapina (129-132) e quetiapina (133-135) foi benéfica para pacientes com TOC independentemente da presença de tiques. Em 2003, Bloch et al. (38) realizaram uma meta-análise sobre o uso de antipsicóticos em associação com IRS e concluíram que apenas a risperidona, entre os atípicos, apresentava evidência adequada de resposta ao tratamento do TOC em associação com IRS. Além disso, os autores encontraram uma tendência para melhor resposta entre os pacientes com TOC associado a transtornos de tiques. Para todos os outros antipsicóticos, os autores concluíram que ainda são necessários mais estudos controlados para estabelecer a sua eficácia. Um estudo aberto comparou a associação de quetiapina com ISRS versus a associação de outro antipsicótico atípico (ziprazidona) com ISRS em 24 pacientes. Nesse estudo, a associação com quetiapina se mostrou superior, no entanto, o caráter não controlado desse estudo limita as conclusões a partir desses achados (136).

A quetiapina é um antipsicótico atípico associado com um perfil favorável de efeitos colaterais comparado a outros antipsicóticos típicos e atípicos (137). Doses de até 600mg foram estudadas em associação aos IRS para o tratamento do TOC, em cinco estudos controlados. Dois estudos encontraram eficácia superior da associação com quetiapina comparada à associação com placebo (133, 134). Os demais não encontraram eficácia superior da quetiapina (138-140). Em 2006, Fineberg et al. (141) avaliaram

os resultados dos três primeiros estudos (133, 138, 139) (que eram os únicos ensaios controlados com essa combinação na época) e levantaram as hipóteses que poderiam explicar os resultados negativos. Esses autores questionaram a dose máxima de quetiapina utilizada, o número de pacientes incluídos, o tempo de seguimento e o tempo de uso de ISRS antes do início da associação. A dose de quetiapina abaixo de 400mg e o tempo de seguimento inferior a 12 semanas em alguns estudos foram levantados como possíveis fatores associados aos achados negativos. Kordon et al. (140) realizaram um ensaio clínico duplo-cego avaliando a associação de IRS à quetiapina em doses de pelo menos 400mg com seguimento de 12 semanas e 20 pacientes em cada grupo de intervenção. Esses autores não encontraram diferença significativa entre quetiapina e placebo, e questionaram o fato de terem incluído pacientes com comorbidades como um possível fator para explicar os achados negativos.

Um modelo diferente de estudo, avaliando o efeito da associação de quetiapina a citalopram desde o início do tratamento, foi realizado por Vulink et al. (134). Esse modelo permitiu a inclusão de um número maior de pacientes em comparação aos estudos anteriores. Nesse estudo, o autores incluíram 76 pacientes não resistentes a tratamento prévio divididos em dois grupos (citalopram associado a placebo e citalopram associado a quetiapina) e encontraram diferença significativa entre os dois grupos, com maior resposta no grupo que recebeu quetiapina.

Assim como existe a preocupação com o risco da associação da clomipramina a um IRS, a validade da associação de antipsicóticos atípicos a um IRS para o tratamento do TOC tem sido questionada, considerando o pequeno tamanho de efeito dessa associação e os potenciais riscos metabólicos no longo prazo. Os antipsicóticos atípicos, inclusive a quetiapina, foram associados à síndrome metabólica e ao aumento da mortalidade por doença cardiovascular após muitos anos de uso. Assim, a segurança dessa associação também precisa ser estabelecida no longo prazo (39, 142). Em comparação aos outros anti-psicóticos atípicos, a quetiapina apresenta um perfil de efeitos colaterais mais favorável em relação aos efeitos extrapiramidais e aumento de prolactina. Além disso, apresenta maior potencial de sedação que pode ser útil naqueles pacientes com queixa de insônia (137).

Em resumo, os resultados dos estudos realizados até o momento utilizando a associação de quetiapina com IRS para o tratamento do TOC resistente são inconclusivos, o que torna necessária a realização de estudos adicionais sobre a eficácia desta associação. Além disso, não existe até o momento nenhum estudo que compare a associação de quetiapina a um IRS com a associação de outra droga ativa.

Este estudo é o primeiro ensaio clínico duplo-cego a comparar a associação de um ISRS com a quetiapina tendo o parâmetro de outra droga ativa além da comparação com placebo. Também é o primeiro a avaliar a

eficácia da associação de um ISRS com a clomipramina de forma controlada com placebo.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1 Objetivos Principais

1. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 12 semanas, a eficácia da associação de fluoxetina (até 40mg) com clomipramina (até 75mg) em comparação à associação de fluoxetina (até 80mg) com placebo para o tratamento de pacientes com TOC que não responderam a pelo menos um ISRS, tendo como desfecho primário os resultados na escala YBOCS.
2. Avaliar, em um ensaio clínico duplo-cego com duração de 12 semanas, a eficácia da associação de fluoxetina (até 40mg) com quetiapina (até 200mg) em comparação à associação de fluoxetina (até 80mg) com placebo para o tratamento de pacientes com TOC que não responderam a pelo menos um ISRS, tendo como desfecho primário os resultados na escala YBOCS.

2.2 Objetivos Secundários

1. Avaliar o risco de eventos adversos sérios resultantes da associação de clomipramina e fluoxetina em uma amostra limitada e com seguimento por curto prazo.
2. Avaliar o risco de eventos adversos sérios resultantes da associação de quetiapina e fluoxetina em uma amostra limitada e com seguimento por curto prazo.
3. Avaliar o efeito da associação de clomipramina e fluoxetina sobre sintomas depressivos e ansiosos, e medidas de qualidade de vida e funcionamento social no curto prazo.
4. Avaliar o efeito da associação de quetiapina e fluoxetina sobre sintomas depressivos e ansiosos, e medidas de qualidade de vida e funcionamento social no curto prazo.

2.3 Hipóteses

1. A associação da clomipramina com a fluoxetina resultará em melhora significativamente maior do que a resultante da associação de placebo com fluoxetina.
2. A associação da quetiapina com a fluoxetina resultará em melhora significativamente maior do que a resultante da associação de placebo com fluoxetina.

3. MÉTODOS

3.1 Considerações éticas

Este projeto envolve experimentação em seres humanos e, portanto, foi submetido à aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq) antes do início da coleta de dados. Foi submetido como subprojeto do projeto temático “Caracterização fenotípica, genética e neurobiológica do transtorno obsessivo-compulsivo e suas implicações para o tratamento” registrado na CAPPesq como 968/06. Foram realizadas modificações do plano inicial que também foram submetidas para aprovação antes de serem implementadas. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento (Anexo) 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*: NCT00466609).

3.2 Estrutura de atendimento

Para a realização deste estudo contamos com equipe composta por enfermeiros, psicólogos, psiquiatras e profissionais de administração. Pelos critérios internacionais para condução de estudos clínicos, toda a equipe envolvida deve receber treinamento segundo as determinações de Boas práticas clínicas (tradução de *Good Clinical Practices*) (143, 144). O

treinamento da nossa equipe e as auditorias periódicas foram realizados pelo Núcleo de Assistência a Pesquisa Clínica do HCFMUSP (NAPPesq).

Utilizamos a estrutura do Instituto de Psiquiatria e do HCFMUSP para realizar os atendimentos. Os exames clínicos laboratoriais também foram realizados pelo laboratório do HCFMUSP. As dosagens séricas de clomipramina e fluoxetina/norfluoxetina foram realizadas, respectivamente, pelo LIM-27 e pela Galeno *Research Unit*. Essa última é uma unidade especializada em estudos de bioequivalência.

3.3 Divulgação

A divulgação ocorreu por meio de programas de televisão, rádio e imprensa escrita. Informamos que disponibilizamos tratamento para pacientes com TOC que não estivessem recebendo tratamento adequado na ocasião e dispostos a participar de projetos de pesquisa. Oferecemos contato telefônico com a psicóloga responsável pela triagem inicial.

Além disso, também divulgamos entre os serviços de pronto atendimento psiquiátrico que estaríamos recebendo pacientes com TOC sem tratamento prévio ou em uso atual de fluoxetina em monoterapia que ainda não tivessem obtido resposta satisfatória.

3.4 Triagem inicial

Os interessados foram entrevistados por uma psicóloga experiente na avaliação de pacientes com TOC. O objetivo deste contato foi avaliar se o paciente apresentava algum sintoma de TOC, se estava em tratamento adequado atual e se aceitava participar da pesquisa. Os pacientes que relataram sintomas compatíveis com o quadro do TOC, que não estavam recebendo tratamento adequado e tinham interesse em participar da pesquisa, foram orientados a comparecer à consulta de triagem com os psiquiatras responsáveis.

3.5 Triagem Psiquiátrica

Todos os pacientes passaram por consulta de triagem com psiquiatras da equipe com experiência extensa 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.

3.6 Sujeitos

Para participação no estudo, utilizamos os seguintes critérios de inclusão: (1) Idade entre 18 e 65 anos; (2) Diagnóstico de TOC de acordo com os critérios do DSM-IV; (3) Escore mínimo de 16 pontos na Escala

YBOCS; (4) Não estar em tratamento adequado atualmente e não ter recebido tratamento adequado previamente por período maior que 6 meses; (5) Aceitar participar de pesquisa clínica com possibilidade de uso de medicação ou placebo.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: (1) Qualquer doença médica que apresentasse algum potencial para invalidar ou tornar difícil a interpretação dos resultados clínicos (por exemplo, antecedente de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática); (2) Uso abusivo atual e/ou dependência de álcool ou outras substâncias psicoativas; (3) Presença atual de sintomas psicóticos; (4) Risco atual moderado a grave de suicídio; (5) Presença de comorbidade psiquiátrica ou clínica que pudesse piorar com o uso das medicações previstas neste protocolo; (6) estar grávida, amamentando ou querendo engravidar dentro dos próximos seis meses após o início do estudo.

3.7 Instrumentos de Avaliação

No intervalo de tempo entre a triagem e o início do tratamento (que variou de uma a duas semanas), todos os pacientes foram submetidos a entrevistas e aplicação de instrumentos que constam da Apostila de Primeiro Atendimento, que inclui informações detalhadas sobre dados sócio-demográficos (ex. sexo, idade, naturalidade, estado civil, escolaridade, ocupação e nível socioeconômico) e clínicos (idade de início, curso do TOC, presença e gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, antecedentes

psiquiátricos familiares, resposta a tratamentos, etc.) dos pacientes, incluindo vários instrumentos estruturados, brevemente descritos a seguir.

Instrumentos que mensuram gravidade foram aplicados mensalmente ou trimestralmente conforme apontado no cronograma de tratamento. Os responsáveis pela aplicação dos instrumentos de gravidade trimestralmente foram psicólogos treinados que não tinham qualquer informação sobre o tratamento sendo recebido pelos pacientes (pesquisadores cegos e não envolvidos no cuidado do paciente). Avaliações intermediárias foram feitas pelos psiquiatras responsáveis pela assistência durante os atendimentos previamente programados (pesquisadores cegos, envolvidos no cuidado dos pacientes).

Todos os pesquisadores envolvidos na coleta de dados participaram de treinamentos para aplicação de instrumentos promovidos pelo Consórcio Brasileiro para Pesquisa de Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (C-TOC) como descrito por Miguel et al. (9).

3.7.1 Instrumentos aplicados em todas as consultas:

Yale-Brown Obsessive–Compulsive Scale (Y-BOCS) (145, 146); esta escala avalia a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e é composta por 10 questões que investigam o tempo gasto pelo paciente, interferência na rotina, incômodo associado, resistência e controle relativos às obsessões e compulsões, com escores variando de 0 a 4 (pontuação máxima = 40, com um subtotal máximo de 20 para os sintomas obsessivos e

20 para os compulsivos). Dados sobre a confiabilidade e validade desta escala já foram estabelecidos em outras culturas (147) 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.

Escala de Impressão Clínica Global (ICG) (148); dividida em gravidade (ICG-G) e melhora (ICG-M), investiga a impressão do clínico a respeito da gravidade atual e da melhora dos sintomas com o tratamento ou intervalos de tempo. Segundo a gravidade, os pacientes podem ser classificados como: 1= normal, não doente; 2= limítrofe para doença mental; 3= levemente doente; 4= moderadamente doente; 5= marcadamente doente; 6= gravemente doente; 7= doença mental extremamente grave. Para melhora, as classificações são: 1= muito melhor; 2= melhor; 3= ligeiramente melhor; 4= sem alteração; 5=ligeiramente pior; 6=pior; 7=muito pior.

Essa escala foi utilizada também como forma de comparar nossos resultados a estudos anteriores. Porém, devido às limitações de confiabilidade dessa escala (149), ela não foi utilizada como desfecho primário.

3.7.2 Instrumentos aplicados antes do início do tratamento e nas avaliações trimestrais (juntamente com os dois primeiros)

Inventário de Depressão de Beck (BDI) (150); 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 (151), incluindo a versão traduzida para o português (152, 153), já foram estabelecidos e atualmente ela é amplamente empregada em pesquisa.

Neste estudo optamos pelo uso do BDI devido ao formato auto-aplicável e à sensibilidade em relação à mudança.

Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (154); 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 (154). A versão traduzida para o português não foi validada até o momento. Essa escala foi escolhida com base principalmente no seu formato auto-aplicável, 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.

Dimensional Yale-Brown Obsessive–Compulsive Scale (DYBOCS)

(16); esta escala avalia os diversos sintomas OC, 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). Existe bastante semelhança entre as três primeiras questões da Y-BOCS e a escala de gravidade da DYBOCS, sendo as respostas possíveis para cada questão em número maior (6 opções ao invés de 5). Esta escala foi escolhida para avaliar se os tratamentos utilizados são mais eficazes em relação a alguma das dimensões específicas de sintomas.

Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) (155); a YGTSS é uma entrevista semi-estruturada, desenvolvida para avaliação do diagnóstico e gravidade

dos tiques motores e vocais. Em relação ao diagnóstico, são possíveis as seguintes classificações: síndrome de Tourette, transtorno de tiques motores ou vocais crônicos e transtorno de tiques transitórios. Todos esses são definidos conforme os critérios do DSM-IV. A gravidade é avaliada de acordo com número, frequência, intensidade, complexidade e interferência dos tiques, com escore máximo para tiques de 50, e escore máximo para comprometimento causado por eles de 50. Portanto, o escore total máximo do YGTSS é de 100 (25 para tiques motores, 25 para tiques vocais e 50 para comprometimento). A tradução foi realizada por Rosário-Campos et al. e não foi validada ou submetida a estudos de confiabilidade até o momento. Esta escala foi escolhida para avaliação da comorbidade com transtornos de tiques já que essa tem implicações clínicas e etiológicas, sendo o TOC associado a tiques mais frequentemente relacionado com agregação familiar de TOC (156).

Escala de Adequação Social versão auto-aplicável (EAS) (157); esta escala investiga o funcionamento social do indivíduo nas duas últimas semanas. Ela foi desenvolvida com foco nos prejuízos relacionados a transtornos psiquiátricos e é dividida em 6 dimensões: trabalho fora de casa (6 questões), trabalho doméstico (6 questões), estudo (6 questões), lazer (11 questões), família (24 questões) e situação financeira (1 questão). Cada questão pode ser pontuada de 1 a 5, sendo que quanto maior o número de pontos pior a situação vivida. Os escores parciais para cada dimensão e o escore total são calculados por média aritmética (número de pontos/número

de questões respondidas). A versão em português dessa escala foi traduzida e validada por Gorenstein et al. (158).

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida (SF-36v2®)

(159); esta escala avalia a qualidade de vida do indivíduo no último mês. Diferentemente da EAS, esta escala não é direcionada especificamente para a avaliação do prejuízo relacionado aos transtornos mentais, mas sim para condições médicas gerais. Ela possui 11 questões, com 1 a 10 subitens cada, totalizando 36 itens. A pontuação de cada item varia de 1 a 5 e um algoritmo automatizado é utilizado para determinação dos escores por dimensão e total. Está é uma das escalas mais utilizadas em pesquisa para avaliação de qualidade de vida e já foi submetida a diversos estudos de validação e confiabilidade.

A tradução e a validação da versão em português foram feitas por Ciconelli (160) a partir do original (159), com adaptação para a segunda versão pela mesma autora.

A EAS e a SF-36 foram escolhidas dado que a melhora dos sintomas (mensurada pela YBOCS e DYBOCS) não necessariamente é acompanhada de melhora na qualidade de vida ou funcionamento social. Existem inúmeras escalas que avaliam esses construtos e, devido à pouca sobreposição entre elas, é sugerido que sejam utilizadas pelo menos duas escalas que avaliem qualidade de vida/funcionamento social em ensaios clínicos em conjunto com outras medidas de melhora (161).

3.7.3 Instrumentos aplicados antes do início do tratamento (exclusivamente)

Para determinar o diagnóstico de comorbidades psiquiátricas do Eixo I de acordo com critérios do DSM-IV (2), foram utilizadas as seguintes entrevistas semi-estruturadas:

SCID-I/P 2.0 (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-patient version*) (162); traduzida para o português por Marcelo Tavares. A entrevista original foi validada e submetida a inúmeros estudos de confiabilidade (163). Porém, a versão traduzida para o português não foi totalmente validada até este momento.

SCID- Transtornos do Impulso (*Structured Clinical Interview for Impulsive Disorders*) (164); traduzida para o português por de Mathis et al. A entrevista original e a versão traduzida não foram submetidas a estudo de validação ou confiabilidade até este momento.

Escala de Avaliação de Crenças de Brown - Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS) (165); esta escala avalia sete características da capacidade de crítica sobre as crenças do paciente - convicção em relação às idéias ou crenças, percepção da visão dos outros sobre tais crenças, explicação das diferentes visões sobre a mesma crença, rigidez das idéias, tentativa de refutar as idéias, capacidade de crítica, idéias de auto-referência. Cada item é pontuado de 0 a 4. A pontuação total vai de 0 a 24 (o sétimo item é adicional e não incluído na pontuação final), fornecendo uma

estimativa sobre o grau de crítica do paciente. A versão original já foi submetida à validação. A versão traduzida foi feita por Ferrão et al., mas não foi validada até este momento.

A seqüência de avaliações e a relação dessas com outros procedimentos podem ser encontradas na **Tabela 1**.

Tabela 1: Programação de procedimentos realizados ao longo do estudo

	Triagem	Avaliação pré tratamento	semana 0	semana 1	semana 2	semana 3	semana 4	semana 8	semana 12
Termo de consentimento livre e esclarecido	X								
Alocação			X						
Apostila de 1o. Atendimento		X							
<i>Yale-Brown obsessive-compulsive scale</i> (YBOCS) gravidade			X	X	X	X	X	X	X
Impressão clinica global (CGI) gravidade			X	X	X	X	X	X	X
Impressão clinica global (CGI) resposta ao tratamento				X	X	X	X	X	X
Escala de qualidade de vida (SF-36)		X							X
Escala de adequação social (EAS)		X							X
Inventário de ansiedade de Beck (BAI)		X							X
Inventário de depressão de Beck (BDI)		X							X
Avaliação de efeitos colaterais				X	X	X	X	X	X
Coleta de dosagens séricas					X				X
Eletrocardiograma (ECG)		X			X				

3.8 Tratamento inicial

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento inicial de primeira linha com fluoxetina antes de iniciar o protocolo de associação medicamentosa. . O fluxograma dos tratamentos iniciais recebidos pelos pacientes antes do início do estudo de associação medicamentosa pode ser encontrado na **Figura 1**.

Figura 1: Fluxograma dos projetos de tratamento do Programa Transtornos do espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC-IPq-HCFMUSP)

Legenda: FLX=fluoxetina; CMI=clomipramina; QTP=quetiapina; PLC=placebo

Quarenta e cinco dos 54 pacientes incluídos participaram de um protocolo de tratamento que comparou a efetividade da terapia cognitivo-comportamental com a fluoxetina em pacientes com TOC (tese de doutorado da psicóloga Cristina Belotto-Silva) (1). Para esses, no início do protocolo foi realizada uma randomização inicial (alocação seqüencial com procedimento de minimização) para tratamento com medicação (prioritariamente fluoxetina) ou terapia comportamental em grupo. Todos do grupo medicação que não obtiveram resposta satisfatória segundo os critérios descritos abaixo foram convidados a continuar o tratamento no projeto de associação medicamentosa. Já no grupo de psicoterapia, apenas os não respondedores foram convidados a iniciar o tratamento com fluoxetina e após três meses, não tendo apresentado resposta satisfatória, foram convidados para o presente estudo de associação medicamentosa. A partir do término do estudo de comparação de intervenção farmacológica com terapia cognitivo-comportamental, todos os pacientes admitidos na triagem foram encaminhados para o tratamento inicial com fluoxetina. Os pacientes foram orientados a aumentar a dose da fluoxetina e comparecer às consultas psiquiátricas de acordo com o cronograma abaixo.

Tabela 2: Cronograma de aumento de dose de fluoxetina¹

	Sem 0	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 8	Sem 12
Dose FLX (mg/dia)	20	40	60	80	80	80	80
Consultas	X		X		X	X	X

¹Foram omitidas da tabela as semanas para as quais não estavam programadas consultas ou alterações de doses.

Legenda: FLX=fluoxetina; Sem= Semana em relação ao início do tratamento

Após o término do protocolo do estudo de associação medicamentosa, os pacientes que não apresentaram resposta satisfatória foram convidados a participar da terapia comportamental em grupo.

Quatro pacientes que haviam sido avaliados como não respondedores na primeira avaliação após três meses de tratamento com fluoxetina se recusaram a participar (n=3) ou não preencheram critérios de inclusão no estudo de associação medicamentosa (n=1) naquele momento. Como mantiveram o tratamento com fluoxetina, foram recrutados para uma segunda avaliação. Neste segundo momento, não tendo apresentado melhora satisfatória apesar do uso da fluoxetina em dose máxima recomendada ou tolerada, foram convidados e aceitaram participar do estudo (repescagem).

Cinco dos 54 pacientes incluídos já estavam em uso de dose máxima recomendada ou tolerada de fluoxetina no momento da triagem e foram admitidos direto para a fase de associação medicamentosa. A resposta ao tratamento com fluoxetina nesses pacientes foi estimada a partir da informação fornecida pelo psiquiatra responsável pelo tratamento inicial.

3.8.1 Manejo de efeitos colaterais

Pacientes que apresentaram efeitos colaterais intoleráveis à medicação foram orientados a reduzir a velocidade de aumento da dose e puderam receber medicações para alívio desses efeitos quando indicado (ex.: inibidores de bomba de sódio para epigastralgia). Entre as medicações psicotrópicas só foram permitidas: zolpidem para pacientes com insônia (n=2), diazepam em caso de piora dos sintomas somáticos de ansiedade (n=7) e baixas doses de propranolol em caso de tremores (n=1).

3.9 Ensaio clínico de associação medicamentosa

Foram convidados a participar deste estudo e assinaram termo de consentimento:

1. Pacientes que completaram o tratamento inicial com a fluoxetina sob nossos cuidados, que apresentaram menos do que 35% de redução no escore inicial da YBOCS inicial e escore final superior a 16 (para obsessões e compulsões) ou 10 pontos (para obsessões ou compulsões) (n=45)

2. Pacientes em seguimento no nosso ambulatório que preencheram os critérios acima e aceitaram participar em outro momento que não 12 semanas após o início do tratamento com fluoxetina (n=4)

3. Pacientes que foram admitidos fazendo uso de fluoxetina em dose máxima preconizada ou tolerada por pelo menos 12 semanas (n=5) com resposta insuficiente de acordo com informação fornecida pelo psiquiatra responsável pelo tratamento inicial

3.9.1 Projeto Piloto

Antes do início do ensaio clínico duplo-cego, realizamos um ensaio clínico aberto comparando a associação de ISRS com clomipramina versus a associação de ISRS com quetiapina. Nesse estudo piloto, o formato aberto permitiu que os pacientes em uso de outros ISRS que não fluoxetina fossem incluídos. A metodologia específica do piloto e os seus resultados estão descritos no artigo de Diniz et al. (166) que consta como adendo desta tese.

3.9.2 Ensaio clínico duplo-cego

Após assinarem o termo de consentimento os pacientes foram alocados seqüencialmente em três grupos de tratamento:

Grupo 1: Associação de clomipramina (até 75mg/dia) com fluoxetina (até 40 mg/dia) (FLX/CMI)

Grupo 2: Associação de quetiapina (até 200mg/dia) com fluoxetina (até 40mg/dia) (FLX/QTP)

Grupo 3: Associação de placebo com fluoxetina em dose máxima (até 80mg/dia) (FLX/PLC)

A resposta ao tratamento foi avaliada durante o período de 12 semanas de seguimento, conforme cronograma apresentado na **Tabela 1**.

3.9.3 Alocação seqüencial

A alocação dos pacientes nos grupos clomipramina, quetiapina ou placebo foi feita pelo método de minimização adaptado especificamente para este projeto. Por considerar que esta metodologia representa uma contribuição relevante para o campo de conhecimento ela foi descrita em outra publicação (167) (artigo como adendo desta tese).

A minimização visa a reduzir a chance de diferenças entre os grupos considerando fatores prognósticos durante o procedimento de randomização. Em amostras maiores do que algumas centenas de pacientes, a chance de ocorrerem diferenças significativas entre os grupos de tratamento é pequena (168-170). Porém, em estudos menores, como este, a chance de haver diferenças significativas entre os grupos é grande e pode inviabilizar a interpretação dos resultados. Por exemplo, se a frequência de pacientes solteiros for maior em um dos grupos de intervenção, a chance de pior resposta nesse grupo pode ser maior, dado

que em estudos prévios ser solteiro foi associado a pior resposta ao tratamento (37).

Métodos de minimização são descritos na literatura pelo menos desde 1974 (171). A dificuldade de utilização desses métodos foi grandemente atribuída a limitações computacionais (172), que com a evolução tecnológica das últimas décadas deixaram de ser fatores limitantes. Assim, a fim de evitar esse tipo de diferença entre grupos foi desenvolvido um programa de alocação levando em conta fatores prognósticos conhecidos.

Após a inclusão dos primeiros pacientes ter sido feita de forma aleatória, para cada novo paciente incluído foram construídos vetores composicionais (em cada grupo e para cada possibilidade de alocação) levando-se em conta fatores prognósticos previamente determinados. Os vetores representam a composição do grupo em relação às características dos pacientes incluídos. A distância entre os vetores foi calculada por meio da distância de Aitchison para medidas composicionais (173), a fim de evitar que diferenças entre o número de alternativas de classificação para cada fator interferissem no resultado. Para cada paciente incluído no estudo foi então escolhida a alocação no grupo que determinasse a menor distância entre os vetores correspondentes a cada grupo. Com isso, diminuímos a chance de que, para os fatores selecionados, a distribuição entre os grupos fosse desigual.

A escolha de variáveis foi baseada em características demográficas e fatores prognósticos previamente descritos que pudessem ser avaliados durante o procedimento de triagem. Abaixo são descritos os fatores selecionados e a forma como foram classificados.

Idade atual

Este fator foi escolhido por representar uma variável demográfica importante. Foi classificada em três categorias: abaixo de 30 anos de idade, entre 31 e 45 anos e acima de 45 anos, lembrando que incluímos pacientes com idades entre 18 e 65 anos.

Gravidade atual dos sintomas obsessivo-compulsivos

Este fator é baseado no escore de obsessões e compulsões da YBOCS no momento do convite para participação no estudo de associação medicamentosa. Maior gravidade inicial já foi associada a pior prognóstico (37, 174) e, se considerarmos como medida de resposta a porcentagem de redução em relação ao escore na YBOCS inicial, a medida inicial se relaciona com a medida de resposta sendo que os pacientes com maiores escores tem maior espaço para redução de sintomas. Os escores foram classificados nas seguintes categorias: ≤ 8 = baixo (B); 8–15 = moderado (M); e > 15 = alto (A). Portanto, as oito categorias possíveis são: (B;B), (B;M), (B;A), (M;B), (M;M), (M;A), (A;B), (A;M), e (A;A). A primeira e a segunda notações são baseadas nos escores para obsessões e

compulsões, respectivamente. A categoria (B;B) não foi considerada pois o critério de inclusão YBOCS $\leq$ 16 impede que essa categoria ocorra.

Resposta prévia a tratamento

Este fator foi baseado na resposta ao tratamento inicial e calculada a partir da porcentagem de redução do escore inicial na YBOCS obtido na consulta de triagem psiquiátrica. Para pacientes que vieram encaminhados de outros serviços já em uso de fluoxetina ($n=5$) esse fator foi calculado a partir das informações contidas no relatório médico enviado no encaminhamento e da informação obtida pelo paciente retrospectivamente em relação à gravidade antes do início do tratamento. A escolha desse fator foi baseada na hipótese de que, assim como em pacientes com transtorno depressivo maior, a efetividade do tratamento sequencial diminui a cada tentativa de tratamento (175). Ou seja, o segundo tratamento instituído após falha da primeira alternativa de intervenção tem menos chance de ser efetivo do que o primeiro. Logo, pacientes com pior resposta teriam menos chance de responder do que respondedores parciais. As categorias de classificação foram divididas da seguinte forma: h_0 indica piora ou ausência de redução em relação ao YBOCS, h_1 indica redução de 1–10% em relação ao escore inicial na YBOCS, h_2 indica redução de 10–20% e h_3 indica redução de 20–35% no escore inicial da YBOCS. Lembramos que pacientes com redução acima de 35% na YBOCS não foram incluídos neste estudo.

Escolaridade

A escolha desse fator foi baseada na hipótese de que baixa escolaridade estaria associada a maior abandono de e pior resposta ao tratamento, assim como já foi demonstrado para transtornos do humor (176, 177). As categorias utilizadas foram: sc_0 equivale a nenhuma escolaridade, sc_1 equivale a ≤ 8 anos de escolaridade, sc_2 equivale a 9–12 anos de escolaridade e sc_3 equivale a nível universitário ou superior.

Estado Civil

No nosso meio, estudos prévios associaram ser casado ou amasiado com melhor resposta ao tratamento (37). Este fator foi classificado como: si_0 sendo casado, amasiado, divorciado ou viúvo ou si_1 solteiro (nunca foi casado ou amasiado).

Gênero

Além de ser uma variável demográfica importante, gênero já foi associado a prognóstico diferencial em estudos prévios. Sexo masculino parece estar associado a pior resposta ao tratamento e a maior gravidade (174, 178). Foram utilizadas as categorias sexo masculino e feminino.

