



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Marisa Sofia Cordeiro Neves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “New Targets in Obsessive-Compulsive Disorder” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Catarina Rolo, da Engenheira Stella Gonçalves e da Professora Doutora Sónia Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Marisa Sofia Cordeiro Neves

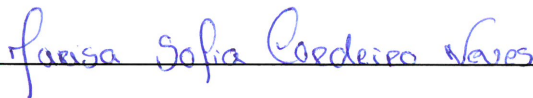
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “New Targets in Obsessive-Compulsive Disorder”
referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Catarina Rolo, da Engenheira
Stella Gonçalves e da Professora Doutora Sónia Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2021

Eu, Marisa Sofia Cordeiro Neves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016234290, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “New Targets in Obsessive-Compulsive Disorder” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 07 de setembro de 2021.



(Marisa Sofia Cordeiro Neves)

“However bad life may seem, there is always something you can do, and succeed at.

While there’s life, there is hope.”

Stephen Hawking

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e ao meu irmão, por todos os sacrifícios que fizeram, por nunca terem baixado os braços e nunca terem duvidado, o meu maior obrigada. Esta conquista é nossa!

Aos meus avós, os meus maiores adeptos nesta jornada e que nunca duvidaram de mim, todo o carinho que me deram, será retribuído a dobrar!

Aos meus padrinhos Telmo, Dina, Nélia e João por toda a força, a ternura e por terem sempre acreditado em mim, mesmo quando eu própria duvidei!

A toda a minha família, por sempre terem uma palavra de apoio.

À Rita e à Sara, a amizade mais duradoura e verdadeira, que se manteve mesmo que durante estes 5 anos os encontros fossem escassos. Melhor que 2, só mesmo 3! E que 3...

Aos de Coimbra, Diogo, Simão, Tatiana, Micaela. São escassas as memórias destes 5 anos em que vocês não façam parte!

À Marta por ser a melhor colega de casa e amiga que Coimbra me deu. Concretizamos juntas este sonho, desde a primeira semana até ao fim! O Alentejo e o Lourçal estarão para sempre ligados!

À minha madrinha Marta, à minha afilhada Inês (a minha eterna “caloirinha”) e a toda a família Ninfa, obrigada por me terem acolhido nesta que é das mais bonitas tradições Coimbrã.

À Professora Doutora Sónia Santos, por toda a orientação e ajuda e por ter-me dado a autonomia necessária. Obrigada por ter aceitado prontamente o tema da monografia.

À Dra. Catarina Rolo, que mais que uma orientadora, foi uma amiga nestes meses! À restante equipa da Farmácia Saúde Lavos, são um exemplo de espírito de equipa!

À Mestre Márcia Aguiar e à Engenheira Stella Gonçalves, por toda a dedicação, preocupação, hospitalidade e ensinamentos. Um obrigada especial a toda a equipa dos Laboratórios BASI.

À Dra. Carolina Cabaços e à Dra. Fernanda, tal como à restante equipa da POC dos CHUC, por me terem dado as ferramentas para lidar com esta luta diária que é a POC.

A todas as pessoas, que de certa forma se cruzaram comigo e, por isso, tiveram impacto no meu percurso, um sincero obrigada.

A Coimbra, a cidade que me acolheu nestes 5 anos. Cheguei a ti uma menina e saio uma mulher!

Esta conquista deve-se a vocês todos!

Obrigada.

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução	9
2. A Farmácia Saúde Lavos	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes	11
3.1.1. Localização da Farmácia e horário de funcionamento	11
3.1.2. Equipa Técnica	11
3.1.3. Receção, Conferência e Realização de Encomendas	12
3.1.4. Organização da Farmácia	12
3.1.5. Preparação Individualizada da Medicação	13
3.1.6. Atendimento ao público	14
3.1.7. Atividades Realizadas	14
3.2. Pontos Fracos	15
3.2.1. Lacunas no plano curricular de MICF	15
3.2.2. Estágio em tempo de pandemia	15
3.2.3. Medicamentos manipulados	16
3.3. Oportunidades	16
3.3.1. Educação para a saúde	16
3.3.2. Formações	16
3.3.3. Cartão Saúde	17
3.4. Ameaças	17
3.4.1. Alteração de Preços e Produtos Esgotados	17
3.4.2. Discrepância entre Médico e Farmacêutico	18
3.4.3. Locais de venda de MNSRM	18
4. Considerações Finais	18
Bibliografia	20
Anexos	22

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas	27
1. Introdução	28
2. Os Laboratórios BASI – Indústria Farmacêutica, S.A.	28
3. Análise SWOT	29
3.1. Pontos Fortes	30
3.1.1. Formação inicial interna	30
3.1.2. Tarefas executadas em diferentes setores	30
3.1.2.1. Suporte técnico do Controlo de Qualidade	30
3.1.2.2. Laboratório físico-químico	32
3.1.2.3. Receção de amostras	32
3.1.3. Autonomia na execução de tarefas	33
3.1.4. Desenvolvimento de competências a nível informático	33
3.2. Pontos Fracos	34
3.2.1. Reduzida aplicação de conhecimentos adquiridos em MICF	34
3.3. Oportunidades	34

3.3.1.	Reforço do inglês técnico	34
3.3.2.	Realização de um estágio diferenciador	35
3.4.	Ameaças	35
3.4.1.	Reduzido número de farmacêuticos em Indústria Farmacêutica	35
4.	Considerações Finais	35
	Bibliografia	37

PARTE III – NEW TARGETS IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

List of Abbreviations.....	39
Abstract	41
Resumo	42
1. Introduction.....	43
2. Obsessive-Compulsive Disorder	44
2.1. Clinical Manifestations	44
2.2. Diagnosis of OCD.....	45
2.3. Epidemiology.....	45
2.3.1. OCD and demography	45
2.3.2. OCD and gender	46
2.3.3. OCD onset.....	46
2.3.4. OCD triggers.....	46
2.3.5. Family history and OCD	47
2.4. Disease course and comorbidity	47
2.5. Diferencial Diagnosis.....	47
2.5.1. Depression	48
2.5.2. Gilles de la Tourette’s Disorder	48
2.5.3. Obsessive-compulsive personality disorder	48
2.5.4. Psychotic disorders.....	48
2.5.5. Body dysmorphic disorder	49
2.5.6. Anxiety disorders	49
3. Etiology	49
3.1. Genetic Model.....	49
3.2. Neurobiochemical model	50
3.3. Neuroanatomical Model	51
3.4. Immunological Model.....	54
3.5. The Cognitive-Behavioural Model.....	54
4. Treatment	55
4.1. Pharmacological Treatment	55
4.1.1. Clomipramine	56
4.1.2. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs).....	56
4.1.3. Anxiolytics	58
4.2. Cognitive-behavioural therapy	58
5. Therapeutic alternatives in OCD resistance/refractory to treatment.....	59
5.1. OCD Resistance to treatment.....	59
5.2. OCD Refractory to treatment	60
5.2.1. Ablative Neurosurgery	60
5.2.2. Neuromodulation.....	61

6. New targets.....	62
6.1. Glutamatergic medication.....	62
6.1.1. Memantine	62
6.1.2. Antiepileptics	63
6.1.3. Riluzole	64
6.1.4. Ketamine	64
6.1.5. N-acetylcysteine.....	65
6.1.6. Glycine	66
6.1.7. D-cycloserine.....	67
6.2. Immune System.....	67
6.2.1. N-acetylcysteine.....	67
6.2.2. Minocycline.....	68
6.3. Vitamin D.....	68
6.4. 5-Hydroxytryptophan	69
6.5. Endocannabinoids.....	70
7. Conclusion and future perspectives.....	70
Bibliography	73
Attachments	80

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

SOB ORIENTAÇÃO DA DRA. CATARINA ROLO



FARMÁCIA SAÚDE LAVOS

JANEIRO - ABRIL

2021

Lista de Abreviaturas

AINE	Anti-inflamatório não esteroide
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FSL	Farmácia Saúde Lavos
IMC	Índice de massa corporal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SWOT	<i><u>S</u>trengths, <u>W</u>eaknesses, <u>O</u>pportunities and <u>T</u>hreats</i>

I. Introdução

O estágio em Farmácia Comunitária, de acordo com a Diretiva do Parlamento Europeu de 20 de novembro de 2013¹, corresponde a uma etapa essencial para a aplicação dos conhecimentos adquiridos e para a conclusão do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

Mais do que alguém que está ao balcão a dispensar medicamentos, o Farmacêutico é um profissional de saúde especialista do medicamento, com todas as ferramentas para intervir como agente de saúde pública. Todo o ambiente que é criado numa farmácia comunitária possibilita uma elevada relação de proximidade entre o farmacêutico e o utente. Na maior parte das vezes, este é o primeiro local que o utente se dirige antes de iniciar qualquer terapêutica, quer seja mediante a apresentação de uma receita médica, quer seja por aconselhamento². Esta proximidade é uma mais-valia pois permite-nos intervir e esclarecer o utente, no que diz respeito ao domínio do medicamento e ter um papel crucial, não só na adesão à terapêutica, como também na sensibilização para a adoção de estilos de vida saudável e para a prevenção de patologias³.

O presente relatório aborda o meu percurso como estagiária na Farmácia Saúde Lavos (FSL), de janeiro a abril de 2021, num total de 470h, sob orientação da Dra. Catarina Rolo. Além disso, o relatório está elaborado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde são destacados os aspetos internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e externos (Oportunidades e Ameaças) à farmácia e a MICF, que impactaram, de forma positiva ou negativa, a minha aprendizagem. Adicionalmente, serão descritos, no Anexo I, três casos clínicos que surgiram durante o meu estágio curricular e os quais tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos.

2. A Farmácia Saúde Lavos

A FSL abriu as suas portas a 28 de setembro de 2015 sob a orientação da Diretora Técnica e proprietária, a Dra. Paula Miranda. Localiza-se na Rua das Flores, na vila de Lavos, ao lado de uma grande supermercado comercial.

Trata-se de uma farmácia com bastante flexibilidade no seu horário de funcionamento, estando aberta de segunda a sexta-feira das 9h às 20h, ao sábado das 9h30 às 20h e ainda ao domingo das 9h30 às 13h, sem encerramento para a hora de almoço.

Face à situação pandémica que enfrentamos e com o intuito de diminuir o número, tanto de utentes como de funcionários dentro do espaço da farmácia, os colaboradores da farmácia

foram divididos em 2 equipes que trabalhavam em dias alternados durante os meses de janeiro a março, retomando ao horário normal em abril.

A FSL caracteriza-se por ser uma farmácia com uma ampla diversidade de serviços prestados, entre os quais: administração de injetáveis, de vacinas e de medicamentos diversos, medição de parâmetros (colesterol total, glicemia, triglicéridos, índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal, pressão arterial e frequência cardíaca), realização de testes de gravidez e testes rápidos COVID-19, possibilidade de ter um farmacêutico ao domicílio, *Checksáude* (Espirometria, IMC e Peso), Consultas de Nutrição e Dietética e também serviços de cessação tabágica e preparação da terapêutica⁴.

3. Análise SWOT

Como mencionado nas “Normas Orientadoras de Estágio para o ano 2020/2021”, o presente relatório deve ser elaborado sob a forma de uma análise SWOT, analisando de forma crítica o meu percurso na FSL. Esta sigla representa as palavras forças, fraquezas, oportunidades e ameaças.

S PONTOS FORTES	W PONTOS FRACOS	O OPORTUNIDADES	T AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none"> •Localização da Farmácia e horário de funcionamento; •Equipa Técnica; •Receção, Conferência e Realização de Encomendas; •Organização da Farmácia; •Preparação Individualizada da Medicação; •Atendimento ao público; •Atividades Realizadas. 	<ul style="list-style-type: none"> •Lacunas no plano curricular de MICF; •Estágio em tempo de pandemia; •Medicamentos manipulados. 	<ul style="list-style-type: none"> •Educação para a saúde; •Formações; •Cartão Saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> •Alteração de Preços e Produtos Esgotados; •Discrepância entre Médico e Farmacêutico; • Locais de venda de MNSRM.

Figura I | Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Localização da Farmácia e horário de funcionamento

Como referido anteriormente, a FSL situa-se na vila de Lavos. Devido a esta localização estratégica junto a uma grande superfície de supermercados, o perfil dos utentes que frequentavam a farmácia era bastante diversificado, tendo um pouco de todas as faixas etárias e com vários graus de literacia em saúde. Apesar da heterogeneidade de utentes, a prevalência recaía sob idosos que são os utentes mais frequentes da farmácia. Isto permite-nos criar uma ligação mais próxima com os mesmos e realizar um acompanhamento mais marcado na adesão à terapêutica e na promoção da saúde pública.

Outra característica da farmácia diz respeito à flexibilidade do horário de funcionamento que foi abordado anteriormente. O facto de ser a única farmácia aberta nas proximidades, ao sábado à tarde e ao domingo de manhã, possibilitava que o perfil de utentes ao fim de semana (mais utentes de passagem) fosse completamente diferente do perfil de utentes que temos durante a semana. Estas características foram um ponto forte no meu estágio curricular em farmácia comunitária, porque possibilitou-me ter contacto com uma versatilidade de utentes e em número considerável.

3.1.2. Equipa Técnica

A FSL é suportada por uma equipa técnica bastante diversificada. Esta é composta por 4 farmacêuticos: a Dra. Paula Miranda, o Dr. Gil Ramos, a Dra. Catarina Rolo, que assumiu a minha orientação de estágio e o Dr. Miguel Pereira, que era responsável pela orientação de outra estagiária - a Joana Leal. Além dos elementos farmacêuticos, também a farmácia é constituída por outros colaboradores, do qual fazem parte a Sara Santos, técnica de farmácia, e ainda três técnicas auxiliares, a Liliana Rodrigues, a Lara Ramalho e a Elisa Gonçalves, estas duas últimas encontravam-se mais dirigidas para o *back office*. Apesar desta divisão de tarefas, todos os elementos estavam capacitados e treinados a desempenhar qualquer outra tarefa que não lhe tinha sido atribuída inicialmente, caso a necessidade da farmácia assim o exigisse.

Além disso, o bom ambiente entre os vários elementos da equipa técnica facilitava a integração dos estagiários. Estes eram vistos como parte integrante do quadro da farmácia e eram incluídos em todas as questões e discussões necessárias para o bom funcionamento da farmácia. De facto, beneficiei ao ter esta equipa técnica a apoiar-me e a demonstrar a total disponibilidade para responder prontamente a qualquer dúvida que me surgisse.