Tamanho amostral

Este fator não representa um fator prognóstico, porém, foi incluído entre os fatores para que o procedimento de alocação seqüencial balanceada não determinasse grupos de tamanho muito desigual. Sendo s_1, s_2, s_3 , os tamanhos de cada grupo de intervenção e $s = s_1 + s_2 + s_3$ o número total de pacientes incluídos, o vetor composicional para o tamanho amostral de cada grupo i ($i = 1,2,3$) corresponde a $(p_i, 1-p_i)$ sendo $p_i = s_i \div s$

3.9.4 Protocolo de tratamento

O aumento da dose das medicações foi realizado conforme o esquema descrito nas **Tabelas 3** (associação com clomipramina), **4** (associação com quetiapina) e **5** (associação com placebo).

Tabela 3: Esquema de aumento de dose do grupo FLX/CMI

	Sem 0	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 8	Sem 12
FLX	Dose fixa ¹	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa
CMI	25mg/dia	50mg/dia	75mg/dia	75mg/dia	75mg/dia	75mg/dia	75mg/dia

¹ dose máxima de 40mg/dia

Legenda: FLX=fluoxetina; CMI=clomipramina; Sem= semana em relação ao início do tratamento

Tabela 4: Esquema de aumento de dose do grupo FLX/QTP

	Sem 0	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 8	Sem 12
FLX	Dose fixa ¹	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa
QTP	50mg/dia	100mg/dia	150mg/dia	200mg/dia	200mg/dia	200mg/dia	200mg/dia

¹ dose máxima de 40mg/dia

Legenda: FLX=fluoxetina; QTP=quetiapina; Sem= semana em relação ao início do tratamento

Tabela 5: Esquema de aumento de dose do grupo FLX/PLC

	Sem 0	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 8	Sem 12
FLX	Dose fixa ¹	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa	Dose fixa
PLC	-	-	-	-	-	-	-

¹ dose máxima de 80mg/dia

Legenda: FLX=fluoxetina; PLC=placebo; Sem= semana em relação ao início do tratamento

A dose máxima da fluoxetina foi fixada em 40mg/dia nos grupos clomipramina e quetiapina e 80mg/dia no grupo placebo, por questões relacionadas a interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como inibição de CYP2D6 e intoxicação serotoninérgica (179, 180). O maior risco é associado ao uso concomitante de clomipramina e fluoxetina, sendo que níveis elevados de clomipramina e desmetilclomipramina já foram descritos com o uso conjunto com fluoxetina (181, 182). Em relação à quetiapina, o

uso concomitante de fluoxetina em dosagem de 60mg/dia não parece aumentar significativamente o nível sérico da primeira, apesar da inibição de CYP3A4 pelo principal metabólito da fluoxetina (norfluoxetina) (183). Porém, para que os dois grupos com medicação ativa tivessem a mesma chance de resposta (ou seja, fossem metodologicamente iguais exceto pela associação), optamos por reduzir a dose máxima em ambos.

O nível de 40mg/dia para a fluoxetina foi selecionado porque, em relação à taxa de ocupação do transportador de serotonina (5HTT), doses de fluoxetina acima de 40mg/dia estão associadas a porcentagens semelhantes de ocupação, com níveis superiores a 80% (limiar necessário para resposta terapêutica) (184), ao mesmo tempo em que a dose de 40mg/dia apresenta menor risco na interação com clomipramina do que dosagens superiores.

3.9.5 Avaliação de efeitos colaterais

Todos os efeitos colaterais mais freqüentes dos medicamentos utilizados foram diretamente investigados a cada consulta, como: efeitos extra-piramidais (ataxia, distonia, hipertonia, hipocinesia, contrações musculares involuntárias, crises oculógiras, tremores), agitação, turvação visual, obstipação intestinal, tosse, diarreia, tontura, boca seca, dispepsia, enurese, ginecomastia, cefaléia, aumento ou diminuição de apetite, insônia, síncope, mudança do padrão menstrual, náuseas e/ou vômitos, palpitações, inquietação psicomotora, rinite, sialorréia e retenção urinária.

Em todas as consultas acompanhamos efeitos sobre pressão arterial, frequência cardíaca e peso. Antes do início do tratamento e duas semanas após a introdução de medicação foram realizados exames gerais e eletrocardiograma. Pacientes que apresentaram indício de risco clínico por essas avaliações (ex.: prolongamento de intervalo QTc) foram orientados a interromper a medicação associada à fluoxetina.

A frequência dos efeitos colaterais e conseqüente abandono por intolerância a esses efeitos e alterações de exames que levaram a descontinuação para cada grupo de tratamento serão descritos nos resultados.

3.9.6 Controle de eventos adversos

Durante toda a coleta de dados a equipe não cega (vide descrição em mascaramento) foi informada semanalmente sobre os efeitos adversos que ocorreram. Em qualquer momento do estudo a ocorrência de eventos adversos sérios poderia determinar a interrupção do estudo. Alterações de exames ou parâmetros clínicos que indicassem maior probabilidade de complicação determinaram a retirada do estudo do sujeito em risco.

3.9.7 Mascaramento

A fim de garantir o mascaramento de pacientes, enfermeiros e psiquiatras responsáveis pelos atendimentos (equipe cega) quanto às medicações em uso, utilizou-se um esquema fixo (em relação ao número de

comprimidos) durante as 12 semanas de seguimento do estudo. Para tanto, as doses das medicações utilizadas foram encapsuladas (com preservação da cápsula original) em comprimidos maiores (semelhantes a comprimidos de 500mg de amoxicilina). Assim, durante todo o período de estudo, os pacientes fizeram uso de quatro comprimidos ao dia, sendo um comprimido de manhã (com toda a fluoxetina em uso) e três comprimidos à noite (contendo placebo, clomipramina ou quetiapina). De acordo com os efeitos colaterais e tolerabilidade, o psiquiatra responsável pelos atendimentos informava ao farmacêutico (não cego) se o aumento de dose estava autorizado. O farmacêutico controlou o conteúdo das cápsulas dispensadas aos pacientes.

Além do farmacêutico, os responsáveis pela alocação dos pacientes nos grupos de intervenção conheciam o grupo no qual o paciente havia sido alocado (não cegos). Em caso de risco clínico, o psiquiatra da equipe não cega responsável pela alocação foi informado e determinou a conduta em cada caso individual.

As análises intermediárias (interinas) foram realizadas sem a quebra da informação sobre os grupos de alocação. Isso foi feito com a substituição do nome dos três grupos por cores. Em nenhum momento do estudo a informação sobre os grupos de alocação foi quebrada pela equipe cega.

Em relação à possível quebra de informação em decorrência da diferença de efeitos colaterais produzidos pelas drogas ativas, foi anotada a

impressão do psiquiatra responsável pelos atendimentos sobre qual seria a droga que provavelmente estaria sendo administrada para aquele paciente para posterior avaliação da eficiência do mascaramento. Ao final do estudo a taxa de acerto do psiquiatra sobre o tratamento recebido pelos pacientes (antes da quebra do cego) foi de 57%.

3.9.10 Dosagem plasmática de clomipramina e fluoxetina

Foi coletado material para dosagem sérica de fluoxetina/norfluoxetina (todos) nas semanas 2 e 12 do estudo e clomipramina/desmetilclomipramina (somente grupo clomipramina) na semana 2 do estudo. As amostras para dosagem de clomipramina/desmetilclomipramina foram obtidas 12 horas após a última tomada enquanto as amostras para dosagem de fluoxetina/norfluoxetina foram obtidas 24h após a última dosagem. O encaminhamento das amostras de sangue para dosagem sérica foi feito pela equipe não-cega sem o conhecimento da equipe cega.

A determinação de fluoxetina e norfluoxetina no plasma foi feita pelo método de cromatografia líquida (método de separação) acoplada espectrometria de massa em *tandem* (método de detecção) (LC-MS/MS) utilizando Turbospray positivo e método de detecção com monitoramento de reação múltipla. A LC-MS/MS é um método altamente sensível e específico para a determinação da concentração de uma substância química em uma mistura complexa. Essas análises foram conduzidas em conformidade com o protocolo de estudo e orientações da agência nacional de vigilância

sanitária (ANVISA) para validação de métodos analíticos. O laboratório responsável pela análise foi o GALENO RESEARCH UNIT (unidade especializada em estudos de bioequivalência).

A dosagem de clomipramina foi feita com kit comercial padrão no laboratório de neurociências do Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP (LIM-27).

3.10 Análise Estatística

3.10.1 Desfecho primário

O desfecho primário escolhido para este estudo foram os escores na escala YBOCS nas semanas 0 e 12 para cada paciente. A escala YBOCS é o instrumento de medida de gravidade mais utilizado nos ensaios clínicos realizados com pacientes com TOC até o momento.

3.10.2 Desfechos secundários

Foram selecionados como desfechos secundários os escores na ICG-M e os escores nas escalas DYBOCS, BDI, BAI, EAS e SF-36 das semanas 0 e 12.

3.10.3 Intenção de tratar

Utilizamos a análise por intenção de tratar clássica, ou seja, os dados de todos os pacientes alocados seqüencialmente nos grupos de intervenção

foram incluídos mesmo que eles só tivessem comparecido uma vez. Para completar os dados faltantes, foi utilizada a metodologia “*hot-deck*” que corresponde a estimar os dados faltantes a partir da média dos escores dos pacientes com os últimos escores de YBOCS mais próximos ao do paciente com dados faltantes. Em outras palavras, a partir do resultado de outros pacientes do mesmo grupo com escores da YBOCS semelhantes se estimou o resultado para o pacientes com dados faltantes. Para as análises de sensibilidade foram utilizados também a última medida observada e o pior cenário para cada caso (do original *worst case scenario*) como métodos de imputação.

3.10.4 Cálculo de tamanho amostral e análises interinas

Considerando como clinicamente significativa uma diferença de 5 pontos entre as médias dos escores na YBOCS dos grupos ativos e placebo, o tamanho amostral inicialmente calculado para um poder de 80% foi de 60 pacientes. É importante ressaltar que este estudo não almejava inicialmente diferenciar a eficácia entre as intervenções ativas, mas sim entre cada intervenção ativa (clomipramina ou quetiapina) e placebo. Análises interinas foram programadas para os momentos de 50% e 90% da amostra coletada. Nesses momentos o tamanho amostral foi revisado.

A primeira análise interina, feita após o primeiro ano de coleta de dados, foi realizada no Centro de Estatística Aplicada do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo. As alunas

responsáveis pela análise foram Laís Lopes de Melo e Michelle Kanashiro Kuda com supervisão das professoras Cláudia Monteiro Peixoto e Florencia Leonardi. Para que os resultados dessa análise não influenciassem o restante da coleta de dados, a primeira análise interina foi realizada sem a quebra do mascaramento.

Para avaliar a chance de encontrar diferença estatisticamente significativa foi feita uma simulação com a amostra total estimada de 60 pacientes considerando-se o comportamento atual dos parâmetros de resposta ao tratamento.

Após um ano e meio de coleta, a nossa amostra consistia de 29 pacientes (13 homens, 16 mulheres), dos quais 23 completaram o estudo com todas as medidas e seis foram retirados por risco clínico ou abandonaram antes de 12 semanas. Os pacientes se dividiram nos grupos de intervenção da seguinte forma: Grupo verde (FLX/CMI)- 8 pacientes; grupo branco (FLX/QTP)- 11 pacientes; grupo vermelho (FLX/PLC)-10 pacientes. Em relação à nossa principal medida de resposta, o escore na escala Y-BOCS, os resultados obtidos estão apresentados na **Figura 3**.

Figura 3: Gráfico de perfis de médias (semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12) e intervalo de confiança (semana 12) da variável escore na *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (YBOCS) total para os três grupos

Legenda: Branco= Associação de quetiapina com fluoxetina; Verde= Associação de clomipramina com fluoxetina; Vermelho Associação de placebo com fluoxetina em dose máxima

Obs.: Os resultados foram analisados com os grupos denominados por cores para que os investigadores principais e estatísticos se mantivessem cegos quanto à diferença entre os grupos.

O gráfico apresentado na figura 3 demonstra que existe sobreposição dos intervalos de confiança das médias dos escores na YBCOS obtidas para cada grupo, não existindo, portanto, uma diferença significativa entre os grupos.

Também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para as variáveis escolhidas como desfechos secundários.

A extrapolação desses resultados para uma amostra de 60 pacientes é apresentada na **Figura 4**. Por esses resultados é possível observar que não

ocorre sobreposição de intervalos de confiança entre os grupos vermelho e branco. Logo, mantendo-se os parâmetros atuais e a média de redução de sintomas medidos pela YBOCS, o tamanho amostral de 60 pacientes (~20 pacientes por grupo) é provavelmente suficiente para que se encontre diferença significativa com essa comparação. A equipe não-cega foi informada sobre esses resultados e optou pela continuidade do estudo conforme a programação inicial. A equipe cega não foi informada sobre a identidade dos grupos nessa análise interina.

Figura 4: Estimativa de intervalos de confiança para amostra hipotética com sessenta indivíduos considerando redução média dos escores na YBOCS (YBOCS final - YBOCS inicial) para cada grupo

Legenda: Branco= Associação de quetiapina com fluoxetina (FLX/QTP); Verde= Associação de clomipramina com fluoxetina (FLX/CMI); Vermelho= Associação de placebo com fluoxetina em dose máxima (FLX/PLC)

Obs.: Os resultados foram analisados com os grupos denominados por cores para que os investigadores principais e estatísticos se mantivessem cegos quanto à diferença entre os grupos.

Para a segunda análise interina (n=54) foi construído o gráfico da distribuição das densidades de probabilidades para os resultados obtidos até aquele momento (**Figura 5**).

Figura 5: Gráfico representando as funções de densidade de probabilidade de resposta ao tratamento nos grupos fluoxetina associada a clomipramina combinado com o grupo de fluoxetina associada a placebo (fP1) versus o grupo de fluoxetina associada a quetiapina (fP2)

Legenda: fP=função da densidade de probabilidades

Pelo cálculo da área sob a curva no gráfico apresentado na **Figura 5**, foi possível concluir que a chance das taxas de resposta serem maiores nos grupos CMI/FLX e PLC/FLX do que no grupo QTP/FLX era de 98%. Nesse momento, a inclusão de pacientes foi interrompida a fim de não expor mais pacientes a um procedimento ineficaz (fluoxetina associada com quetiapina).

3.10.10 Análise estatística dos resultados finais

Estatísticas de Wald da ANCOVA não paramétrica para medidas ordinais categoriais repetidas (185) foram utilizadas para avaliar os efeitos de grupo, tempo e interação (tempo x grupo) para os escores da YBOCS, tendo as medidas iniciais como co-variáveis.

Os escores na YBOCS utilizados foram os maiores valores dentre obsessões e compulsões para cada semana avaliada. A lógica para a escolha desse critério é a observação de que a soma dos escores marginais de obsessões e compulsões para compor o escore total não é a melhor medida de gravidade de sintomas de acordo com parâmetros clínicos. Por exemplo, um paciente com escore 0 de obsessões e 20 de compulsões não é mais grave do que um paciente com escore 10 de obsessões e 10 de compulsões apesar dos dois terem o mesmo escore total final. Outro exemplo, um paciente com escore 20 em obsessões e 0 em compulsões não é metade menos grave do que um paciente com escore 20 em obsessões e 20 em compulsões (a lógica para utilização dessa metodologia foi melhor descrita em artigo metodológica que consta como adendo desta tese). No entanto, como essa não é a medida padrão, os resultados para obsessões, compulsões e total também serão apresentados.

Gráficos de percentis foram construídos para representar visualmente as diferenças entre os grupos. Esses gráficos foram construídos considerando-se a proporção de redução na YBOCS inicial como calculado

pela seguinte fórmula: (YBOCS máximo inicial – YBOCS máximo final)/ YBOCS máximo inicial - 5). O denominador YBOCS máximo inicial - 5 foi escolhido porque o desfecho mais bem sucedido em relação à remissão de sintomas não é um escore final de 0 mas sim um escore final de 5 (para o máximo entre obsessões e compulsões). O escore 5 foi escolhido como limite pois em um estudo anterior de tratamento observamos que 98% dos pacientes apresentam escore máximo entre obsessões e compulsões final > ou = 5. Os escores da YBOCS não foram utilizados para definir respondedores e não-respondedores.

O método ANCOVA não-paramétrico também foi utilizado para avaliar a diferença entre as semanas 0 e 12 observada nas medidas de desfecho secundárias (DYBOCS, BDI, BDA, SF-36 e EAS) para a amostra total e cada grupo de intervenção separadamente e na comparação entre eles tendo as medidas iniciais como covariáveis.

O ICG-M da semana 12 foi utilizado para classificar os pacientes como respondedores (ICG-M de muita melhora ou melhora) ou não-respondedores (ICG-M de ligeiramente melhor, inalterado ou pior). O teste qui quadrado foi utilizado para comparar a frequência de respondedores nos grupos de intervenção.

Os níveis plasmáticos de fluoxetina, clomipramina e respectivos metabólitos foram comparados entre respondedores e não respondedores pelo teste T de Student. Os gráficos de dispersão dos níveis plasmáticos de

acordo com as porcentagens de redução da YBOCS inicial também serão apresentados.

4. RESULTADOS

Cento e trinta e oito pacientes foram avaliados quanto à elegibilidade para inclusão neste ensaio clínico. Quinze pacientes se recusaram a participar e 10 pacientes foram excluídos por apresentarem má adesão aos tratamentos anteriores, segundo o relato de falhas no uso da medicação nos últimos meses. Cinquenta e nove pacientes não preencheram os critérios de inclusão, sendo que 30 desses foram considerados respondedores ao tratamento com fluoxetina. O diagrama descrevendo a inclusão e exclusão de pacientes de acordo com o modelo CONSORT (186) pode ser encontrado na **Figura 2**.

Figura 2: Diagrama (modelo CONSORT) (186)

Legenda: FLX/CMI= Associação de clomipramina com fluoxetina; FLX/PLC= Associação de placebo com fluoxetina em dose máxima; FLX/QTP=Associação de quetiapina com fluoxetina

Entre setembro/2008 e março/2010 foram incluídos 54 pacientes (23 homens, 29 mulheres) no ensaio clínico duplo-cego de associação medicamentosa. As características clínicas da amostra e a distribuição dos participantes nos grupos de intervenção são apresentados nas **Tabelas 6 e 7**.

Tabela 6: Características clínicas e demográficas da amostra total (n=54) e dos grupos de Intervenção (variáveis contínuas e discretas)

	TOTAL (N=54)		FLX/CMI (N=18)		FLX/QTP (N=18)		FLX/PLC (N=18)	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Idade atual	33,78	10,6	36,39	10,7	33,50	11,9	31,44	9,1
Idade de início	12,22	7,6	11,44	5,7	14,50	11,2	10,72	3,7
Duração da doença	18,13	10,9	23,11	12,5	14,17	7,4	17,11	10,7
Escore total BABS	6,19	5,6	8,00	6,0	4,72	4,6	5,94	5,8
Dose inicial fluoxetina	72,96	15,1	66,67	20,6	76,67	10,3	75,56	11,0
Porcentagem de resposta com fluoxetina em monoterapia¹	-7,4%	0,2	-10,3%	0,1	-8,6%	0,1	-3%	0,2
Escore obsessões YBOCS	12,57	2,8	12,61	3,0	12,83	3,1	12,28	2,5
Escore compulsões YBOCS	12,41	2,8	12,17	2,4	12,61	3,6	12,44	2,5
Escore total YBOCS	24,98	4,8	24,78	4,7	25,44	5,3	24,72	4,6
Escore total EAS	2,37	1,3	2,53	1,4	2,00	1,1	2,56	1,3

¹ (total YBOCS semana 12-total YBOCS semana 0) / (total YBOCS semana 0*100)
 Legenda: DP=Desvio Padrão BABS= *Brown Assessment of Beliefs Scale*; YBOCS= *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*; EAS= Escala de Adequação Social; FLX/CMI= fluoxetina mais clomipramina; FLX/QTP= fluoxetina mais quetiapina; FLX/PLC= fluoxetina dose máxima mais placebo

Tabela 7: Características Clínicas da Amostra (n=54) e grupos de Intervenção (variáveis categoriais)

	TOTAL (N=54)	FLX/CMI (N=18)	FLX/QTP (N=18)	FLX/PLC (N=18)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Número de pacientes que recebeu TCC como tratamento anterior	6 (11%)	3 (17%)	0 (0%)	3 (17%)
Transtorno de tiques crônicos atual	9 (17%)	2 (11%)	5 (28%)	2 (11%)
Transtorno de tiques crônicos passado	10 (19%)	2 (11%)	6 (33%)	2 (11%)
Síndrome de Tourette	5 (9%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (17%)
Episódio unipolar do humor atual	32 (59%)	8 (44%)	10 (56%)	14 (78%)
Episódio unipolar do humor passado	47 (87%)	15 (83%)	15 (83%)	17 (94%)
Episódio hipomaniaco passado ¹	5 (9%)	2 (11%)	2 (11%)	1 (6%)
Fobia Social	30 (56%)	12 (67%)	8 (44%)	10 (56%)
Outros transtornos ansiosos ²	42 (78%)	15 (83%)	12 (67%)	15 (83%)
Transtornos somatoformes	3 (6%)	2 (11%)	0 (0%)	1 (6%)
Abuso/dependência de substâncias passado	10 (19%)	5 (28%)	3 (17%)	2 (11%)
Dermatotilexomania	13 (24%)	7 (39%)	3 (17%)	3 (17%)
Tricotilomania	4 (7%)	3 (17%)	1 (6%)	0 (0%)
Outros transtornos de controle dos impulsos ³	21 (39%)	6 (33%)	7 (39%)	8 (44%)
Transtorno dismórfico corporal	19 (35%)	8 (44%)	6 (33%)	5 (28%)
Transtornos alimentares	8 (15%)	3 (17%)	1 (6%)	4 (22%)

¹ Induzido por uso de antidepressivos/outras substâncias

² Transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada, fobia simples

³ Jogo compulsivo, transtorno explosivo intermitente, cleptomania, comprar compulsivo, uso compulsivo da internet, comportamento sexual compulsivo

Legenda: TCC= Terapia Cognitivo Comportamental; FLX/CMI= fluoxetina mais clomipramina; FLX/QTP= fluoxetina mais quetiapina; FLX/PLC= fluoxetina dose máxima mais placebo

No grupo FLX/CMI, 12 pacientes (67%) foram incluídos no estudo em uso de 80mg/dia de fluoxetina, um paciente (6%) estava em uso de 60mg/dia de fluoxetina, quatro pacientes (22%) estavam em uso de 40mg/dia de fluoxetina e um paciente (6%) estava tomando 20mg/dia de fluoxetina. Considerando que pacientes com doses superiores a 40mg/dia tiveram sua dose diária reduzida até 40mg/dia, a dose final média de fluoxetina do grupo FLX/CMI foi de 39mg/dia (SD=5). Oito pacientes (44%) alcançaram a dose máxima prevista para a clomipramina de 75 mg/dia, seis pacientes (33%) toleraram no máximo 50 mg/dia e quatro pacientes (22%) toleraram no máximo 25 mg/dia. Doses maiores não puderam ser alcançadas principalmente por causa de efeitos colaterais, especificamente constipação intestinal, boca seca e hipotensão postural. A dose média utilizada de clomipramina foi de 55 mg/dia (DP=20).

No grupo FLX/QTP, 16 pacientes (89%) foram incluídos tomando 80mg/dia de fluoxetina, um paciente (6%) estava tomando 60mg/dia de fluoxetina e um paciente (6%) estava tomando 40mg/dia de fluoxetina. Considerando que doses maiores do que 40mg/dia foram reduzidas até o limite de 40mg/dia, todos os pacientes do grupo FLX/QTP estavam em uso de 40mg/dia de fluoxetina durante o estudo. Oito pacientes (44%) alcançaram a dose máxima de quetiapina de 200 mg/dia, quatro pacientes (22%) chegaram até 150 mg/dia, um paciente (6%) tolerou no máximo 100 mg/dia, e cinco pacientes (28%) não toleraram doses superiores a 50 mg/dia. Os efeitos

colaterais mais freqüentemente associados a doses maiores de quetiapina foram sonolência, tontura e sedação. A dose média de quetiapina foi 142 mg/dia (DP=65).

No grupo FLX/PLC, 15 pacientes (83%) iniciaram o estudo em uso de 80mg/dia de fluoxetina, dois pacientes (11%) estavam em uso de 60mg/dia de fluoxetina e um paciente (6%) estava tomando 40mg/dia de fluoxetina. A dose média final de fluoxetina para o grupo FLX/PLC foi de 76mg/dia (DP=11).

4.1 Eventos Adversos

Três pacientes do grupo FLX/CMI apresentaram prolongamento do intervalo QTc em relação ao ECG basal e foram orientados a interromper o tratamento. Os prolongamentos do intervalo QTc observados atingiram o limite para classificação de intervalo QTc prolongado e não foram associados a repercussões clínicas, exceto por uma paciente que também apresentou taquicardia (FC= 140 b.p.m.).

Uma paciente do grupo FLX/QTP apresentou hipotensão postural e um episódio de síncope e também foi orientada a descontinuar o tratamento. Não foram observados eventos adversos graves durante o ensaio clínico.

4.2 Resposta ao tratamento

4.2.1 Medidas primárias de desfecho

Os escores médios da YBOCS para obsessões, compulsões, total e máximo (entre obsessões e compulsões) para os diversos tempos de coleta são apresentados na **Figura 6**. Todos os gráficos apresentam a mesma tendência, no sentido dos escores dos três grupos serem semelhantes na semana 0, apresentarem melhora discreta nas primeiras 4 semanas (para os três grupos) e demonstrarem a diferença do grupo FLX/QTP em relação aos demais a partir da semana 8. As maiores diferenças entre as médias para os grupos foram observadas na semana 12.

Figura 6: Gráficos com os escores médios na YBOCS para obsessões, compulsões, máximo (entre obsessões e compulsões) e total nos grupos de intervenção nas semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12.

Legenda: FLX/CMI=fluoxetina mais clomipramina; FLX/PLC=fluoxetina mais placebo; FLX/QTP=fluoxetina mais quetiapina; YBOCS= *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

Os pacientes dos grupos FLX/PLC (YBOCS máximo final: média=10, DP=4; redução em relação ao YBOCS máximo inicial: média=49%, DP=0.49) e FLX/CMI (YBOCS máximo final: média=10, DP=4; redução em relação ao YBOCS máximo inicial: média=46%, DP=0.51) melhoraram significativamente e também apresentaram melhor resposta quando comparados ao grupo FLX/QTP (YBOCS máximo final: média=13, DP=3; redução em relação ao YBOCS máximo inicial: média=18%, DP=0.20).

Os resultados da análise estatística por ANCOVA não paramétrica para os escores da YBOCS são apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8: Resultados da análise estatística (ANCOVA não paramétrica) para as medidas repetidas dos escores na *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* nos grupos de intervenção

	FLX/CMI X FLX/QTP						(FLX/CMI + FLX/PLC)					
	X FLX/PLC			FLX/CMI X FLX/PLC			X FLX/QTP					
	QW	d.f.	p-value	QW	d.f.	p-value	QW	d.f.	p-value			
Grupo	0,996	2	0,6078	0,103	1	0,7487	0,936	1	0,3332			
Tempo	65,334	6	0,0000	72,141	6	0,0000	47,941	6	0,0000			
Interação	38,443	12	0,0001	8,344	6	0,2140	21,818	6	0,0013			

Legenda: FLX/CMI= fluoxetina mais clomipramina; FLX/QTP= fluoxetina mais quetiapina; FLX/PLC= fluoxetina dose máxima mais placebo; FLX/CMI X FLX/QTP X FLX/PLC= comparação entre os três grupos; FLX/CMI X FLX/PLC= comparação entre os grupos FLX/CMI e FLX/PLC; (FLX/CMI+FLX/PLC) X FLX/QTP= como os grupos FLX/CMI e FLX/PLC não são diferentes entre si considerando os escores da YBOCS, ambos foram comparados ao grupo FLX/QTP; ANCOVA= Análise de covariância; QW= estatística de Wald; g.l.= graus de liberdade; YBOCS= *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

Para todas as comparações realizadas, um efeito tempo foi evidente. Isso significa que os escores máximos da YBOCS foram diferentes na semana 12 em comparação com as semanas iniciais para a amostra total e para a combinação dos grupos FLX/CMI e FLX/PLC. O efeito de interação (entre grupo e tempo) não foi evidente para a comparação entre os grupos FLX/CMI e FLX/PLC, o que significa que não há diferenças significativas para os escores

da YBOCS entre esses dois grupos. Para as comparações entre os três grupos e entre os grupos FLX/CMI e FLX/PLC combinados versus FLX/QTP, foi evidente o efeito de interação. Esses resultados demonstram que o grupo FLX/QTP apresentou escores finais da YBOCS significativamente maiores do que os grupos FLX/CMI e FLX/PLC considerando as medidas iniciais como covariáveis.

Também realizamos as mesmas análises (Estatística de Wald, ANOVA não paramétrica) com as medidas da YBOCS para obsessões somente, compulsões somente e total (obsessões+compulsões). Os valores de p para o efeito tempo na comparação entre os três grupos foram $<0,001$ para obsessões, compulsões e total. Em relação ao efeito de interação (grupo versus tempo) na comparação entre os grupos os valores de p foram $<0,001$ para compulsões e total, e 0,006 para obsessões. As médias para os escores de obsessões, compulsões e total já foram apresentadas anteriormente na **Figura 6**.

Os gráficos de percentis para a redução média do YBOCS máximo inicial são apresentados na **Figura 7**.

Figura 7: Gráficos de percentis da redução média dos escores de *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* máximos iniciais para os grupos de intervenção

Legenda: FLX/CMI= fluoxetina mais clomipramina; FLX/QTP= fluoxetina mais quetiapina; FLX/PLC= fluoxetina dose máxima mais placebo; YBOCS= *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*. As tendências lineares estão representadas nas cores relativas a cada grupo.

Os gráficos de percentis mostram que a redução dos escores da YBOCS do grupo FLX/QTP foi menor do que a redução observada nos outros dois grupos para todos os percentis. Isso indica que os pacientes do grupo FLX/QTP

pioraram ou não melhoraram com maior frequência do que os pacientes dos grupos FLX/CMI e FLX/PLC.

4.2.2 Medidas secundárias de desfecho

4.2.2.1. BDI, BAI, SF-36 e EAS

Os resultados das medidas de desfecho secundárias (BDI, BAI, SF-36 e EAS) assim como os resultados da ANCOVA não paramétrica para o efeito de interação (tempo versus grupo) são apresentados na **Tabela 9**. Não foram encontradas diferenças entre os grupos para as medidas de 12 semanas considerando as medidas iniciais como covariáveis.

Tabela 9: Resultados dos desfechos secundários na amostra total e de acordo com os grupos de intervenção.

	TOTAL	FLX/CMI	FLX/QTP	FLX/PLC	p-valor¹
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
SF-36 SM inicial	54,0 (24,7)	55,2 (19,7)	54,2 (23,6)	52,4 (31,0)	0,747
SF-36 SM final	55,4 (25,3)	59,4 (21,8)	53,2 (27,4)	53,9 (27,2)	
EAS total inicial	2,4 (0,6)	2,4 (0,6)	2,3 (0,6)	2,6 (0,6)	0,179
EAS total final	2,4 (0,6)	2,4 (0,6)	2,3 (0,6)	2,4 (0,5)	
BDI inicial	19,1 (10,2)	20,2 (10,1)	18,9 (9,5)	18,1 (11,5)	0,979
BDI final	17,0 (9,9)	18,2 (8,9)	17,6 (10,3)	16,5 (10,8)	
BAI inicial	17,3 (10,3)	17,2 (9,5)	19,3 (12,1)	15,3 (9,3)	0,594
BAI final	16,0 (10,3)	16,1 (10,0)	18,1 (10,9)	12,9 (9,9)	

¹ Estatística de Wald, ANCOVA não paramétrica, efeito de interação (tempo versus grupos de intervenção)

Legenda: FLX/PLC= fluoxetina mais placebo; FLX/CMI= fluoxetina mais clomipramina; FLX/QTP=fluoxetina mais quetiapina; SF-36= escala utilizada para qualidade de vida; SM= Dimensão Saúde Mental da SF-36; EAS= escala de adequação social; BDI= inventário de depressão de Beck; BAI= inventário de ansiedade de Beck

Os escores da BAI para a amostra total apresentaram tendência a serem significativamente diferentes para o efeito de tempo ($p=0.06$) (medidas da semana 12 em relação às medidas da semana 0) mas não para o efeito de interação (tempo versus grupo). Ou seja, na amostra total ocorreu melhora dos escores da BAI na semana 12 em relação à semana 0, porém não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4.2.2.2. ICG-M

Com relação à ICG-M, dez pacientes (56%) do grupo FLX/PLC, oito pacientes (44%) no grupo FLX/CMI e seis pacientes (33%) do grupo FLX/QTP foram respondedores. As diferenças na frequência de respondedores entre os grupos não foram estatisticamente significativas de acordo com os resultados do teste qui-quadrado.

4.2.2.3. DYBOCS

Os resultados da DYBOCS com as frequências de cada dimensão e escores para cada dimensão escore total nas semanas 0 e 12 para a amostra total e grupos de intervenção são apresentados na **Tabela 10**.

Tabela 10: Resultados da *Dimensional Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale* (DYBOCS) para amostra total e grupos de intervenção

Dimensão	Semana	FLX/CMI	FLX/QTP	FLX/PLC	Total
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Agressão	0	8 (44%)	11 (61%)	13 (72%)	32 (57%)
	12	9 (50%)	8 (44%)	10 (56%)	27 (50%)
Sexual/Religiosa	0	8 (44%)	6 (33%)	9 (50%)	23 (43%)
	12	5 (28%)	6 (33%)	6 (33%)	17 (31%)
Simetria	0	12 (67%)	11 (61%)	13 (72%)	36 (65%)
	12	11 (61%)	9 (50%)	9 (50%)	29 (54%)
Contaminação/Limpeza	0	11 (61%)	14 (78%)	13 (72%)	38 (70%)
	12	10 (55%)	13 (72%)	10 (56%)	33 (61%)
Colecionamento	0	5 (28%)	1 (6%)	8 (44%)	14 (26%)
	12	4 (22%)	1 (6%)	7 (39%)	12 (22%)
Diversas	0	5 (28%)	7 (39%)	5 (28%)	17 (31%)
	12	6 (33%)	8 (44%)	6 (33%)	20 (37%)
Escores		Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)
Agressão	0	7,6 (4,4)	10,1 (5,7)	9,3 (5,3)	9,2 (5,3)
	12	7,1 (4,6)	11,6 (6,0)	8,1 (4,8)	8,8 (5,1)
Sexual/Religiosa	0	7,7 (4,8)	7,8 (4,0)	10,4 (5,8)	8,8 (4,9)
	12	8,8 (4,4)	7,7 (4,0)	10,8 (5,7)	9,2 (4,7)
Simetria	0	8,3 (4,6)	9,2 (5,3)	8,6 (5,2)	8,7 (5,0)
	12	7,4 (4,4)	9,3 (5,5)	8,3 (4,8)	8,3 (4,8)
Contaminação/Limpeza	0	8,4 (4,5)	9,6 (4,5)	9,1 (4,8)	9,1 (4,6)
	12	8,1 (4,6)	9,5 (4,7)	6,9 (4,3)	8,3 (4,6)
Colecionamento	0	7,4 (4,0)	7,0 (1,6)	7,6 (4,7)	7,5 (3,8)
	12	7,7 (3,7)	2 (0,5)	5,7 (3,6)	6,1 (3,1)
Diversas	0	7,8 (4,0)	8,7 (5,0)	11 (5,3)	9,2 (5,0)
	12	9,0 (4,7)	11,1 (6,1)	8,8 (4,6)	9,8 (5,2)
TOTAL	0	20 (6,1)	21 (5,9)	21 (6,6)	20,7 (6,1)
	12	18 (7,9)	21 (6,0)	17 (8,4)	19 (7,6)

Legenda: FLX/CMI=fluoxetina mais clomipramina; FLX/QTP=fluoxetina mais quetiapina; FLX/PLC=fluoxetina dose máxima mais placebo; DP=desvio padrão

Os resultados da DYBOCS para as diferentes dimensões revelaram variações inesperadas na presença de cada dimensão nas semanas 0 e 12. Possivelmente, essas diferenças representam problemas na coleta dos dados da DYBOCS, e, pela baixa frequência de casos em algumas dimensões, optamos por não avaliar os resultados de cada dimensão separadamente. Os escores totais apresentam diferenças significativas de tempo, mas não de interação (grupo versus tempo). De acordo com a ANCOVA não paramétrica para a comparação entre os três grupos, o p-valor para o efeito tempo foi 0,010 e para efeito interação 0,144. Ou seja, pelos escores totais da DYBOCS ocorreu melhora da semana 0 para semana 12 na amostra total, mas esse efeito não foi significativamente diferente entre os grupos de intervenção.

4.2.3 Níveis plasmáticos de clomipramina e fluoxetina

Os resultados dos níveis plasmáticos de clomipramina e fluoxetina foram coletados e analisados para todos os pacientes que completaram o estudo (N=40, 74%).

Os níveis plasmáticos de clomipramina obtidos na semana 2 (dose de 50mg/dia) variaram de 11 a 180 ng/ml (média=38 ng/ml; DP=43) enquanto os níveis de desmetilclomipramina variaram de 34 a 105 ng/ml (média=65 ng/ml; DP=22 ng/ml). A razão desmetilclomipramina/clomipramina variou de 0,6 a 4,6,

com média de 2,5 (DP=1,1). Nenhum paciente atingiu níveis próximos aos níveis tóxicos que pudessem requerer redução da dose em uso.

Os níveis plasmáticos de fluoxetina obtidos na semana 2 variaram de 127 a 1100 ng/ml (média=475 ng/ml; DP=251). Na semana 12, os níveis plasmáticos de fluoxetina variaram de 126 a 1090 ng/ml (média=455 ng/ml; DP=286). Os níveis de norfluoxetina variaram de 93 a 638 ng/ml (média=309 ng/ml; DP=127 ng/ml) na semana 2 e de 20 a 508 ng/ml (média=286 ng/ml; DP=122 ng/ml) na semana 12.

Não foi encontrada diferença significativa entre os respondedores e não respondedores (classificados pelo ICG-M) quanto aos níveis plasmáticos de clomipramina/ desmetilclomipramina ou fluoxetina/ norfluoxetina.

Os gráficos de dispersão para os níveis plasmáticos de fluoxetina e norfluoxetina (coletadas nas semanas 2 e 12) e a porcentagem de redução da YBOCS máxima inicial são apresentados nas **Figuras 8, 9, 10 e 11**.

Figura 8: Gráfico de dispersão dos níveis plasmáticos de fluoxetina (semana 2) e porcentagem de resposta de acordo com os grupos de intervenção

Legenda: FLX/CMI=fluoxetina mais clomipramina; FLX/PLC=fluoxetina mais placebo; FLX/QTP=fluoxetina mais quetiapina; YBOCS= *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

Figura 9: Gráfico de dispersão dos níveis plasmáticos de fluoxetina (semana 12) e porcentagem de resposta de acordo com os grupos de intervenção

Legenda: FLX/CMI=fluoxetina mais clomipramina; FLX/PLC=fluoxetina mais placebo; FLX/QTP=fluoxetina mais quetiapina; YBOCS= *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

Figura 10: Gráfico de dispersão dos níveis plasmáticos de norfluoxetina (semana 2) e porcentagem de resposta de acordo com os grupos de intervenção

Legenda: FLX/CMI=fluoxetina mais clomipramina; FLX/PLC=fluoxetina mais placebo; FLX/QTP=fluoxetina mais quetiapina; YBOCS= *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

Figura 11: Gráfico de dispersão dos níveis plasmáticos de norfluoxetina (semana 12) e porcentagem de resposta de acordo com os grupos de intervenção

Legenda: FLX/CMI=fluoxetina mais clomipramina; FLX/PLC=fluoxetina mais placebo; FLX/QTP=fluoxetina mais quetiapina; YBOCS= *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

4.2.4 Análises de sensibilidade

Utilizando outras estratégias para imputação de dados faltantes, como a repetição da última medida obtida ou a imputação conforme o pior cenário para cada caso, não ocorreu mudança nos resultados, que continuaram significativos para o desfecho primário.

5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo duplo-cego, controlado com placebo, que avaliou o efeito da associação da clomipramina a um ISRS em pacientes com TOC que não responderam satisfatoriamente ao tratamento com um ISRS em monoterapia. Além disso, este é o primeiro estudo a comparar a eficácia da associação da quetiapina a um ISRS à eficácia de outra associação com droga ativa.

Os resultados encontrados contrariam nossa hipótese inicial e sugerem que: a associação de clomipramina pode ser benéfica, porém não superior à manutenção da dose máxima da fluoxetina; e a associação de quetiapina (até 200mg/dia) à fluoxetina é ineficaz para o tratamento do TOC resistente. A manutenção da dose máxima de fluoxetina associada ao placebo resultou em melhora contínua e significativa dos sintomas do TOC ao longo das doze semanas do estudo. Vale lembrar que este grupo já vinha mantendo doses máximas da fluoxetina nas oito semanas anteriores (pelo menos).

Os resultados relacionados à nossa medida de desfecho primário foram consistentes, no sentido de terem se mantido significativos mesmo com a utilização de diferentes métodos de imputação, e considerando-se tanto os

escores para obsessões somente, compulsões somente, total de obsessões mais compulsões e máximo entre obsessões e compulsões.

Além de efetivo, o uso de clomipramina não foi associado a eventos adversos graves. Apesar de alguns pacientes terem sido excluídos do estudo por terem apresentado alterações limítrofes de intervalo QTc no ECG, é provável que, em um ambiente clínico habitual (sem o controle duplo-cego e doses fixas de medicação), essas alterações pudessem ter sido acompanhadas sem a necessidade de interrupção do tratamento (por exemplo com a redução da dose inicial para 10 mg até novo controle de EEG e avaliação cardiológica). A intolerância a doses maiores do que 25 ou 50mg/dia apresentada por alguns pacientes poderia também ser manejada no ambiente clínico habitual, pois os intervalos entre os aumentos graduais de dose poderiam ser prolongados (por exemplo: aumento da dose diária em 25 mg a cada 2 semanas).

Em relação à eficácia da associação de ISRS com clomipramina, apenas algumas séries de casos e estudos abertos descreveram melhora significativa com essa estratégia terapêutica (103, 108, 111, 112, 187). Na comparação desses estudos com este ensaio clínico, outros ISRS (principalmente citalopram) e doses mais elevadas de clomipramina (até 150 mg/dia) foram utilizados. No presente estudo foram utilizadas baixas doses de clomipramina (até 75 mg/dia) e os níveis plasmáticos obtidos com a dose de 50mg/dia associada a fluoxetina foram muito menores do que os níveis potencialmente

tóxicos (acima de 500ng/ml) e até mesmo abaixo dos níveis terapêuticos (acima de 150ng/ml) (188). A razão clomipramina/desmetilclomipramina variou de 0,6 a 4,6, como seria esperado na população, devido às diferenças de atividade metabólica, e não é possível avaliar o quanto a fluoxetina em dose de 40mg/dia teve impacto nesse resultado (189).

O possível aumento de toxicidade relacionado à associação de clomipramina a inibidores do metabolismo pelo CYP 2D6 parece ser menos freqüente do que o inicialmente considerado (190). O monitoramento por ECG, pressão arterial e níveis plasmáticos de clomipramina deve ser mantido, embora a ocorrência de eventos adversos graves com a associação de clomipramina aos ISRS tem sido rara (191). Comparada à associação com antipsicóticos atípicos, a clomipramina tem as vantagens de ser mais barata (192), e, possivelmente, mais segura no longo prazo (142).

Estudos adicionais com doses mais elevadas de clomipramina em associação a ISRS serão necessários para estabelecer se essa estratégia é superior em eficácia à manutenção da dose máxima do ISRS. No entanto, podemos concluir que a associação de clomipramina a um ISRS (especificamente fluoxetina) é uma estratégia a ser considerada para o tratamento, principalmente, daqueles pacientes que não toleram doses máximas dos ISRS.

A associação de quetiapina com fluoxetina não resultou em melhora após 12 semanas de tratamento. Além disso, essa associação apresentou resultados piores quando comparada à combinação de clomipramina ou placebo com fluoxetina. Estudos prévios encontraram resultados contraditórios em relação à eficácia da quetiapina associada a ISRS no tratamento do TOC (133, 134, 138-140). Em uma análise *post hoc* (141) dos resultados dos três primeiros ensaios clínicos duplo-cegos controlados (133, 138, 139) que avaliaram a eficácia da associação de quetiapina a ISRS, os autores concluíram que os pacientes que apresentaram as maiores reduções em relação ao YBOCS inicial foram aqueles em uso das menores doses de ISRS. No entanto, vale ressaltar que a maioria dos pacientes incluídos nos três estudos avaliados estava em uso de doses altas de ISRS (N=68, 66%) quando iniciaram o uso concomitante de quetiapina. De acordo com os nossos resultados, o achado anterior de que os pacientes com as menores doses de ISRS teriam maior benefício com associação de quetiapina (193) não foi confirmado, pelo menos para a associação específica de quetiapina com fluoxetina.

Baixas doses de quetiapina (<200mg/dia) estão associadas a maior afinidade pelo bloqueio dos receptores de serotonina tipo 2 (5HT₂) do que pelo bloqueio dos receptores de dopamina do tipo 2 (D₂) (194). Na meta-análise de Bloch et al. (38), o antipsicótico associado aos resultados mais consistentes foi a risperidona, que é um antagonista dopaminérgico potente já em doses baixas

(<2mg/dia) (195, 196). Esses achados sugerem que o bloqueio dopaminérgico pode ser um mecanismo necessário para que ocorra a melhora com a associação de antipsicóticos a ISRS. Nesse caso, doses de quetiapina superiores a 200mg/dia seriam necessárias para produzir um efeito significativo. Por um lado, os estudos anteriores com resultados positivos utilizaram doses de 300 a 450 mg/dia (133, 134). No entanto, os estudos realizados por Carey et al. (138) e Kordon et al. (140) utilizaram doses de até 300 mg/dia e 600mg/dia, respectivamente, e não encontraram evidência de eficácia com a combinação de quetiapina com ISRS. Esses últimos achados enfraquecem a hipótese de que doses maiores de quetiapina teriam produzido uma resposta positiva no presente estudo.

No estudo realizado por Kordon et al. (140), os autores questionaram se o fato de terem avaliado uma amostra heterogênea de pacientes, principalmente em relação à presença de comorbidades, poderia explicar os resultados negativos. No nosso estudo, também utilizamos critérios de inclusão amplos, que resultaram em uma amostra heterogênea e com alta frequência de comorbidades psiquiátricas. Os estudos anteriores que avaliaram a combinação de quetiapina com fluoxetina e encontraram achados positivos utilizaram critérios de inclusão mais restritivos, o que resultou na seleção de uma amostra menos heterogênea em relação à presença de comorbidades do que a amostra selecionada para este estudo (133, 134). Em conclusão, é possível que nossos

achados negativos no grupo FLX/QTP sejam decorrentes da seleção amostral. Em outras palavras, a melhora dos sintomas com a associação de quetiapina pode ser específica para um subtipo de pacientes com TOC, e os resultados de estudos anteriores (133, 134) podem não ser generalizáveis para uma amostra menos selecionada de pacientes e, portanto, mais próxima da população geral.

A manutenção da dose máxima da fluoxetina em associação ao placebo resultou em melhora significativa após 12 semanas de tratamento. Esse achado está de acordo com outros descritos previamente e provenientes de ensaios clínicos (197). No estudo realizado por Carey et al. (138), por exemplo, foi exigido o menor período de seguimento prévio com IRS (6 semanas) antes da associação com quetiapina ou placebo e foram observadas as maiores taxas de resposta a associação de placebo com IRSs. Tanto que, na literatura sobre o tratamento do TOC, indica-se tentar alcançar as doses máximas toleradas de ISRS, até o limite convencional, a fim de observar a melhor resposta possível com aquele ISRS específico (197). Além disso, a demora para a observação da melhora após o início do tratamento é um fenômeno comum (198). No entanto, doses baixas de ISRS estão associadas à ocupação de 5HTT em níveis iguais ou superiores a 80% (184), que seriam suficientes para se obter a resposta terapêutica. Portanto, o efeito de altas doses de ISRS ou mesmo da associação com clomipramina [que atinge níveis próximos a 100% de ocupação de 5HTT

com doses em torno de 10mg/dia (199)], deve estar associado a outros mecanismos que não apenas o bloqueio de 5HTT.

Os nossos resultados também sugerem que o tempo de tratamento com um ISRS em monoterapia deveria ser reconsiderado. De acordo com o descrito em diversos ensaios clínicos (200, 201), períodos longos de observação (superiores a três meses de seguimento) podem ser necessários antes de se indicar a associação com outra medicação, pelo menos para alguns pacientes. Do mesmo modo, estudos prévios sugerem que o uso de doses de ISRS superiores ao limite convencional pode ser pelo menos tão eficaz e seguro quanto a combinação do ISRS com outra medicação (202-206). Tal prática é, inclusive, prescrita pela diretriz de tratamento do TOC da Associação Psiquiátrica Americana (76). Nesse caso, o uso de associação medicamentosa só estaria indicado após acompanhamento de pelo menos seis meses com uso de ISRS em altas doses ou para pacientes que não toleram altas doses de ISRS. Estudos adicionais que investiguem a eficácia de altas doses de ISRS mantidas em comparação a estratégias de potencialização com outras drogas são ainda necessários para confirmar esses achados.

Apesar dos achados significativos de melhora nos grupos FLX/CMI e FLX/PLC de acordo com a medida de desfecho primário (YBOCS), não foi observada melhora significativa segundo as medidas de desfecho secundárias em quaisquer dos três grupos de intervenção (BDI, BAI, SF-36, EAS). Os

sintomas de depressão e ansiedade mensurados, respectivamente, pela BDI e pela BAI podem apresentar melhora significativa com ISRS em monoterapia (31, 207). No entanto, os escores médios da BDI e BAI apresentados no momento da inclusão no estudo estavam acima do limite necessário para o diagnóstico de transtornos de humor (208, 209) e ansiedade (154, 210). Em outras palavras, havia espaço para melhora adicional dos sintomas depressivos e ansiosos com o uso de adjuvantes. Inclusive porque as estratégias avaliadas (associação de clomipramina ou quetiapina) também são indicadas para quadros depressivos e ansiosos resistentes (211, 212). Foi observada redução não-significativa em todos os grupos tanto dos escores da BDI quanto da BDA. A explicação mais provável para a ausência de melhora significativa segundo essas medidas é o reduzido tamanho amostral (erro do tipo II).

No caso das medidas de qualidade de vida (SF-36) e adequação social (EAS), os escores iniciais também demonstraram que existia espaço para melhora dessas medidas ao longo do tratamento (158, 160). Porém, nenhuma diferença foi observada após 12 semanas de seguimento. Uma explicação provável é que alterações nessas dimensões sejam mais tardias do que a resposta sintomática (161, 213) e, portanto, não puderam ser observadas devido ao curto tempo de seguimento. No entanto, é também possível que apesar de ter ocorrido melhora sintomática, essa não tenha tido impacto na

qualidade de vida e funcionamento social. Estudos com maiores tempos de seguimento são necessários para esclarecer essa questão.

A escala DYBOCS teve sua lista de sintomas validada porém não sua escala de gravidade. Pelos nossos resultados foi possível observar que, no formato utilizado, a escala foi inconsistente em relação à presença de sintomas de uma determinada dimensão após o período de seguimento de três meses. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas entre o início e final do tratamento ou entre os grupos de intervenção, sugerindo que essa escala foi menos sensível do que a YBOCS para a detecção de melhora sintomática.

O procedimento de minimização utilizado para a alocação pode ter um efeito discreto sobre o poder estatístico do estudo, no sentido de aumentá-lo por diminuir o risco de diferenças entre os grupos de acordo com fatores prognósticos (167). Não é provável, no entanto, que este efeito tenha sido significativo neste estudo.

As limitações deste estudo incluem o uso de doses baixas de clomipramina e quetiapina. Essas drogas não foram associadas a efeitos adversos sérios e podem ser usadas em doses mais elevadas em estudos futuros. Os níveis plasmáticos de clomipramina com dose de 50mg/dia não foram superiores ao esperado para o uso da clomipramina em monoterapia, demonstrando que o efeito de interação com fluoxetina não teve grande

impacto nos níveis plasmáticos. Os níveis plasmáticos de quetiapina não foram dosados, mas estudos que utilizaram doses mais elevadas de quetiapina em associação com fluoxetina não relataram toxicidade ou efeitos adversos sérios. As taxas de abandono e interrupção do estudo foram diferentes nos três grupos. No grupo QTP/FLX as interrupções foram relacionadas principalmente a queixas de sedação excessiva. Em estudos futuros, o uso da versão de liberação lenta da quetiapina poderia diminuir esse evento (214). Um período mais longo de seguimento com fluoxetina em monoterapia também é necessário para que, em estudos futuros, seja possível diferenciar o efeito dos adjuvantes de forma independente da melhora contínua observada com a manutenção do tratamento com fluoxetina. A avaliação de fatores preditivos de resposta para as intervenções avaliadas não foi possível devido ao tamanho amostral, que não foi calculado para essa finalidade.

Apesar dessas limitações, nossos resultados sugerem que a associação de clomipramina com fluoxetina é uma alternativa eficaz de tratamento para pacientes que não toleram altas doses de fluoxetina. Do mesmo modo, esses reforçam que o período de seguimento com fluoxetina em alta dose deve ser prolongado antes de se considerar a associação com outra medicação. Além disso, com esses resultados pudemos levantar hipóteses importantes a serem testadas em estudos futuros com relação ao tratamento de pacientes com TOC resistentes a ISRS.

6. CONCLUSÃO

1. A associação de clomipramina em dose de até 75mg/dia com fluoxetina até 40mg/dia é eficaz e segura para o tratamento de pacientes com TOC que não responderam a monoterapia com fluoxetina.
2. O aumento do tempo de seguimento de tratamento com fluoxetina em dose máxima (80mg/dia) para 24 semanas está associado a maior eficácia e pode reduzir a necessidade do uso de associações medicamentosas para a potencialização da resposta terapêutica.
3. A associação de quetiapina em dose de até 200mg/dia com fluoxetina até 40mg/dia não é uma alternativa eficaz de tratamento para pacientes com TOC que não responderam a monoterapia com fluoxetina.

ANEXO- 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 Nº :SEXO : M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO: .../.../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....
-

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

**“CONTRIBUIÇÃO PARA A CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA, GENÉTICA,
IMUNOLÓGICA E NEUROBIOLÓGICA DO TRANSTORNO OBSESSIVO-
COMPULSIVO E SUAS IMPLICAÇÕES PARA O TRATAMENTO”.**

Aprovado em 12 de abril de 2006 sob o número 968/05 no comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq).

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: EURÍPEDES CONSTANTINO MIGUEL FILHO.

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR ASSOCIADO INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45280

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Psiquiatria

Subprojetos: **“Estratégia de Potencialização Medicamentosa no Transtorno Obsessivo-Compulsivo Resistente: Um Estudo Duplo-Cego Controlado”**

e

“Estudo Longitudinal e de Fatores Preditivos de Resposta ao Longo de 2 anos de Tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo”.

Investigadores executantes:

- Juliana Belo Diniz
Aluna de doutorado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.
Inscrição no Conselho Regional no. 112069.
- Roseli Gedanke Shavitt
Aluna de pós doutorado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.
Inscrição no Conselho Regional no. 59483.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4.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 aqueles pacientes que tem transtorno obsessivo-compulsivo (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 estudo você será convidado a iniciar o tratamento com fluoxetina, uma medicação com efeito de melhorar os sintomas obsessivo compulsivos em parte dos pacientes com TOC. Para receber este tratamento iremos lhe pedir para realizar exames de sangue e do coração

(eletrocardiograma) e comparecer ao hospital a cada 2 semanas no primeiro mês, e a cada 4 semanas após o segundo mês. Após 12 semanas (aproximadamente 3 meses) de tratamento com fluoxetina, se a sua melhora com tratamento não for satisfatória você será convidado a participar do estudo com a associação de duas medicações para o tratamento do TOC. Para participar desse estudo iremos solicitar duas novas coletas de exames de sangue e 1 novo exame do coração (eletrocardiograma). No primeiro mês as consultas são semanais, e a partir do segundo mês são a cada 4 semanas. Durante as 12 semanas do tratamento com duas medicações, vc não saberá qual a segunda medicação que está tomando tomando.

Em associação a fluoxetina poderão ser utilizadas as medicações Quetiapina, Clomipramina ou placebo (substância sem efeito para o tratamento). Em nenhum momento do estudo o paciente receberá só o remédio placebo.

Os pacientes serão sorteados para receber remédio ativo mais outro remédio ativo ou remédio ativo mais remédio placebo.

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 (12 a 24 semanas do projeto mais seguimento), durante o qual receberão 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 12 a 24 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 condições das suas condições e da disponibilidade do serviço. Na ausência de disponibilidade para o tratamento neste serviço, esses pacientes serão re-encaminhados para a rede pública com carta de orientação.

Obs.: Aqueles que estiverem em projetos que envolvem tratamento clínico **não** poderão estar em tratamento psicológico e/ou psiquiátrico de qualquer natureza (incluindo terapias alternativas) fora do serviço pelo período inicial do projeto (primeiras 12 a 24 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 4 a 6 horas para seu total preenchimento. Além disso, você receberá tratamento com medicações conhecidamente eficazes para o TOC ou terapia em grupo ou medicação placebo em associação com uma medicação eficaz. Novas formas de tratamento não comprovadamente eficazes só poderão ser indicadas perante consentimento esclarecido para cada procedimento. Todas as drogas utilizadas neste protocolo de pesquisa são aprovadas para o tratamento de pacientes com transtornos psiquiátricos.

Durante a pesquisa, amostras suas de sangue (2 tubos de 5 ml- que correspondem a duas colheres de chá) serão colhidas. Esses exames poderão ser utilizados para avaliação científica, pesquisa e ensino ou mesmo para o desenvolvimento de novos produtos para a saúde. Caso você concorde com o uso desse material para pesquisa, será convocado para assinar um novo termo nos autorizando a utilizá-los.

Riscos e Inconveniências

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

1. **Coleta de amostra de sangue.** Neste procedimento pode ocorrer o aparecimento de manchas arroxeadas no local de onde o sangue foi tirado. Todos os pacientes serão previamente orientados com relação a este risco e sobre os cuidados necessários caso ocorra. Além disso, raramente o local de onde foi retirada amostra de sangue pode inflamar e necessitar de cuidados locais (limpeza e pomadas) por alguns dias. Exames de sangue são necessários para dois objetivos: 1. garantir que você não terá prejuízo para a sua saúde com as medicações utilizadas e fazem parte do tratamento clínico habitual; 2. Duas das amostras de sangue coletadas serão utilizadas para verificarmos qual a dose da medicação em circulação no sangue. Para o objetivo 2 os exames não fazem parte do tratamento clínico habitual e são procedimentos relacionados somente a esta pesquisa.

2. **Eletrocardiograma.** O eletrocardiograma é um exame realizado para verificar a condução elétrica do coração e tem por objetivo garantir a segurança para a sua saúde com as medicações do estudo. Este exame faz parte do tratamento clínico habitual.
3. **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.

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, amostras suas de sangue serão colhidas e poderão ser utilizadas para avaliação científica, pesquisa e ensino ou mesmo para o desenvolvimento de novos produtos para a saúde. Caso você concorde, poderá ser convocado para assinar novo termo de consentimento autorizando o uso dessas amostras para os objetivos já propostos.

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 didáticos ou científicos, 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 e acarretará os 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 a Dra. Juliana Belo Diniz, pelo telefone (0XX11) 30696972, que está apto a solucionar minhas 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:

“CONTRIBUIÇÃO PARA A CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA, GENÉTICA, IMUNOLÓGICA E NEUROBIOLÓGICA DO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO E SUAS IMPLICAÇÕES PARA O TRATAMENTO”

Subprojetos: “Estratégia de Potencialização Medicamentosa no Transtorno Obsessivo-Compulsivo Resistente: Um Estudo Duplo-Cego Controlado”

e

“Estudo Longitudinal e de Fatores Preditivos de Resposta ao Longo de 2 anos de Tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo”.