3.1.3. Receção, Conferência e Realização de Encomendas

Uma das tarefas de extrema importância e que é crucial para o bom funcionamento da farmácia corresponde à receção, conferência e realização de encomendas. O sistema informático utilizado no *back office* era o Sifarma 2000® e este programa permite estabelecer na ficha do produto o *stock* mínimo e máximo. Consoante estes valores, sempre que um produto estava abaixo do *stock* máximo ele cai automaticamente na encomenda diária aos armazenistas. Contudo, os farmacêuticos, responsáveis pela elaboração das encomendas, detinham a função de avaliar a encomenda diária antes de ser terminada, porque era necessários “jogar” com encomendas diretas aos laboratórios que estariam para chegar. De facto, estas encomendas diretas aos laboratórios permitem à farmácia obter certos produtos em grande quantidade e a preços mais baixos, sendo para isto necessário toda esta gestão e comunicação entre os funcionários. Na situação em que algum utente necessitava de um produto do qual não possuíamos em *stock* era efetuada uma encomenda instantânea ao armazenista. Os principais armazenistas da FSL são: Cooprofar, Alliance Armazéns do Porto e na área da veterinária, a Racivet.

No início do estágio usufruí da oportunidade de rececionar, conferir e realizar encomendas instantâneas e ainda acompanhar a realização da encomenda diária. Inevitavelmente que considerei como um ponto forte no meu estágio, porque permitiu-me conhecer um leque de produtos farmacêuticos, as margens de lucro, os preços e igualmente conhecer a dinâmica de toda a farmácia.

3.1.4. Organização da Farmácia

Na farmácia, a organização e a arrumação dos produtos era indispensável para otimizar o máximo espaço possível e organizar os expositores e lineares, de forma a serem o mais apelativos possíveis.

Sempre que uma encomenda era recebida na farmácia, o primeiro passo corresponde à verificação de medicamentos de frio e coloca-los imediatamente no frigorífico, para diminuir o tempo de permanência à temperatura ambiente. Os Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) eram separados dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), em que os MNSRM encontravam-se organizados por ordem alfabética do seu nome em gavetas, enquanto que os MSRM dispunham de armários específicos para os mesmos, estando organizados por ordem alfabética do princípio ativo. Também dispúnhamos de gavetas exclusivas a produtos ginecológicos, a produtos retais, a gotas oftálmicas, a pomadas

oftálmicas, a pilulas, a pomadas, a produtos de uso externo, a inaladores, a produtos veterinários, entre outros.

Além disso, a farmácia dispõe de um armário específico para os prazos de validade, sendo que cada prateleira era marcada com o mês de término do prazo de validade. O objetivo da farmácia seria dar principal atenção aos produtos que encontravam-se com prazo curto, de forma a tentar escoar e evitar grandes perdas monetárias da farmácia. No entanto, se eventualmente os produtos farmacêuticos não fossem vendidos, eles seriam devolvidos ou aos armazenistas ou aos laboratórios em questão.

Sem dúvida que este tipo de organização da farmácia permitiu-me associar mais facilmente os nomes comerciais às correspondentes substâncias ativas, o que culminou num ponto forte do meu estágio.

3.1.5. Preparação Individualizada da Medicação

Um dos serviços farmacêuticos prestados na FSL é a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) dos utentes do Lar da Borda do Campo.

De acordo com a Norma Geral da Ordem dos Farmacêuticos⁵ que me foi disponibilizada na Farmácia, a PIM é um “serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (...) selado de forma estanque e descartado após a sua utilização”. Este serviço era realizado diretamente no lar. Os medicamentos utilizados para a realização deste serviço eram, na sua maioria, disponibilizados pela FSL, existindo pequenas exceções em que era a família a responsável pela cedência dos mesmos. A PIM era realizada de 15 em 15 dias, em que um farmacêutico e uma técnica auxiliar preparavam dois blisters por utente, cada um correspondente a uma semana (Figura 2 no Anexo 2). Para a melhoria deste serviço, a farmácia elaborava uma tabela para cada utente com toda a medicação prescrita e posologia e sempre que se verificava alguma alteração da medicação, a FSL era também responsável por atualizar essas mesmas tabelas.

Esta experiência exigiu a máxima atenção e cuidado da minha parte na elaboração dos blisters, para evitar erros que pudessem comprometer a saúde do utente. Além disso, também é necessária uma boa gestão dos medicamentos que temos disponíveis nas gavetas dos utentes, para evitar a falta de algum medicamento aquando da preparação da próxima PIM.

3.1.6. Atendimento ao público

Dentro de todas as várias tarefas que me foram destinadas durante o meu estágio curricular, a etapa mais marcante foi a do atendimento ao público. A farmácia é o último local em que os utentes se dirigem antes de iniciar qualquer terapêutica, seja por aconselhamento, seja por levantamento de uma receita médica. Mais que ceder medicamentos e outros produtos farmacêuticos, o farmacêutico tem que ter uma visão crítica para avaliar as possíveis interações farmacológicas ou erros de medicação².

Numa fase inicial foi-me presenteada a oportunidade de assistir a atendimentos dos farmacêuticos. Nessa etapa consegui captar a forma de abordagem aos vários perfis de utentes e perceber como atuar em situações específicas. Posteriormente, iniciei o atendimento sozinha. Contrariamente ao que acontece na maior parte das farmácias, aqui tentavam evitar o “atendimento sombra”. Este atendimento é realizado estando o estagiário a realizar o atendimento e com ele está um profissional ao lado, para o caso de surgir alguma dúvida ou para controlar o atendimento prestado. Para muitos isto não seria um ponto forte, mas para mim foi sem dúvida, porque tal como me explicaram, o facto de estar sozinha no atendimento permitia uma maior segurança, tanto para mim, como para o utente. De facto não foi uma tarefa acessível inicialmente, devido à pouca competência ainda com o sistema informático, o Sifarma 2000[®] e o Módulo Atendimento Sifarma[®], e a pouca experiência nas mais diversas situações e questões que surgiam ao balcão. Contudo, este tornou-se um ponto forte, porque o atendimento para um estagiário é uma aprendizagem contínua, e à medida que ia realizando mais atendimentos, mais informação tinha na bagagem e melhor se estava a tornar o meu atendimento e aconselhamento. Contudo, o facto de estar sozinha no atendimento, isso não me invalidava de questionar os farmacêuticos sempre que alguma dúvida surgisse.

3.1.7. Atividades Realizadas

No âmbito do estágio realizado em Farmácia Comunitária foi desenvolvida a formação sobre a Higiene oral, intitulada “Super Sorrisos”, destinada a crianças do 1.º ao 4.º ano, nas escolas da Marinha das Ondas e da Leirosa. Além da autoria de um jogo didático “O mundo dos dentes”, elaborado por mim e pela Joana (Figura 3 e 4 no Anexo 2), coube-nos também a responsabilidade de expor o tema às crianças. É crucial abordar assuntos que são ainda lacunas na sociedade, mas ver as crianças a interagir connosco, a colocar questões e o entusiasmo delas demonstra que a mensagem foi transmitida.

Além disso, também desfrutei da oportunidade de participar na elaboração de cartazes apelativos e de publicações nas redes sociais (Figuras 5 e 6 no Anexo 2). Estas têm o intuito

alertar os utentes para as várias campanhas de laboratórios disponíveis na farmácia, e assim, possibilitou-me contactar mais de perto com o *marketing* farmacêutico.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Lacunas no plano curricular de MICF

Conforme já mencionado em cima, o estágio corresponde a uma etapa essencial para a aplicação dos conhecimentos adquiridos em MICF. Contudo, quando iniciamos o estágio é-nos exposta muita informação, tanto sobre o funcionamento da farmácia, como de produtos que na sua grande maioria nunca tivemos contacto. Isto deve-se em parte ao facto de certas unidades curriculares não estarem adequadas à realidade de uma farmácia.

Inquestionavelmente que a nível de farmacologia nós estamos aptos, no entanto, a nível de dermocosmética, suplementação, puericultura, veterinária e produtos oftálmicos estamos muito longe de ter algum domínio de conhecimentos. Sendo que uma das áreas de saúde que apresentei mais dificuldade foi a veterinária, pois devido à localização da FSL num espaço rural era muito frequente, até mesmo diário, o surgimento de pedidos ou aconselhamento sobre produtos veterinários. O nosso atendimento não se resumia apenas a produtos para animais de companhia como a maioria das farmácias. Muitas vezes detínhamos pedidos ou aconselhamentos para animais de consumo humano, o que dificultava o atendimento devido à panóplia de produtos veterinários existentes.

3.2.2. Estágio em tempo de pandemia

A pandemia que enfrentamos mudou a rotina de todas as pessoas e a da farmácia não foi exceção.

Para evitar um grande número de pessoas no interior da farmácia e também o infeliz acontecimento de um caso positivo na equipa que significasse encerrar portas, a farmácia dividiu-se em duas equipas. Como consequência, integrei uma das equipas que estariam já, aquando da minha chegada, em horários alternados. Isto significou ter que estagiar o horário completo de funcionamento da farmácia num dia e o dia seguinte permanecer em casa. Além de não conseguirmos manter um ritmo de trabalho, o facto de ter que efetuar determinadas horas em pouco tempo tornou-se um obstáculo, de tal forma que no último mês de estágio para compensar estagiei inúmeras horas resultando em cansaço visível.

Além disso, também os utentes demonstravam receio em sair de casa, o que é compreensível. Dessa forma, também diminuía as suas deslocações à farmácia, o que

resultou numa diminuição de fluxo de utentes. Também se notava que as pessoas estavam menos aptas a ouvir, talvez pelo medo de permanecer muito tempo dentro do mesmo espaço, o que dificultava o nosso aconselhamento.

3.2.3. Medicamentos manipulados

Uma das áreas de distinção dos farmacêuticos corresponde à elaboração de medicamentos manipulados. Cada vez é menos frequente o aparecimento de receitas com este tipo de produtos, ainda assim na FSL não procedemos à elaboração de medicamentos manipulados. Sempre que surgia alguma receita dos mesmos, efetuávamos um pedido a outra farmácia para o elaborar, porque não usufruímos de um laboratório com as condições essenciais para desempenhar esta tarefa. Dessa forma, considerei que foi um ponto fraco no meu percurso como estagiária, porque não beneficieei da oportunidade de aplicar na prática os meus conhecimentos adquiridos em Farmácia Galénica e nas várias Tecnologias, para a preparação destes produtos e das suas respetivas fichas de preparação e rótulos.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Educação para a saúde

O contacto diário com diferentes tipos de pessoas, de diferentes idades e com diferentes graus de literacia em saúde permite que o farmacêutico comunitário tenha que adaptar o seu atendimento e a sua comunicação. Além de desenvolver a capacidade de interação e comunicação, o farmacêutico, ao estabelecer uma relação próxima com o utente, detém a possibilidade de ter um papel importante na saúde da pessoa que tem à sua frente. Considero que é uma grande oportunidade de o farmacêutico se assumir como profissional de saúde, demonstrar o seu profissionalismo e educar os utentes para o uso racional do medicamento, para a adesão à terapêutica e a para a importância da prevenção de patologias³.

3.3.2. Formações

A formação de um farmacêutico não se cinge apenas à formação académica, é necessária uma aprendizagem constante ao longo do percurso profissional para se adaptar aos novos produtos que entram no mercado devido ao avanço da tecnologia⁶. Na FSL apostamos muito em formações, porque sem dúvida que o conhecimento nunca é demais.

Devido ao momento pandémico que atravessamos, as formações dos laboratórios foram todas *online* e o facto de ter um horário reduzido por causa da divisão em equipas na farmácia permitiu-me assistir a uma variedade de formações, nas mais diversas áreas que me foram

aconselhadas na farmácia. Entre elas participei nos seguintes *webinars*: “Nutrição clínica: Um aliado no tratamento oncológico”; “Exposição a alteradores endócrinos, impacto na saúde humana” da SVR e ainda sobre os produtos Arterin Colesterol[®], Niquitin[®], Antigripine Trieffect[®], Bronchodual Vita Cê[®], Neo-Sinefrina[®], todos apresentados pelos Laboratórios Perrigo.

3.3.3. Cartão Saúde

Muitos dos utentes da farmácia eram adquirentes do cartão Saúde. Este cartão traz benefícios, tanto para o utente, como para a farmácia. Além dos descontos que existiam todos os meses para aderentes do cartão Saúde em determinados produtos, ao comprar produtos na farmácia acumulava pontos que poderia rebater em vales de desconto ou em produtos⁷. Esta era uma forma de os utentes terem algum retorno das suas compras na farmácia e também poderem levar produtos rebatendo nos pontos sem custo adicionais e que lhe serão úteis. Para nós farmácia é importante, porque teremos utentes mais satisfeitos e aumento do lucro.

3.4. Ameaças

3.4.1. Alteração de Preços e Produtos Esgotados

As constantes alterações de preços de medicamentos, principalmente quando o preço do medicamento aumenta, causa algum transtorno no atendimento. Além disso, as receitas eletrónicas desmaterializadas têm indicação do preço do quinto medicamento mais barato a contar do de menor custo⁸. Contudo, aparece descrito que certo produto poderá custar ao utente no máximo determinado valor. Portanto, sempre que um utente escolhe um laboratório ou lhe sugerimos um, muitas das vezes surge uma reclamação por parte do mesmo relativamente ao valor referido na receita. Por muito que se tente explicar ao utente, muitas vezes torna-se um grande obstáculo.

Além disso, uma das situações recorrentes que mais verifiquei no meu estágio foi a existência de produtos esgotados, como foi o caso do Diazepam e do Cosopt[®], solução em recipiente unidose. Diariamente era necessário comunicar ao utente que o medicamento estava esgotado e que os armazenistas não tinham previsão da retoma do *stock* do mesmo. Assim, se os utentes pretendessem adquirir o produto, necessitavam de voltar a dirigir-se ao médico para avaliar a situação e obter uma receita de um medicamento disponível.

3.4.2. Discrepância entre Médico e Farmacêutico

Apesar da extrema importância de ambas as profissões, a verdade é que a profissão do farmacêutico é muitas vezes desvalorizada em detrimento do médico. Por muito que essa ideologia esteja a alterar, alguns utentes ainda vêm o farmacêutico como um mero comerciante de medicamentos e continuam a recorrer ao médico quando na farmácia facilmente poderíamos resolver a situação para afeções menores. Além disso, considero que ainda é um grande desafio a comunicação entre médico e farmacêutico, para melhorar os esquemas terapêuticos dos utentes.