Eu discuti com o Dr. **Juliana Belo Diniz** 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 do paciente/representante legal

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 do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

7. REFERÊNCIAS

1. Silva CBd. *Estudo comparativo de efetividade da terapia cognitivo-comportamental em grupo e dos inibidores seletivos de recaptacao da serotonina em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo: Um ensaio clínico pragmático*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
2. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)* ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
3. Ruscio A, Stein D, Chiu W, Kessler R. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010 Jan;15(1):53-63.
4. 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 Nov;163(11):1978-85.
5. 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 Dec;171:524-9.
6. 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 Jul;37(7):316-25.
7. Viana M, Teixeira M, Beraldi F, Bassani IS, Andrade L. São Paulo Megacity Mental Health Survey - a population-based epidemiological study of psychiatric morbidity in the São Paulo metropolitan area: aims, design and field implementation. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009 Dec;31(4):375-86.
8. Fontenelle L, Mendlowicz M, Marques C, Versiani M. Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *J Psychiatr Res*. 2004 Jul-Aug;38(4):403-11.
9. Miguel E, Ferrão Y, Rosário M, Mathis M, Torres A, Fontenelle L, et al. The Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: recruitment, assessment instruments, methods for the development of

multicenter collaborative studies and preliminary results. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008 Sep;30(3):185-96.

10. Torres A, Prince M, Bebbington P, Bhugra D, Brugha T, Farrell M, et al. Treatment seeking by individuals with obsessive-compulsive disorder from the british psychiatric morbidity survey of 2000. *Psychiatr Serv.* 2007 Jul;58(7):977-82.

11. Horwath E, Weissman M. The epidemiology and cross-national presentation of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2000 Sep;23(3):493-507.

12. Matsunaga H, Seedat S. Obsessive-compulsive spectrum disorders: cross-national and ethnic issues. *CNS Spectr.* 2007 May;12(5):392-400.

13. Insel T. Phenomenology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1990 Feb;51 Suppl:4-8; discussion 9.

14. Thomsen P. Obsessive-compulsive symptoms in children and adolescents. A phenomenological analysis of 61 Danish cases. *Psychopathology.* 1991;24(1):12-8.

15. Miguel E, Rauch S, Jenike M. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1997 Dec;20(4):863-83.

16. 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 May;11(5):495-504.

17. Landeros-Weisenberger A, Bloch M, Kelmendi B, Wegner R, Nudel J, Dombrowski P, et al. Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2010 Feb;121(1-2):175-9.

18. Schooler C, Revell A, Timpano K, Wheaton M, Murphy D. Predicting genetic loading from symptom patterns in obsessive-compulsive disorder: a latent variable analysis. *Depress Anxiety.* 2008;25(8):680-8.

19. Cullen B, Brown C, Riddle M, Grados M, Bienvenu O, Hoehn-Saric R, et al. Factor analysis of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale in a family study of obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2007;24(2):130-8.

20. Hasler G, Kazuba D, Murphy D. Factor analysis of obsessive-compulsive disorder YBOCS-SC symptoms and association with 5-HTTLPR SERT polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Jun;141B(4):403-8.
21. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer M, Speckens A, Phillips M. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jun;61(6):564-76.
22. Gilbert A, Akkal D, Almeida J, Mataix-Cols D, Kalas C, Devlin B, et al. Neural correlates of symptom dimensions in pediatric obsessive-compulsive disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Sep;48(9):936-44.
23. van den Heuvel O, Remijnse P, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen H, Uylings H, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain.* 2009 Apr;132(Pt 4):853-68.
24. Lawrence N, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Speckens A, Phillips M. Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology.* 2006 Jul;20(4):409-19.
25. Saxena S, Brody A, Maidment K, Baxter LJ. Paroxetine treatment of compulsive hoarding. *J Psychiatr Res.* 2007 Sep;41(6):481-7.
26. Seaman C, Oldfield V, Gordon O, Forrester E, Salkovskis P. The impact of symptomatic hoarding in OCD and its treatment. *Behav Cogn Psychother.* 2010 Mar;38(2):157-71.
27. Leckman J, Bloch M, King R. Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(1):21-33.
28. Muroff J, Steketee G, Rasmussen J, Gibson A, Bratiliotis C, Sorrentino C. Group cognitive and behavioral treatment for compulsive hoarding: a preliminary trial. *Depress Anxiety.* 2009;26(7):634-40.
29. Diniz J, Rosario-Campos M, Shavitt R, Curi M, Hounie A, Brotto S, et al. Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004 Jan;65(1):22-7.

30. Storch E, Abramowitz J, Keeley M. Correlates and mediators of functional disability in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(9):806-13.
31. Overbeek T, Schruers K, Vermetten E, Griez E. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptom severity, and treatment effect. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1106-12.
32. Pauls D, Towbin K, Leckman J, Zahner G, Cohen D. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry*. 1986 Dec;43(12):1180-2.
33. de Mathis M, Diniz J, Shavitt R, Torres A, Ferrão Y, Fossaluza V, et al. Early onset obsessive-compulsive disorder with and without tics. *CNS Spectr*. 2009 Jul;14(7):362-70.
34. Grados M, Riddle M, Samuels J, Liang K, Hoehn-Saric R, Bienvenu O, et al. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biol Psychiatry*. 2001 Oct;50(8):559-65.
35. do Rosario-Campos M, Leckman J, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel E, et al. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Jul;136B(1):92-7.
36. Husted D, Shapira N, Murphy T, Mann G, Ward H, Goodman W. Effect of comorbid tics on a clinically meaningful response to 8-week open-label trial of fluoxetine in obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2007 2007 Apr-Jun;41(3-4):332-7.
37. Shavitt R, Belotto C, Curi M, Hounie A, Rosário-Campos M, Diniz J, et al. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2006 2006 Jul-Aug;47(4):276-81.
38. Bloch M, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken M, Leckman J. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006 Jul;11(7):622-32.
39. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Jul;19(7):520-32.

40. World Health Organization. Global report on burden related to diseases. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/index.html [database on the Internet].
41. Wolpe J. Objective psychotherapy of the neuroses. *S Afr Med J.* 1952 Oct;26(42):825-9.
42. Jacobs M. The treatment of obsessive-compulsive neuroses by behaviour therapy. *S Afr Med J.* 1967 Apr;41(13):328-32.
43. Marks I, Hodgson R, Rachman S. Treatment of chronic obsessive-compulsive neurosis by in-vivo exposure. A two-year follow-up and issues in treatment. *Br J Psychiatry.* 1975 Oct;127:349-64.
44. Storch E, Mariaskin A, Murphy T. Psychotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2009 Aug;11(4):296-301.
45. Neziroglu F, Henricksen J, Yaryura-Tobias J. Psychotherapy of obsessive-compulsive disorder and spectrum: established facts and advances, 1995-2005. *Psychiatr Clin North Am.* 2006 Jun;29(2):585-604.
46. Jónsson H, Hougaard E. Group cognitive behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Feb;119(2):98-106.
47. Capstick N. Chlorimipramine in obsessional states. (A pilot study). *Psychosomatics.* 1971 Sep-Oct;12(5):332-5.
48. Marshall W. Treatment of obsessional illnesses and phobic anxiety states with clomipramine. *Br J Psychiatry.* 1971 Oct;119(551):467-8.
49. 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 Dec(8):15-24.
50. Insel T, Mueller E, Alterman I, Linnoila M, Murphy D. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry.* 1985 Nov;20(11):1174-88.
51. 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.

52. Solyom L, Sookman D. A comparison of clomipramine hydrochloride (Anafranil) and behaviour therapy in the treatment of obsessive neurosis. *J Int Med Res.* 1977;5 Suppl 5:49-61.
53. Marks I, Stern R, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: i. *Br J Psychiatry.* 1980 Jan;136:1-25.
54. Foa E, Liebowitz M, Kozak M, Davies S, Campeas R, Franklin M, 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 Jan;162(1):151-61.
55. Stern R, Marks I, Wright J, Luscombe D. Clomipramine: plasma levels, side effects and outcome in obsessive-compulsive neurosis. *Postgrad Med J.* 1980;56 Suppl 1:134-9.
56. Mundo E, Bellodi L, Smeraldi E. Effects of acute intravenous clomipramine on obsessive-compulsive symptoms and response to chronic treatment. *Biol Psychiatry.* 1995 Oct;38(8):525-31.
57. Goodman W, McDougle C, Price L. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1992 Apr;53 Suppl:29-37.
58. 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.
59. 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.
60. 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 Jun;3(2):143-52.
61. 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 Mar;16(2):75-86.

62. 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 Sep;64(9):1113-21.
63. 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 Apr;23(4):701-11.
64. 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 May;6(2):111-8.
65. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry*. 1996 Oct;169(4):468-74.
66. Bisserte 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.
67. Greist J, Jefferson J, Kobak K, Katzelnick D, Serlin R. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jan;52(1):53-60.
68. Khan A, Kolts R, Rapaport M, Krishnan K, Brodhead A, Browns W. Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. *Psychol Med*. 2005 May;35(5):743-9.
69. Fava M, Evins A, Dorer D, Schoenfeld D. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom*. 2003 2003 May-Jun;72(3):115-27.
70. Mavissakalian M, Jones B, Olson S. Absence of placebo response in obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1990 Apr;178(4):268-70.
71. Fineberg N, Hawley C, Gale T. Are placebo-controlled trials still important for obsessive compulsive disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May;30(3):413-22.
72. Cartwright C, Hollander E. SSRIs in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 1998;8 Suppl 1:105-13.

73. Ackerman D, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Jun;22(3):309-17.
74. Flament M, Bisslerbe J. Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder: comparative studies. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 12:18-22.
75. Stein D, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Mar;10(1):11-8.
76. Koran L, Hanna G, Hollander E, Nestadt G, Simpson H, Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7 Suppl):5-53.
77. Soomro G, 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.
78. Denys D, van der Wee N, van Megen H, Westenberg H. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Dec;23(6):568-75.
79. Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):1004-9.
80. Yeh Y, Chen C, Kuo S, Wang S, Chen C, Feng H. High-dose duloxetine for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a case report with sustained full remission. *Clin Neuropharmacol*. 2009 May-Jun;32(3):174-6.
81. Pallanti S, Hollander E, Goodman W. A qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 14:6-10.
82. Math S, Janardhan Reddy Y. Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Pract*. 2007 Jul;61(7):1188-97.
83. Raffin A, Guimarães Fachel J, Ferrão Y, Pasquoto de Souza F, Cordoli A. Predictors of response to group cognitive-behavioral therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2009 Jun;24(5):297-306.

84. Hansen B, Vogel P, Stiles T, Götestam K. Influence of co-morbid generalized anxiety disorder, panic disorder and personality disorders on the outcome of cognitive behavioural treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cogn Behav Ther*. 2007;36(3):145-55.
85. Ivarsson T, Melin K, Wallin L. Categorical and dimensional aspects of co-morbidity in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Feb;17(1):20-31.
86. Boschen M, Drummond L, Pillay A. Treatment of severe, treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a study of inpatient and community treatment. *CNS Spectr*. 2008 Dec;13(12):1056-65.
87. Husted D, Shapira N. A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation. *CNS Spectr*. 2004 Nov;9(11):833-47.
88. Lopes A, de Mathis M, Canteras M, Salvajoli J, Del Porto J, Miguel E. [Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004 Mar;26(1):62-6.
89. Liu K, Zhang H, Liu C, Guan Y, Lang L, Cheng Y, et al. Stereotactic treatment of refractory obsessive compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up. *J Clin Neurosci*. 2008 Jun;15(6):622-9.
90. Pittenger C, Kelmendi B, Wasyluk S, Bloch M, Coric V. Risperidone augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a series of 13 cases, with long-term follow-up. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Jun;28(3):363-7.
91. Barr L, Goodman W, Price L, McDougle C, Charney D. The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: implications of pharmacologic challenge studies. *J Clin Psychiatry*. 1992 Apr;53 Suppl:17-28.
92. Zohar J, Kennedy J, Hollander E, Koran L. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 14:18-21.
93. Stein D, Van Heerden B, Wessels C, Van Kradenburg J, Warwick J, Wasserman H. Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-99m HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1999 Aug;23(6):1079-99.

94. Friedlander L, Desrocher M. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev.* 2006 Jan;26(1):32-49.
95. Zohar J, Chopra M, Sasson Y, Amiaz R, Amital D. Obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond. *World J Biol Psychiatry.* 2000 Apr;1(2):92-100.
96. Bastani B, Nash J, Meltzer H. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Sep;47(9):833-9.
97. McBride P, DeMeo M, Sweeney J, Halper J, Mann J, Shear M. Neuroendocrine and behavioral responses to challenge with the indirect serotonin agonist dl-fenfluramine in adults with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1992 Jan;31(1):19-34.
98. Norman T, Apostolopoulos M, Burrows G, Judd F. Neuroendocrine responses to single doses of buspirone in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994;9(2):89-94.
99. Stein D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet.* 2002 Aug;360(9330):397-405.
100. Rasmussen S. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1984 Oct;141(10):1283-5.
101. McDougle C, Price L, Goodman W, Charney D, Heninger G. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol.* 1991 Jun;11(3):175-84.
102. McDougle C, Goodman W, Leckman J, Holzer J, Barr L, McCance-Katz E, et al. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1993 Apr;150(4):647-9.
103. Figueroa Y, Rosenberg D, Birmaher B, Keshavan M. Combination treatment with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1998;8(1):61-7.
104. Seedat S, Stein D. Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999 Nov;14(6):353-6.

105. Dannon P, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus L, Zohar J. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000 May;10(3):165-9.
106. Marazziti D, Consoli G. Treatment strategies for obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Feb;11(3):331-43.
107. Simeon J, Thatte S, Wiggins D. Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(3):285-90.
108. Browne M, Horn E, Jones T. The benefits of clomipramine-fluoxetine combination in obsessive compulsive disorder. *Can J Psychiatry*. 1993 May;38(4):242-3.
109. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(4):677-82.
110. Koran L. *Obsessive-compulsive and related disorders in adults: a comprehensive clinical guide*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
111. Pallanti S, Quercioli L, Paiva R, Koran L. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 1999 Apr;14(2):101-6.
112. Marazziti D, Golia F, Consoli G, Presta S, Pfanner C, Carlini M, et al. Effectiveness of long-term augmentation with citalopram to clomipramine in treatment-resistant OCD patients. *CNS Spectr*. 2008 Nov;13(11):971-6.
113. Choi Y. Efficacy of treatments for patients with obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2009 Apr;21(4):207-13.
114. Alevizos B, Lykouras L, Zervas I, Christodoulou G. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Oct;22(5):461-7.
115. Alevizos B, Papageorgiou C, Christodoulou G. Obsessive-compulsive symptoms with olanzapine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Sep;7(3):375-7.

116. Lykouras L, Zervas I, Gournellis R, Malliori M, Rabavilas A. Olanzapine and obsessive-compulsive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000 Sep;10(5):385-7.
117. van der Wee N, Stevens H, Hardeman J, Mandl R, Denys D, van Megen H, et al. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]{beta}-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*. 2004 Dec;161(12):2201-6.
118. Kim C, Koo M, Cheon K, Ryu Y, Lee J, Lee H. Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Dec;30(12):1637-43.
119. Denys D, van der Wee N, Janssen J, De Geus F, Westenberg H. Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 May;55(10):1041-5.
120. Olver J, O'Keefe G, Jones G, Burrows G, Tochon-Danguy H, Ackermann U, et al. Dopamine D1 receptor binding in the striatum of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2009 Apr;114(1-3):321-6.
121. Denys D, Klompmakers A, Westenberg H. Synergistic dopamine increase in the rat prefrontal cortex with the combination of quetiapine and fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Nov;176(2):195-203.
122. Denys D, Zohar J, Westenberg H. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 14:11-7.
123. Zhang W, Perry K, Wong D, Potts B, Bao J, Tollefson G, et al. Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Sep;23(3):250-62.
124. Marek G, Carpenter L, McDougale C, Price L. Synergistic action of 5-HT_{2A} antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Feb;28(2):402-12.
125. McDougale C, Goodman W, Price L, Delgado P, Krystal J, Charney D, et al. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1990 May;147(5):652-4.

126. McDougle C, Goodman W, Leckman J, Lee N, Heninger G, Price L. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Apr;51(4):302-8.
127. Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LJ. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996 Jul;57(7):303-6.
128. McDougle C, Epperson C, Pelton G, Wasyluk S, Price L. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Aug;57(8):794-801.
129. Weiss E, Potenza M, McDougle C, Epperson C. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry*. 1999 Aug;60(8):524-7.
130. Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res*. 2000 Oct;96(2):91-8.
131. Bystritsky A, Ackerman D, Rosen R, Vapnik T, Gorbis E, Maidment K, et al. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):565-8.
132. D'Amico G, Cedro C, Muscatello M, Pandolfo G, Di Rosa A, Zoccali R, et al. Olanzapine augmentation of paroxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Jun;27(4):619-23.
133. Denys D, de Geus F, van Megen H, Westenberg H. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2004 Aug;65(8):1040-8.
134. Vulink N, Denys D, Fluitman S, Meinardi J, Westenberg H. Quetiapine augments the effect of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 76 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):1001-8.

135. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 May;17(3):115-9.
136. Savas H, Yumru M, Ozen M. Quetiapine and ziprasidone as adjuncts in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a retrospective comparative study. *Clin Drug Investig*. 2008;28(7):439-42.
137. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD006625.
138. Carey P, Vythilingum B, Seedat S, Muller J, van Ameringen M, Stein D. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83050762]. *BMC Psychiatry*. 2005;5:5.
139. Fineberg N, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005 Jul;20(4):223-6.
140. Kordon A, Wahl K, Koch N, Zurowski B, Anlauf M, Vielhaber K, et al. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Oct;28(5):550-4.
141. Fineberg N, Stein D, Premkumar P, Carey P, Sivakumaran T, Vythilingum B, et al. Adjunctive quetiapine for serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of randomized controlled treatment trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Nov;21(6):337-43.
142. Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, Ohya K, Kiriike N, Stein D. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jun;70(6):863-8.
143. Fischer Bt. A summary of important documents in the field of research ethics. *Schizophr Bull*. 2006 Jan;32(1):69-80.
144. *International Conference on Harmonisation*. Guideline for Good Clinical Practices - ICH Harmonised Tripartite Guideline. 1996; Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.

145. 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 Nov;46(11):1006-11.
146. 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 Nov;46(11):1012-6.
147. 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 Sep-Dec;33(3-4):159-76.
148. W G. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976.
149. Busner J, Targum S, Miller D. The Clinical Global Impressions scale: errors in understanding and use. *Compr Psychiatry*. 2009 May-Jun;50(3):257-62.
150. Beck A, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1974;7(0):151-69.
151. 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.
152. 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 Apr;29(4):453-7.
153. 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 May;55(5):553-62.
154. Beck A, Epstein N, Brown G, Steer R. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Dec;56(6):893-7.
155. Leckman J, Riddle M, Hardin M, Ort S, Swartz K, Stevenson J, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989 Jul;28(4):566-73.
156. Leckman J, Grice D, Barr L, de Vries A, Martin C, Cohen D, et al. Tic-related vs. non-tic-related obsessive compulsive disorder. *Anxiety*. 1994 1994-1995;1(5):208-15.

157. Weissman M, Bothwell S. Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Sep;33(9):1111-5.
158. Gorenstein C, Moreno R, Bernik M, Carvalho S, Nicastrí S, Cordás T, et al. Validation of the Portuguese version of the Social Adjustment Scale on Brazilian samples. *J Affect Disord*. 2002 May;69(1-3):167-75.
159. Ware JJ, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
160. Ciconelli R. *Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida Medical Outcomes 36-Item Short-form Health Survey (SF-36) (Brasil-SF36)*. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 1999;39.
161. Bech P. Social functioning: should it become an endpoint in trials of antidepressants? *CNS Drugs*. 2005;19(4):313-24.
162. 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.
163. 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 Sep-Oct;42(5):369-74.
164. First MB. Structured clinical interview for DSM-IV-TR impulse control disorders not otherwise specified. (SCID-T/CI). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2004.
165. Eisen J, Phillips K, Baer L, Beer D, Atala K, Rasmussen S. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry*. 1998 Jan;155(1):102-8.
166. Diniz J, Shavitt R, Pereira C, Hounie A, Pimentel I, Koran L, 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 Mar;24(3):297-307.

167. Fossaluza V, Diniz J, Pereira BB, Miguel E, Pereira C. Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(6):511-8.
168. Lachin J. Properties of simple randomization in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1988 Dec;9(4):312-26.
169. Lachin J, Matts J, Wei L. Randomization in clinical trials: conclusions and recommendations. *Control Clin Trials*. 1988 Dec;9(4):365-74.
170. Lachin J. Statistical properties of randomization in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1988 Dec;9(4):289-311.
171. Taves D. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin Pharmacol Ther*. 1974 May;15(5):443-53.
172. Pocock S, Assmann S, Enos L, Kasten L. Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems. *Stat Med*. 2002 Oct;21(19):2917-30.
173. Aitchison J. Principal component analysis of compositional data. *Biometrika*. 1983;70(1):57-65.
174. Stewart S, Yen C, Stack D, Jenike M. Outcome predictors for severe obsessive-compulsive patients in intensive residential treatment. *J Psychiatr Res*. 2006 Sep;40(6):511-9.
175. Huynh N, McIntyre R. What Are the Implications of the STAR*D Trial for Primary Care? A Review and Synthesis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(2):91-6.
176. Warden D, Rush A, Trivedi M, Fava M, Wisniewski S. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 Dec;9(6):449-59.
177. Hirschfeld R, Russell J, Delgado P, Fawcett J, Friedman R, Harrison W, et al. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998 Dec;59(12):669-75.
178. Torresan R, Ramos-Cerqueira A, de Mathis M, Diniz J, Ferrão Y, Miguel E, et al. Sex differences in the phenotypic expression of obsessive-compulsive disorder: an exploratory study from Brazil. *Compr Psychiatry*. 2009 2009 Jan-Feb;50(1):63-9.

179. Crewe H, Lennard M, Tucker G, Woods F, Haddock R. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 Sep;34(3):262-5.
180. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008 Jul;30(7):1206-27.
181. Vandel S, Bertschy G, Bonin B, Nezelof S, François T, Vandel B, et al. Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition. *Neuropsychobiology*. 1992;25(4):202-7.
182. Balant-Gorgia A, Ries C, Balant L. Metabolic interaction between fluoxetine and clomipramine: a case report. *Pharmacopsychiatry*. 1996 Jan;29(1):38-41.
183. Potkin S, Thyrum P, Alva G, Carreon D, Yeh C, Kalali A, et al. Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Apr;22(2):174-82.
184. Meyer J, Wilson A, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter W, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [¹¹C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*. 2004 May;161(5):826-35.
185. Singer JM, Poletto FZ, Rosa P. Parametric and Nonparametric Analyses of Repeated Ordinal Categorical Data. *Biometrical Journal*. 2004;46(4):460-73.
186. Rennie D. How to report randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996 Aug;276(8):649.
187. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(1):167-73.
188. Craig Nelson J. Tricyclics and Tetracyclics. In: Sadock BS, VA, editor. *Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2956-67.
189. Luscombe DK, Wright J, Stern RS, Mawson D, Marks IM. Plasma concentrations of clomipramine and desmethylclomipramine in obsessive-compulsive neurosis. *Postgrad Med J*. 1980;56 Suppl 1:140-3.

190. Sternbach H. Fluoxetine-clomipramine interaction. *J Clin Psychiatry*. 1995 Apr;56(4):171-2.
191. Amsterdam J, García-España F, Rosenzweig M. Clomipramine augmentation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 1997;5(2):84-90.
192. Koskinen H, Martikainen J, Maljanen T. Antipsychotics and antidepressants: an analysis of cost growth in Finland from 1999 to 2005. *Clin Ther*. 2009 Jun;31 Pt 1:1469-77.
193. Denys D, Fineberg N, Carey P, Stein D. Quetiapine addition in obsessive-compulsive disorder: is treatment outcome affected by type and dose of serotonin reuptake inhibitors? *Biol Psychiatry*. 2007 Feb;61(3):412-4.
194. Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren I, Bergström M, Långström B, Wiesel F, et al. D(2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001 Apr;11(2):105-10.
195. Busatto G, Pilowsky L, Ell P, Costa D, Verhoeff N, Kerwin R. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo and response to the new antipsychotic risperidone. *Br J Psychiatry*. 1993 Dec;163:833-4.
196. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, et al. Dose relationship of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Feb;154(1):112-4.
197. Bloch M, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman J, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010 Aug;15(8):850-5.
198. Blier P, de Montigny C. Possible serotonergic mechanisms underlying the antidepressant and anti-obsessive-compulsive disorder responses. *Biol Psychiatry*. 1998 Sep;44(5):313-23.
199. Suhara T, Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Yasuno F, et al. High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Apr;60(4):386-91.

200. Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, Greist J, Halaris A, Koran L, et al. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Nov;12(6):309-16.
201. Koran L, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, Robinson D. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 Jan;159(1):88-95.
202. Dougherty D, Jameson M, Deckersbach T, Loh R, Thompson-Hollands J, Jenike M, et al. Open-label study of high (30 mg) and moderate (20 mg) dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Nov;24(6):306-11.
203. Ninan P, Koran L, Kiev A, Davidson J, Rasmussen S, Zajecka J, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jan;67(1):15-22.
204. Pampaloni I, Sivakumaran T, Hawley C, Al Allaq A, Farrow J, Nelson S, et al. High-dose selective serotonin reuptake inhibitors in OCD: a systematic retrospective case notes survey. *J Psychopharmacol*. 2009 Apr.
205. Rabinowitz I, Baruch Y, Barak Y. High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 Jan;23(1):49-53.
206. Shim G, Kang D, Kwon J. High-dose escitalopram treatment in patients with obsessive-compulsive disorder: a naturalistic case series. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Feb;28(1):108-10.
207. Dougherty DD, Jameson M, Deckersbach T, Loh R, Thompson-Hollands J, Jenike M, et al. Open-label study of high (30 mg) and moderate (20 mg) dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Nov;24(6):306-11.
208. Beck A, Steer R. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol*. 1984 Nov;40(6):1365-7.
209. Gorenstein C, Pompéia S, Andrade L. Scores of Brazilian University students on the Beck Depression and the State Trait Anxiety Inventories. *Psychol Rep*. 1995 Oct;77(2):635-41.

210. Leyfer OT, Ruberg JL, Woodruff-Borden J. Examination of the utility of the Beck Anxiety Inventory and its factors as a screener for anxiety disorders. *J Anxiety Disord*. 2006;20(4):444-58.
211. Baune BT. New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: role of quetiapine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Dec;4(6):1181-91.
212. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller H, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248-312.
213. Hollander E, Stein D, Fineberg N, Marteau F, Legault M. Quality of life outcomes in patients with obsessive-compulsive disorder: relationship to treatment response and symptom relapse. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jun;71(6):784-92.
214. Liebowitz M, Lam R, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 2010 Oct;27(10):964-76.

ADENDOS

CLINICAL SCIENCE

SEQUENTIAL ALLOCATION TO BALANCE PROGNOSTIC FACTORS IN A PSYCHIATRIC CLINICAL TRIAL

Victor Fossaluzza,^{I,II} Juliana Belo Diniz,^I Basilio de Bragança Pereira,^{III}
Eurípedes Constantino Miguel,^I Carlos Alberto de Bragança Pereira^{I,II}

doi: 10.1590/S1807-59322009000600005

Fossaluzza V, Diniz JB, Pereira BB, Miguel EC, Pereira CAB. Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. Clinics. 2009;64(6):511-8.

OBJECTIVE: This paper aims to describe and discuss a minimization procedure specifically designed for a clinical trial that evaluates treatment efficacy for OCD patients.

METHOD: Aitchison's compositional distance was used to calculate vectors for each possibility of allocation in a covariate adaptive method. Two different procedures were designed to allocate patients in small blocks or sequentially one-by-one.

RESULTS: We present partial results of this allocation procedure as well as simulated data. In the clinical trial for which this procedure was developed, successful balancing between treatment arms was achieved. Separately, in an exploratory analysis, we found that if the arrival order of patients was altered, most patients were allocated to a different treatment arm than their original assignment.

CONCLUSION: Our results show that the random arrival order of patients determine different assignments and therefore maintains the unpredictability of the allocation method. We conclude that our proposed procedure allows for the use of a large number of prognostic factors in a given allocation decision. Our method seems adequate for the design of the psychiatric trials used as models. Trial registrations are available at clinicaltrials.gov NCT00466609 and NCT00680602.

KEYWORDS: Clinical research; Randomization; Aitchison's compositional distance.

INTRODUCTION

For certain specific psychiatric disorders, large trials are fairly rare. Obsessive-compulsive disorder (OCD), for instance, has only been studied in small trials. First-line treatments such as clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors are typically studied in trials with no more than two hundred patients.¹ For second-line treatments such as pharmacological augmentation strategies, the

situation is worse, albeit understandably so.^{2,3} To our knowledge, no trials have investigated these strategies using more than one hundred patients. Indeed, most such studies have presented final sample sizes of no more than 15 patients per arm.³ This is in stark contrast to studies of common clinical diseases such as hypertension and diabetes. Therefore, certain specific aspects of trial design need to be taken into consideration when implementing clinical trials involving psychiatric patients, especially those with OCD.

In small trials, such as those typically used to study psychiatric disorders, an imbalance in prognostic factors between treatment arms can affect the interpretation of the results. One of the first methods created to address this problem was stratified allocation of individuals.⁴ The use of this method also reduces the need to adjust statistical data analyses for covariates that serve as prognostic factors. The limitation of stratified allocation is that it can only be applied when a small number of covariates are involved. Otherwise,

^I Institute of Psychiatry, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo/SP, Brazil.

^{II} Institute of Mathematics and Statistics, Universidade de São Paulo - São Paulo/SP, Brazil.

^{III} Preventive Medicine Department, Federal University of Rio de Janeiro - Rio de Janeiro/RJ, Brazil.

Email: victor.ime@gmail.com

Tel: 55 11 3069-6972

Received for publication on January 26, 2009

Accepted for publication on March 10, 2009

the sample has to be divided into a large number of strata with only a very few patients in each.⁵ In order to overcome this limitation, it is necessary to devise alternative methods of minimizing imbalance among treatment arms.

Pocock and Simon⁶ devised a general procedure for treatment assignment that minimizes imbalance among individual prognostic factors. Independently, Taves⁷ also developed a minimization procedure that will not be discussed in this article, as it is encompassed by the Pocock and Simon method.

Since 1975, various other authors have developed procedures to minimize the risk of imbalance between arms, as reviewed elsewhere.^{8,9} Each method has specific limitations and complexities. For example, the optimal allocation technique allows the use of continuous variables in their non-categorical format as covariates.¹⁰ However, the complexity and associated difficulty has limited its practical implementation. No allocation procedure is ideal - accordingly, novel methods are still required in specific situations.

In response to the need for specific minimization procedures in clinical trials involving individuals with OCD, we developed an allocation method that uses the Aitchison distance,¹¹⁻¹³ which is a measure for compositional data (data that contains quantitative descriptions of the parts of some whole). The Aitchison distance was chosen because all prognostic factors used are better classified as categorical data with relative frequencies that can be taken as compositional data in nature.

We present allocation results for a partial sample collected during the first year of the study for which this procedure was developed, as well as results for simulated samples that feature variable patient's order of inclusion.

METHOD

The trials reported in this manuscript received prior approval from our local ethics committee.

Allocation

For clarity, let us first consider the simplest design. Consider a clinical trial in which patients are enrolled sequentially, according to the order in which they commence treatment at the clinic. Each patient is to be assigned to one, and only one, of two alternative treatments. Imagine that a new patient arrives after the study already included a considerable number of patients in each of the two arms: n_1 and n_2 . In addition, consider that age, denoted a , is a factor for which we think adjustment should be made. Possible ages are divided into three different categories: a_1 if $a \leq$

30 ; a_2 if $30 < a \leq 45$; and a_3 if $a > 45$. Consider now the following notation:

1. Represent the sample absolute frequencies of n_1 and n_2 , respectively, as (n_{11}, n_{12}, n_{13}) and (n_{21}, n_{22}, n_{23}) , i.e., for $i = 1$ or 2 and $j = 1, 2$ or 3 , n_{ij} is the number of patients of age group a_j in arm i .
2. Represent the compositional vectors (relative frequency vectors), respectively, as $A_1 = (a_{11}, a_{12}, a_{13})$ and $A_2 = (a_{21}, a_{22}, a_{23})$. Thus, $a_{ij} = n_{ij} / n_i$ represents the relative frequency of patients in age group a_j in arm i given the proportion of age group a_j in arm i .

The allocation of a new incoming patient consists of the following steps:

- i. Consider including the new patient in the first arm, in which case we represent the new composition vector by $(A_1)^*$, and we calculate the distance between $(A_1)^*$ and A_2 by evaluating $d_1 = \Delta[(A_1)^*; A_2]$.
- ii. Consider including the new patient in the second arm, in which case we represent the new compositional vector by $(A_2)^*$, and compute the distance $d_2 = \Delta[A_1; (A_2)^*]$.
- iii. Compare the values of d_1 and d_2 . If $d_1 < d_2$, we allocate the new patient to n_1 ; if $d_1 > d_2$, we allocate the patient to n_2 ; and if $d_1 = d_2$, the patient may be allocated to either arm (at random).

Note that we make our decision based on the values of the distances between the compositional vectors. We use the term "compositional vectors" to designate vectors for which the sum of their components is fixed and known. In our case, with relative frequencies, the values of the components are numbers in the interval $[0;1]$, and the sum of these components is one. Aitchison^{11,12} argued that, for compositional data, the correct distance measure is not the usual standard Euclidian measure but is instead as described below.

In general, consider factor a having k (>1) possible alternatives, i.e., $A_i = (a_{i1}, a_{i2}, \dots, a_{ik})$ is the relative frequency vector of arm i ($=1,2$). For category j , consider the natural logarithm of the between-arm relative frequency ratio, $r_j = (a_{1j} \div a_{2j})$, denoted by $\ln(r_j)$, and the mean of these logarithms, denoted by L :

$$\ln(r_j) = \ln(a_{1j}) - \ln(a_{2j}) \text{ and } L = \{\ln(r_1) + \ln(r_2) + \dots + \ln(r_k)\} \div k$$

The Aitchison distance measure between the two compositional vectors A_1 and A_2 is defined as follows:

$$\Delta[A_1, A_2] = \sqrt{\sum_{j=1}^k \{\ln(r_j) - L\}^2}$$

To demonstrate the allocation procedure, let us consider the case of the three age categories a_1 , a_2 , and a_3 , as before.

Suppose that, in one stage of the process, we encountered the following vectors of absolute frequencies: $n_1 = (3;7;5)$ and $n_2 = (5;6;6)$. A new patient enrolls and falls under age category a_2 . Table 1 presents the vectors used to calculate the required distances.

Table 1 - Vectors of relative frequencies

Aging	A_1	A_2	A_1^*	A_2^*
a_1	0.2000	0.2941	0.1875	0.2778
a_2	0.4667	0.3529	0.5000	0.3889
a_3	0.3333	0.3529	0.3125	0.3333
Sum	1	1	1	1

The following three expressions represent the intragroup distances, (not) including the new patient:

A) Before the arrival of the new patient, $\Delta[A_1;A_2] = 0.4702$

B) With the new patient in n_1 , $\Delta[(A_1)^*;A_2] = 0.5676$

C) With the new patient in n_2 , $\Delta[A_1;(A_2)^*] = 0.3661$

The figures above indicate that a new patient in age group a_2 should best be allocated to n_2 . This conclusion might appear obvious to the decision-maker, as it is desirable to increase the frequency of a_2 in n_2 . Note that this choice increases the n_2 sample size. We are also interested to control the arm sample sizes. Let us transform the sample size (s) into a compositional factor. Let us consider the vectors $S_1 = (s_1;s_2) \div s$ and $S_2 = (s_2;s_1) \div s$ as the relative frequencies of n_1 and n_2 , respectively. In our example we would have the following:

$$S_1 = (15;17) \div 32 = (.47;.53), S_2 = (.53;.47), (S_1)^* = (.48;.52) \text{ and } (S_2)^* = (.55;.45)$$

Here the * indicates that the new patient entered a specific arm. The new distance values are $\Delta[S_1;S_2] = 0.1770$, $\Delta[(S_1)^*;S_2] = 0.1314$, and $\Delta[S_1;(S_2)^*] = 0.2174$. Clearly, the best allocation would be to the first arm, which features a smaller sample size. Bear in mind that, given the age categories above, our best choice would have been to allocate the new patient to the second arm. However, considering the sample size factor, the first arm is the more appropriate allocation for the new patient. If the decision-maker feels that age is more important than sample size, a larger weight could be assigned to age than to sample size. For example, consider our decision to use a weight of 2 for age and a weight of 1 for sample size. The weights reflect the importance of covariates and should be prospectively made in agreement with the investigators. We may use the weighted average of the distances to guide this decision. The results for our example are as follows:

- new patient in n_1 produces $D_1 = \{2\Delta[(A_1)^*;A_2] + \Delta[(S_1)^*;S_2]\} \div 3 = 0.4222$
- new patient in n_2 produces $D_2 = \{2\Delta[A_1;(A_2)^*] + \Delta[S_1;(S_2)^*]\} \div 3 = 0.3165$

The overall distance using the two factors indicates that the new patient should be allocated to n_2 in order to bring the arms closer in terms of age and sample size. It may also be possible to assign equal weights to the two factors. Regarding the constructed factor for sample size, to appropriately compare factors, we need to adopt the same range for all factor distance measures. Hence, the definitions of S_1 and S_2 seem quite adequate.

The examples discussed below are more specific and demonstrate several interesting particularities. The first, related to phase one of the trial described, deals with two arms, four prognostic factors, and a simultaneous allocation of three patients each time. The second example, related to phase two, deals with seven prognostic factors and allocation of patients one at a time into the three groups.

Two-phase clinical trial

A study group specializing in OCD wished to conduct a clinical trial consisting of two phases. The objective of phase one was to compare patient responses to pharmacological and psychotherapeutic treatments. They expected that 360 OCD patients would be enrolled in phase one over a 3-year period. However, for logistical reasons, they did not anticipate that the numbers of patients allocated to the individual treatment arms would be similar in phase one. They anticipated that the pharmacological arm may receive more patients than the psychotherapeutic arm at certain times, and vice-versa at other times. These variations are required because, for practical reasons, each therapeutic arm must accommodate a different number of patients at different times in the study. As the psychotherapeutic arm involves group psychotherapy, when groups are first created, a rapid influx of patients is necessary, but when groups are well-established, the speed of inclusion should diminish as only two groups can be conducted simultaneously.

From previous experience, we expected that 60% of the patients treated in either of the two arms of phase one would report less than adequate symptom improvement. Patients who participated in the pharmacological arm (n_1) and did not respond to treatment would be invited to participate in phase two. Patients who were non-responders in the psychotherapeutic arm (n_2) of phase one would be invited to participate in the pharmacological arm (n_1), and, if treatment resistance were to persist in n_1 , they would also be invited to participate in phase two. Phase

two consists of three arms, the objective being to compare three different pharmacological augmentation strategies. In phase two, unlike in phase one, it is expected that a similar number of patients will be allocated to each of the three arms. Considering expected response rates, drop-out rates, and frequency of refusals to participate in a study using a placebo, it is likely that 30 to 40 patients will be included in each arm. This sample size seems adequate according to the investigator's hypothesis. The entire clinical trial design is illustrated in Figure 1.

The allocation strategies for the two phases of the trial are different. To accommodate the logistical characteristics of phase one (that require a different pace of patient enrollment for each arm at different study time points), the researcher will receive groups of 3 patients to be allocated into the two groups. On some occasions, it might be necessary to allocate 2 patients to n_1 and 1 to n_2 . On other, well-defined occasions, the situation is reversed, and n_1 will receive 1 patient while the other 2 patients will be allocated to n_2 .

Prognostic factors to be balanced across arms

When the allocation program was developed for phase one, a smaller number of variables was chosen, as we did not know how many covariates this new procedure could accommodate without compromising its efficiency in minimizing arm imbalance. After the initial results of allocation were analyzed for phase one, it became clear that the procedure could accommodate a greater number of covariates. Therefore, the program for phase two was designed with a greater number of hypothesized prognostic factors that could also have been covariates in phase one. The factors used to establish the allocating strategy were chosen based on previous studies. Although the appropriateness of the factors used might be obvious, discussion of these choices is outside the scope of this paper. Our sole intention is to present the allocation strategy used in the study described. The factors and their categories were as follows:

1. Current age (age) was categorized into three classes: under 30 years of age (a_0); between 31 and 45 (a_1); and over 45 (a_2).
2. OCD symptom severity (OCD), as measured using the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), was categorized under one of eight classes based on ordered scores for each of the two symptom types (obsession and compulsion): ≤ 8 = low (L); 8-15 = moderate (M); and > 15 = high (H). Therefore, the eight possible classes were as follows: ($L;L$), ($L;M$), ($L;H$), ($M;L$), ($M;M$), ($M;H$), ($H;L$), ($H;M$), and ($H;H$). The first and second notations are based on the scores for obsession and compulsion, respectively. Clearly, ($L;L$) is not considered, as it would

indicate no OCD symptoms, and we had no patients in this class.

3. Treatment history (his) was divided into three categories in each phase. In phase one, h_0 indicates no previous appropriate treatment, h_1 indicates one previous course of appropriate treatment without response, and h_2 indicates two or more previous courses of appropriate treatment without response. In phase two, h_0 indicates no Y-BOCS score reduction or Y-BOCS score increase after n_1 in phase one, h_1 indicates a 1-20% reduction in Y-BOCS score after n_1 in phase one, and h_2 indicates a 20-35% reduction in Y-BOCS score after n_1 in phase one.
4. Level of education (sch) was divided into four categories: sc_0 indicates no schooling, sc_1 indicates ≤ 8 years of schooling, sc_2 indicates 9-12 years of schooling, and sc_3 indicates higher education (undergraduate or graduate work).
5. Marital status (mar) was categorized as si_0 (married, divorced or widowed) or si_1 (single, never married).
6. Genders (gen) are indicated by m for male and f for female.
7. Sample sizes (sam) are denoted as s_1 , s_2 , s_3 , and $s = s_1 + s_2 + s_3$ represents the total sample size. Note that there are three arms only in phase two. The compositional vector of sample size in arm i ($i = 1,2,3$) is the vector $(p_i; 1-p_i)$ where $p_i = s_i \div s$.

For each of these factors, the distance between arms can be computed. The distance values for the seven variables listed above are given by the following symbols: Δ_{age} , Δ_{OCD} , Δ_{his} , Δ_{sch} , Δ_{mar} , Δ_{gen} , and Δ_{sam} . The global distances for phases one and two are, respectively, Δ_1 and Δ_2 , defined as follows:

$$\Delta_1 = (2\Delta_{age} + 3\Delta_{OCD} + 3\Delta_{his} + \Delta_{gen}) \div 9$$

$$\Delta_2 = (2\Delta_{age} + 4\Delta_{OCD} + 5\Delta_{his} + 2\Delta_{sch} + 3\Delta_{mar} + \Delta_{gen} + 4\Delta_{sam}) \div 21$$

As there are three arms in phase two, there are also three vectors. Hence the global distance for phase two should be the average of the three values of Δ_2 , i.e., the distance for phase two should be as follows:

$$\Delta_2 = \{\Delta_2(n_1;n_2) + \Delta_2(n_1;n_3) + \Delta_2(n_2;n_3)\} \div 3$$

Phase one allocation strategy

Based on previous studies, factors measurable before treatment initiation may influence the treatment response. Therefore, it is desirable that certain prognostic factors be distributed as homogeneously as possible between the two arms. We assume that previous treatment response (assessed through patient interviews) and severity of the

disorder (assessed using a specific scale) at the time of inclusion in the study are the most important prognostic factors for clinical response. In addition, although of lesser importance to treatment response, gender and age should also be homogeneously distributed between arms. For logistical reasons, it was not possible to enroll the same number of patients in each phase one treatment arm. The healthcare professionals who administer the treatments can assist more patients in the pharmacological arm than in the psychotherapeutic arm. Over the course of the study, there are times at which the pace of patient enrollment into the psychotherapeutic arm is, of necessity, more rapid than that of patient enrollment into the pharmacological arm. We expect that the pharmacological arm will account for a higher percentage of the final sample. Due to the time needed to perform the clinical evaluations, there is a two-week gap between inclusion and allocation. Consequently, it is possible to allocate patients simultaneously in groups of three, one to one arm and the remaining two to the other arm (the arm that receives two patients at certain time points will only receive one at other time points). This simultaneous inclusion of patients guarantees that provider blinding is not compromised by allocation in small blocks.

The choice of prognostic factors to be balanced between arms is based on reports in the literature that suggest that these prognostic factors may influence the results considerably. In addition, having information about these factors at the time of the initial evaluation is feasible and provides useful clues for balancing between intervention groups. As previous treatment response and initial severity are known to be associated with treatment response in clinical trials evaluating OCD patients,¹⁴⁻¹⁸ they were included as prognostic factors in order to balance the arms.

Phase two allocation strategy

Patients entering phase two were those that failed to completely respond to the treatment in n_1 of phase one (regardless of treatment history). The investigators assumed that treatment response and current severity were highly predictive of phase two treatment response, and that these patients should therefore be distributed homogeneously among the three groups. In addition, it is understood from previous studies that level of education and marital status are significantly associated with poor treatment response and should be included in the phase two strategy model. Gender and current age should also be distributed homogeneously among the three arms. Another important factor is sample size, which should be as similar as possible among the three arms.

For each patient in phase two, the allocation to one of the three arms needs to be determined during the evaluation

conducted at week 12 of treatment. The strategy at this point involves a sequential, one-by-one allocation of patients who had participated in phase one. Here, in addition to having more than two factors to consider in our attempts to balance the arms, we are dealing with three arms. Bear in mind that though the distance measures are defined for two vectors in order to facilitate decisions regarding patient allocation, we consider the average of the three distances between pairs to represent the overall distance of the three arms. The proposed solutions for the two phases are described below.

RESULTS

Partial results for phase one

To perform stratified allocation of patients, a Microsoft Excel macro was created. This macro divided patients into homogenous intervention subgroups consistent with the factors chosen by investigators. To avoid empty categories in the allocation process, for a factor with k (>1) categories, we added to each category the fraction $1/k$. Therefore, no category had a frequency of 0 at the time of Δ distance calculation.

The partition that provides the best degree of homogeneity between groups is defined as the division that minimized the difference between factor vectors of categorized relative frequencies. To calculate this measure, the Aitchison distance between two vectors was used, as previously discussed. This distance was chosen based on the assumption that it preserves the sub-compositional coherence of the simplex space. After the values of Δ_i were calculated for each possible allocation, the allocation that resulted in the least intragroup distance was chosen as the optimal allocation.

At the time of writing, 152 individuals had been allocated to n_1 and 107 had been allocated to n_2 . The partial allocation results are shown in Table 2. The results of the reverse order allocation of patients appear in parentheses.

Simulated results for phase two

The phase two allocation system has the same objectives as that of phase one, namely to bring the arms as close together as possible in terms of the relevant prognostic factors. However, in phase two, the allocation logistics are different than those in phase one. We now have three arms, and the patients are allocated sequentially one-by-one. In addition, the balancing factors in this phase are different from those considered in phase one. As well as now accounting for level of education, marital status, and sample size, the previous treatment history factor, unlike in phase

Table 2 - Partial (reverse order) allocation of 259 patients in phase one

Prognostic factor	Compositional category	Arm 1 frequencies		Arm 2 frequencies	
		Absolute	Relative	Absolute	Relative
Current age	a_0	71 (71)	0.467	49 (49)	0.458
	a_1	53 (52)	0.349	38 (38)	0.355
	a_2	28 (29)	0.184	20 (20)	0.187
OCD symptom severity	$(L;M)$	2 (2)	0.013	1 (1)	0.009
	$(M;L)$	2 (2)	0.013	1 (1)	0.009
	$(L;H)$	3 (3)	0.020	2 (2)	0.019
	$(H;L)$	3 (2)	0.020	0 (1)	0.000
	$(M;M)$	59 (59)	0.388	42 (42)	0.393
	$(M;H)$	19 (18)	0.125	12 (13)	0.112
	$(H;M)$	17 (16)	0.112	11 (12)	0.103
	$(H;H)$	47 (50)	0.309	38 (35)	0.355
Treatment history	h_0	78 (82)	0.513	61 (57)	0.570
	h_1	49 (44)	0.322	30 (35)	0.280
	h_2	25 (26)	0.165	16 (15)	0.150
Gender	m	63 (63)	0.414	44 (44)	0.411
	f	89 (89)	0.586	63 (63)	0.589
Sample size	Arm size	152	0.587	107	0.413
	Complement	107	0.413	152	0.587

Table 3 - Sequential (reverse order) allocation of 90 patients in phase two: patients from phase one

Prognostic factor	Compositional Category	Arm 1 frequencies		Arm 2 frequencies		Arm 3 frequencies	
		Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative
Current age	a_0	13 (14)	0.433	13 (12)	0.433	14 (14)	0.467
	a_1	13 (12)	0.433	12 (12)	0.400	11 (12)	0.367
	a_2	4 (4)	0.133	5 (5)	0.167	5 (5)	0.167
OCD symptom severity	$(L;M)$	0 (1)	0.000	0 (0)	0.000	1 (0)	0.033
	$(M;L)$	0 (0)	0.000	0 (0)	0.000	0 (0)	0.000
	$(L;H)$	0 (0)	0.000	0 (0)	0.000	0 (0)	0.000
	$(H;L)$	1 (1)	0.033	0 (1)	0.000	1 (0)	0.033
	$(M;M)$	12 (11)	0.400	14 (12)	0.467	10 (13)	0.333
	$(M;H)$	2 (2)	0.067	2 (2)	0.067	3 (3)	0.100
	$(H;M)$	4 (3)	0.133	3 (4)	0.100	4 (4)	0.133
	$(H;H)$	11 (12)	0.367	11 (10)	0.367	11 (11)	0.367
Treatment history	h_0	15 (15)	0.500	15 (15)	0.500	15 (15)	0.500
	h_1	9 (10)	0.300	10 (9)	0.333	10 (10)	0.333
	h_2	6 (5)	0.200	5 (5)	0.167	5 (6)	0.167
Level of education	sc_0	14 (15)	0.467	15 (14)	0.500	15 (15)	0.500
	sc_1	0 (0)	0.000	0 (0)	0.000	0 (0)	0.000
	sc_2	0 (0)	0.000	0 (0)	0.000	0 (0)	0.000
	sc_3	16 (15)	0.533	15 (15)	0.500	15 (16)	0.500
Marital status	si_0	16 (15)	0.533	15 (15)	0.500	15 (16)	0.500
	si_1	14 (15)	0.467	15 (14)	0.500	15 (15)	0.500
Gender	m	13 (13)	0.433	13 (12)	0.433	13 (14)	0.433
	f	17 (17)	0.567	17 (17)	0.567	17 (17)	0.567
Sample size	Arm size	30 (30)	0.333	30 (29)	0.333	30 (31)	0.333
	Complement	60 (60)	0.667	60 (61)	0.667	60 (59)	0.667

one, is based on the relative reduction, during phase one, in the Y-BOCS score. Patients who present a $> 35\%$ reduction in Y-BOCS score are not included in this phase. In order to consider sample size as a factor, the proportion of patients in each group will also be included in the distance calculation. Table 3 presents the allocation results for 90 patients selected from those in n_j of phase one.

DISCUSSION

The objective of using this strategy of random allocation of patients in different treatment arms is to avoid intentional bias in group allocation. However, treatment group imbalance for prognostic factors can still occur.⁹ These unfortunate consequences of randomization can only be prevented by using techniques that produce an intentional optimal allocation of patients to each treatment arm.

Another interesting point is the choice of the Aitchison distance to treat compositional data. To illustrate the difference between the Aitchison distance and the standard Euclidian distance, we calculate the two distances for the pairs $(A_1; A_2)$ and $(B_1; B_2)$ of relative frequency vectors defined below:

$A_1 = (0.1; 0.2; 0.7)$, $A_2 = (0.2; 0.1; 0.7)$, $B_1 = (0.2; 0.4; 0.4)$, and $B_2 = (0.4; 0.2; 0.4)$

The standard Euclidian measure would produce $D[A_1; A_2] = 0.1414$ and $D[B_1; B_2] = 0.2828$. Note that the Aitchison distance will produce the same value for both pairs: $\Delta[A_1; A_2] = \Delta[B_1; B_2] = 0.9803$, as expected for an adequate distance. Note that, for any category j ($= 1, 2, 3$), the ratio between frequencies is the same for the two pairs:

$$a_{1j} \div a_{2j} = b_{1j} \div b_{2j}$$

We also note that problems occur if a frequency of 0 is listed for a particular class. To address this, we recommend that prior correction be used, commencing the allocation process at a small real number for each category that should be added to the observed absolute frequency. As an analogy to Bayesian categorical data analysis, we adopt an equally constant for each category, as with the standard strategy. Our recommendation is to add $1/k$ to the absolute frequencies for each category, thereby avoiding the occurrence of a relative frequency of 0 in any category.

The “random” aspect of treatment arm allocation is preserved due to the random sequence in which patients arrive for inclusion in clinical trials. The most important property of the allocation strategy defined here is that we can verify *post hoc* adherence to the desired strategy. The use

of a purely randomized strategy cannot be proven after the trial has been concluded. To verify that the order in which the patients entered the experiment was indeed random, we considered the reverse order of the first 259 patients (phase one) and 90 patients (phase two). In Tables 2 and 3, it can be seen how close the results from the reverse order are to those obtained for the original order. An interesting fact is illustrated in Tables 4 and 5. We can see that more than half of the patients would change arms by reversing the order in which they enter into a phase. In phase one, 130 of the 259 patients would have changed arms if the reverse order had been considered. For phase two, under the reverse order, 48 of the 90 patients would have changed arms.

Table 4 - Phase one patient allocation

Original order	Reverse order		Sample Size
	arm 1	arm 2	
arm 1	87	65	152
arm 2	65	42	107
Sample size	152	107	259

Table 5 - Phase two patient allocation

Original order	Reverse order			Sample Size
	arm 1	arm 2	arm 3	
arm 1	15	9	6	30
arm 2	10	11	9	30
arm 3	5	9	16	30
Sample size	30	29	31	90

This article describes a method of computer-based intentional allocation that has the advantage of being flexible, effective, and feasible for the allocation of each consecutive patient, or groups of three patients, in terms of multiple covariates. Future studies are still needed to evaluate the effectiveness of this procedure when a large number of covariates are included. The procedure presented here is reliable for the inclusion of up to six compositional covariates with twenty-one possible alternative results. When using this procedure, researchers could include any allocation strategy variables suspected of influencing treatment response.

One limitation of the proposed procedure is the need to know the value of each prognostic factor, for each patient entering the study, prior to allocation. Consequently, values of prognostic factors that can only be obtained through long-term evaluation cannot be included in the model. Another issue is the weights given to the allocation factors. For the trial in question, the second author (the psychiatrist responsible for conducting the trial) based the choice of variable weights on the evidence levels of the prognostic

factors that influence treatment response. Although this was an arbitrary decision, it does not favor any allocation tendency that might result in arm imbalance. Thus, there is no imbalance that might favor a particular result in terms of treatment response.

Figure 1 - Clinical study design

CONCLUSION

In conclusion, the procedure described here can be easily adapted to different study designs. The results of the trial, used as illustration, show that the methodology was reliable for the sample tested. There are, however, some reliability issues that require further investigation, such as the inclusion of cases presenting a large number of factors or factors that feature a large number of possible alternative categories. Nevertheless, we believe that this paper presents a procedure that will be useful in avoiding imbalance among treatment arms when patient allocation is performed sequentially.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study received financial support in the form of grants from the Brazilian governmental agencies the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development; grant no.: 521369/96-7) and the *Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP, Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo; grants 2005/55628-08 and 06/50273-0). We would like to thank the *Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica* (NAPesq, Clinical Research Support Center) of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas* for the technical support provided.

REFERENCES

- Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev*. 2004;24:1011-30.
- 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;11:622-32.
- Fontenelle LF, Nascimento AL, Mendlowicz MV, Shavitt RG, Versiani M. An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:563-83.
- Lachin JM. Statistical properties of randomization in clinical trials. *Controlled Clin Trials*. 1988;9:289-311.
- Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, Brass LM, Horwitz R. Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:19-26.
- Pocock SJ, Simon R. Sequential Treatment Assignment with Balancing for Prognostic Factors in the Controlled Clinical Trial. *Biometrics*. 1975;31:103-15.
- Taves DR. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin Pharmacol Ther*. 1974;15:443-53.
- Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, Campbell MK. The method of minimization for allocation to clinical trials: a review. *Controlled Clinical Trials*. 2002;23:662-74.
- Pocock SJ, Assmann SE, Enos LE, Kasten, LE. Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems. *Statist Med*. 2002;21:2917-30.
- Atkinson AC. Optimum Biased Coin Designs for Sequential Clinical-Trials with Prognostic Factors. *Biometrika*. 1982;69:61-7.
- Aitchison J. Principal component analysis of compositional data. *Biometrika*. 1983;70:57-65.
- Aitchison J. *The Statistical Analysis of Compositional Data*. London: Chapman & Hall;1986.
- Aitchison J, Egozcue J. Compositional Data Analysis: Where Are We and Where Should We Be Heading. *Mathematical Geology*. 2005;37:829-50.
- Alarcon RD, Libb JW, Spitzer D. A predictive study of obsessive-compulsive disorder response to clomipramine. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13:210-3.
- De Haan E, Van Oppen P, Van Balkom AJ, Spinhoven P, Hooguin L, Van Dyck R. Prediction of outcome and early versus late improvement in OCD patients treated with cognitive-behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;96:354-61.
- Mataix-Cols D, Rauch S, Manzo PA, Jenike MA, Bayer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1409-16.
- Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Res*. 1999;89:229-38.
- Thomsen PH, Mikkelsen HU. Course of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a prospective follow-up study of 23 Danish cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:1432-40.

Quetiapine versus clomipramine in the augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of obsessive-compulsive disorder: a randomized, open-label trial

JB Diniz *Department & Institute of Psychiatry, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.*

RG Shavitt *Department & Institute of Psychiatry, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.*

CAB Pereira *Professor, ~~Department & Institute of Psychiatry, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil;~~ Mathematics and Statistics Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.*

AG Hounie *Department & Institute of Psychiatry, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.*

I Pimentel *Department & Institute of Psychiatry, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.*

LM Koran *Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University Medical Center, Stanford, California, USA.*

SM Dainesi *Clinical Research Support Center, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.*

EC Miguel *Department & Institute of Psychiatry, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.*

Abstract

After 12 weeks of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) monotherapy with inadequate response, 10 patients received clomipramine and 11 received quetiapine as augmentation agents of the SSRI. The primary outcome measure was the difference between initial and final scores of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), rated in a blinded fashion, and the score of clinical global improvement (CGI-I). Statistical analyses were performed using nonparametric tests to evaluate treatment efficacy and the difference between treatment groups. Percentile plots were constructed with YBOCS scores from the clomipramine and quetiapine groups. Considering response a $\geq 35\%$ reduction in the initial Y-BOCS score plus a rating of 'much improved' or 'very much improved' on CGI-I, four of eleven quetiapine patients and one out of ten clomipramine patients were classified as responders. The mean final Y-BOCS score was significantly lower than baseline in the quetiapine augmentation group ($P = 0.023$),

but not in the clomipramine augmentation group ($P = 0.503$). The difference between groups showed a trend towards significance only at week 4, the mean Y-BOCS score being lower for those receiving quetiapine ($P = 0.052$). A difference between groups was also observed at week 4 according to percentile plots. These results corroborate previous findings of quetiapine augmentation efficacy in OCD. Clomipramine augmentation did not produce a significant reduction in Y-BOCS scores. Higher target maximum dosages might have yielded different results.

Key words

clomipramine; obsessive compulsive disorder; psychiatry; quetiapine; serotonin reuptake inhibitors

Dr Diniz is the principal investigator of an ongoing investigator initiative trial partially funded by Novartis. Dr Koran is a member of the Forest Pharmaceuticals Speakers Bureau and principal investigator on an investigator-initiated trial funded by Eli Lilly, Inc. Dr Dainesi is medical director from the Boehringer Ingelheim Brazil since December 3, 2007. When this study was ongoing, she was in charge of the Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica (NAPesq, Clinical Research Support Center) of the Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School. Remaining authors have received no personal financial support from private companies in the last 12 months.

Corresponding author: Juliana Belo Diniz, R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil. Email: juliana@protoc.com.br

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is considered a chronic illness that can negatively affect individual quality of life and functioning and is responsible for a significant portion of the global burden related to psychiatric disorders (Kastrup and Ramos, 2007).