3.4.3. Locais de venda de MNSRM

Segundo o Decreto-Lei n.º 134/2005⁹, de 16 de agosto, a partir de 2005 é permitida a venda de MNSM em locais com autorização para esse efeito, tal como parafarmácias e espaços de bem-estar em certos supermercados.

Dessa forma, passaram a existir locais de venda de MNSRM e outros produtos de saúde a preços mais baixos, tornando-se uma concorrência direta às farmácias. Além disso, também constitui uma ameaça ao resultar numa descredibilização, em certa forma, do papel do farmacêutico e da sua importância.

As farmácias comunitárias têm a capacidade e o conhecimento para esclarecer e aconselhar com a máxima qualidade os seus utentes, fornecendo todas as informações necessárias para o correto uso do medicamento ou produto farmacêutico.

4. Considerações Finais

Com o estágio na FSL consegui ter um contacto mais próximo com a importância que o farmacêutico tem junto dos seus utentes.

A farmácia é o primeiro local que os utentes se dirigem antes de iniciar qualquer terapêutica e o farmacêutico tem o papel de extrema importância na promoção da saúde. Consegui aplicar os meus conhecimentos adquiridos na faculdade à realidade prática, desenvolvi a minha capacidade de comunicação e espírito crítico e ainda adquiri conhecimentos em áreas ainda pouco abordadas na faculdade.

Bons farmacêuticos permitem ter utentes mais compreensivos. Esta foi uma premissa que este estágio me permitiu retirar. Indiscutivelmente que o farmacêutico deve cada vez mais marcar a sua posição na sociedade através do seu profissionalismo.

Não tenho como agradecer todo o apoio que me foi dado por parte da equipa técnica da FSL, toda a disponibilidade, atenção, carinho e ensinamentos que me foram transmitidos. Fizeram-me sentir parte da equipa e não uma simples estagiária mesmo quando no início ainda surgiam imensas dúvidas e necessitava de questionar inúmeras vezes. O meu trabalho foi devidamente reconhecido e não posso estar mais feliz por isso, fez sentir que todo o meu percurso na FSL foi o mais enriquecedor possível.

A toda equipa da FSL um muito obrigada, especialmente à Dra. Paula Miranda pela excelente pessoa e profissional que é e ainda mais à Dra. Catarina Rolo, que fez mais que o seu papel de orientadora e esteve sempre comigo em todos os momentos.

Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013.** Jornal Oficial da União Europeia. (2013:2013) 132–170.
2. APEF - **Farmácia Comunitária.** [Acedido a 24 junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://apef.pt/farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais.** [Acedido a 24 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
4. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Ficha da Farmácia: Farmácia Saúde Lavos** [Acedido a 7 agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/ficha-farmacia?code=23388>
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação.** 30-NGE-00-010–02 (2018) 1–21.
6. SANTOS, Henrique; LOUREIRO, Rui; BARBOSA, Carlos Maurício - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma Geral sobre o Farmacêutico e Pessoal de Apoio.** Ordem dos Farmacêuticos. OF.C-N002-00 | P 1 / 5 DATA (2015) 1–5.
7. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Como funciona o cartão Saúda?** [Acedido a 24 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saуда/como-funciona>
8. ACSS/INFARMED - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** Ministério da Saúde. 3:2014) 1–23.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto.** Diário da República. 1ª Série:156 (2005) 4763–4765.
10. ABOCA - **NeoFitoroid Biopomada.** [Acedido a 26 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/neofitoroid-biopomada-2/>
11. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Laevolac, 2013.** [Acedido a 26 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
12. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Nimed, 2017.** [Acedido a 26 junho de 2021]. Disponível na Internet: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml)

fo/pesquisa-avancada.xhtml

13. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Dioralyte (Sabor groselha)**, 2004. [Acedido a 26 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

14. MEDVET - **Anthelmin Sabor Comprimidos para cães**. [Acedido a 26 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://medvet.dgav.pt/products/994-01-16nfypt-anthelmin-sabor-comprimidos-para-caes-3856>

ANEXO I

CASOS PRÁTICOS

I. Síndrome Hemorroidário

Uma utente, do sexo feminino, dirige-se à farmácia para pedir um aconselhamento para a sua mãe de idade avançada, que está com hemorroidas e que se queixa de muitas dores, o que a está a deixar impaciente.

Em conversa com a utente questiono-a se as hemorroidas estão no interior do ânus ou se na parte exterior (prolapsadas) e se apresenta sangue nas fezes. A utente refere que as hemorroidas estão prolapsadas e sem sangue nas fezes. Face a esta descrição, apresentei o NeoFitoroid[®] bioPomada para aplicar externamente várias vezes ao dia, principalmente após a evacuação e a correta higienização. Este produto farmacêutico atua essencialmente mediante uma ação mucoadesiva, lubrificante e antioxidante¹⁰. Em associação sugeri à utente, como sugestão, um método de limpeza, nomeadamente, os toalhetes higiénicos Hemofarm[®] para proceder à higienização da zona anal e perianal e acalmar um pouco o síndrome hemorroidário depois da evacuação.

Para complementar o aconselhamento, pergunto se a pessoa em questão sofre de obstipação e se tem as fezes duras. A utente responde afirmativamente e, portanto, poderíamos associar o laxante osmótico (Laevolac[®] 666,7 mg/ml, xarope) para ajudar a humedecer as fezes e assim, facilitar a evacuação mas não de forma agressiva. Para adultos, a sua posologia é de 15 a 30 mL/dia (aproximadamente 1 a 2 colheres de sopa) de toma única, ou repartida em duas tomas diárias¹¹. Além destes produtos, também reforcei a importância de medidas não farmacológicas, como a ingestão abundante de água, o consumo de fibras alimentares, a prática de exercício físico, fazer banhos com água tépida durante 10-15 minutos, 2 a 3 vezes ao dia, entre outras. Em situações de crises agudas, lavar com água fria ou colocar gelo na zona anal.

2. Vómitos e diarreia

Uma jovem, na casa dos 20 anos, dirige-se à farmácia e apresenta as seguintes queixas: diarreia frequente, vómitos e dores de estômago. Refere ainda que tomou apenas um comprimido de Nimed[®] (nimesulida) há quatro dias e que a partir desse momento surgiram os sintomas. Diz que não consegue ingerir nenhum alimento e que já perdeu 4 kg.

De facto, o medicamento em questão (anti-inflamatório não esteroide - AINE) poderia causar estes efeitos secundários¹², contudo se os sintomas persistem há quatro dias, o mais provável é que os sintomas não estejam a ser causados pelo medicamento, mas sim por uma situação mais grave. Face a esta descrição de todos os sintomas, achei que a melhor solução passaria por se dirigir ao médico. Ainda assim a utente reforça a necessidade de algo que pudesse aliviar um pouco a sintomatologia, porque continuava a referir que “não consigo suportar nada no estômago”, nem mesmo o inibidor da bomba de prótons que já estava a tomar. Para evitar o mascaramento dos sintomas de uma afeção mais grave mostrei-lhe o GUT4 Dual-vit[®], para tomar uma saqueta por dia diretamente na boca ou misturado numa bebida fria. Este suplemento alimentar é um simbiótico (constituído por pró-bióticos e pré-bióticos) que iria repor a flora intestinal e poderia ajudar a tratar a diarreia. Além disso, sobretudo para a reidratação oral recomendei uma saqueta de Dioralyte[®] (eletrólitos + glucose)¹³ em 200 mL de água por dia e iniciar com uma colher da solução e caso o estômago não rejeitasse, para ir fazendo uma colher de 10 em 10 minutos. Ainda assim reforcei a importância de procurar ajuda médica.

3. Desparasitantes para animais

Um utente, do sexo masculino, refere que o seu cão, de idade adulta, está com “lombrigas” e portanto quer algo para o seu animal de companhia.

A solução passaria por um desparasitante interno, o Anthelmin Sabor[®], para o tratamento de infestações mistas em nemátodos e céstodos em cães adultos ou jovens. Este é constituído por 3 anti-helmínticos: praziquantel, embonato de pirantel e febantel¹⁴.

Como a posologia é de 1 comprimido para 10 kg de peso corporal, questionei acerca do peso do animal. Ao referir-me que tinha aproximadamente 15 kg, aconselhei dar 1,5 comprimidos. Em caso de rotina, pode administrar este medicamento ao seu animal de 3 em 3 meses¹⁴.

ANEXO 2



Figura 2 | Blister de PIM para uma semana, destinado a um utente do Lar da Borda do Campo.

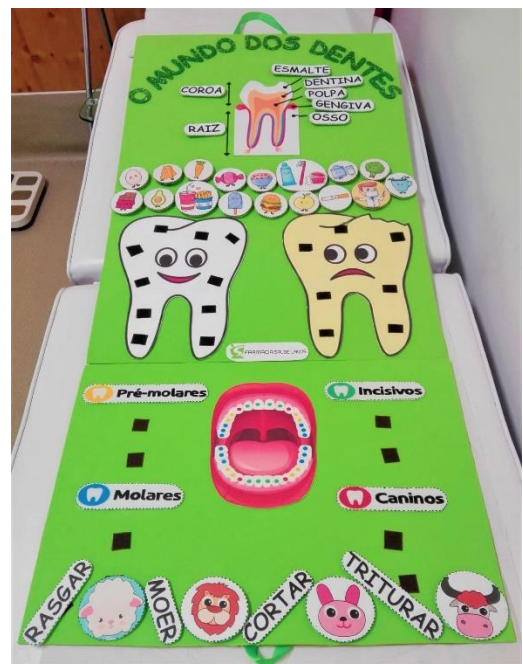


Figura 3 e 4 | Formação “Super Sorrisos” – Exposição do tema no Centro Escolar da Marinha das Ondas a alunos do 4.º ano; Jogo “O Mundo dos Dentes” elaborado por Joana Leal e Marisa Neves sobre Higiene Oral.

DIA DA MÃE



 FARMÁCIA
SAÚDE LAVOS



Figura 5 e 6 | Marketing Farmacêutico – Cartaz sugestivo de presentes para o dia da mãe; Publicação no Facebook da Farmácia Saúde Lavos alusiva ao dia do pai.

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

SOB ORIENTAÇÃO DA ENGENHEIRA STELLA GONÇALVES E DA MESTRE MÁRCIA AGUIAR



LABORATÓRIOS BASI – INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.

MAIO - JULHO

2021

Lista de Abreviaturas

CQ	Controlo de Qualidade
CTD	<i>Common Technical Document</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FQ	Laboratório físico-químico
IF	Indústria farmacêutica
IJM	<i>Injectable unit</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LB	Laboratórios BASI - Indústria Farmacêutica, S.A.
LIMS	<i>Laboratory Information Management System</i>
LSM	<i>Liquid semi solid unit</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SWOT	<i><u>S</u>trengths, <u>W</u>eaknesses, <u>O</u>pportunities and <u>T</u>hreats</i>

I. Introdução

Com o aumento das necessidades farmacológicas no tratamento de patologias, também a indústria farmacêutica (IF) cresceu nesse sentido, de forma a dar respostas a essas mesmas carências. Desde que o medicamento é desenvolvido até à sua produção em larga escala, o farmacêutico tem um papel crucial em qualquer etapa, assegurando a aplicação das boas práticas de fabrico e partilhando o seu conhecimento técnico-científico¹.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita aos seus alunos que o estágio curricular possa ser dividido entre farmácia comunitária (estágio obrigatório) e uma outra área do medicamento, como IF, farmácia hospitalar, assuntos regulamentares, entre outros. Tendo em conta o interesse suscitado essencialmente nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica e com o intuito de retirar o máximo de partido que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) me proporcionou, optei por um estágio em IF. Dessa forma, o estágio curricular no departamento de Controlo de Qualidade (CQ) nos Laboratórios BASI – Indústria Farmacêutica, S.A. (LB) foi o que suscitou mais a minha curiosidade. Nesse sentido, foi-me atribuído um estágio no Suporte Técnico do CQ, de 3 de maio a 30 de julho de 2021, sob a orientação da Engenheira Stella Gonçalves e da Mestre Márcia Aguiar.

O presente relatório, referente ao meu percurso nos LB, está elaborado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*). Desta forma, farei uma análise retrospectiva, crítica e pessoal relativa à minha experiência nos LB, à minha adaptação à equipa do CQ e à aplicação dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos no plano de estudos de MICF.

2. Os Laboratórios BASI – Indústria Farmacêutica, S.A.

Os LB são uma empresa da indústria farmacêutica fundada em 1956 em Coimbra, com uma história de mais de 60 anos, sediada desde 2012 no Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, em Mortágua^{2,3}. Caracteriza-se por ser uma farmacêutica assente em 4 dimensões (flexibilidade, inovação, competitividade e eficiência), cujos capitais privados são unicamente de origem nacional e com uma presença em mais de 60 países. Abrange cerca de 17 áreas terapêuticas e com um leque de mais de 240 medicamentos de uso humano sob as mais variadas formas farmacêuticas, tais como: injetáveis de pequeno volume, injetáveis de grande volume, gel, cremes, pomadas, xaropes, soluções orais, suspensões orais, soluções cutâneas e enemas. Além do desenvolvimento, fabrico e comercialização destas formas farmacêuticas, os

LB exercem atividades igualmente a nível do controlo e garantia de qualidade, do desenvolvimento farmacêutico e suporte tecnológico e regulamentar³.

Atualmente, divide-se em duas unidades de produção, a unidade de líquidos e semi-sólidos, LSM (*Liquid semi solid unit*) e a unidade de injetáveis, IJM (*Injectable unit*), esta última inaugurada em 2019³. As instalações do CQ encontram-se no LSM, a unidade onde decorreu todo o período do meu estágio curricular.

Os LB são parte integrante do grupo FHC | Farmacêutica, tal como a Empifarma, a OverPharma, a Phagecon e a Zeone⁴. Este grupo caracteriza-se por ser um fornecedor a nível global de medicamentos, de dispositivos médicos e de outros produtos de saúde. Além disso, rege-se por 5 princípios, sendo esses, integridade, valores, compromisso, respeito e excelência⁵.