Serotonin reuptake inhibitors (SRIs) and cognitive-behavioural therapy have been used to successfully treat OCD. However, a significant number of patients do not respond to these first-line treatments (Miguel, *et al.*, 1997; March, *et al.*, 1997; Abramowitz, 2006). Even patients who improve can continue to present severe residual symptoms (Pallanti, *et al.*, 2004). Therefore, to increase treatment response rates, therapeutic alternatives are needed. There is no consensus regarding which treatment should be given after first-line treatments fail. The lack of well-established second-line treatments justifies the assessment of alternative therapeutic options for OCD.

The current literature suggests that adding medicines from other pharmacological classes is the most effective next step in treatment after an inadequate response to an SRI. Because SRIs can decrease the dysfunction associated with OCD but rarely produce complete remission of symptoms, the hypothesis that other neurotransmitters are involved in the pathophysiology of OCD symptoms has been raised. To date, combining first- or second-generation antipsychotics with an SRI has been the most successful form of pharmacological augmentation. However, data regarding this augmentation strategy are only preliminary because there have been few large, controlled clinical trials. Three recent systematic reviews on antipsychotic augmentation of SRIs (Keuneman, *et al.*, 2005; Bloch, *et al.*, 2006; Skapinakis, *et al.*, 2007) suggested that antipsychotics are helpful as augmentation agents in OCD. However, only approximately one-third of patients show improvement after treatment with this combination (Bloch, *et al.*, 2006). In addition, the current evidence regarding specific antipsychotics, such as quetiapine and olanzapine, is inconclusive.

Quetiapine has been tested in some open-label trials (Denys, *et al.*, 2002; Mohr, *et al.*, 2002; Sevincok and Topuz, 2003; Misri and Millis, 2004), in one single-blind, placebo-controlled trial (Atmaca, *et al.*, 2002) and in three double-blind, placebo-controlled trials (Denys, *et al.*, 2004a; Fineberg, *et al.*, 2005; Carey, *et al.*, 2005). The study by Denys, *et al.* (2004a) was the only placebo-controlled trial to show significant improvement after treatment with the quetiapine-SRI combination. However, a number of factors might explain the negative results obtained in the other trials. In the study conducted by Carey, *et al.* (2005), for example, the placebo group experienced a relatively high response rate. This finding might have stemmed from ongoing improvement resulting from the SRI in question.

Other pharmacological agents have been tested in combination with SRIs for the treatment of OCD. Rather than combining drugs with different pharmacological profiles,

some investigators have tried to enhance serotonin reuptake blockade by combining two serotonergic agents. Clomipramine with an SSRI has yielded positive results in a number of open trials: fluoxetine (Simeon, *et al.*, 1990; Browne, *et al.*, 1993); sertraline (Ravizza, *et al.*, 1996); fluvoxamine (Koran, 1999) and citalopram (Pallanti, *et al.*, 1999). In the study conducted by Pallanti, *et al.* (1999), all nine patients randomized to clomipramine combined with citalopram were considered responders. No double-blind, placebo-controlled trials have evaluated this therapeutic strategy.

Because no information is available from double-blind, placebo-controlled trials regarding pharmacological augmentation strategies other than those involving antipsychotics, studies investigating clomipramine augmentation are warranted.

To date, ~~no~~ clinical trials have compared two different agents in the augmentation of SSRIs for the treatment of OCD patients who are refractory to SSRI monotherapy. This trial sought to compare the efficacy of a quetiapine-SSRI combination with that of a clomipramine-SSRI combination in OCD patients having been treated unsuccessfully with SSRI monotherapy.

Methods

This was a randomized, open-label study conducted between January of 2006 and December of 2007 at the OCD Program of the Department & Institute of Psychiatry, Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School, located in São Paulo, Brazil. The protocol was approved by the local ethics committee. The intervention and all potentially harmful effects were fully explained to the candidates, and all participating patients gave written informed consent.

Subjects

Prior to this augmentation trial, all of the candidates had participated in a trial comparing SSRI treatment versus group cognitive-behavioural therapy. Those completing the SSRI trial^a and having not achieved adequate response were then invited to participate in the augmentation trial.

In the initial trial, patients who agreed to participate were sequentially allocated to receive an SSRI or group CBT. The methodology used to sequentially allocate patients will be described elsewhere (Fossaluza, *et al.*, unpublished observations). To simulate what occurs in naturalistic clinical settings, patients allocated to receive an SSRI were preferentially treated with fluoxetine, and medical appointments were scheduled every four weeks. Fluoxetine was chosen as the preferential antidepressant for various reasons: its efficacy is well

^a Patients could receive SSRI treatment in two conditions: if they were randomized to the SSRI therapeutic arm or if they were not respondent to psychotherapy.

established for both short- and long-term treatment (Greist, *et al.*, 2003); it is among the recommended first-line treatments for OCD in international guidelines (Greist, *et al.*, 2003; Math and Janardhan Reddy, 2007) and it is the mostly available and mostly used SSRI in our national setting (Andrade, *et al.*, 2004). Patients were allowed full-time telephone access to a psychiatrist of the group. The potential side effects and the delayed onset of therapeutic effects were explained in detail at the first consultation. Patients were instructed to **increase** the fluoxetine dosage by 20 mg per day for the first week, then **by** 20 mg per week, until reaching the maximum tolerated dosage or 80 mg/day. Intolerable side effects were managed by reducing the dosage and administering symptomatic medication. If side effects persisted at the subsequent consultation, a second SSRI (preferentially sertraline) was used (Belotto-Silva, *et al.*, unpublished observations).

After completing 12 weeks of SSRI treatment, patients meeting all of the following criteria were invited to participate in the pharmacological augmentation trial: being 18–65 years of age; having been diagnosed with primary OCD according to the criteria set forth in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; current symptoms causing significant distress; having been previously treated for at least 12 weeks with an SSRI (at least 8 weeks at the maximum tolerated dosage) and having experienced treatment failure (SSRI treatment failed to produce satisfactory improvement of OCD accordingly to patients report-Clinical Global Impression (CGI) score of global improvement >2 and a final YBOCS score above 14). Exclusion criteria for the initial and the pharmacological augmentation trial were as follows: having a clinical or neurological disease that might be worsened by the medicines included in the treatment protocol; presenting current substance dependence or abuse; exhibiting current psychotic symptoms; being currently at risk for suicide; and being pregnant or having the intention to become pregnant prior to the end of the treatment protocol.

Of the 48 patients who completed the initial 12-week SSRI trial, 11 presented OCD symptom remission, four refused to participate in the augmentation trial and two were excluded for current suicide risk. Patients who dropped out during the first two weeks of the trial (mainly due to side effects - drowsiness for quetiapine and severe constipation for clomipramine) were excluded from the analysis ($n = 10$; five quetiapine patients and five clomipramine patients). The flow of this study is diagrammed in Figure 1.

Note that 31 patients were randomized but the final sample comprised only 21 patients. The reason for this difference was the exclusion of 10 patients (five from the clomipramine group and five from the quetiapine group) due to treatment discontinuation prior to the first consultation after treatment initiation. Three patients (two from the quetiapine group and one from the clomipramine group) who did not complete the 12-week period of treatment but who discontinued after that period were included in the analyses.

Treatment received in the augmentation trial

Patients randomized to receive clomipramine initiated treatment at 25 mg/day and increased the daily dosage by 25 mg every week until reaching 75 mg/day, unless intolerable side effects occurred.

Patients randomized to receive quetiapine initiated treatment at 50 mg/day and increased the daily dosage by 50 mg every week until reaching 200 mg/day, unless intolerable side effects occurred.

At enrollment in the augmentation trial, 18 patients were taking fluoxetine (80 mg per day), two were taking sertraline (200 mg per day) and one was taking citalopram (60 mg per day). For safety reasons (risk of pharmacokinetic interaction leading to increased serum levels of quetiapine and clomipramine for those taking fluoxetine) (Zhou, *et al.*, 2007), the maximum allowable dosage of fluoxetine was set at 40 mg/day. The two patients taking sertraline and the one taking citalopram were instructed to maintain the current dosage (200 mg/day for the patients taking sertraline and 60 mg/day for the patient taking citalopram) because the impact of these SSRIs on the cytochrome P450 system are less prominent (Preskorn, *et al.*, 2007).

Security measures

Physical examination was performed at first consultation to exclude clinical disorders that could be worsened by the medications in this protocol. Blood tests (including thyroid hormone levels, blood glucose levels, blood cell count, liver and kidney function) and electrocardiograms were performed prior to enrollment, at week 2 and at week 12. No abnormalities were present at physical and blood exams for all patients recruited at all time intervals evaluated. One patient was taking thyroid hormone replacement for hypothyroidism and current hormone dosages were within normal ranges. Blood pressure and heart rate were measured in every consultation and no significant changes were observed. No patient showed a QT interval prolongation during this trial.

After informed consent was obtained for this specific augmentation trial, a simple randomization procedure was used.

Outcome measures

The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores (Goodman, *et al.*, 1989) and ratings of the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale were obtained by a blinded researcher at baseline and at week 12. The primary outcome measure was the difference between the initial and final (week 12) Y-BOCS scores. In intermediate evaluations (at weeks 4 and 8), scores were obtained by the psychiatrist responsible for the treatment of each patient (not blinded).

Figure 1 Flow diagram (adapted from CONSORT statement) (Altman, *et al.*, 2001).

Statistical analysis

Power calculation was not performed for two reasons. First, this study was a hypothesis-generating pilot study. Second, previous trials that evaluated clomipramine combined with SSRIs included a very small number of patients generated rates of response that cannot be confidently compared to those found in the quetiapine augmentation trials. Therefore, any sample size calculation would have to rely on a great number of hypothesized results not supported by previous studies. For the same reasons, no non-inferiority limit was set.

A last observation carried forward (considering only the analyzed sample of 21 patients) was applied to the treatment efficacy measures. Only the data related to patients who completed the study were included in the analysis of differences between treatment groups.

The Wilcoxon test for related samples was used to determine the significance of the difference between the initial and final mean Y-BOCS scores. The Mann-Whitney *U*-test was used to analyse differences between treatment groups, in terms of mean Y-BOCS scores, at baseline and at weeks 4, 8 and 12.

Percentile plots (also known as p-p plots or q-q plots, where “q” stands for quantile) were constructed with YBOCS scores from the clomipramine and quetiapine groups. To produce a graphical comparison of these two independent samples’ score frequency distributions, we estimated the percentiles for each sample. We chose, as percentiles, the quartile levels (0, 25, 50, 75 and 100%) and calculated the pairs of quartiles for all levels. For example, we obtained at week 4 the pairs of quartiles of median (14.25; 18.25) at the percentile level 25% (or first quartile), (16.5; 24) at level 50% (second quartiles) and (21.75; 27.75) at level 75%

(third quartiles). The graph was constructed with these pairs of medians for quartile levels. A diagonal line indicating the graph position of the identical pairs was drawn for interpretation. Hence a pair above (below) this line indicates that the second sample has that the quantile larger (smaller) than that of the first sample.

Results

A total of 11 subjects were randomly assigned to quetiapine augmentation and 10 to clomipramine augmentation. No severe adverse side effects were reported. One patient (Table 1, clomipramine patient 8) was instructed to discontinue treatment at week 4, after reporting three symptoms of serotonergic syndrome (excessive sweating, tremors and motor agitation). These symptoms remitted one day after the cessation of treatment. Demographic characteristics and individual responses are described in Table 1.

The mean initial and final Y-BOCS scores for the total sample were 22.19 ± 4.9 and 19.61 ± 8.5 , respectively. The difference between the initial and final Y-BOCS scores was significant ($P = 0.024$). Of the sample as a whole, 12 patients received 'much improved' or 'very much improved' CGI-I ratings at the end of treatment. Considering a response criterion of a $\geq 35\%$ reduction from the initial Y-BOCS score plus a rating of 'much improved' or 'very much improved' on CGI-I, four of eleven quetiapine patients and one of ten clomipramine patients were classified as responders.

The difference between the initial and final Y-BOCS score was significant for the quetiapine group (22 ± 5.3 vs 18 ± 8.5 ; $P = 0.023$) but not for the clomipramine group (21.9 ± 4.1 vs 21.5 ± 7.7 ; $P = 0.503$).

Among the patients receiving quetiapine, 'much improved' or 'very much improved' final CGI-I ratings were given to eight quetiapine patients, compared with four patients receiving clomipramine. As can be seen in Figure 2, most patients presented lower Y-BOCS scores at week 12 than at baseline: nine patients in the quetiapine group and four patients in the clomipramine group.

The magnitude of the reduction in Y-BOCS scores was greater in the quetiapine group. However, no significant difference was found between the clomipramine group and the quetiapine group in terms of mean Y-BOCS scores at weeks 8 and 12. A trend towards significance ($P = 0.052$) was found at week 4 (Figure 3).

Percentile plots were constructed to represent the difference between groups in terms of Y-BOCS scores (Figure 4). The difference between groups was most pronounced at week 4 (Y-BOCS scores were lower in the quetiapine group than in the clomipramine group). A difference, albeit less evident, was also seen at week 12.

Discussion

In our sample, a significant decrease in Y-BOCS scores was found for the quetiapine group but not for the clomipramine group. Although there was no significant difference between the two groups at baseline or at weeks 8 and 12, a tendency towards a better response was observed in the quetiapine group at week 4. However, the week 4 ratings were not blinded. Nevertheless, for the quetiapine group, results at the week 4 and week 12 were quite comparable. In addition, for the clomipramine group, there was no significant difference between week 8 and week 12 results.

It is important to highlight that, as this trial is a pilot study, further investigation with double blind, head-to-head comparisons of augmentation strategies of SSRIs for OCD treatment are required to confirm these initial findings. Both efficacy results and safety issues were not definitely addressed in this trial, and before additional information is obtained from other studies, no change in current treatment practice is advisable, having only this trial results as the main source of information.

In accordance with the literature, patients in the quetiapine group presented an early response (observed at week 4), and their Y-BOCS scores remained at comparable levels at subsequent evaluations (Denys, *et al.*, 2004a). In addition, our finding that approximately one-third of the quetiapine-treated population were classified as responders (a reduction in Y-BOCS score of $\geq 35\%$) replicates the response rate previously reported for the combination of atypical antipsychotics and SSRIs (Bloch, *et al.*, 2006). Although one previous study involving a sample of similar size failed to identify a significant difference between quetiapine and placebo augmentation of SSRIs (Fineberg, *et al.*, 2005), we did observe a significant reduction in Y-BOCS scores in the quetiapine group.

The pharmacodynamic effect responsible for anxiolytic augmentation produced by the association of serotonergic drugs and atypical antipsychotics is still unknown. The low dosages of antipsychotics required to produce this effect have generated the hypothesis that only partial occupancy of D_2 receptors would be necessary to augment the anxiolytic effect of antidepressants (Gefvert, *et al.*, 2001; Rasmussen, 2006). Functionally, it is likely that the serotonergic system interacts with dopaminergic neurons to produce the final symptoms of OCD (Aouizerate, *et al.*, 2005).

However, it has been argued that partial occupancy of D_2 is not sufficient to produce any therapeutic effect and, therefore, other receptors that are occupied with low dosages of atypical antipsychotics (such as 5-HT_{2A} receptors) might be important for the observed augmenting effect. Quetiapine has higher affinity for 5-HT_{2A} than D_2 receptors. Consequently, at low dosages such as the ones used in this trial, it is likely that occupancy of 5HT_{2A} receptors is higher than that of D_2 receptors (Rasmussen, 2006).

Previous attempts to enhance serotonergic activity to further improve OCD symptoms have been less successful than

Table 1 Demographic characteristics and individual treatment response

Patient	Age	Gender	Previous treatment history	Percentage of Y-BOCS reduction with last SSRI (%) ^a	Initial Y-BOCS score	Final Y-BOCS score	Percentage of Y-BOCS reduction after augmentation ^a	Clinical Global Impression	Week of last observation carried forward	SSRI (drug/mg/day)	Quetiapine maximum dosage (mg/day)
Quetiapine group											
1	41	Female	Not responding to one previous appropriate course of treatment	-11	30	26	13	Improved	4	Fluoxetine/40	50
2	25	Male	No previous appropriate treatment	21	26	15	42	Very much improved	12	Fluoxetine/40	150
3	35	Female	Not responding to one previous appropriate course of treatment	9	21	22	-5	Much improved	12	Fluoxetine/40	200
4	35	Male	No previous appropriate treatment	0	19	13	32	Much improved	8	Fluoxetine/40	50
5	20	Male	Not responding to one previous adequate treatment	32	15	4	73	Much improved	12	Citalopram/60	100
6	32	Female	No previous appropriate treatment	14	25	23	8	Much improved	12	Fluoxetine/40	75
7	46	Male	No previous appropriate treatment	-8	32	28	13	Improved	12	Fluoxetine/40	200
8	45	Female	No previous appropriate treatment	10	18	14	22	Much improved	12	Fluoxetine/40	100
9	32	Female	Not responding to one previous appropriate course of treatment	33	16	6	63	Very much improved	12	Sertraline/200	200
10	37	Male	Not responding to one previous appropriate course of treatment	31	25	31	-24	Improved	12	Fluoxetine/40	200
11	28	Female	Not responding to one previous appropriate course of treatment	36	20	13	35	Very much improved	12	Fluoxetine/40	25
Clomipramine group											
1	27	Male	Not responding to one previous appropriate course of treatment	13	20	17	15	Much improved	12	Fluoxetine/40	50
2	49	Male	Not responding to one previous appropriate course of treatment	31	20	9	55	Very much improved	12	Fluoxetine/40	75
3	27	Male	Not responding to one previous appropriate course of treatment	30	22	20	9	Improved	12	Fluoxetine/40	75
4	42	Female	No previous appropriate treatment	31	22	24	-9	Improved	12	Sertraline/200	75
5	23	Male	No previous appropriate treatment	5	20	18	10	Much improved	12	Fluoxetine/40	50

(continued)

Table 1 (continued)

Patient	Age	Gender	Previous treatment history	Percentage of Y-BOCS reduction with last SSRI (%) ^a	Initial Y-BOCS score	Final Y-BOCS score	Percentage of Y-BOCS reduction after augmentation ^a	Clinical Global Impression	Week of last observation carried forward	SSRI (drug/mg/day)	Quetiapine maximum dosage (mg/day)
6	33	Female	Not responding to one previous appropriate course of treatment	19	25	26	-4	Not improved	12	Fluoxetine/40	75
7	35	Male	No previous appropriate treatment	6	15	16	-7	Much improved	12	Fluoxetine/40	75
8	62	Male	No previous appropriate treatment	30	19	17	11	Not improved	4	Fluoxetine/40	50
9	24	Female	Not responding to one previous appropriate course of treatment	19	25	36	-44	Not improved	12	Fluoxetine/40	75
10	53	Male	Not responding to one previous appropriate course of treatment	-7	31	32	-3	Not improved	12	Fluoxetine/40	75

Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

^aNegative results represent worsening of Y-BOCS score after treatment.

Figure 2 Dispersion Diagram of Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores at baseline (initial) and at week 12 (final) for each patient by treatment. Each dot represents a patient. Dots below the grey line represent patients who had a final YBOCS score lower than the initial score. The distance between the dot and the grey line represents the magnitude of the difference between the initial and final score.

attempts to augment SSRIs with antipsychotics. Of four studies evaluating augmentation of SRIs with pindolol (Dannon, *et al.*, 2000; Mundo, *et al.*, 1998; Blier and Bergeron, 1996; Koran, *et al.*, 1996), three produced negative results, as did one study evaluating clonazepam (Crockett, *et al.*, 2004), one of two studies evaluating buspirone (Markovitz, *et al.*, 1990; Pigott, *et al.*, 1992), two studies evaluating lithium (McDougle, *et al.*, 1991; Pigott, *et al.*, 1991) and two studies evaluating inositol (Seedat and Stein, 1999; Fux, *et al.*, 1999). These findings are consistent with the hypothesis that the better response associated with clomipramine augmentation of SSRIs is related to

*Mann-Whitney test

Figure 3 Mean Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale scores at baseline (week 0), week 4, week 8 and week 12 by treatment.

Q3

Q4

Figure 4 Percentile plots representing the relationships between the two treatment groups in terms of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores. Grey lines represent the point of equality. The distance between the black line and the grey line represents the magnitude of the difference between groups. The black line appears above the grey line when Y-BOCS scores for the clomipramine group are higher than Y-BOCS scores for the quetiapine group.

a pharmacodynamic effect involving noradrenaline reuptake or to a pharmacokinetic mechanism (drug-drug interaction).

The pharmacodynamic hypothesis, however, has not been corroborated by previous findings. Barr, *et al.* (1997) combined SRIs and a norepinephrine reuptake inhibitor (desipramine) in SRI-resistant OCD patients and found no significant differences between the adjunctive desipramine and placebo groups. In a study evaluating venlafaxine, which is a selective serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, the response observed was comparable to that obtained using an SSRI (Denys, *et al.*, 2004b). However, some authors have questioned whether the power of noradrenaline reuptake inhibition induced by venlafaxine is equal to that induced by clomipramine (Gillman, 2007). In addition, although noradrenaline reuptake inhibition alone does not seem to promote OCD symptom improvement (Hoehn-Saric, *et al.*, 2000), it remains possible, albeit unproven, that the combination of noradrenaline reuptake inhibition and serotonin reuptake inhibition has a synergistic effect (Noorbala, *et al.*, 1998; Fontenelle, *et al.*, 2005).

The pharmacokinetic hypothesis would suggest that efficacy is associated with increased serum levels of clomipramine in relation to its metabolite (N-desmethyldclomipramine) due to cytochrome P450 saturation induced by some SSRI. Such satu-

ration is mainly promoted by fluvoxamine and only modestly by fluoxetine (Zhou, *et al.*, 2007; Preskorn, *et al.*, 2007). However, high dosages of sertraline and possibly citalopram can generate the same phenomenon (Preskorn, *et al.*, 2007; Gillman, 2007; Mandrioli, *et al.*, 2006). Still, no consistent relationship between magnitude or probability of therapeutic response in OCD and plasma concentrations of clomipramine or its metabolite or their sum has been found (Koran, *et al.*, 2006).

Higher serum levels of clomipramine can increase cardiac risk and increase the risk of serotonergic syndrome (Gillman, 2007). In general, SSRIs are less likely than tricyclic antidepressants to induce cardiac side effects, although SSRIs have occasionally produced first-degree atrioventricular block, prolonged corrected QT interval and orthostatic hypotension (Rodriguez de la Torre, *et al.*, 2001). Nevertheless, no serious complications were observed in our sample, for which the maximum dosages of both SSRI and clomipramine were set according to potential pharmacological interactions. Higher dosages of clomipramine might still be related to clinical risk and might also be associated with greater therapeutic effects.

Antipsychotics have also been reported to induce prolongation of heart rate-corrected QT interval (Haddad and Sharma,

2007), although no specific association has been found with quetiapine use. In our sample, use of the quetiapine-SSRI combination was not significantly associated with short-term clinical risk, which is in agreement with previous findings (Denys, *et al.*, 2004a; Fineberg, *et al.*, 2005; Carey, *et al.*, 2005). Other side effects associated with increased cardiovascular risk in the long term could not be evaluated due to the short duration of this trial. Our safety results should be evaluated with caution, due to the small sample size, open label format and limited increases in dosage.

The reduction in the SSRI dosage among the fluoxetine users evaluated may have influenced the initial response. The response curve for patients in the clomipramine group shows an initial worsening of OCD symptoms (increase of Y-BOCS scores) with a trend towards a significant difference in relation to the quetiapine group scores. However, this did not happen in the quetiapine group, in which patients were also instructed to reduce their fluoxetine dosage. These findings might be a consequence of the different times required to achieve the maximum effect of each type of pharmacological combination. Studies involving longer observational periods are needed to determine whether the apparent difference between these two therapeutic strategies is an artifact of the short evaluation period, which may have favoured the quetiapine response.

Interestingly, a previous study has found an association between lower dosages of SSRI and greater response to quetiapine augmentation (Denys, *et al.*, 2007). In the studies revised by Denys, *et al.* (2007), SSRI lower dosage was maintained steady through the SSRI monotherapy trial. Differently, in our trial, we had the measurement of response for the greatest possible dosage of SSRI and only then reduced the SSRI dosage. Therefore, it would be premature to state that lower dosages of fluoxetine favoured the response to quetiapine augmentation. However, it is an important issue that should be evaluated in future studies.

Early dropout led to the exclusion of a significant number of patients from the final analysis and this may have influenced the trial results. These patients discontinued treatment due to side effects (primarily drowsiness for quetiapine and severe constipation for clomipramine) and refused to take the same drug again, even at lower dosages or together with symptomatic medication. However, seven of these patients were monitored through follow-up evaluation, and additional treatment resulted in a good response for three of them. Therefore, there was no specific profile among the excluded patients (either refractory or good responders to treatment). But it is important to have in mind that the decision to exclude those patients may have inflated the response rate of this trial if it is to be compared with other augmentation trials using intention-to-treat analyses.

Other limitations of our study include the small sample size, the absence of a placebo control and no controlling for serum level of the drugs used. As a consequence of the small number of patients, no clinical or sociodemographic prognostic factors could be evaluated. Tic disorders, for example, were reported by only two of the patients studied. In addition, the small

sample size might explain why the apparent differences between groups seen in the percentile plots did not reach statistical significance. Also, although no severe side effects were reported in this trial, there are safety issues regarding clomipramine augmentation of SSRIs that have to be carefully evaluated in future trials.

The effect of the lack of a placebo group in this study should not be underestimated because previous studies have shown a greater than expected placebo response in OCD patients taking SRIs (Carey, *et al.*, 2005; Fineberg, *et al.*, 2006). Also, if clomipramine, quetiapine and fluoxetine serum levels had been available, higher dosages of augmenters could have been safely reached and better responses could have been shown.

Double-blind, placebo-controlled trials with active comparators are needed before a definite second-line treatment can be established for SRI-resistant OCD. So far, the best evidence of efficacy lies on antipsychotic augmentation of SSRIs.

Acknowledgement

This study received financial support in the form of grants provided by the following Brazilian governmental agencies: the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development, Grant number: 521369/96-7 and 475919/2006-8); and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo, Grant number: 2005/55628-08 and 06/50273-0).

We gratefully acknowledge the technical support provided by the Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica (NAPesq, Clinical Research Support Center) of the Clinical Hospital, University of São Paulo Medical School.

References

- Abramowitz, JS (2006) The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 51: 407–416.
- Altman, DG, Schulz, KF, Moher, D, Egger, M, Davidoff, F, Elbourne, D, *et al.* for the CONSORT Group (2001) The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 134: 663–694.
- Andrade, MF, Andrade, RCG, Santos, V (2004) Psychotropic prescription: the evaluation of related directions and notifications. *Rev Bras Cienc Farm* 40: 471–479.
- Aouizerate, B, Guehl, D, Cuny, E, Rougier, A, Burbaud, P, Tignol, J, *et al.* (2005) Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 1: 231–243.
- Atmaca, M, Kuloglu, M, Tezcan, E, Gecici, O (2002) Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 115–119.
- Barr, LC, Goodman, WK, Anand, A, McDougale, CJ, Price, LH (1997) Addition of desipramine to serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154: 1293–1295.
- Blier, P, Bergeron, R (1996) Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 11: 37–44.

- Bloch, MH, Landeros-Weisenberger, A, Kelmendi, B, Coric, V, Bracken, MB, Leckman, JF (2006) A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 11: 622–632.
- Browne, M, Horn, E, Jones, TT (1993) The benefits of clomipramine-fluoxetine combination in obsessive compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 38: 242–243.
- Carey, PD, Vythilingum, B, Seedat, S, Muller, JE, van Ameringen, M, Stein, DJ (2005) Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry* 5: 5.
- Crockett, BA, Churchill, E, Davidson, JR (2004) A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 16: 127–132.
- Dannon, PN, Sasson, Y, Hirschmann, S, Iancu, I, Grunhaus, LJ, Zohar, J (2000) Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 10: 165–169.
- Denys, D, de Geus, F, van Megen, HJ, Westenberg, HG (2004a) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 65: 1040–1048.
- Denys, D, Fineberg, N, Carey, PD, Stein, DJ (2007) Quetiapine addition in obsessive-compulsive disorder: is treatment outcome affected by type and dose of serotonin reuptake inhibitors? *Biol Psychiatry* 61: 412–414.
- Denys, D, van Megen, H, Westenberg, H (2002) Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 63: 700–703.
- Denys, D, van Megen, HJ, van der Wee, N, Westenberg, HG (2004b) A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 65: 37–43.
- Fineberg, NA, Hawley, CJ, Gale, TM (2006) Are placebo-controlled trials still important for obsessive compulsive disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 413–422.
- Fineberg, NA, Sivakumaran, T, Roberts, A, Gale, T (2005) Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol* 20: 223–226.
- Fontenelle, LF, Mendlowicz, MV, Miguel, EC, Versiani, M (2005) Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 6: 57–59.
- Fux, M, Benjamin, J, Belmaker, RH (1999) Inositol versus placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind cross-over study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2: 193–195.
- Gefvert, O, Lundberg, T, Wieselgren, IM, Bergström, M, Långström, B, Wiesel, F, *et al.* (2001) D2 and 5HT2A receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *Eur Neuropsychopharmacol* 11: 105–110.
- Gillman, PK (2007) Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 151: 737–748.
- Goodman, WK, Price, LH, Rasmussen, SA, Mazure, C, Fleischmann, RL, Hill, CL, *et al.* (1989) The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1006–1011.
- Greist, JH, Bandelow, B, Hollander, E, Marazziti, D, Montgomery, SA, Nutt, DJ, *et al.* (2003) World Council of Anxiety.WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *CNS Spectr* 8 (8 Suppl. 1): 7–16.
- Haddad, PM, Sharma, SG (2007) Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 21: 911–936.
- Hoehn-Saric, R, Ninan, P, Black, DW, Stahl, S, Greist, JH, Lydiard, B, *et al.* (2000) Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57: 76–82.
- Kastrup, MC, Ramos, AB (2007) Global mental health. *Dan Med Bull* 54: 42–43.
- Keuneman, RJ, Pokos, V, Weerasundera, R, Castle, DJ (2005) Anti-psychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Aust N Z J Psychiatry* 39: 336–343.
- Koran, LM (1999) Obsessive-Compulsive and Related Disorders in Adults: A Comprehensive Clinical Guide. Cambridge University Press.
- Koran, LM, Aboujaoude, E, Ward, H, Shapira, N, Sallee, FR, Gamel, N, *et al.* (2006) Pulse loaded, intravenous clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 67: 15–22.
- Koran, LM, Mueller, K, Maloney, A (1996) Will pindolol augment the response to a serotonin reuptake inhibitor in obsessive-compulsive disorder? *J Clin Psychopharmacol* 16: 253–254.
- Mandrioli, R, Forti, GC, Raggi, MA (2006) Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome p450. *Curr Drug Metab* 7: 127–133.
- March, JS, Frances, A, Kahn, DA, Carpenter, D (1997) The Expert Consensus Guideline series: treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl.): 1–72.
- Markovitz, PJ, Stagno, SJ, Calabrese, JR (1990) Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 147: 798–800.
- Math, SB, Janardhan Reddy, YC (2007) Issues in the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Pract* 61: 1188–1197.
- McDougle, CJ, Price, LH, Goodman, WK, Charney, DS, Heninger, GR (1991) A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 11: 175–184.
- Miguel, EC, Rauch, SL, Jenike, MA (1997) Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 20: 863–883.
- Misri, S, Milis, L (2004) Obsessive-compulsive disorder in the postpartum: open-label trial of quetiapine augmentation. *J Clin Psychopharmacol* 24: 624–627.
- Mohr, N, Vythilingum, B, Emsley, RA, Stein, DJ (2002) Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 37–40.
- Mundo, E, Guglielmo, E, Bellodi, L (1998) Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 13: 219–224.
- Noorbala, AA, Hosseini, SH, Mohammadi, MR, Akhondzadeh, S (1998) Combination of clomipramine and nortriptyline in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 23: 155–159.
- Pallanti, S, Hollander, E, Goodman, WK (2004) A qualitative analysis of nonresponse: management of treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl. 14): 6–10.
- Pallanti, S, Quercioli, L, Paiva, RS, Koran, LM (1999) Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 14: 101–106.
- Pigott, TA, L'Heureux, F, Hill, JL, Bihari, K, Bernstein, SE, Murphy, DL (1992) A double-blind study of adjuvant buspirone

- hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12: 11–18.
- Pigott, TA, Pato, MT, L'Heureux, F, Hill, JL, Grover, GN, Bernstein, SE, *et al.* (1991) A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 11: 242–248.
- Preskorn, SH, Shah, R, Neff, M, Golbeck, AL, Choi, J (2007) The potential for clinically significant drug-drug interactions involving the CYP 2D6 system: effects with fluoxetine and paroxetine versus sertraline. *J Psychiatr Pract* 13: 5–12.
- Rasmussen, K (2006) Creating more effective antidepressants: clues from the clinic. *Drug Discov Today* 11: 623–631.
- Ravizza, L, Barzega, G, Bellino, S, Bogetto, F, Maina, G (1996) Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 32: 167–173.
- Rodriguez de la Torre, B, Dreher, J, Malevany, I, Bagli, M, Kolbinger, M, Omran, H, *et al.* (2001) Serum levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients. *Ther Drug Monit* 23: 435–440.
- Seedat, S, Stein, DJ (1999) Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 14: 353–356.
- Sevincok, L, Topuz, A (2003) Lack of efficacy of low doses of quetiapine addition in refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23: 448–450.
- Simeon, JG, Thatté, S, Wiggins, D (1990) Treatment of adolescent obsessive-compulsive disorder with a clomipramine-fluoxetine combination. *Psychopharmacol Bull* 26: 285–290.
- Skapinakis, P, Papatheodorou, T, Mavreas, V (2007) Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 17: 79–93.
- Zhou, SF, Xue, CC, Yu, XQ, Li, C, Wang, G (2007) Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 29: 687–710.

AUTHOR QUERIES

Art. ID = jop-08099423

Please note your article has been edited for journal house style and lightly edited for clarity and grammar.

- Q1 Please amend or approve the suggested short title.
- Q2 Please expand “CBT.”
- Q3 Please note that the reference Blier, *et al.* (1996) is changed as Blier and Bergeron (1996) so as to match the list.
- Q4 Please note that the reference Crocket, *et al.* (2004) is changed as Crockett, *et al.* (2004) so as to match the list.
- Q5 Please provide the location of the publisher in the reference Koran (1999).

Submitted to The Journal of Clinical Psychiatry

Text: 4427 words

A Double-blind Randomized Controlled Trial of Fluoxetine Plus Quetiapine or Clomipramine vs. Fluoxetine Plus Placebo for Obsessive-Compulsive Disorder

Juliana B. Diniz, MD; Roseli G. Shavitt, MD, PhD; Victor Fossaluza, MSc; Lorrin Koran, MD; Carlos A. B. Pereira, PhD; Euripedes C. Miguel, MD, PhD

Author Affiliations:

Department & Institute of Psychiatry, *Hospital das Clínicas*, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil (Drs Diniz and Shavitt, Mr Fossaluza, and Drs Pereira and Miguel); Mathematics and Statistics Institute, University of São Paulo, São Paulo (Mr Fossaluza and Dr Pereira); and Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University Medical Center, Stanford, California (Dr Koran).

Financial Disclosure: Dr. Diniz has received travel grants from Janssen Pharmaceuticals. Dr. Koran is a member of the Forest Pharmaceuticals Speakers Bureau. The remaining authors have received no personal financial support from private companies in the last 12 months.

Funding/Support: This study received financial support in the form of grants provided by the following Brazilian governmental agencies: the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development, Brasília, Brazil; Grant nos. 521369/96-7 and 475919/2006-8); and the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo*

(FAPESP, São Paulo Research Foundation, São Paulo, Brazil; Grant nos. 2005/55628-08 and 06/50273-0). Novartis Pharmaceuticals donated the clomipramine used in this trial.

ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge the technical support provided by the *Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica* (NAPesq, Clinical Research Support Center) of the University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*.

Correspondence and reprint requests: Juliana Belo Diniz, MD, Department & Institute of Psychiatry, R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil, Tel: +55 (11) 3069-6972; Fax: +55 (11) 3069-7895 (julianabelo.diniz@gmail.com)

ABSTRACT

Objectives: The authors present a double-blind, placebo-controlled trial comparing the efficacy of adding quetiapine or clomipramine to a treatment regime consisting of fluoxetine.

Methods: This study was conducted between May 2007 and March 2010 at an obsessive-compulsive disorder outpatient clinic in Brazil. A total of 54 patients with a primary diagnosis of obsessive-compulsive disorder, as defined by DSM-IV TR, and a current Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale score of at least 16, the score having dropped by < 35% after fluoxetine monotherapy were allocated to one of three arms (n=18 per arm): quetiapine+fluoxetine (≤ 200 and ≤ 40 mg/day, respectively); clomipramine+fluoxetine (≤ 75 and ≤ 40 mg/day, respectively); or placebo+fluoxetine (≤ 80 mg/day of fluoxetine). Follow-up was 12 weeks and we used the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale scores as the main outcome measure.

Results: No severe adverse events occurred during the trial, and 40 patients (74%) completed the 12-week protocol. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale scores (mean [standard deviation]) were significantly better in the placebo+fluoxetine and clomipramine+fluoxetine groups than in the quetiapine+fluoxetine group (final: 10 [4] and 10 [4], respectively, vs 13 [3], $P=.001$; reduction from baseline: 49% [0.49] and 46% [0.51], respectively, vs 18% [0.20], $P=.001$).

Conclusions: The clomipramine-fluoxetine combination is a safe and effective treatment for fluoxetine nonresponders, especially those who cannot tolerate high doses of fluoxetine. However, the period of monotherapy with the maximum dose of fluoxetine should be extended before a combination treatment strategy is applied.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov ID: NCT00466609

(<http://www.clinicaltrials.gov>)

Obsessive-compulsive disorder (OCD) often manifests as a chronic illness, even when appropriate treatment is available.^{1, 2} It is associated with functional losses, impaired quality of life, and a high family burden,²⁻⁵ contributing significantly to the social costs related to anxiety disorders.⁴

First-line treatment options, which include serotonin reuptake inhibitors (SRIs), as well as cognitive behavioral therapy with exposure and response prevention techniques,⁶⁻⁸ fail to provide a satisfactory response in up to 40% of patients. Even when there is improvement, the persistence of OCD symptoms is the rule rather than the exception.⁹ Therefore, second-line treatment strategies are warranted.

The use of antipsychotics combined with SRIs is listed as a second-line treatment strategy in international treatment guidelines^{10, 11} and is the only such strategy that has proven effective.^{12, 13} Positive results have been obtained in short-term, placebo-controlled trials evaluating the combination of an SRI with the first-generation antipsychotic haloperidol and the atypical antipsychotics risperidone, quetiapine and olanzapine.¹⁴⁻¹⁷ The addition of an antipsychotic to the treatment regime has been associated with meaningful improvement in approximately one third of SRI nonresponders.¹² However, most patients do not respond significantly to the addition of an antipsychotic, prompting the investigation of other treatment strategies.

Quetiapine is a second-generation antipsychotic with a favorable side-effect profile regarding the risk of tardive dyskinesia and sexual dysfunction.¹⁸ In five small placebo-controlled trials, quetiapine was evaluated as an augmentor for OCD patients under SRI treatment.¹⁹⁻²³ Two of those trials reported a better response to quetiapine than to the placebo^{20, 22}. Small sample sizes, short follow-up periods, limited dose ranges, and heterogeneous samples could explain the negative results obtained in the other three trials.^{16, 23} In a meta-analysis, Denys et al.²⁴ found that the patients who reported the

greatest benefits from the addition of quetiapine were those who were taking the lowest SRI doses. Because OCD patients are expected to require prolonged drug treatment,^{25, 26} the use of atypical antipsychotics, such as quetiapine, raises concerns related to the long-term side effects of these drugs, which include an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality.¹³ Therefore, the use of drugs with less potential for harmful long-term side effects should be investigated.

Although not yet tested in placebo-controlled trials, the use of clomipramine, a non-selective SRI, in combination with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) has been investigated in case series and open-label trials.²⁷⁻³¹ Clomipramine itself is an effective monotherapy for OCD,³² and its combination with SSRIs which inhibit CYP 2D6 or 3A4 might have a synergistic effect related to pharmacokinetic mechanisms involving the inhibition of first-pass metabolism and therefore greater clomipramine availability in comparison with its much less effective metabolite desmethyldomipramine.³³ In addition, pharmacodynamic mechanisms could account for the fact that, in animal studies, clomipramine-SSRI combinations have been shown to provide stronger effects than does SSRI monotherapy.^{34, 35} In an open-label trial conducted by our group, the quetiapine-SSRI combination provided responses that were slightly better and faster than those obtained with the clomipramine-SSRI combination. However, the lack of a placebo arm and the small sample size (n=21) prevented us from drawing any definite conclusions regarding the comparative efficacy.²⁷

In this article, we compare the use of quetiapine and clomipramine as augmenters to treatment with the SSRI fluoxetine. We hypothesized that the quetiapine-fluoxetine and clomipramine-fluoxetine combinations would both be superior to a placebo (fluoxetine alone).

METHODS

PARTICIPANTS

Patients were eligible for recruitment if they were aged 18 to 65 years and were treated between May 2007 and March 2010 at the outpatient clinic of the OCD Spectrum Disorders Program of the Institute of Psychiatry, *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* (HC-FMUSP, University of São Paulo School of Medicine), located in São Paulo, Brazil. The study protocol was approved by the HC-FMUSP Ethics Review Board, and all participating patients gave written informed consent. All procedures were carried out in accordance with the Good Clinical Practice guidelines.³⁶ Data and safety monitoring were performed by the independent committee of the HC-FMUSP Clinical Research Support Center.

We enrolled patients who met the *DSM-IV-TR* criteria for a primary diagnosis of OCD, had been consistently taking the highest recommended or tolerated dose of fluoxetine for at least 8 weeks, and had a current Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) score of at least 16, the score having dropped by < 35% over the course of their treatment with fluoxetine. Patients at risk for complications associated with the medications used in this trial—such as those with an abnormal electrocardiogram (ECG), those who presented with mania, imminent suicide risk, psychotic symptoms, or substance abuse/dependence, as well as those who were pregnant or lactating were not included.

PROCEDURES

This was a 12-week, randomized, double-blind trial involving quetiapine (Seroquel; Astra Zeneca, São Paulo, Brazil), clomipramine (Anafranil; Novartis Pharmaceuticals,

São Paulo, Brazil), and fluoxetine (Daforin; EMS Pharma, São Paulo, Brazil).

Patients were randomized into three groups: quetiapine+fluoxetine (≤ 200 mg/day and ≤ 40 mg/day, respectively); clomipramine+fluoxetine (≤ 75 mg/day and ≤ 40 mg/day, respectively); and placebo+fluoxetine (sustained maximum or tolerated dose of fluoxetine, ≤ 80 mg/day).

All medications were administered orally and once per day (at bedtime). Quetiapine was started at 50 mg/day and increased weekly by 50 mg/day, up to a maximum of 200 mg/day. Clomipramine was started at 25 mg/day and increased weekly by 25 mg/day, up to a maximum of 75 mg/day. The maximum fluoxetine dose was 40 mg/day in the quetiapine+fluoxetine and clomipramine+fluoxetine groups and 80 mg/day in the placebo+fluoxetine group. Therefore, the daily dose of fluoxetine was actually reduced for some patients (those taking > 40 mg/day at enrollment and assigned to the quetiapine+fluoxetine or clomipramine+fluoxetine group).

The rationale for establishing the maximum dose of fluoxetine at 40 mg/day in the augmentation groups was the fact that this dose is associated with 80% occupancy of the serotonin transporter,³⁷ the estimated limit for a therapeutic response. In addition, increasing the fluoxetine dose to > 40 mg/day is associated with only a small increase in transporter occupancy.³⁷ Because of the pharmacokinetic interactions between fluoxetine and clomipramine, a 40 mg/day dose of fluoxetine should still result in a significant increase in plasma clomipramine levels, although a gain in safety and tolerability is expected.^{38, 39}

As previously mentioned, a post-hoc analysis of the first three double-blind, placebo-controlled trials evaluating the quetiapine-SRI combination found that patients who reported the greatest benefits from the addition of quetiapine were those who were taking the lowest SRI doses.²⁴ Because previous studies have reported response to

quetiapine augmentation in OCD patients receiving low doses of SSRIs, and because we did not expect patients unresponsive to higher doses of fluoxetine to respond to further treatment with lower doses, we felt comfortable in lowering the fluoxetine dose in the continuation phase to allow safer administration of clomipramine augmentation treatment in the present study.

Clinicians, raters, and patients were blinded to the augmenter being used and to the current fluoxetine dose. Patients were seen by the study clinician once a week for weeks 1 through 4, and once a month for weeks 5 through 12. Additional appointments were scheduled as necessary.

At the initial evaluation, patients were interviewed by researchers trained in the application of the following instruments: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)^{40, 41}; Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scale⁴²; Beck Depression Inventory (BDI)⁴³; Beck Anxiety Inventory (BAI)⁴⁴; Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)^{45, 46}; Social Adjustment Scale-Self Report (SAS-SR)⁴⁷; Medical Outcomes Study 36-item Short-form Survey, version 2 (SF-36)⁴⁸; Structured Clinical Interview for *DSM-IV* Axis I Disorders-patient version (SCID-I/P)⁴⁹; Structured Clinical Interview for *DSM-IV-TR* Impulse Control Disorders (SCID-TCIm)⁵⁰; and Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS).⁵¹ The Y-BOCS, CGI-I, BDI, BAI, SF-36, and SAS-SR were re-applied at week 12. The Y-BOCS scores were also obtained at weeks 1, 2, 3, 4, and 8. Blinded raters, not involved in the care of the patients, obtained Y-BOCS scores at weeks 0 and 12. Intermediate measures (at weeks 1, 2, 3, 4, and 8) were taken by the study clinician during routine consultations. The primary outcome measures were Y-BOCS scores.

During the augmentation phase, patients were periodically submitted to ECG and determination of plasma fluoxetine levels (24 hours after the most recent dose), and

clomipramine levels (12 hours after the most recent dose). At each evaluation, the clinician actively questioned patients about side effects. Unusual or potentially severe adverse events were reported to an independent, non-blinded, committee, which decided whether to withdraw the affected patient from the study. The use of certain additional psychotropic medications was allowed: zolpidem, for insomnia (fluoxetine+placebo [n=1] and fluoxetine+clomipramine [n=1]); diazepam, for anxiety (fluoxetine+quetiapine [n=3], fluoxetine+placebo [n=2] and fluoxetine+clomipramine [n=2]); and low-dose propranolol, for tremors (fluoxetine+clomipramine [n=1]). Participating patients agreed not to initiate psychotherapy of any kind during the trial period. One patient had been undergoing interpersonal psychotherapy for the last two years and was allowed to continue during the trial period. No other patients reported being in psychotherapy at enrollment.

RANDOMIZATION

Patients were sequentially allocated to treatment arms according to a minimization procedure developed specifically for this trial and described elsewhere.⁵² In brief, possible confounding factors were chosen from among the reported possible predictors of treatment response. The factors chosen were initial Y-BOCS score, gender, age, marital status, years of education, and previous response to fluoxetine monotherapy.^{53, 54} To prevent differences in size among the three groups, the size of each group at the time of randomizing a new subject was also included. To calculate the difference between groups according to the vector computed from the seven factors, an Excel macro was built. Each new patient was allocated to the group associated with the smallest difference between the vectors for each group.

SAMPLE SIZE

With a difference of 5 points in the mean Y-BOCS scores between the active and placebo groups considered clinically significant, the estimated sample size required to produce a power of 80% was 60 patients. We did not aim to differentiate the two active interventions from each other but to differentiate both from the placebo.

Interim analyses (to determine the effect of the sample size) were scheduled at 50% and 90% of data collection. The interim analysis at 50% (sample size, n=30) did not show any statistically significant differences between groups. A simulation of the results for the full sample (assuming that all three groups would maintain the same response trend) revealed that the total planned sample would be sufficient to show a statistically significant difference between at least two of the three study arms. The interim analysis at 90% (sample size, n=54) showed a significant difference between groups. The distribution of probabilities showed a 98% chance that response rates would be higher in two groups (at the time kept blind) compared to the additional one. At this point, the study was interrupted to avoid exposure of additional patients to a procedure that appeared inefficient (addition of quetiapine to fluoxetine).

STATISTICAL ANALYSIS

We employed intention-to-treat analysis and hot-deck imputation of missing data. To evaluate whether the imputation method employed interfered significantly with the statistical results, we performed sensitivity analyses.

To evaluate the ordinal categorical variables group, time, and interaction effects for Y-BOCS scores at all time points, we used Wald statistics from nonparametric analysis of covariance (ANCOVA) with repeated measures,⁵⁵ the initial Y-BOCS score being a covariate. We used the highest partial Y-BOCS scores between obsessions and compulsions at each time point, the rationale being that the sum of the marginal scores

for obsessions and compulsions might not be the most accurate description of symptom severity. For example, a patient who scores 10 for obsessions and 10 for compulsions is not as severely ill as is a patient who scores 0 for obsessions and 20 for compulsions, although both have the same final total Y-BOCS scores. Likewise, a patient who scores 20 for obsessions and 20 for compulsions is not twice as ill as is a patient who scores 20 for obsessions and 0 for compulsions. Nevertheless, as the highest scores between obsessions and compulsions marginal scores are not the standard outcome measure reported in previous studies, results using the combined scores for obsessions and compulsions are also shown.

To show differences between groups, percentile plots were built considering the proportional reduction in Y-BOCS score, calculated as follows:

$$(\text{initial Y-BOCS} - \text{final Y-BOCS})/(\text{initial Y-BOCS} - 5)$$

The denominator Y-BOCS – 5 was chosen because the most common successful outcome in OCD treatment is symptom remission (total score below 10 or partial score equal to or less than 5), rather than the complete absence of symptoms. The Y-BOCS scores were not used for distinguishing responders from nonresponders, and, therefore, a threshold of response was not set based on these criteria in the add-on phase.

To evaluate the secondary outcome measures (BDI, BAI, SF-36, and SAS-SR) between weeks 0 and 12 (for the sample as a whole, for each group, and between groups) we used nonparametric ANCOVA, the covariates being the initial values. We used the chi-square test to evaluate CGI-I scores at week 12 and thus classify individuals as responders (much improved or very much improved) or nonresponders (slightly improved, not improved, or worse). We used Student's *t*-tests to compare

responders and nonresponders by mean plasma levels of fluoxetine and clomipramine. Data are expressed as mean (standard deviation [SD]) except where noted.

RESULTS

ENROLLMENT

We assessed 138 eligible patients, and 59 failed to meet the inclusion criteria, 30 of those 59 because they were fluoxetine responders. Therefore, the final sample comprised 54 patients (Figure 1). Demographic and clinical characteristics of the sample are shown in Table 1.

Of the 18 patients in the clomipramine+fluoxetine group, 12 (67%) were taking 80 mg/day of fluoxetine at enrollment, compared with 60 mg/day in 1 (6%), 40 mg/day in 4 (22%), and 20 mg/day in 1 (6%). Given that the daily intake of fluoxetine was either reduced to or maintained at 40 mg/day after enrollment, the final mean (SD) fluoxetine dose in the clomipramine+fluoxetine group was 39 (5) mg/day. The maximum dose of clomipramine (75 mg/day) was attained in 8 patients (44%), whereas 6 (33%) tolerated only 50 mg/day, and 4 (22%) tolerated only 25 mg/day. Intolerance manifested as side effects such as constipation and postural hypotension without syncope. The mean (SD) clomipramine dose for the group was 55 (20) mg/day.

Of the 18 patients in the quetiapine+fluoxetine group, 16 (89%) were taking 80 mg/day of fluoxetine at enrollment, compared with 60 mg/day in 1 (6%) and 40 mg/day in 1 (6%). Therefore, the daily intake of fluoxetine for all patients from this group was 40 mg/day after enrollment. Eight patients (44%) reached the maximum dose of quetiapine (200 mg/day) (44%), whereas 4 (22%) tolerated only 150 mg/day, 1 (6%)

tolerated only 100 mg/day, and 5 (28%) tolerated only 50 mg/day. The main side effects associated with intolerance were drowsiness and sedation. The mean (SD) quetiapine dose was 142 (65) mg/day.

Of the 18 patients in the placebo+fluoxetine group, 15 (83%) were taking 80 mg/day of fluoxetine at enrollment, compared with 60 mg/day in 2 (11%) and 40 mg/day in 1 (6%). Therefore, the final mean (SD) fluoxetine dose in the placebo+fluoxetine group was 76 (11) mg/day.

ADVERSE EVENTS

In the ECG evaluation at week 2, 3 of the clomipramine+fluoxetine group patients had QTc intervals that were prolonged in comparison with the baseline value. The increases were small, reaching borderline limits with no clinical repercussions, except in one case, in which the patient also presented tachycardia (140 bpm). The augmentation treatment was discontinued in those 3 patients, and they were excluded from the study. One patient in the quetiapine+fluoxetine group complained of orthostatic hypotension leading to an episode of syncope. That patient was also instructed to discontinue the treatment and was excluded from the study. No severe adverse events were reported by any of the patients in the sample.

TREATMENT RESPONSE

Primary Outcome Measures

The Y-BOCS scores for obsessions, compulsions, and the highest score between obsessions and compulsions are shown in Figures 2, 3 and 4, respectively. The most pronounced differences between groups were seen at week 12.

In terms of the mean (SD) final Y-BOCS scores and the mean (SD) reduction in Y-BOCS score, the patients in the placebo+fluoxetine and clomipramine+fluoxetine groups showed significantly greater improvement than did those in the quetiapine+fluoxetine group (final total YBOCS score: 18 [7] and 18 [7], respectively, vs 25 [6], $P<.001$; reduction from baseline: 50% [0.56] and 52% [0.56], respectively, vs 12% [0.19], $P<.001$; highest YBOCS score between obsessions and compulsions: 10 [4] and 10 [4], respectively, vs 13 [3], $P=.001$; reduction from baseline: 49% [0.49] and 46% [0.51], respectively, vs 18% [0.20], $P=.001$).

In all comparisons, a temporal effect was evident, initial scores being significantly higher than final scores for the sample as a whole (Table 2). No interaction effects (of group or time) were observed between the clomipramine+fluoxetine and placebo+fluoxetine groups. However, we observed an interaction effect of time and group among the three groups, as well as between the pooled group of clomipramine+fluoxetine plus placebo+fluoxetine and the quetiapine+fluoxetine group. The final Y-BOCS scores were significantly higher in the quetiapine+fluoxetine group than in the clomipramine+fluoxetine and placebo+fluoxetine groups.

The percentile plot for the mean reduction from initial Y-BOCS scores shows that the mean reduction was lower in the quetiapine+fluoxetine group than in the other groups, for all percentiles (Figure 5). This indicates that quetiapine+fluoxetine patients either got worse more often or improved less than did those in the other two groups.

Secondary Outcome Measures

Nonparametric ANCOVA did not show any statistical differences between groups regarding the secondary outcome measures (BDI, BAI, SF-36, and SAS-SR). Although the BAI scores for the sample as a whole showed a tendency toward significance when

the scores at week 12 were compared with those obtained at week 0 ($P=.06$), there were no significant differences among the three groups.

Responders accounted for 8 (44%) of the clomipramine+fluoxetine group patients, 6 (33%) of the quetiapine+fluoxetine group patients, and 10 (56%) of the placebo+fluoxetine group patients. The differences between these proportions were not statistically significant across groups.

Plasma Levels of Clomipramine and Fluoxetine

At week 2, plasma clomipramine levels were 11-180 ng/ml (mean [SD], 38 [43] ng/ml), whereas plasma desmethylclomipramine levels were 34-105 ng/ml (mean [SD], 65 [22] ng/ml), and the desmethylclomipramine/clomipramine ratio was 0.6-4.6 (mean [SD], 2.5 [1.1]). None of the patients showed levels approaching the near toxic limits that would require dose reduction.

At week 2, plasma fluoxetine levels were 127-1,100 ng/ml (mean [SD], 475 [251] ng/ml). At week 12, plasma fluoxetine levels were 126-1090 (mean [SD], 455 [286] ng/ml). At weeks 2 and 12, norfluoxetine levels were 93-638 ng/ml (mean [SD], 309 [127] ng/ml) and 20-508 ng/ml (mean [SD], 286 [122] ng/ml), respectively.

There was no significant difference between responders and nonresponders regarding plasma levels of clomipramine and fluoxetine.

SENSITIVITY ANALYSIS

The use of imputation strategies for missing data, such as last observation carried forward and worst case scenario, did not alter the statistical significance of the results.

DISCUSSION

This is the first report of a double-blind, placebo-controlled trial evaluating the effect that adding clomipramine to an SSRI has in OCD patients who have not responded to SSRI monotherapy. In addition, it is the first trial comparing quetiapine with another active treatment. Contrary to our hypothesis, placebo plus sustained maximum-dose fluoxetine and clomipramine plus fluoxetine were both associated with a better outcome than was quetiapine addition to fluoxetine.

Clomipramine use was not associated with severe adverse events, and patients improved after 12 weeks of treatment with the clomipramine-fluoxetine combination. Nevertheless, that combination was not found to be superior to the placebo-fluoxetine combination. Only a few open-label trials and case series have evaluated the efficacy of clomipramine as an SSRI augmenter.^{29-31, 33, 56} Those trials have employed different SSRIs (mainly citalopram) and higher doses of clomipramine (≤ 150 mg/day). In the present trial, we used low doses of clomipramine (≤ 75 mg/day) and found plasma clomipramine to be far below the toxic levels. Further studies, involving other SSRIs and higher clomipramine doses, are warranted in order to establish the superiority of the augmentation of clomipramine to placebo. Safety issues regarding the use of clomipramine together with cytochrome P450 2D6/3A4 inhibitors might be less of a concern than initially thought.⁵⁷ Although ECG data, blood pressure, and plasma clomipramine levels should be monitored, severe adverse events have rarely been reported in patients treated with a clomipramine-SSRI combination.⁵⁸ Compared with the use of atypical antipsychotics, clomipramine has the advantage of being less expensive⁵⁹ and potentially safer in the long term.¹³

In the present study, patients treated for 12 weeks with the quetiapine-fluoxetine combination did not show improvement and fared poorly in comparison with those receiving the clomipramine-fluoxetine or placebo-fluoxetine combination. Previous

trials have obtained inconsistent results regarding treatment response after the addition of quetiapine.¹⁹⁻²³ Although one study demonstrated better responses to quetiapine addition among patients receiving lower SSRI doses,²⁴ that was not confirmed in the present study.

Low quetiapine doses are associated with higher affinity for 5HT₂ receptor blockade than for D₂ receptor blockade.⁶⁰ In the meta-analysis presented by Bloch et al.,¹² the antipsychotic associated with the most consistent results was risperidone, which is among the atypical antipsychotics the one with the highest potential of D₂ blocking.^{61, 62} If dopamine blockade were a necessary mechanism for the addition of an antipsychotic to an SSRI, quetiapine doses higher than 200 mg/day would be needed in order to produce a significant effect. In previous studies, positive results were obtained with quetiapine doses of 300-450 mg/day.^{20, 22} However, Carey et al.¹⁹ and Kordon et al.²³ employed doses of ≤ 300 mg/day and ≤ 600 mg/day, respectively, and found no evidence that adding quetiapine to an SSRI was efficacious, even at higher doses. These findings weakened the hypothesis that higher doses of quetiapine could achieve a positive response through D₂ blockade.

Kordon et al.²³ stated that sample heterogeneity (high comorbidity due to the use of broad inclusion criteria) might have a negative impact on treatment response. Because we applied broad inclusion criteria, our study sample presented high comorbidity, which might have made our patients less likely to improve with the addition of quetiapine. Therefore, inconsistent results regarding the use of quetiapine as an augmenter might be attributable to differential responses of the various OCD subtypes. Less comorbid subtypes might show higher response rates and gain the most benefit from this strategy, as evidenced by the positive results obtained in quetiapine trials employing rigid inclusion criteria.^{20, 22} Therefore, quetiapine-SSRI combination therapy might be

effective for a specific subgroup of patients, and positive results from previous trials cannot be generalized to an unselected clinical population of OCD patients.