3. Análise SWOT

Como mencionado nas “Normas Orientadoras de Estágio para o ano 2020/2021”, o presente relatório deve ser elaborado sob a forma de uma análise SWOT, analisando de forma crítica o meu percurso nos LB. Esta sigla representa as palavras forças, fraquezas, oportunidades e ameaças.

S PONTOS FORTES	W PONTOS FRACOS	O OPORTUNIDADES	T AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">• Formação inicial interna;• Tarefas executadas em diferentes setores;• Autonomia na execução de tarefas;• Desenvolvimento de competências a nível informático.	<ul style="list-style-type: none">• Reduzida aplicação de conhecimentos adquiridos em MIF.	<ul style="list-style-type: none">• Reforço do inglês técnico;• Realização de um estágio diferenciador.	<ul style="list-style-type: none">• Reduzido número de farmacêuticos em Indústria Farmacêutica.

Figura I | Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Formação inicial interna

Tal como sucede com os novos colaboradores da empresa, igualmente os estagiários recebem, no seu primeiro dia, múltiplas formações de integração iniciais antes de executar qualquer atividade. Estas formações têm não só como objetivo apresentar os LB e a FHC | Farmacêutica onde este se insere, como também expor informações essenciais no âmbito da Farmacovilância, Boas Práticas de Fabrico e Higiene e Segurança no Trabalho. Posteriormente, segue-se uma visita guiada às instalações, tanto no LSM como no IJM, onde podemos ter um contacto mais próximo com a produção, o armazém, os *open space* do controlo de qualidade, da qualidade, da direção técnica e também aos laboratórios de controlo de qualidade.

No segundo dia, já no LSM, recebi formações mais específicas face às minhas futuras funções, que contemplaram uma reunião com a Diretora do CQ, a Engenheira Stella Gonçalves e formações relativas à farmacopeia. Também aqui, dirigiram-me a uma visita guiada pelo *open space* do CQ (local onde passaria a maior parte do meu estágio), pelo laboratório físico-químico e pela receção de amostras.

Sem dúvida que estas formações foram essenciais para conhecer a organização da IF, para me integrar, tanto com outros estagiários, como com alguns colaboradores. Adicionalmente, foi crucial para me transmitir informação que iria ser útil para o desempenho das minhas futuras funções no suporte técnico do CQ.

3.1.2. Tarefas executadas em diferentes setores

Apesar de o meu estágio ter sido inicialmente destinado ao suporte técnico do CQ, também usufruí da oportunidade de auxiliar no laboratório físico-químico e na receção de amostras. Esta possibilidade tornou o meu estágio multifacetado e mais enriquecedor, podendo ter contacto com um maior número de setores do departamento.

3.1.2.1. Suporte técnico do Controlo de Qualidade

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o conceito “controlo de qualidade” refere-se ao conjunto de processos que são executados, de forma a garantir a pureza e a identidade de certo produto farmacêutico. Os produtos farmacêuticos estão disponíveis no mercado sob a forma de formulações seguras e ao mesmo tempo eficazes, sendo que o CQ tem um papel fulcral para tornar isso possível^{6, 7}.

O CQ numa indústria farmacêutica não se resume apenas aos procedimentos executados em laboratório. Por detrás de toda a atividade laboratorial está o suporte técnico do CQ. Este setor é responsável pela elaboração de documentação e de procedimentos que contenham todas as especificações e métodos analíticos relativos a matérias-primas, ao produto acabado e ao material de acondicionamento. Desse modo, há a garantia que os ensaios realizados são os necessários para libertação do lote que cumpra todos os requisitos essenciais.

Beneficiei da oportunidade de contactar com todo o processo de fabrico de um produto farmacêutico, desde a matéria-prima, passando pelo seu fabrico e análise laboratorial até à obtenção do produto acabado.

Para matérias-primas e produto acabado somos responsáveis por elaborar documentos que contenham os ensaios e as respetivas especificações, de acordo com a Farmacopeia Europeia ou com o *Common Technical Document* (CTD) do cliente. Simultaneamente à elaboração do documento das especificações, também é necessário elaborar uma Instrução Técnica de Análise, onde são descritos os métodos associados a cada ensaio, para que os analistas possam proceder à análise do produto em questão. Para além disso, para que toda esta informação esteja disponível a qualquer colaborador, elaboramos *templates* – conjunto de ensaios e especificações associados a determinado código de artigo – no *software* LIMS (*Laboratory Information Management System*). Estes *templates* estão em concordância com as especificações e os Protocolos de Validação de Fabrico.

Relativamente ao material de acondicionamento – cartonagens, rótulos, bisnagas, folhetos informativos, dispositivos de medida, entre outros – também estes apresentam especificações, de acordo com a Farmacopeia Europeia ou com *International Organization for Standardization* (ISO). O material de acondicionamento pode ser dividido em dois grupos: o material de acondicionamento impresso (folhetos informativos, cartonagens, rótulos) e o material de acondicionamento não impresso (frascos, tampas, copos, seringas e colheres doseadoras). Tal como acontece nas matérias-primas e no produto acabado, também são elaborados documentos com especificações do material de acondicionamento e Instruções Técnicas de Análise. A cada artigo de material de acondicionamento é atribuída um conjunto de especificações, contudo, uma especificação pode ser aplicável a diferentes artigos. Posteriormente, são elaborados *templates* em LIMS para cada artigo a partir do desenho técnico aplicável e das correspondentes especificações.

Outra função que cabe ao suporte técnico, e a mim enquanto estagiária, é o levantamento do produto acabado, das matérias-primas e do material de acondicionamentos para as semanas

seguintes. Esta é uma tarefa importante do CQ, pois permite-nos antecipar a documentação que será necessária para produções/análises futuras. Isto possibilita manter a organização de toda a equipa e da documentação, possibilitando uma melhor gestão do tempo.

Além disso, apesar de grande parte do suporte documental poder ser consultado nos vários *softwares* existentes na indústria, a documentação é armazenada em arquivos próprios. Estes arquivos estão devidamente identificados, de forma a permitir uma consulta rápida e eficiente. Assim, a divisão destes documentos por código de artigos nos respetivos arquivos e a recolha de obsoletos, também foi uma das minhas funções enquanto estagiária.

Durante o meu estágio curricular usufruí da oportunidade de realizar toda a documentação mencionada anteriormente para os mais variados produtos farmacêuticos, bem como participar em outras questões relacionadas com o suporte técnico.

3.1.2.2. Laboratório físico-químico

Além do *open space*, o controlo de qualidade é também constituído por 2 laboratórios, o laboratório físico-químico (FQ) e o laboratório de microbiologia. O laboratório FQ está ainda subdividido numa área dedicada à cromatografia e numa área dedicada ao estudo de estabilidade.

Foi-me cedida a oportunidade de passar um dia no laboratório FQ, de forma a ter uma visão mais próxima relativamente ao seu funcionamento. Como mencionado anteriormente, as análises são executadas tendo em conta Instruções Técnicas de Análise, que são elaborados pelo suporte técnico. De facto, este dia proporcionou-me uma experiência completa, pois pude observar a aplicação na prática desta documentação.

Além disso, foi-me presenteada a oportunidade de executar algumas tarefas, como a pesagem de amostras e a preparação de soluções, para posterior determinação de substâncias aparentadas e doseamento através de um método cromatográfico.

3.1.2.3. Receção de amostras

Outro importante setor do CQ é a receção de amostras. Aqui chegam todas as amostras, tanto do LSM como do IJM. Todos os lotes são conferidos, rececionados num *software* – Gestão de amostras. Posteriormente, são etiquetados com o código de artigo, o lote, a data e o nome do operador responsável pela receção da amostra. Além disso, as etiquetas mencionam a fase do processo de fabrico da amostra, por exemplo, se é um lote de mistura/enchimento/esterilização/produto acabado/controlo de embalagem e se foi retirado

no topo/meio/fim. Cada lote tem amostras destinadas, por um lado ao laboratório FQ e, por outro lado, ao laboratório de microbiologia, se aplicável. Dessa forma, as mesmas são separadas na recepção de amostras para posterior transporte para o laboratório correspondente.

Além disso, a recepção de amostras de estupefacientes e psicotrópicos corresponde a uma fase de extrema importância neste setor. Desde a chegada dos mesmos em acondicionamentos trancados até ao seu armazenamento em local apropriado, trata-se de uma tarefa que exige especial rigor e atenção aquando de toda a verificação do lote e documentação.

Mais uma vez, foi-me concedida a oportunidade de observar inúmeras vezes este processo e de participar na gestão e recepção das mais variadas amostras.

3.1.3. Autonomia na execução de tarefas

Desde o início do estágio que me foi apresentada autonomia na realização das tarefas a mim destinadas, mas sempre sob a alçada da minha orientadora, dada a relevância da documentação em questão. Previamente à execução de uma nova tarefa, recebia uma explicação relativamente ao objetivo, como realizar e que materiais consultar. Durante este processo, qualquer dúvida que surgisse era rapidamente esclarecida por algum dos colaboradores.

Apesar da importância da elaboração dos documentos de forma precisa, em casos mais simples a Mestre Márcia Aguiar depositava em mim a confiança para poder enviar o documento ou *template* para o circuito de aprovação sem a sua confirmação final. Este circuito de aprovação pode ser de um, dois ou três níveis, sendo esses, a Direção do CQ, a Garantia e a Direção Técnica. Certamente que em documentos mais complexos todo o meu trabalho era posteriormente revisto por ela.

Tanto a confiança como a autonomia contribuíram para aumentar a minha motivação para o estágio curricular.

3.1.4. Desenvolvimento de competências a nível informático

Durante todo o período de estágio nos LB exigiu de mim competências a nível informático. O *Microsoft Excel*[®], uma das ferramentas mais utilizadas no suporte técnico e das quais detinha ainda pouco conhecimento, era utilizado para efectuar o levantamento, quer de matérias-primas, como de material de acondicionamento, de produto acabado e outros recursos.

Além disso, para garantir toda a gestão da farmacêutica, os LB dispõem ainda de *softwares* próprios. O Q-Pulse[®] é um *Quality Management Software* utilizado para a gestão documental, de equipamentos, de controlos de mudança, de desvios, entre outros. Quanto ao Primavera[®], este corresponde a uma instrumento útil na gestão e planeamento de recursos. O LIMS, é um *software* muito comum na IF que permite a gestão de *templates*, o auxílio ao planeamento de análise, a distribuição de ensaios para os analistas e a emissão/impressão de certificados de análise.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Reduzida aplicação de conhecimentos adquiridos em MICF

O estágio corresponde a uma etapa fundamental para a aplicação dos conhecimentos adquiridos em MICF, contudo, o mesmo não se verificou aquando da realização do meu estágio. Isto se deve, em parte, ao facto de certas unidades curriculares não estarem adequadas à realidade de uma IF, mas especialmente associado à inexistência, no *open space*, do apoio de um farmacêutico que me pudesse auxiliar em questões mais específicas. Além disso, também o curto período de estágio me impossibilitou de ter mais contacto com outros departamentos.

De todas as minhas tarefas executadas, em pouco vi serem aplicados os meus conhecimentos adquiridos em MICF, exceto na consulta da Farmacopeia e de um CTD. Apesar de alguns ensaios específicos de matérias-primas e produto acabado me serem familiares, a documentação interna era elaborada em concordância com documentos oficiais, não tendo decisões sobre a atribuição de ensaios.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Reforço do inglês técnico

O contacto com a língua inglesa representou um marco importante no decorrer do meu estágio curricular. Grande parte da literatura utilizada, como a consulta de CTD, de Protocolos de Validação e da Farmacopeia Europeia, está redigida em inglês. Dessa forma, permitiu-me aprimorar as minhas aptidões linguísticas e ter um primeiro contacto com determinados termos técnicos na IF.

Além disso, também a documentação interna era redigida, em grande parte, em inglês, de forma a ser o mais universal possível e poder ser consultada por qualquer pessoa. Assim, como parte integrante das minhas funções, a maior parte dos documentos que elaborei necessitaram das minhas competências e conhecimentos de inglês.

3.3.2. Realização de um estágio diferenciador

A FFUC possibilita aos seus alunos a realização de um estágio curricular em outras áreas do domínio do medicamento, como a IF, para além do estágio em Farmácia Comunitária. Esta oportunidade permite que tenhamos um primeiro contacto com a IF, aumentando o nosso conhecimento e colocando em prática conteúdos adquiridos em MICF.

Posteriormente, isto poderá traduzir-se numa vantagem competitiva e diferenciadora em relação a outros alunos de MICF, a quem não lhes foi facultada esta oportunidade.

3.4. Ameaças

3.4.1. Reduzido número de farmacêuticos em Indústria Farmacêutica

Contrariamente à ideia que detinha, o número de farmacêuticos a exercer em IF é bastante diminuto, especialmente no departamento do CQ. Infelizmente, não tive o privilégio de contactar com nenhum farmacêutico neste departamento.

É incontestável o papel do farmacêutico quanto especialista do medicamento, contudo a competitividade com o setor farmacêutico é significativa. O farmacêutico tem concorrência direta com outros profissionais (engenheiros, químicos, bioquímicos, entre outros) sem qualquer domínio na área do medicamento, mas que são eficientes no trabalho que lhes é destinado.

Assim, existe uma dificuldade de acesso a esta área profissional, mesmo apesar de toda a vantagem curricular que MICF proporciona. Dessa forma, é crucial o farmacêutico continuar a assumir-se como profissional de saúde e demonstrar a sua vantagem na IF, em qualquer etapa do processo de fabrico de medicamentos e produtos farmacêuticos.

4. Considerações Finais

O CQ representa uma etapa fulcral para garantir que os produtos farmacêuticos são disponibilizados no mercado sob formulações seguras e eficazes, assegurando a confiança na IF.

Indiscutivelmente que a minha passagem pelo suporte técnico do CQ nos LB, mesmo que de curta duração, foi uma experiência enriquecedora, quer a nível profissional, quer a nível pessoal. Aqui consegui ter o primeiro contacto com a IF, um dos locais onde o Farmacêutico pode desempenhar as mais variadas tarefas. Além disso, consegui visualizar de perto a dinâmica, organização e ter uma visão mais clara e real desta instituição.

Assim, classifico o meu estágio nos LB como positivo, já que foi um período de muita aprendizagem, adaptação, responsabilidade e crescimento pessoal. Dada a competitividade existente, nada poderá diferenciar mais que as novas experiências e a vontade de aprender.

Findo esta etapa com um enorme agradecimento aos LB e a toda equipa do CQ, especialmente aqueles que me acompanharam e acolheram. À Engenheira Stella Gonçalves, um obrigada pela hospitalidade e disponibilidade demonstrada e pela preocupação com a minha experiência no estágio curricular. À Mestre Márcia Aguiar, um agradecimento sincero por me ter acompanhado estes 3 meses, por todos os ensinamentos, orientação e receptividade.

Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Indústria Farmacêutica - Áreas Profissionais**. [Acedido a 15 julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
2. LABORATÓRIOS BASI - **Your Health, Our World - Contactos**. [Acedido a 18 julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.basi.pt/contactos-gerais/>
3. LABORATÓRIOS BASI - **Relatório e Contas 2020**, 2020. [Acedido a 18 julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.basi.pt/indicadores-financeiros/>
4. FHC | FARMACÊUTICA - **Grupo FHC**. [Acedido a 18 julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.fhc.pt/grupo-fhc/>
5. FHC | FARMACÊUTICA - **O Que Fazemos?**. [Acedido a 18 julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.fhc.pt/o-que-fazemos/>
6. CANNELL, J. S. - **Quality control of pharmaceuticals**. The Chemist and druggist export review. ISSN 03666085. 8:89 (1947) 45–47.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Annex I WHO good practices for pharmaceutical**. WHO Technical Report Series. 2010:957 (2010) 81–129.



PARTE III

NEW TARGETS IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

SOB ORIENTAÇÃO DA PROFESSORA DOUTORA SÓNIA SANTOS

List of Abbreviations

5-HIAA	5-Hydroxyindole acetic acid
5-HT	Serotonin or 5-hydroxytryptamine
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
ACC	Anterior cingulate circuit
AMPA	α -amino-3-hydroxy-methyl-4-isoxazolepropionic acid
BBB	Blood-brain barrier
BDD	Body dysmorphic disorder
CBT	Cognitive-Behavioural Therapy
CNS	Central Nervous System
COMT	Catechol-O-methyltransferase
CSTC	Cortico-striatal-thalamo-cortical circuitry
DAT	Dopamine transporter
DBS	Deep brain stimulation
DLPC	Dorsolateral prefrontal cortex
DSM-V	Fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECS	Endocannabinoid system
ERP	Exposure with Response Prevention
FDA	Food and Drug Administration
GABA	γ -Aminobutyric acid
GlyT₂	Type 2 glycine transporter
GPe	External globus pallidus
GPi	Internal globus pallidus
GSH	Glutathione
ICD-10	Tenth Revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems
iNOS	Nitric oxide synthase

M₁	Muscarinic receptor
MAO	Monoamine oxidase
NAC	N-acetylcysteine
NET	Norepinephrine receptor
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder
OCPD	Obsessive-compulsive personality disorder
OFC	Orbitofrontal circuit
PANDAS	Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with <i>Streptococcus</i>
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation
SERT	Serotonin transporter
SNr	Substantia nigra
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STN	Subthalamic nucleus
tDCS	Transcranial direct current stimulation
TPH	Tryptophan hydroxylase enzyme
WFSBP	World Federation of Biological Psychiatry
WHO	World Health Organization
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale
δ₁	Sigma receptors I

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is the fourth most common psychiatric disorder, affecting around 2-3% of the general population. It's characterised by the presence of intrusive thoughts and repetitive behaviours and is a disabling condition. Currently, selective serotonin reuptake inhibitors and cognitive-behavioural therapy are the first-line treatment, however about 40% to 60% are resistant to treatment.

Many are the mechanisms involved in the pathophysiology and given the need for new therapeutic options to improve the quality of life of patients, several molecules have been tested. The observation of changes in glutamate neurotransmission in the pathology have driven studies to test the efficacy of glutamate-modulating drugs in OCD. This is the field with the most investment in trials to date, with memantine showing the most promise in reducing OCD symptoms. An inflammatory component also appears to underlie some cases of the condition, "Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with *Streptococcus*" (PANDAS). Acting on the immune system, minocycline has been shown to have an anti-inflammatory and antioxidant effect on the central nervous system. In addition, a growing body of research has tested the utility of endocannabinoids due to their action at the glutamate level.

This paper reviews the existing literature regarding the characterization, etiology and existing therapies in OCD, with a particular focus on trials so far conducted regarding possible new therapeutic targets.

Keywords: Obsessive-Compulsive Disorder; Serotonin-Reuptake Inhibitor; New therapeutic targets; Glutamate; Immune System; Endocannabinoids.

Resumo

A perturbação obsessivo-compulsiva (POC) é a quarta patologia psiquiátrica mais comum, afetando cerca de 2-3% da população em geral. Caracteriza-se pela presença pensamentos intrusivos e comportamentos repetitivos e é uma patologia incapacitante. Atualmente, os inibidores seletivos da recaptção neuronal da serotonina e a terapia cognitiva-comportamental são o tratamento de primeira linha, contudo cerca de 40% a 60% dos doentes são refratários ao tratamento.

Muitos são os mecanismos envolvidos na fisiopatologia e dada a necessidade de novas opções terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos doentes, várias moléculas têm sido testadas. Alterações na neurotransmissão de glutamato observadas na patologia impulsionaram estudos para testar a eficácia de fármacos moduladores do glutamato na POC. Trata-se do campo até agora com mais investimentos em ensaios clínicos, sendo que a memantina foi a que demonstrou ser mais promissora na diminuição da sintomatologia da POC. Também uma componente inflamatória parece estar na base de alguns casos da patologia, nomeadamente a “*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus*” (PANDAS). Com ação no sistema imunitário, a minociclina demonstrou ter um efeito antiinflamatório e antioxidante sobre o sistema nervoso central. Além disso, também um crescente corpo de investigações tem testado a utilidade dos endocanabinóides devido à sua ação a nível do glutamato.

O presente documento revê a literatura existente quanto à caracterização, etiologia e terapêuticas existentes na POC, tendo como foco os ensaios até agora realizados relativamente a possíveis novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Perturbação Obsessivo-Compulsiva; Inibidor Seletivo da Recaptção Neuronal da Serotonina; Novos alvos terapêuticos; Glutamato; Sistema Imunitário; Endocanabinóides.

I. Introduction

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a disorder characterised by the occurrence of compulsions and obsessions, although in the past it was considered an anxiety disorder¹. It is the fourth most common psychiatric condition with a high prevalence, affecting around 2% to 3% in the overall population. This disorder affects both men and women and usually occurs in early life^{2,3}.

Most OCD patients are aware that their obsessive thoughts and the ritualization of these obsessions are excessive. However, the fact that there is still a certain stigma about mental health makes patients reluctant to search professional help, which delays the correct diagnosis and the beginning of the indicated treatment^{3,4}. In fact, this pathology can have a significantly negative impact on the patient's professional life and on the quality of life of both patients and their family members^{3,5}. Therefore, it is important that treatment includes the family every time is possible, especially when the patients in question are children and adolescents^{3,6}.

OCD is usually treated with pharmacotherapy, psychotherapy, or a combination of both. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) are the first line of treatment, but higher doses of SSRIs are required for OCD than for other psychiatric conditions, such as anxiety or depression. Psychotherapy can be provided by Cognitive-Behavioural Therapy (CBT)^{3,7}.

However, around 40% to 60% of patients are resistant to first-line treatment, with no or partial improvement of symptoms⁸. To overcome this, there are several therapeutic options that are implemented. Example of that are changing to a different SSRI, increasing the dose of the SSRI to the maximum recommended dose, using a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor or even associations of the SSRI to other drugs, such as atypical antipsychotics and clomipramine³. It is also common to prescribe a benzodiazepine in the short term as an adjunct to treatment, since one of the most disturbing symptoms of OCD is the high level of anxiety. Nevertheless, it should be noted that benzodiazepines do not treat OCD, they will simply have an action on anxiety⁹. In the case of patients with refractory severe OCD, in which multiple treatments have failed, neuromodulation and neurosurgery may be used, the latter with a significant reduction of the symptoms of the pathology, in the order of 30% to 50%^{3,10}.

Many are the mechanisms involved in the physiopathology of OCD and there has been an increasing commitment to studies in order to discover other therapeutic options. There is evidence that dysfunctions in the immune system are involved in the pathophysiology of this psychiatric pathology, specifically "Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with *Streptococcus*" (PANDAS)¹¹.

Another focus has been on the neurotransmitter glutamate, which, in addition to serotonin and dopamine, also appears to be involved in the pathophysiology of OCD. Glutamate is the main primary excitatory neurotransmitter involved in corticostriatal-pallido-thalamo-cortical circuits and, moreover, it is known that this a neurotransmitter interacts extensively with both serotonin and dopamine, making it a good candidate for therapy⁸. Endocannabinoids also play an important role in regulating this neurotransmitter and have been a more recent bet due to their possible therapeutic effects¹².

As an incapacitating condition, it is crucial to discover new therapies for more targeted treatments for OCD, allowing for a reduction in its symptoms and thus achieving the earliest possible recovery.

2. Obsessive-Compulsive Disorder

OCD is characterised by the presence of obsessions and compulsions. However, in clinical practice it is common to use the term "obsessive symptoms" to refer to both obsessive thoughts and compulsive rituals¹³.

2.1. Clinical Manifestations

Obsessions are thoughts, images, fears or impulses that are characterized by being repetitive and uncontrollable³. Obsessions are accompanied by anxiety because patients have the perception that these are their own thoughts but are unable to control them^{8, 14}. According to the Fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, published in 2013 (DSM-V), one of the ways OCD patients try to neutralise such thoughts, images or impulses is to try to replace them with another thought or action (avoidance)¹⁵.

Compulsions are mental acts (for example, repeating words silently) or repetitive and stereotyped behaviours, as a consequence of obsessions, in order to decrease anxiety^{13,16}. For example one of the most common obsessive thoughts is that of contamination. Here, for example, the individual has the irrational thought of their hands are contaminated by some biological fluid. Then, this thought becomes so repetitive that the patient becomes distressed and anxious by cannot control it. As a response the OCD patient has the compulsion to wash his hands repeatedly as a guarantee that the hands would be well washed and free of contamination¹⁵.

Everyone has experienced obsessions and compulsions at some point of our lives, but the importance we give to them and the consequences it brings is what differentiates from a

diagnosis of OCD¹⁰. There are several obsessions and compulsions that are characteristic of OCD pathology and the table I in annex presents a summary of the most common ones⁹.

2.2. Diagnosis of OCD

The DSM-V published by the American Psychiatric Association, presents three diagnostic criteria for the condition. The first is related to the amount of time the OCD patient spends performing obsessions and compulsions (more than 1h per day) that cause such distress that they interfere with patient's social and professional life. Moreover, the other two DSM-V diagnostic criteria for OCD are that the obsessive-compulsive symptoms are not the result of substance use (e.g., use of a drug of abuse) or due to another medical condition. The other one refers that the symptoms are not well explained by symptoms of other mental disorders¹⁷. In addition, DSM-V removes OCD from the group of anxiety disorders and places it in the group "Obsessive-Compulsive and Related Disorders"¹⁰.

The World Health Organization (WHO) had already elaborated the Tenth Revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), published in 1992, in order to standardize the diagnosis of the pathology^{13,18}. The first ICD-10 diagnosis criterium was related to the fact that obsessions and/or compulsions must be present for at least 2 weeks. The second criterium states that the obsessions and compulsions share certain characteristics, such as, the patient is aware that his beliefs are only the result of his mind, the obsessions and compulsions are repetitive and distressing and at least one of this clinical manifestations is considered excessive. In addition the patient tries to resist without success at least one of them and fulfilment of the compulsion is not considered pleasurable. The last two criterium state that the symptoms the patient presents must be disabling and the obsessions or compulsions are not result of another psychiatric pathology^{10,19}.

2.3. Epidemiology

OCD is considered the fourth most common mental illness, with a prevalence of 2% to 3% in the general population^{13,20} and 0.25% to 4% in children and adolescents¹⁹, being twice as frequent as two other mental illnesses, like schizophrenia and sleep deprivation¹⁰.

2.3.1. OCD and demography

Despite the fact that the prevalence is equivalent across ethnicities, cultures and genders¹³, there are certain concerns that are specific to certain cultures and religions²¹. For example, it has been proven that Muslims seems to have more obsessions related to contamination,

whereas Christians have more concerns regarding tidiness/ordering and concerns of violence¹³.

2.3.2. OCD and gender

Studies conducted in adult individuals with OCD pathology show that the distribution is similar in both genders, with only a small prevalence in women¹³. This is because women's hormonal cycle may be one of the triggers responsible for the onset of OCD¹⁶. Exceptionally in children it is more common in boys than girls²⁰.

2.3.3. OCD onset

OCD usually has an early onset and is a lifelong condition³. Studies reveal that 65% of OCD cases begin before the age of 25 years old, with men having an earlier onset of the disease, usually at the age of 21.1 years old, while the age of onset in women occurs later, at around 24.3 years old. The truth is that these ages are not exact because the definition of the beginning of the pathology differs among several entities. Some consider that the pathology begins when the first symptoms appear, while others consider that it corresponds to the age at which the first consultation or admission to a health unit takes place. In fact, these two situations can greatly alter what we consider to be the age of onset of the disease, as there is a large time lapse in OCD individuals between the onset of symptoms and seeking medical help, which can take several years (3 to 6 years)¹³.

2.3.4. OCD triggers

OCD is usually observed in individuals who have recently experienced marital breakdown, unemployment or financial dependence. In truth, there seems to be a relationship between precipitating factors and the beginning of the pathology, among them are sexual and marital problems, death of a loved one or family member, problems at work, pregnancy, childbirth or any other factor that has an impact on the individual's life and increases their sense of responsibility¹³.

Studies show that situations of acute onset of the pathology usually appear in women after childbirth, miscarriage, or the birth of the first child, worsening the symptoms or being responsible for triggering the disease. This is because mothers usually develop concerns about their child's wellbeing and fear of "harming" their child¹³.

2.3.5. Family history and OCD

It is known that the existence of a family history of OCD influences the age of onset of the condition, where individuals with family members diagnosed with this disorder usually have an earlier onset of the disease¹³.