Placebo plus maximum-dose fluoxetine was associated with significant improvement after 12 weeks of treatment. Similarly to our results, in two previous controlled trials which evaluated the combination of quetiapine with SSRIs, high rates of response were found among patients allocated in the placebo arm^{19, 23}. Indeed, the highest rates of response to placebo were observed in the study with only six weeks of follow-up with a SSRI before enrollment for augmentation with quetiapine¹⁹. Also, for OCD patients, some authors advocate aiming for the highest well-tolerated dose of an SSRI, up to the conventional limit.⁶³ Although delayed response is a common phenomena in OCD,⁶⁴ our results raise the question of at which point pharmacological intervention (use of an augmenter) should be considered. According to our findings and to those of several long-term double-blind studies,^{65, 66} longer periods of observation (greater than three months) might be required before considering such an intervention. In addition, the use of higher SSRI doses (above those typically prescribed) might be at least as safe and effective as is adding on another pharmacological agent,⁶⁷⁻⁷¹ and the use of higher SSRI doses is recommended in the American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder.⁷² For instance, after 12 weeks of increasing the dose of a SSRI until the maximum or tolerated dose we might consider prescribing SSRI at a high dose for an additional period of at least three months before intervening with an additional drug only for the patients who do not respond by the end of that period. To clarify these issues, future trials should investigate the efficacy and safety of sustained high doses of SSRIs, in comparison with the addition of drugs from other pharmacological classes.

The minimization procedure used for treatment allocation is expected to have had a minor effect on the power of the study, because it reduces the risk of an imbalance between groups according to prognostic factors.⁵² However, it is probably not a meaningful effect in a trial as small as ours. Despite the small sample size, the results related to our primary outcome measure were robust enough not to be affected by different analytical methods. Using more standardized methodology (such as total Y-BOCS scores defined as the sum of marginal scores for obsessions and compulsions, the usual formula for calculating reduction of initial Y-BOCS scores, and imputation of missing data by last observation carried forward), we obtained exactly the same results as those we reported here.

One limitation of our trial is that we used low doses of both augmenters. In fact, plasma clomipramine levels were quite low, providing a broad safety gap to be explored in future studies. Although plasma quetiapine levels were unavailable, previous trials have used higher quetiapine doses without raising any safety concerns. It is also possible that differential dropout rates for each treatment arm affected our results. In the quetiapine+fluoxetine group, dropouts due to side effects (mainly complaints of feeling sedated) occurred early (before week 2). The use of extended-release quetiapine could overcome this limitation.⁷³ In addition, a longer period of fluoxetine monotherapy would have been needed in order to differentiate the effect of the augmenters from ongoing improvement associated with SSRI maintenance. Furthermore, the small size of our sample precluded the investigation of predictors of treatment response.

Despite these limitations, our results support the use of clomipramine as an effective alternative pharmacological augmentation for patients who do not tolerate high doses of fluoxetine (and perhaps high doses of other SSRIs). We can conclude that the period of fluoxetine (and perhaps other SSRIs) monotherapy should be extended, i.e., to 12

weeks, at the maximum recommended dose if possible, before the use of an additional drug is considered. Finally, our findings shed light on important issues regarding the study of SSRI-resistant patients, such as dose ranges, optimal trial duration, and sample selection, all of which are of great consequence for the design of future trials evaluating the efficacy of such pharmacological interventions in OCD patients who do not respond to SSRI monotherapy.

REFERENCES

1. Angst J, Gamma A, Endrass J, et al. Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004 Jun;254(3):156-164.
2. Rufer M, Hand I, Alsleben H, et al. Long-term course and outcome of obsessive-compulsive patients after cognitive-behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo: a 7-year follow-up of a randomized double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005 Apr;255(2):121-128.
3. Gururaj G, Math S, Reddy J, Chandrashekar C. Family burden, quality of life and disability in obsessive compulsive disorder: an Indian perspective. *J Postgrad Med* 2008 2008 Apr-Jun;54(2):91-97.
4. Leon A, Portera L, Weissman M. The social costs of anxiety disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1995 Apr(27):19-22.
5. Koran L. Quality of life in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000 Sep;23(3):509-517.
6. Fineberg N, Craig K. Pharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorders. *J Psychopharmacol* 2008 Jan.
7. Marazziti D, Consoli G. Treatment strategies for obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2010 Feb;11(3):331-343.
8. Rosa-Alcázar A, Sánchez-Meca J, Gómez-Conesa A, Marín-Martínez F. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008 Dec;28(8):1310-1325.
9. Walsh K, McDougle C. Pharmacological augmentation strategies for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2004 Oct;5(10):2059-2067.
10. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(4):248-312.
11. Greist J, Bandelow B, Hollander E, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *CNS Spectr* 2003 Aug;8(8 Suppl 1):7-16.
12. Bloch M, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken M, Leckman J. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006 Jul;11(7):622-632.

13. Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, Ohya K, Kiriike N, Stein D. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009 Jun;70(6):863-868.
14. Koran L, Ringold A, Elliott M. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000 Jul;61(7):514-517.
15. McDougle C, Epperson C, Pelton G, Wasyluk S, Price L. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Aug;57(8):794-801.
16. Fineberg N, Stein D, Premkumar P, et al. Adjunctive quetiapine for serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of randomized controlled treatment trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2006 Nov;21(6):337-343.
17. McDougle C, Goodman W, Leckman J, Lee N, Heninger G, Price L. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Apr;51(4):302-308.
18. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD006625.
19. Carey P, Vythilingum B, Seedat S, Muller J, van Ameringen M, Stein D. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83050762]. *BMC Psychiatry* 2005;5:5.
20. Denys D, de Geus F, van Megen H, Westenberg H. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004 Aug;65(8):1040-1048.
21. Fineberg N, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005 Jul;20(4):223-226.
22. Vulink N, Denys D, Fluitman S, Meinardi J, Westenberg H. Quetiapine augments the effect of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 76 patients. *J Clin Psychiatry* 2009 Jul;70(7):1001-1008.
23. Kordon A, Wahl K, Koch N, et al. Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive

- disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008 Oct;28(5):550-554.
24. Denys D, Fineberg N, Carey P, Stein D. Quetiapine addition in obsessive-compulsive disorder: is treatment outcome affected by type and dose of serotonin reuptake inhibitors? *Biol Psychiatry* 2007 Feb;61(3):412-414.
 25. Reddy Y, Alur A, Manjunath S, Kandavel T, Math S. Long-term follow-up study of patients with serotonin reuptake inhibitor-nonresponsive obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010 Jun;30(3):267-272.
 26. Ross S, Fallon B, Petkova E, Feinstein S, Liebowitz M. Long-term follow-up study of patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20(4):450-457.
 27. Diniz J, Shavitt R, Pereira C, 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 Mar;24(3):297-307.
 28. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006 May;30(3):400-412.
 29. Figueroa Y, Rosenberg D, Birmaher B, Keshavan M. Combination treatment with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8(1):61-67.
 30. Browne M, Horn E, Jones T. The benefits of clomipramine-fluoxetine combination in obsessive compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 1993 May;38(4):242-243.
 31. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):677-682.
 32. Hollander E, Kahn J. Review: in obsessive-compulsive disorder, clomipramine may be more effective than selective serotonin reuptake inhibitors after controlling for other factors. *Evid Based Ment Health* 2003 Feb;6(1):23.
 33. Pallanti S, Quercioli L, Paiva R, Koran L. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999 Apr;14(2):101-106.

34. Ansuategui M, Naharro L, Feria M. Noradrenergic and opioidergic influences on the antinociceptive effect of clomipramine in the formalin test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98(1):93-96.
35. Martin P, Soubrié P, Simon P. Noradrenergic and opioid mediation of tricyclic-induced reversal of escape deficits caused by inescapable shock pretreatment in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;90(1):90-94.
36. *Harmonisation ICo*. Guideline for Good Clinical Practices - ICH Harmonised Tripartite Guideline. 1996 [cited; Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>]
37. Meyer J, Wilson A, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004 May;161(5):826-835.
38. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008 Jul;30(7):1206-1227.
39. Crewe H, Lennard M, Tucker G, Woods F, Haddock R. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992 Sep;34(3):262-265.
40. Goodman W, Price L, Rasmussen S, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Nov;46(11):1006-1011.
41. Goodman W, Price L, Rasmussen S, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Nov;46(11):1012-1016.
42. W G. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976.
43. Beck A, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1974;7(0):151-169.
44. Beck A, Epstein N, Brown G, Steer R. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988 Dec;56(6):893-897.
45. Leckman J, Riddle M, Hardin M, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989 Jul;28(4):566-573.
46. Storch E, Murphy T, Geffken G, et al. Reliability and validity of the Yale Global Tic Severity Scale. *Psychol Assess* 2005 Dec;17(4):486-491.

47. Weissman M, Bothwell S. Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry* 1976 Sep;33(9):1111-1115.
48. Ware JJ, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473-483.
49. 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.
50. 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.
51. Eisen J, Phillips K, Baer L, Beer D, Atala K, Rasmussen S. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry* 1998 Jan;155(1):102-108.
52. Fossaluza V, Diniz J, Pereira BB, Miguel E, Pereira C. Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(6):511-518.
53. Ferrão Y, Shavitt R, Bedin N, et al. Clinical features associated to refractory obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 2006 Aug;94(1-3):199-209.
54. Shavitt R, Belotto C, Curi M, et al. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2006 Jul-Aug;47(4):276-281.
55. Singer JM, Poleto FZ, Rosa P. Parametric and Nonparametric Analyses of Repeated Ordinal Categorical Data. *Biometrical Journal* 2004;46(4):460-473.
56. Marazziti D, Golia F, Consoli G, et al. Effectiveness of long-term augmentation with citalopram to clomipramine in treatment-resistant OCD patients. *CNS Spectr* 2008 Nov;13(11):971-976.
57. Sternbach H. Fluoxetine-clomipramine interaction. *J Clin Psychiatry* 1995 Apr;56(4):171-172.
58. Amsterdam J, García-España F, Rosenzweig M. Clomipramine augmentation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 1997;5(2):84-90.
59. Koskinen H, Martikainen J, Maljanen T. Antipsychotics and antidepressants: an analysis of cost growth in Finland from 1999 to 2005. *Clin Ther* 2009 Jun;31 Pt 1:1469-1477.

60. Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren I, et al. D(2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001 Apr;11(2):105-110.
61. Busatto G, Pilowsky L, Ell P, Costa D, Verhoeff N, Kerwin R. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo and response to the new antipsychotic risperidone. *Br J Psychiatry* 1993 Dec;163:833-834.
62. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, et al. Dose relationship of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Feb;154(1):112-114.
63. Bloch M, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman J, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2010 Aug;15(8):850-855.
64. Blier P, de Montigny C. Possible serotonergic mechanisms underlying the antidepressant and anti-obsessive-compulsive disorder responses. *Biol Psychiatry* 1998 Sep;44(5):313-323.
65. Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, et al. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997 Nov;12(6):309-316.
66. Koran L, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, Robinson D. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):88-95.
67. Dougherty D, Jameson M, Deckersbach T, et al. Open-label study of high (30 mg) and moderate (20 mg) dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2009 Nov;24(6):306-311.
68. Ninan P, Koran L, Kiev A, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006 Jan;67(1):15-22.
69. Pampaloni I, Sivakumaran T, Hawley C, et al. High-dose selective serotonin reuptake inhibitors in OCD: a systematic retrospective case notes survey. *J Psychopharmacol* 2009 Apr.
70. Rabinowitz I, Baruch Y, Barak Y. High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008 Jan;23(1):49-53.
71. Shim G, Kang D, Kwon J. High-dose escitalopram treatment in patients with obsessive-compulsive disorder: a naturalistic case series. *J Clin Psychopharmacol* 2008 Feb;28(1):108-110.

72. Koran L, Hanna G, Hollander E, Nestadt G, Simpson H, Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007 Jul;164(7 Suppl):5-53.
73. Liebowitz M, Lam R, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2010 Oct;27(10):964-976.

Figure Legends

Figure 1. CONSORT Diagram.

Figure 2. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores for obsessions, by group and by time point.

CMI/FLX, clomipramine ≤ 75 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; QTP/FLX, quetiapine ≤ 200 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; PLC/FLX, placebo plus sustained-dose fluoxetine.

Figure 3. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores for compulsions, by group and by time point.

CMI/FLX, clomipramine ≤ 75 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; QTP/FLX, quetiapine ≤ 200 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; PLC/FLX, placebo plus sustained-dose fluoxetine.

Figure 4. Highest total Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores for obsessions plus compulsions, by group and by time point.

CMI/FLX, clomipramine ≤ 75 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; QTP/FLX, quetiapine ≤ 200 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; PLC/FLX, placebo plus sustained-dose fluoxetine.

Figure 5. Percentile plot for the mean reduction from initial Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) scores, by group.

CMI/FLX, clomipramine ≤ 75 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; QTP/FLX, quetiapine ≤ 200 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; PLC/FLX, placebo plus sustained-dose fluoxetine.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study sample

Variable	All Patients (N=54)			CMI/FLX (n=18)			Intervention QTP/FLX (n=18)			PLC/FLX (n=18)		
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range
Current age, years	33.78	10.6	18 to 64	36.39	10.7	20 to 57	33.50	11.9	20 to 64	31.44	9.1	18 to 48
Age at onset, years	12.22	7.6	5 to 54	11.44	5.7	5 to 24	14.50	11.2	7 to 54	10.72	3.7	5 to 19
Duration of illness, years	18.13	10.9	3 to 52	23.11	12.5	4 to 52	14.17	7.4	3 to 26	17.11	10.7	3 to 37
BABS total score	6.19	5.6	0 to 19	8.00	6.0	0 to 16	4.72	4.6	0 to 17	5.94	5.8	0 to 19
Initial fluoxetine dose, mg/day	72.96	15.1	20 to 80	66.67	20.6	20 to 80	76.67	10.3	40 to 80	75.56	11.0	40 to 80
Response to fluoxetine monotherapy, % ^a	-7.4%	0.2	-32% to 46%	-10.3%	0.1	-32% to 7.7%	-8.6%	0.1	-31% to 30%	-3%	0.2	-25% to 46%
Y-BOCS obsessions score	12.57	2.8	8 to 19	12.61	3.0	8 to 17	12.83	3.1	8 to 19	12.28	2.5	9 to 18
Y-BOCS compulsions score	12.41	2.8	5 to 19	12.17	2.4	9 to 17	12.61	3.6	5 to 19	12.44	2.5	8 to 18
Y-BOCS total score	24.98	4.8	16 to 37	24.78	4.7	17 to 33	25.44	5.3	16 to 37	24.72	4.6	19 to 36
SAS-SR total score	2.37	1.3	1 to 5	2.53	1.4	1 to 5	2.00	1.1	1 to 5	2.56	1.3	1 to 5
Variable	n	%		n	%		n	%		n	%	
Number of patients who received previous CBT treatment	6	11%		3	17%		0	0%		3	17%	
Current chronic tic disorder	9	17%		2	11%		5	28%		2	11%	
Past chronic tic disorders	10	19%		2	11%		6	33%		2	11%	
Tourette's syndrome	5	9%		1	6%		1	6%		3	17%	
Current unipolar mood episode	32	59%		8	44%		10	56%		14	78%	
Past unipolar mood episode	47	87%		15	83%		15	83%		17	94%	
Bipolar mood disorder	5	9%		2	11%		2	11%		1	6%	
Social Phobia	30	56%		12	67%		8	44%		10	56%	
Other anxiety disorders ^b	42	78%		15	83%		12	67%		15	83%	
Somatoform disorder	3	6%		2	11%		0	0%		1	6%	
Past substance abuse or dependence	10	19%		5	28%		3	17%		2	11%	
Skin Picking	13	24%		7	39%		3	17%		3	17%	
Trichotillomania	4	7%		3	17%		1	6%		0	0%	
Other Impulse control disorders ^c	21	39%		6	33%		7	39%		8	44%	
Body Dysmorphic Disorder	19	35%		8	44%		6	33%		5	28%	
Eating disorders	8	15%		3	17%		1	6%		4	22%	

Abbreviations: CMI/FLX, clomipramine $\leq$ 75 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; QTP/FLX, quetiapine $\leq$ 200 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; PLC/FLX, placebo plus sustained-dose fluoxetine; BABS, Brown Assessment of Beliefs Scale; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; SAS-SR, Social Adjustment Scale-Self Report; CBT, cognitive behavioral therapy.

^a[(Y-BOCS week 12 – Y-BOCS week 0)/Y-BOCS week 0] $\times$ 100

^bPanic disorder, agoraphobia, general anxiety disorder, simple phobia

^cGambling disorder, intermittent explosive disorder, kleptomania, compulsive buying disorder, internet compulsive use disorder, compulsive sexual behavior.

Table 2. Statistical analysis of Y-BOCS scores (highest scores between obsessions and compulsions)

Factor	CMI/FLX vs QTP/FLX vs PLC/FLX			CMI/FLX vs PLC/FLX			(CMI/FLX + PLC/FLX) vs QTP/FLX		
	QW	d.f.	p-value	QW	d.f.	p-value	QW	d.f.	p-value
Group	0.996	2	0.6078	0.103	1	0.7487	0.936	1	0.3332
Time	65.334	6	0.0000	72.141	6	0.0000	47.941	6	0.0000
Interaction	38.443	12	0.0001	8.344	6	0.2140	21.818	6	0.0013

Abbreviations: CMI/FLX, clomipramine ≤ 75 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; QTP/FLX, quetiapine ≤ 200 mg/day plus reduced-dose fluoxetine; PLC/FLX, placebo plus sustained-dose fluoxetine; QW, Wald statistics; d.f., degree(s) of freedom.

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Submitted to The Journal of Anxiety Disorders

1467 words, 2 color figures

TITLE

The use of Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: new views of
an old measure

AUTHORS

JULIANA BELO DINIZ¹, MD;

*R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil, Tel: +55 (11) 3069-6972; Fax: +55 (11) 3069-7895
(Email: julianabelo.diniz@gmail.com)*

VICTOR FOSSALUZA^{1, 2}, MSc, PhD;

*R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil, Tel: +55 (11) 3069-6972; Fax: +55 (11) 3069-7895
(Email: victor.ime@gmail.com)*

CRISTINA BELOTTO-SILVA¹, MSc, PhD;

*R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil, Tel: +55 (11) 3069-6972; Fax: +55 (11) 3069-7895
(Email: cristina.belotto@gmail.com)*

ROSELI GEDANKE SHAVITT¹ MD, PhD;

*R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil, Tel: +55 (11) 3069-6972; Fax: +55 (11) 3069-7895
(Email: roseligshavitt@gmail.com)*

CARLOS ALBERTO DE BRAGANÇA PEREIRA^{1,2} , PhD

*R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil, Tel: +55 (11) 3069-6972; Fax: +55 (11) 3069-7895
(Email: cadebp@gmail.com)*

AFFILIATIONS

¹*Department & Institute of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil*

²*Mathematics and Statistics Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil*

CORRESPONDING AUTHOR

Juliana Belo Diniz, R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7, CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brazil, Tel: +55 (11) 3069-6972; Fax: +55 (11) 3069-7895 (Email: julianabelo.diniz@gmail.com)

Financial Disclosure: Authors report no conflict of interests.

Funding/Support: This study received financial support in the form of grants provided by the following Brazilian governmental agencies: the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development, Brasília, Brazil; Grant nos. 521369/96-7 and 475919/2006-8); and the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP, São Paulo Research Foundation, São Paulo, Brazil; Grant nos. 2005/55628-08 and 06/50273-0).

ABSTRACT

We propose and discuss new ways to use Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) scores in treatment studies evaluating obsessive-compulsive disorder (OCD) patients. We show the results of initial YBOCS scores for 1000 OCD patients and pre- and post- treatment YBOCS scores for 155 patients so as to support our suggestions.

RESEARCH HIGHLIGHTS

- Discussion over the use of the sum of the marginal scores of obsessions and compulsions to compose the total scores of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Disorder Scale
- Proposal to use the maximum score between obsessions and compulsions as a more accurate clinical marker of severity
- Proposal to include a minimum score in the calculation of reduction of scores with treatment so as to be more informative about real expectancies of improvement

KEYWORDS

- (1) Obsessive-compulsive disorder
- (2) Clinical trials
- (3) Instruments

1. INTRODUCTION

The use of outcome measures is essential for the conduction of clinical trials (Kraemer and Telch, 1992). The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) (Goodman *et al.*, 1989a, Goodman *et al.*, 1989b) is one of the most widely used outcome measures in treatment studies of obsessive compulsive disorder (OCD) (Lewin *et al.*, 2010). Total scores vary from 0-40 and intend to grade severity of obsessive-compulsive symptoms considering time spent with symptoms, interference caused by symptoms, anxiety related to obsessions and if trying to resist compulsions, attempts to resist and ability to successfully control symptoms. It is an interview with ten questions containing items scoring from 0-4. Items are divided in obsessions and compulsions, five questions each, and the total scores are composed of the sum of the marginal scores for obsessions (0-20) and compulsions (0-20).

Although the usefulness of YBOCS is pretty straightforward, there are divergences among researchers that may hamper the interpretations of results obtained with this instrument. For example, authors vary their way of establishing clinical response criteria and a cut-off point for remission according to this measure (Lewin *et al.*, 2010, Storch *et al.*, 2010). The meaning of different response criteria and alternative cut-off points has already been discussed under the light of both clinical and research perspectives (Lewin *et al.*, 2010, Storch *et al.*, 2010). However, the format of the scale itself has not been discussed in the recent literature.

The percentage of reduction of the initial YBOCS score is frequently used as a measure of response. The standard formula used to calculate reduction is the following: $(\text{initial YBOCS} - \text{final YBOCS}) / \text{initial YBOCS}$. The cut-offs of meaningful response also change across studies and the criteria most frequently used are the 25% and 35% reduction from initial scores (Ferrão *et al.*, 2007, Lewin *et al.*, 2010). Moreover, it is unusual for patients to reach full-remission with a final YBOCS score of 0 points on both obsessions and compulsions (Pallanti and Quercioli, 2006). Therefore, the gap for improvement for a patient whose initial YBOCS score was, for example, 30 points is not of 30 points but rather the difference between 30 and the aimed cut off to consider OCD remission. As well as the literature lacks discussions related to the format of the YBOCS scale, it also does not mention other possible ways of calculating reduction of initial YBOCS scores with bases on the realistic expectation of improvement.

In this study we show the distribution of YBOCS possible results according to the answers of 1000 patients to the YBOCS severity scales (clinician administered). We propose a review of the use of the sum of obsessions and

compulsions marginal scores to compose the total score. In addition to this first objective, we show the results of treatment study and propose the inclusion of a minimum final YBOCS score for the calculation of the percent of reduction as parameter of symptoms improvement.

2. MATERIALS AND METHODS

The complete methodology involved in data collection has been described elsewhere (Miguel *et al.*, 2008). Briefly, a national consortium was built for cross-sectional data collection from patients whose primary diagnosis was OCD. The data from YBOCS severity measure were gathered for 1000 patients at the moment they were admitted for treatment in one of the seven centers of specialized mental health care. YBOCS severity scores were obtained by trained raters with experience in OCD diagnosis.

The treatment study which provided the pre and post treatment YBOCS scores has also been described elsewhere (Silva, 2009). In that trial, 155 OCD patients were treated either with an SSRI or group cognitive behavior therapy and followed for 12-weeks. Pre-treatment scores were obtained by blinded raters at week 0 and final scores at week 12.

3. RESULTS

The distribution of YBOCS scores is shown in Figure 1.

INSERT Figure 1 here.

The total YBOCS scores reported by 1000 patients are shown in the x-axis while the maximum YBOCS score between obsessions and compulsions is shown in the y-axis. For each possible total YBOCS score, various maximum scores are possible. Seven hundred fifty-six patients (76%) reported YBOCS maximum scores that were higher than the half of their total YBOCS scores. Therefore, when using the total score to represent symptoms' severity we are not able to predict the marginal scores and the severity of obsessions or compulsion independently.

The distribution of pre- and post-treatment scores is shown in Figure 2.

INSERT Figure 2 here.

The pre-treatment (initial) maximum YBOCS scores are shown in the x-axis while the post-treatment (final) maximum YBOCS scores are shown in the y-axis. Sixteen patients (10%, N=155) present a final maximum YBOCS score

below or equal to 5 points. Patients who improved are represented below the central diagonal line (when $x=y$). Given a 50% reduction from initial maximum YBOCS scores as a cut-off to determine response, the fifty-two patients (34%) represented below the 50% reduction line would be classified as responders.

4. DISCUSSION

From a clinician point-of-view it is easy to grasp that a patient who scores 0 on obsessions and 20 on compulsions is not as severe as a patient who scores 10 on obsessions and 10 on compulsions; both have the same final total YBOCS scores. As well, a patient who scores 20 on obsessions and 0 on compulsions is not half as severe as a patient who scores 20 on obsessions and 20 on compulsions. The distribution of YBOCS scores showed in Graph 1 confirms that for each total YBOCS score different compositions of marginal scores for obsessions and compulsions are possible according to patients' report.

We give grades to symptoms severity by creating an order based on arbitrary classifications (such as mild, moderate, severe and extremely severe). Nonetheless, the classifications we create have not the same properties of continuous scales (Rochon, 1996, Starmer and Lee, 1976) such as, for example, the Likert scale (Grant *et al.*, 1999). It means, for instance, that the distance between mild and moderate is not mathematically the same as the distance between moderate and severe. Therefore, mathematical operations should be applied with caution to these grades.

Although it does not solve the problem completely, an alternative to the sum of marginal scores to compose the total YBOCS score would be to use the maximum score between obsessions and compulsions. This way we would be approaching a clinically meaningful value of severity. As, for example, when we realize that a patient who scores 20 on obsessions is more severe and has a larger range to improve than a patient who scores 10 on obsessions and 10 on compulsions.

Regarding treatment response, the results observed in Figure 2 show that it is uncommon for patients to reach a score of 0 with treatment. Therefore, when we treat a patient we are not expecting an improvement of 100%. For a cut-off (to classify responders and non-responders) of 35% of reduction of the initial YBOCS score, for example, it is not the same as to say that the patient improved 35% of what he has the possibility to improve. If we consider a lower limit for the YBOCS that is different from 0 we may then have a better picture of each patient's situation. This way, if a 35% reduction is reported by the patient, it means that he still have the remaining 65% to improve. Given a lower limit of 8 points for total YBOCS score, or 4 for marginal scores, or 5 for maximum

between marginal scores, a possible cut-off for response would be 50% reduction of the initial YBOCS scores.

5. CONCLUSIONS

The use of standard measures is essential for studies to be comparable. But it does not mean that it should impossibility the discussion over different ways to evaluate patients in order to improve our view of what is happening regarding symptom's severity. We propose new views on the use of YBOCS scores as to approximate YBOCS results from clinical parameters.

6. REFERENCES

- Ferrão, Y., Diniz, J., Lopes, A., Shavitt, R., Greenberg, B. & Miguel, E.** (2007). [Resistance and refractoriness in obsessive-compulsive disorder]. *Rev Bras Psiquiatr* **29 Suppl 2**, S66-76.
- Goodman, W., Price, L., Rasmussen, S., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. & Charney, D.** (1989a). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* **46**, 1012-6.
- Goodman, W., Price, L., Rasmussen, S., Mazure, C., Fleischmann, R., Hill, C., Heninger, G. & Charney, D.** (1989b). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* **46**, 1006-11.
- Grant, S., Aitchison, T., Henderson, E., Christie, J., Zare, S., McMurray, J. & Dargie, H.** (1999). A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest* **116**, 1208-17.
- Kraemer, H. & Telch, C.** (1992). Selection and utilization of outcome measures in psychiatric clinical trials. Report on the 1988 MacArthur Foundation Network I Methodology Institute. *Neuropsychopharmacology* **7**, 85-94.
- Lewin, A., De Nadai, A., Park, J., Goodman, W., Murphy, T. & Storch, E.** (2010). Refining clinical judgment of treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.*
- Miguel, E., Ferrão, Y., Rosário, M., Mathis, M., Torres, A., Fontenelle, L., Hounie, A., Shavitt, R., Cordioli, A., Gonzalez, C., Petribú, K., Diniz, J., Malavazzi, D., Torresan, R., Raffin, A., Meyer, E., Braga, D., Borcato, S., Valério, C., Gropo, L., Prado, H. S., Perin, E., Santos, S., Copque, H., Borges, M., Lopes, A., Silva, E. & Disorders, B. R. C. o. O.-C. S.** (2008). The Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: recruitment, assessment instruments, methods for the development of multicenter collaborative studies and preliminary results. *Rev Bras Psiquiatr* **30**, 185-96.
- Pallanti, S. & Quercioli, L.** (2006). Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **30**, 400-12.
- Rochon, J.** (1996). Analyzing bivariate repeated measures for discrete and continuous outcome variables. *Biometrics* **52**, 740-50.
- Silva, C. B. d.** (2009). *Estudo comparativo de efetividade da terapia cognitivo-comportamental em grupo e dos inibidores seletivos de recaptacao da serotonina em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo: Um ensaio clínico pragmático.* In *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. Universidade de São Paulo: São Paulo.

Starmer, C. F. & Lee, K. L. (1976). A mathematical approach to medical decisions: application of Bayes' rule to a mixture of continuous and discrete clinical variables. *Comput Biomed Res* **9**, 531-41.

Storch, E., Lewin, A., De Nadai, A. & Murphy, T. (2010). Defining treatment response and remission in obsessive-compulsive disorder: a signal detection analysis of the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **49**, 708-17.

Figure 1: Distribution of total Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) scores versus maximum YBOCS scores (M-YBOCS) between obsessions and compulsions as reported by 1000 patients admitted to specialized outpatient clinics

Figure 2: Distribution of pre-treatment (initial) and post-treatment (final) maximum Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale scores between obsessions and compulsions (M-YBOCS) for 155 patients who participated in a trial which evaluated effectiveness of first line treatments for obsessive-compulsive disorder.

LEGENDS

Legend (**Figure 1**): The size and color of the points in the graph represent the frequency of occurrence of each value. Higher frequencies are represented by bigger and red circles. The diagonal line represents the values for which the marginal scores for obsessions are equal to the marginal scores for compulsions.

Legend (**Figure 2**): The size and color of the points in the graph represent the frequency of occurrence of each value. Higher frequencies are represented by bigger and red circles. The diagonal line is composed by points for which initial and final M-YBOCS are the same. The 50% reduction line delimitates the area where patients who improved more than 50% of initial M-YBOCS are located (considering a lower limit of 5 points). The horizontal line marks the final M-YBOCS score of 5.