The presence of other conditions also seems to influence the prevalence of OCD, since major depressive disorder, alcohol and/or substance abuse condition and anxiety disorders are often identified in these individuals²¹. One study states that more than 50% of individuals with this disorder have at least one other associated psychological condition and about 20% to 30% have a present or past history of tics disorder²⁰.

2.4. Disease course and comorbidity

OCD is a pathology that without correct treatment can become chronic, with its symptoms increasing or decreasing in intensity. In rare situations there is regression of the disease without treatment, but in most patients there is a worsening of symptoms that has a negative impact on the life of the patient and its family^{4,6}.

About 70% of patients undergoing treatment show improvement in their symptoms and 5% had remission of their symptoms. However, despite this significant improvement with treatment, it should be noted that OCD is a chronic pathology and symptoms may increase or decrease in intensity throughout the patient's life²¹.

Additionally to the fact that OCD is a lifelong condition, 90% of patients also have other psychiatric conditions simultaneously, such as anxiety and mood disorders, depression, history of substances use, among others³.

The combination of these factors leads to an increase mortality in OCD patients and a decreased quality of life^{3,6}.

2.5. Diferencial Diagnosis

Most health professionals can easily diagnose an individual with OCD by the description of their symptoms. However, in some cases, the presence of other psychiatric conditions and even the versatility of OCD symptoms make it difficult to differentiate the diagnosis of OCD from other mental disorders¹⁴.

2.5.1. Depression

In a depression, patients often express thoughts that are mood related and are not considered distressing and therefore these same thoughts are not considered obsessions¹⁴. However, it is not always easy to determine the chronological order of the pathologies and there are cases in which patients believe that there is no relationship between OCD and depression. Others consider that many of the symptoms of depression arise because of the distressing symptomatology and the impact that OCD has on the person's life¹³.

2.5.2. Gilles de la Tourette's Disorder

Gilles de la Tourette's Disorder, more commonly known as tic disorders, is a neurological pathology that is characterized by sudden, rapid, frequent but non-rhythmic behaviours (e.g. eye blinking)^{13,14}. These symptoms can be easily confused with obsessive-compulsive behaviours, however, whereas in tics the behaviours are involuntary, compulsions are performed with the ultimate aim of relieving the anxiety that is characteristic of an OCD patient¹⁹.

2.5.3. Obsessive-compulsive personality disorder

Despite the similarity in the name, obsessive-compulsive personality disorder (OCPD) is not entirely linked to OCD¹⁴. OCPD is a pathology that is characterised by excessive attachment and perfectionism, a need to have control over the entire environment around, preoccupation with details and the believe that these behaviours are completely normal. In contrast to OCPD, OCD is a pathology in which the obsessions are so distressing that individuals perform compulsions repetitively in order to create relief from anxiety²².

2.5.4. Psychotic disorders

Psychosis is a pathology marked by the presence of hallucinations and deliriums which distort the patient's thinking and lead to his incapacity in daily functions, as is the case of schizophrenia. When this is the case, we can easily distinguish a schizophrenic patient from an obsessive-compulsive patient. However, when the diagnosis of the pathology is carried out only taking into account the presence of delirious thoughts it can make it difficult to differentiate between these two pathologies. This because in some situations obsessive thoughts are of delirious nature which can raise doubts regarding psychotic pathologies^{13,19}.

2.5.5. Body dysmorphic disorder

Body dysmorphic disorder (BDD) is a disorder related to excessive preoccupation with appearance, with the existence of some imaginary defect in the body. Due to the excessive preoccupation that these patients present, it can easily be confused with OCD. However, the difference lies in the fact that in BDD the concern is exclusively about physical appearance¹⁰.

2.5.6. Anxiety disorders

Anxiety disorders can also be easily confused with OCD. Although patients suffering from anxiety disorders recurrently have thoughts of worries about, for example, their health status or of their relatives, it differs from OCD because these thoughts concern rational worries that are understandable¹⁴.

3. Etiology

3.1. Genetic Model

A study by Fernandez *et al.* (2018) has shown that heredity contributes 40% to 50% to the risk of OCD⁵. Family studies have shown that the rate of OCD among adult patients and their relatives was twice as high compared with controls, while this rate increased to 10 times higher if the OCD patients were children. In addition, there is also evidence that OCD patients with earlier age onset have a more marked genetic burden. The degree of kinship is also a factor that seems to influence the genetic predisposition to OCD, with first degree relatives of the patient being those at higher risk of developing the same pathology¹⁰.

Also to understand the involvement of the genetic component, twin studies have shown that the probability of developing OCD in monozygotic twins is higher than in dizygotic twins⁵.

Many of the candidate genes were associated with various neurotransmitter signalling pathways, such as dopamine, serotonin and glutamate. An example of this was the discovery of variants in serotonergic gene alleles, namely 5-HTTLPR, the serotonin transporter SLC6A4 and the 5-HT2A receptor gene, as well as in genes involved in catecholamine metabolism (Catechol-O-methyltransferase (COMT) and Monoamine oxidase-A (MAO-A))^{10,23}.

Also, variants in glutamate-related genes seem to be associated with behaviours seen in OCD, namely variants in genes SLCL1A1 (glutamate uptake transporter²⁴) on chromosome 9p24 (important transporter to maintain extracellular glutamate levels at normal values⁸), in genes for NMDA glutamate subunits (GRIN2B) and ionotropic glutamate kainate receptor subunits (GRIK2 and GRIK3)^{5,25}. Polymorphisms in EAAT3 genes (main neuronal glutamate

transporter) also seem to be associated with OCD^{23,26}. Regarding the variants found in the GRIN2B gene, not only there is an association with OCD for encoding NR2B subunit of NMDA receptor, but it has also been found to be present in individuals with contamination obsessions²⁵.

3.2. Neurobiochemical model

Serotonin or 5-hydroxytryptamine (5-HT) is a neurotransmitter that is synthesised from the amino acid tryptophan. 5-HT, through the action of the enzymes MAO and COMT is transformed into 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), the corresponding inactive metabolite. There are several receptors for this neurotransmitter which, according to their location, are classified as pre-synaptic receptors which are also autoreceptors (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}) and postsynaptic receptors¹⁰.

The discovery of the “anti-obsessive” effect of SSRIs¹⁰ and their known efficacy in treating OCD support the hypothesis that the serotonergic system is involved in the etiology of OCD, namely possible 5-HT deficiency²¹. SSRIs act by inhibiting the serotonin transporter (SERT), causing an increase in 5-HT concentration in the somatodendritic area and consequently desensitising 5-HT_{1A} inhibitory autoreceptors in the presynaptic neuron, all culminating in neuronal impulse activation and increased 5-HT release from axons¹.

However, the hypothesis of the involvement of 5-HT alone did not explain all the issues, and so, other neurotransmitters could be involved, such as glutamate and dopamine¹⁰.

Regarding dopamine, the detection of dopamine dysfunction in some OCD patients supports the hypothesis that this neurotransmitter is involved in OCD²³.

Lastly, glutamate is an excitatory neurotransmitter whose neuronal projections are found in most neuronal circuits. Glutamate receptors are of 2 types: ionotropic receptors (α -amino-3-hydroxy-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), N-methyl-D-aspartate (NMDA) and Kainate) and metabotropic receptors (mGluR)²⁵. These receptors, in addition to the neurotransmitter glutamate, require glycine or D-serine as a cofactor for their activation. As known, glutamate neurotransmission has functions at the level of neuronal plasticity, learning and memory and it is a highly regulated process. This is because dysfunctional changes of glutamate, as appears to occur in OCD, can cause excess activation of this neurotransmitter receptors and, consequently, excitotoxicity²³.

3.3. Neuroanatomical Model

Unlike what is known for other psychiatric conditions, the neuroanatomical mechanisms underlying OCD are not yet fully known¹⁰. However, various studies have focused on cortico-striatal-thalamo-cortical circuitry dysfunction, which plays an important role in cognitive, affective, motor and motivational processes³.

Cognitive and motor functions are mediated by different neuronal circuits. There are three circuits that initiate in the prefrontal cortex that are implicated in cognitive functions: Dorsolateral prefrontal cortex (DLPC) with executive functions; Anterior cingulate circuit (ACC) which plays a crucial role in the processes of attention, motivation, error detection, problem solving, reward and Orbitofrontal circuit (OFC). Also, there are two cortico-subcortical circuits implicated in motor functions, one of them starting in the supplementary motor area and the other originating in the frontal visual field^{10,16}.

In the cortico-subcortical circuits two pathways are involved, which in a healthy individual are in balance: the glutamatergic excitatory pathway (responsible for positive symptoms) and the GABAergic inhibitory pathway (responsible for negative symptoms). Since glutamate is an excitatory neurotransmitter, its pathway (direct pathway) sends projections from the OFC to the corpus striatum. This results in decreased γ -Aminobutyric acid (GABA) output from internal globus pallidus (GPi) and substantia nigra (SNr) to the thalamus, releasing thalamus to increase OFC excitation through the outflow of glutamate from the thalamus to the OFC. Contrary to glutamate, GABA is an inhibitory neurotransmitter and the activation of striatum results in inhibition of external globus pallidus (GPe) through an indirect pathway. Consequently, there is a decrease in its inhibitory signals to the subthalamic nucleus (STN), which is now able to excite the GPi and SNr, resulting in inhibition of the thalamus negatively modulating the direct pathway. However, in OCD there is an imbalance between the glutamatergic excitatory pathway and the GABAergic inhibitory pathway. It is believed that in the OCD, the increased excitation of the OFC increases the inhibitory action of the striatum on the GPi and SNr and therefore, a decreased inhibition of the thalamus. Thus, the thalamus through positive feedback, will continue increasing glutamate excitation on the OFC, reinforcing the direct pathway. Alternatively, a dysfunction of the striatum results in a decreased inhibition of the GPe and therefore an increase in the inhibitory output to STN and a subsequent decrease in GPi and SNr excitation also reinforcing the direct pathway (Figure 1)^{27,28}.

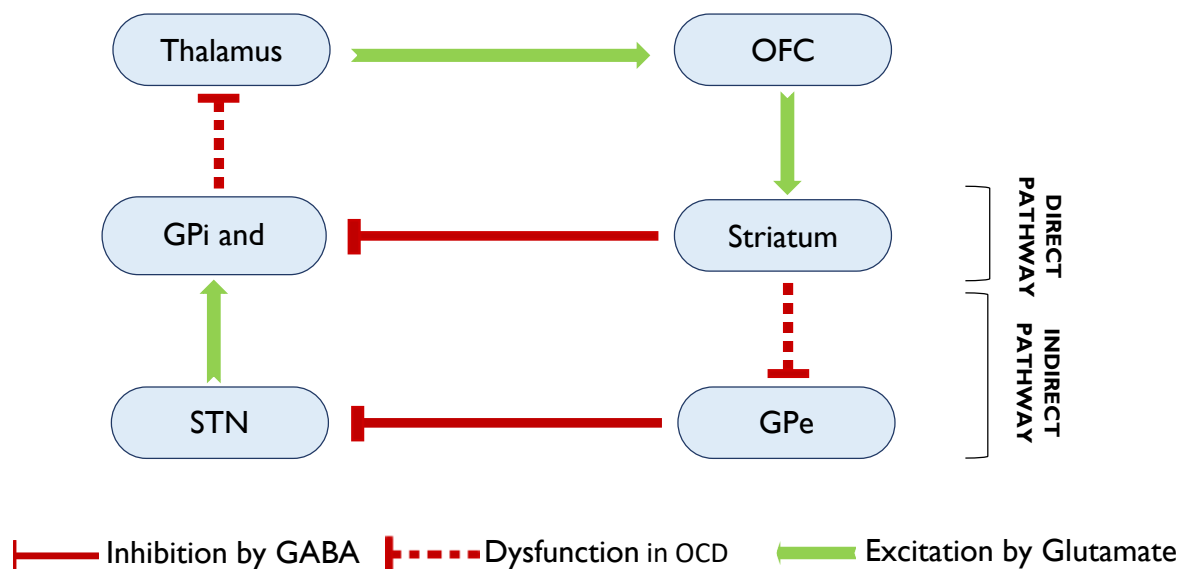


Figure 1 | Cortico-striato-thalamo-cortical circuit in OCD; OFC: Orbitofrontal cortex, GPi: Internal Globus Pallidus, SNr: Substantia Nigra, GPe: External Globus Pallidus (Adapted from Karpinski, et al., 2017).

In summary, the direct pathway works as a positive self-reinforcement circuit contributing to initiate and perpetuate behaviours and the indirect pathway promotes negative feedback, being essential for inhibition and change between behaviours. In general, we can say that in OCD there is impairment of GABAergic inhibition reinforcing thalamus excitation of OFC²⁸.

Besides the two neurotransmitters mentioned above, dopamine also appears to be involved in the pathological processes of OCD. It has been found that while dopamine of nigral origin, by interaction with D₁ dopaminergic receptors, favours the direct pathway, when activating D₂ receptors, it will have an inhibitory effect under the indirect pathway¹⁶.

In addition to dysfunctions in the anterior circuits, studies have shown that some specific regions of the brain show changes in their activity in this pathology: anterior cingulate cortex (ACC), orbitofrontal cortex (OFC), striatum, amygdala and thalamus¹⁶.

- **Anterior Cingulate Cortex (ACC)**

ACC has an essential role in decision making and adaptation to changes in the environment. It essentially consists of two regions, the dorsal or cognitive region which is connected to the prefrontal and parietal cortex and the ventral or affective region which is connected to the nucleus accumbens, the hippocampus, the anterior insula and the OFC. In individuals suffering from OCD, studies have shown that there was hyperactivation of the dorsal cingulate cortex when decision making was involved and a hypoactivation of the ACC in individuals with checking obsessions. This region seems to be involved in situations in which patients have the

feeling that something is wrong or incomplete, especially in individuals with checking obsessions and compulsions^{10,16}.

- **Orbitofrontal Cortex (OFC)**

The OFC intervenes in situations in which the individual must change his or her behaviour quickly face of a change in the surrounding environment or even in a situation which results in decision making in order to obtain a reward. Therefore, when there are lesions or alterations in this brain region, consequently, individuals have the tendency to make risky decisions¹⁶. Of all the hypothesis, the relationship of the OFC in OCD pathology seems to be well sustained, since the hyperactivation of this region is responsible for the overactivation of circuits involved in risk aversion and in the incapacity to recognize the negative consequences that can result from their decision¹⁰.

- **Striatum**

The striatum is a region of the brain consisting of the caudate nucleus and the putamen. The caudate nucleus is involved in goal-mediated learning mechanisms, while the putamen participates in habitual learning mechanisms²⁹. Balance between activation of the caudate nucleus and the putamen determines which type of learning mechanism is adopted. For example, OCD patients having a higher activation of the putamen and a decreased activation of the caudate nucleus, adopt habitual learning mechanisms, while healthy individuals favour goal-mediated learning over habitual learning¹⁶. Furthermore, studies have also shown that the interaction of the ventral striatum with the amygdala and ventromedial prefrontal cortex results in aggressive obsessions, whereas when it interacts with the insula, compulsions are of sexual and religious origin, and accumulation compulsions result from the interaction of the ventral striatum with several frontal regions³⁰.

- **Amygdala**

The amygdala is a structure that is formed by a set of nuclei, namely, the lateral nuclei, the basolateral nuclei and the central nuclei. Besides its involvement in negative emotions, such as fear and anxiety, it is also involved in positive emotions, such as reward and motivation, through the interconnection between the amygdala and the nucleus accumbens and OFC. However, alterations in the amygdala result in one of the most characteristic symptoms of OCD, generalised and excessive anxiety, as a consequence of the individual's obsessions¹⁶.

- **Thalamus**

The thalamus is a region that has a diencephalic location in relation to the main cortical inputs¹⁶. This region is involved in several processes, such as memory, sleep-wake cycle, and sensorial processes, among others¹⁰. Thus, the lesions that can occur in the thalamus and are responsible for the pathophysiology of OCD have as a consequence changes in the actions performed in order to achieve a goal, and also in attention and working memory¹⁶.

3.4. Immunological Model

A streptococcal infection β of group A in children appears to increase the onset of OCD symptoms suddenly. This is because an autoimmune response arises in response to the bacterium with production of autoantibodies that by cross-reacting with the surface of neurons in the basal ganglia results in PANDAS^{2,11}.

It is hypothesised that in situations of infection or emotional stress there is an increase in proinflammatory cytokines Th1 (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , among others) in the Central Nervous System (CNS) with their subsequent binding to the vascular endothelium in the brain. Consequently, secondary messengers such as prostaglandins and nitric oxide are released, which are responsible for brain tissue damage¹¹.

Although these data demonstrate that the immune system may be related to OCD, the truth is that the inflammation seen in OCD alone is not enough to explain the genesis of the pathology. However the immunogenic susceptibility that seems to exist in children who have had streptococcal infection together with specific environmental factors already supports a sustained theory¹¹.

Moreover, the autoantibodies that are produced in response to the infection activate protein kinase II which causes an exaggerated activation of dopamine release, suggesting that this immune response against brain tissues may be responsible for alterations in this neurotransmitter pathways¹¹.

3.5. The Cognitive-Behavioural Model

As mentioned earlier, several models are known to be involved in OCD pathology, however there are patients whose OCD does not fit in any of these mechanisms, which further reinforces the heterogeneity of the pathology¹⁰.

The truth is that many of the disturbing thoughts that become obsessions in OCD patients also appear in healthy individuals, but they do not give them due importance and the thoughts

end up fading away. According to Salkovskis, who proposed one of the crucial cognitive-behavioural models, the obsessions characteristic of OCD individuals result from the assessment of danger and excessive responsibility. More specifically, the thought of failing when you have the responsibility to try to prevent something negative from happening induces the performance of rituals³¹. Thus, Salkovskis classifies obsessions as being intrusive thoughts that lead them to believe that they will be responsible for some consequence that arises if they do not perform an action to prevent it. Consequently, individuals try to neutralise these thoughts and beliefs, nurturing the idea that having neutralised this intrusive thought resulted in the fact that something bad did not happen (Figure 2)^{31,32}.

In addition, Rachman's model adds that the fact of feeling the need to perform a ritual to avoid a catastrophic belief, results in an increase in the frequency and intensity of those same beliefs³².

This is nothing but a vicious circle, in which to neutralize the anxiety caused by these stimuli that trigger obsessive thoughts, OCD patients start performing compulsive rituals¹. However, the relief of anxiety is only transitory and as the pathology progresses, the rituals become more and more frequent and more intense. The anxiety starts to become increasingly unbearable, because the false sense of relief will reinforce the compulsive behaviour^{15,33}.

Thus, we conclude that obsessions can be interpreted as a continuous state of alert reinforcing anxiety and compulsions a mechanism of reward leading to anxiety relief, reminding somehow a mechanism of addition²⁸.

4. Treatment

As previously mentioned, spontaneous remission of symptoms is rare, hence it is important to establish an effective therapy from the beginning²¹.

To assess a satisfactory response to treatment it is used the criteria of a decrease equal or superior to 25% in symptom severity according to the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS). For this to happen it is necessary to introduce CBT in combination with pharmacological treatment as early as possible^{3,10}.

4.1. Pharmacological Treatment

According to the World Federation of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines, first-line pharmacological treatments are SSRIs (escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine and sertraline) and clomipramine³⁴ (Table 2). However, according to National Institute for Health

and Clinical Excellence (NICE) guidelines, first-line treatment is with only one of the SSRIs, reserving the use of clomipramine only after two failed attempts with other SSRIs³⁵.

4.1.1. Clomipramine

Clomipramine was the first drug to be approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of OCD¹⁰. It is a tricyclic antidepressant, a blocker of 5-HT and norepinephrine reuptake and is an antagonist of the cholinergic receptors H₁-histaminergic, α₁-adrenergic and muscarinic (M₁). From this blockade results somnolence, postural hypotension and anticholinergic effects like dry mouth and constipation which decreases the tolerability of this drug, placing preference for the treatment of OCD with SSRIs¹.

Clomipramine should be introduced in therapy at lower initial doses, 10-25 mg/day, and progressively increase until a dose of 250 mg/day is reached, and treatment should be maintained for a period of no less than 8 to 12 weeks^{9,10}.

4.1.2. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

SSRIs due to their good tolerability and efficacy are the first line drugs in the treatment of OCD¹⁰. The various SSRIs have been shown to have equivalent efficacy in this condition, with their choice according to past response to treatment, adverse effect profile, patient preference and cost of therapy³.

Higher doses of SSRIs are required for effective treatment of OCD, contrary to other anxiety disorders or major depression. It takes 8-12 weeks for the therapeutic effect of this class of drugs to occur. Furthermore, due to a serotonergic syndrome it is necessary to maintain treatment for at least 6-24 months after remission of symptoms and their gradual decrease in order to decrease the risk of relapse³.

4.1.2.1. Escitalopram

Citalopram consists of two enantiomers, S and R. Escitalopram consists only of the S enantiomer, removing the antihistaminic activity of citalopram and no longer requires such a tight restriction of higher doses in order to avoid prolongation of the QT interval¹.

This is considered one of the most potent SSRIs, due to its affinity for binding to both the primary and allosteric site of SERT¹⁰ and has a half-life of 27h to 32h⁸.

Treatment with escitalopram should be initiated with a dose of 10 mg/day, which can be progressively increased up to 40 mg/day⁹. Furthermore, since it is a drug with fewer

pharmacological interactions compared to other SSRIs, it can be the first option for patients with comorbidities¹⁰.

4.1.2.2. Fluvoxamine

Fluvoxamine has been approved by the FDA for the treatment of OCD and it is also a SERT inhibitor also acting on sigma 1 (δ_1) receptors as an agonist, which may help explain its anxiolytic properties¹.

It has a short half-life of 15h, which is a disadvantage as two daily doses are required for its therapeutic efficacy⁸. However, extended-release fluvoxamine is now available, allowing a reduction to one daily dose^{1,8}.

Treatment with fluvoxamine should be started with a dose of 50 mg/day; a maintenance dose of 250 mg/day to 300 mg/day can be used and therapeutic effects are achieved in 8 to 10 weeks^{9,10}.

4.1.2.3. Fluoxetine

Fluoxetine also increases 5-HT in the presynaptic cleft through inhibition of its reuptake, inhibits norepinephrine reuptake and has activity on 5-HT_{2C} receptor leading to increased norepinephrine and dopamine levels¹.

It is one of the SSRIs with the longest half-life, about 2 to 4 days, however, its active metabolite (norfluoxetine) still has a longer half-life, approximately 2 weeks^{1,36}.

The dose of 20 mg/day is the dose at which treatment should be started, but this dose has shown not to be very effective, hence the need for higher doses of fluoxetine to avoid relapses. Therefore, a gradual increase in dose up to 80 mg/day may occur^{9,10}.

4.1.2.4. Paroxetine

Paroxetine has been approved by the FDA for the treatment of OCD and like the previous ones acts through the inhibition of 5-HT reuptake. It has a mild anticholinergic (M_1) action causing it to have calming pharmacological properties, weakly inhibits norepinephrine reuptake and also has the ability to inhibit the enzyme nitric oxide synthase (iNOS)¹.

Its half-life is relatively short compared to other SSRIs, being 21h⁸. The starting dose for treatment is 20 mg/day up to a maintenance dose of 60 mg/day. Studies have shown that Y-BOCS scale in patients on this drug maintains or reduces symptomatology and also decreases the incidence of relapses, indicating that this drug is useful in long-acting treatments^{9,10}.

4.1.2.5. Sertraline

Sertraline is an SSRI that besides SERT inhibition, is also an inhibitor of the dopamine transporter (DAT) and establishes connections to δ_1 receptor. The actions on DAT inhibition are weaker than those on SERT, whereas the δ_1 actions are responsible for its anxiolytic properties. It also has a relatively long half-life of 26h^{1,8}.

Treatment should be initiated with a dose of 50 mg/day of sertraline and doses can go up to 200 mg/day where its efficacy is comparable to that of clomipramine, according to a study^{9,10}.

4.1.3. Anxiolytics

Benzodiazepines are among the best-known anxiolytics and act by increasing GABA action in the amygdala and prefrontal cortex in CSTC. The three main GABA receptors are: GABA_A, GABA_B and GABA_C. Of these receptors, the only ones that are sensitive to benzodiazepines are GABA_A. These receptors, besides being regulated by the neurotransmitter itself, are also regulated by benzodiazepines, which are positive allosteric modulators¹.

GABA itself by binding to its receptors increases the opening of Cl⁻ channels, but only to a certain extent. Thus, the simultaneous binding of GABA and benzodiazepines to postsynaptic receptors increases the frequency of opening of these inhibitory ion channels. Depending on the subtype of the GABA_A receptor to which the benzodiazepine binds, it will have different actions, namely, the binding of this drug to the α_2 subunit is responsible for the anxiolytic action and the binding to the α_1 subunit has sedative action¹.

Anxiolytics are not used directly in the treatment of OCD, they are often used with antidepressants to reduce anxiety that result from obsessions ending in compulsions to eliminate this anxiety¹⁰.

4.2. Cognitive-behavioural therapy

CBT is a first-line psychological treatment that should be introduced as soon as possible, alone or in combination with SSRIs^{10,16}. In the first phase of OCD therapy, pharmacological treatment will reduce the anxiety that conduct to compulsions and this facilitates CBT. Later, when the medication is gradually removed, CBT will have an important role in decreasing and preventing possible relapse¹³.

The implementation of CBT aims to change the importance and meaning that the patient gives to obsessions¹⁰. This therapy consists of two components: cognitive therapy and behavioural interventions (ERP – Exposure with response prevention)³. Cognitive therapy

consists in the identification by the patient of their obsessions that lead to compulsive behaviour and establish strategies to deal with their distressing thoughts. ERP consists of prolonged and repeated exposure (direct or imaginary) to stimuli that trigger obsessions and establishment of techniques to prevent rituals⁹.

5. Therapeutic alternatives in OCD resistance/refractory to treatment

First of all it is necessary to distinguish two concepts: "refractory to treatment" corresponds to a patient to whom all non-surgical therapies were used but without success and "resistant to treatment" refers to a patient who did not show significant improvement (no decrease Y-BOCS \geq 25%) to treatment with first-line drugs¹⁰.

5.1. OCD Resistance to treatment

First-line pharmacological treatment in OCD corresponds to clomipramine and SSRIs. If the patient does not demonstrate symptom improvement with one of these first line drugs for at least 12 weeks they should be switched to another SSRI or to clomipramine³⁵. However, even then about 40% to 60% of patients prove to be resistant to treatment⁸.

The first strategy to be considered in first-line treatment resistant OCD should involve increasing the dose of SSRIs⁸.

According to the NICE guidelines, in the case of OCD patients who have not responded to treatment with SSRIs or clomipramine alone after at least 12 weeks or to combined treatment with OCD, treatment may involve one of the following options:

- Additional and more intense CBT;
- Augmentation strategies with an antipsychotic to SSRI or clomipramine treatment;
- Augmentation clomipramine with citalopram³⁵.

Augmentation strategies correspond to a combination of drugs, with the aim that the second drug enhances the effect of the first drug¹³. An example is the combination of an antipsychotic (haloperidol, pimozide, olanzapine or risperidone) with an SSRI or clomipramine^{1,8}. Atypical antipsychotics differ from the conventional in the addition of 5-HT_{2A} receptor antagonism to D₂ receptor antagonism¹. Despite being one of the most frequent augmentation strategies they should be used at low doses and for short periods of time^{9,10}. Special attention should be taken to side effects such as weight gain and metabolic changes, especially for atypical antipsychotics³. Augmentation SSRI to clomipramine has the advantage

that lower doses of clomipramine are required and consequently lower side effects for this tricyclic antidepressant¹⁰.

Buspirone is a partial agonist of 5-HT_{1A} receptors with anxiolytic effects that has also been used in OCD and in association with antidepressants in a dose up to 60 mg/day. However, the effect of this drug is only evident from the eighth week of treatment, which suggests a delayed effect of buspirone^{1,10}.

Venlafaxine is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor that inhibits both 5-HT and norepinephrine reuptake. The effect on 5-HT reuptake of venlafaxine occurs at low therapeutic doses, while the action on norepinephrine reuptake is increased with increasing doses. Treatment with this drug has been shown to be well tolerated and used in patients refractory to SSRIs with an average dose of 230 mg/day venlafaxine up to a maximum of 450 mg/day^{1,10}.

5.2. OCD Refractory to treatment

However, there are around 10% of patients that despite all the pharmacological and non-pharmacological alternatives mentioned above are refractory to conventional treatment³⁷. In these individuals, two types of interventions may be used: ablative neurosurgery and neuromodulation³.

5.2.1. Ablative Neurosurgery

As previously mentioned, dysfunctions in the cortico-striatal-thalamo-cortical circuitry are considered one of the mechanisms involved in the pathophysiology of OCD⁹. Currently, ablative neurosurgery is an extremely selective and increasingly less invasive, yet irreversible surgery. Studies show improvement in symptoms in 35% to 50% of patients³. Within ablative neurosurgery several procedures may be used in OCD refractory to non-surgical treatment, specifically anterior capsulotomy, anterior cingulotomy, subcaudate tractotomy and limbic leucotomy (combination of capsulotomy and anterior cingulotomy)⁹.

The two techniques that have been used in anterior capsulotomy are radiofrequency thermal capsulotomy and gamma radiation capsulotomy. Capsulotomy is then an ablative treatment that targets the bundles of fibres in the anterior limb that connect the dorsomedial nucleus of the thalamus and the prefrontal cortex³⁸.

In anterior cingulotomy, by radiofrequency action, bilateral thermal lesions are performed in the ACC³⁸ and this is one of the most used neurosurgical techniques in refractory anxiety disorders¹⁰.

Subcaudate tractomy corresponds to a procedure that aims to interrupt connections between the OFC to the ventral caudate and nucleus accumbens. Bilateral lesions are performed by placing radioactive lithium-90 implants in the substantia innominata¹⁰.

Despite the good response that individuals present, psychosurgery can be accompanied by long term side effects such as seizures and personality alterations, and short term side effects resulting mainly from the surgery itself¹⁰.

5.2.2. Neuromodulation

Neuromodulation is a procedure involving both invasive and non-invasive techniques, such as deep brain stimulation (DBS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS)³.

DBS is an FDA approved reversible neuromodulation technique for the treatment of refractory OCD and is presented as an alternative to ablative neurosurgery. There is implantation of electrodes in the brain connected to an electrical generator inserted subcutaneously in the thorax and which can activate neighbouring neuronal circuits. At higher frequencies (>100 Hz), DBS inhibits neuronal activity and is also capable of activating neuronal circuits, depending on stimulation patterns. This technique targets the anterior arm of the internal capsule, the ventral caudate nucleus, the accumbens nucleus, the ventral capsule and ventral striatum, the subthalamic nucleus and the inferior subthalamic peduncle. Studies have found that DBS is a useful technique in OCD by reducing the hyperactivity of the interconnection between the prefrontal cortex and the nucleus accumbens and increasing the activity of the latter region which is decreased in OCD. In addition, it also leads to an increase in striatal dopamine^{3,10}.

rTMS is a non-invasive procedure by applying magnetic fields in a cyclical manner to the cerebral cortex that pass through the head and scalp by implementing a coil directly on the head. This location implies a lower amount of energy and, consequently, fewer side effects. These magnetic fields can be of high frequency (<20 Hz) and low frequency (<1 Hz) resulting in an increase or decrease in the excitability of brain regions^{3,39}.

Another non-invasive procedure is tDCS which works by passing a weak electrical current between two electrodes, the positively charged anode and the negatively charged cathode,

and a stimulator placed on the patient's head. When the positive electrode is stimulated, the stimulation of the cortex increases as a result of depolarisation, in turn stimulation of the negative electrode results in hyperpolarization and consequently a decrease in stimulation of the cortex^{3,40}.

Despite the good response rates, the variability in response shown by the various techniques results from the heterogeneity characteristic of OCD, and in a future perspective individuals should be divided according to symptoms¹⁰.

6. New targets

6.1. Glutamatergic medication

Due to the existence of patients that are resistant to current therapies, in the last decades much time has been invested in the search for new drugs to interrupt disease progression or reduce symptoms⁴¹.

One of these classes of drugs is glutamate modulators, which have been used for some time in the treatment of other neurological and psychiatric pathologies, such as Alzheimer's and bipolar disorder. More recently, it has been hypothesised that they would be useful in the treatment of OCD after animal testing, to treat repetitive and stereotyped behaviour^{10,23}.

6.1.1. Memantine

Memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist, reduces abnormal glutamate neurotransmission by blocking open NMDA receptor ion channels and thereby decreasing calcium influx. In this way, it prevents excess glutamate from having a negative impact on memory and prevents neuronal excitotoxicity^{1,25}.

However, as memantine is a molecule with low to moderate affinity for the receptor, a phasic burst of glutamate leads to depolarisation which is sufficient to remove the binding of memantine to the ion channel allowing normal glutamate neurotransmission¹.

The first open-label study using memantine in the treatment of OCD demonstrated a 40.6% reduction in the Y-BOCCS score¹⁰. Other studies followed, one of which the control group received fluvoxamine and placebo treatment, while the test group was treated with fluvoxamine and memantine. After 8 weeks of treatment, the group which received memantine had 89% remission of symptoms, while the control group showed only 32% remission. However, despite the results, given the short time of the trial, it was not possible to determine the advantage of using the drug^{10,23}.

A more recent study conducted at Stanford University treated participants with an initial dose of 5 mg/day memantine, increased by 5 mg per week until 10 mg twice daily was reached. At the start of the study, the Y-BOCS score in subjects who responded to memantine treatment (Y-BOCS=23.8 points) was statistically significantly lower compared to non-responders (Y-BOCS=30 points). Alternatively, after 12 weeks of trials, memantine responders showed a greater decrease in Y-BOCS (45.9%) compared to 28.8% Y-BOCS in non-responders, which in this case, we may assume that more severe forms of OCD may respond to higher doses of the drug⁴².

Being a drug with high tolerability, with mild to moderate side effects and low drug interactions, memantine appears to be the most promising in the treatment of refractory OCD, although further studies are still required to prove this^{23,42}.

6.1.2. Antiepileptics

Given the possible involvement of glutamate in the pathophysiology of OCD, antiepileptic drugs have been considered a hypothetical treatment for refractory OCD. This pharmacological class acts as a stabiliser of the neuron membrane and consequently decreases glutamate overrelease by blocking voltage-dependent calcium and sodium channels. Among the various antiepileptic drugs available, the only ones that showed some positive results in studies in the OCD context were lamotrigine and topiramate, boths NMDA antagonists^{10,25}.

Lamotrigine, besides being an antiepileptic, has mood stabilizing properties and is commonly used in bipolar disorder²³. To test its potential use in OCD, the first study associated 150 mg/day lamotrigine to 225 mg/day clomipramine and, after a 10-week period, a Y-BOCS reduction was observed. Subsequently an attempt was made to verify the augmentation effect of 100 mg/day lamotrigine to an SSRI treatment after 16 weeks. Results were positive, with a complete response to treatment in 35% of patients and a partial response in 50%. More recently, another study using lamotrigine as adjuvant to SSRIs in OCD showed a 67.23% reduction in Y-BOCS^{10,23}. However, despite the promising results and good tolerability, more trials with a larger number of participants and longer duration are needed to consider lamotrigine as a coadjuvant agent in OCD²⁵.

Topiramate, on the other hand, besides interfering with glutamate release, also facilitates GABA release²⁶. In a recent trial, a treatment of 180 mg/day topiramate for 12 weeks showed positive effects in refractory OCD patients, with a 32% reduction in symptoms. However, in a subsequent study using a lower topiramate dose (137.5 mg/day) and even though there was

a significant reduction on the Y-BOCS scale, it was not considered statistically significant¹⁰. Still, due to characteristic side effects its tolerability and acceptability is limited²³.

6.1.3. Riluzole

Riluzole is a drug with anticonvulsant action approved by the FDA for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis^{1,23}. There are several mechanisms proposed for this drug, namely:

- Inhibition of voltage-dependent sodium channels, resulting in decreased glutamate release;
- Decrease in P/Q-type calcium currents in neuron terminals, with a similar action on glutamate release;
- Increase in the opening time of potassium channels;
- Increased glutamate uptake in astrocytes^{8,43}.

In addition to its ant glutamatergic action, riluzole also has an action on acetylcholine and dopamine release⁴³.

A study involving subjects who had been unresponsive to SSRI therapy for at least 8 weeks aimed to evaluate the efficacy of 50 mg riluzole twice daily in addition to previously existing therapy. Indeed, 7 of 13 patients had a greater than 35% decreases in Y-BOCS score and 5 of 13 patients were able to achieve a final Y-BOCS score of less than 16 points. In contrast, a more recent study with a treatment of 100 mg riluzole for 12 weeks found no positive efficacy of riluzole compared to placebo^{10,43}.

Nevertheless, riluzole has shown good tolerability and no significant adverse effects⁴³.

6.1.4. Ketamine

SSRIs, despite being the first line treatment in OCD, have disadvantages, from incomplete relief of symptoms to the fact that it takes 2 to 3 months of treatment to see significant improvement. It is therefore necessary to find drugs that have a faster onset of action in the treatment of OCD, as has been found with ketamine⁴⁴.

Ketamine is a non-competitive NMDA receptor antagonist approved by the FDA as an anaesthetic⁴⁵. More recently it has been approved as a very fast-acting antidepressant (decrease of symptoms in 2 hours) with relatively prolonged effect (one to two weeks)¹⁰. This drug exerts its action by binding to the open channels of the presynaptic NMDA receptors located on inhibitory GABAergic neurons causing a burst of glutamate release. This results in an

increase in synaptogenesis and activation of the postsynaptic AMPA receptors reinforcing long term-potential^{1,16}.

In 2013 a study was published to assess the effects of ketamine on OCD. First of all, to ensure that the change in symptomatology was only due to the drug, only individuals who were not taking any drug therapy were included, in order to avoid possible interactions. In addition, patients with other psychiatric pathologies were excluded. Patients received two intravenous infusions of 40 minutes duration, one solution of 0.5 mg/kg ketamine and the other a saline solution. To assess response to treatment, participants had to have a reduction of at least 35% in the Y-BOCS score. In fact, about 50% of the patients who received the ketamine infusion met the previous criterion for response to treatment and this Y-BOCS reduction persisted for 1 week after the infusion, while none of the participants who received the saline infusion showed improvement in symptoms⁴⁴.

This was the first study to demonstrate that a drug modulating glutamate neurotransmission has the potential to reduce OCD symptomatology in the absence of an SSRI. Furthermore, ketamine is shown to be a promising drug due to its fast-acting effects and whose effects may persist for at least 1 week in some patients⁴⁴.

6.1.5. N-acetylcysteine

N-acetylcysteine (NAC), an antioxidant precursor of glutathione (GSH) with antioxidant and anti-inflammatory action, is obtained from the amino acid L-cysteine. It has been used in the treatment of paracetamol overdose and as a mucolytic^{46,47}.

GSH is the main endogenous antioxidant which plays an important role in neutralizing reactive oxygen species, maintaining oxidative balance in the cell. After oral administration, NAC is transformed into cysteine through a deacetylation reaction in the liver. Cysteine is a precursor in the formation of GSH, however, cysteine that is not converted into GSH passes into the bloodstream and be able to cross the blood-brain barrier (BBB) by sodium-dependent transport, transforming into cystine. At high doses of cystine, via glutamate-cystine antiporter, there is an exchange of intracellular glutamate for cystine. This results in an increase in presynaptic glutamate concentration, which consequently activates the metabotropic mGluR2/3 inhibitory autoreceptors in presynaptic neurons, culminating in inhibition of glutamate release into the synaptic cleft and decreasing the excitotoxic damage seen in OCD patients^{46,48}.

If NAC is a precursor of GSH, why not give GSH orally? NAC easily penetrates the BBB and increases GSH levels. However, if we give GSH orally, animal studies have shown that this molecule is rapidly hydrolysed in the liver and penetration into the BBB is poor⁴⁶.

NAC has high bioavailability, stability and solubility, is well tolerated with minimal adverse effects and is also low in cost². A treatment of 2400 mg/day of NAC to 3000 mg/day for 12 weeks has been shown to reduce OCD symptoms. In another study, five trials were conducted with a total of 212 patients in a 1:1 NAC or placebo ratio. In one of these studies, with NAC in association with an SSRI, and an initial dose of 600 mg NAC up to a maximum dose of 2400 mg, there was a 35% reduction on the Y-BOCS scale. In another study, using a starting dose of 1200 mg NAC up to a maximum dose of 3000 mg, no significant effects were demonstrated despite the higher dose⁴⁸.

6.1.6. Glycine

NMDA receptors, in addition to the neurotransmitter glutamate, require a coagonist at the glycine site to be activated. Glycine, a non-essential amino acid, is an important inhibitory neurotransmitter and an obligatory allosteric coagonist of NMDA receptors indirectly regulating glutamate neurotransmission^{10,26,49}. This amino acid is synthesised by glial cells, however, glycine only diffuses in the vicinity of glial cells because it is recaptured back into the cells via a glycine transporter type 2 (GlyT₂). Thus, neighbouring glial cells are considered the major source of glycine for glutamate synapses¹.

In fact, previous studies had already demonstrated the efficacy of 60 mg/day of glycine in the treatment of schizophrenia, which corresponds to a 4-fold increase in plasma glycine values. The same dose of glycine was used in 24 participants for 12 weeks for the treatment of OCD. Only 14 participants were able to complete the trial, with unpleasant taste and nausea being the main cause for drop out. Compared to placebo (1.00 point decrease in Y-BOCS), participants who took glycine treatment experienced a 6.04 points decrease in Y-BOCS score. However, this improvement that was seen in the therapy group was not considered statistically significant^{10,49}.

Data on glycine is limited and dropout rates are high, but the positive results open doors to explain the glutamatergic mechanisms associated with OCD, and further studies are needed regarding its clinical utility^{26,49}.

6.1.7. D-cycloserine

D-cycloserine is an amino acid with bacteriostatic properties in the second-line treatment of tuberculosis. It also acts as a partial agonist of NMDA receptors, enhancing glutamate neurotransmission at synapses involved in fear extinction at the amygdala level^{1,25}.

Given its role in fear extinction learning and anxiety reduction, studies have been conducted linking D-cycloserine to CBT for the treatment of OCD. In 2015, a study conducted over 12 weeks in adults previously medicated with antidepressants and/or psychotherapy was published. They found that patients only previously undertaking psychotherapy manifested a Y-BOCS reduction, in contrast to patients medicated with antidepressants who did not manifest improvement with the association of D-cycloserine. This may be explained by possible pharmacological interactions between D-cycloserine and antidepressants or also by the fact that patients only undergoing psychotherapy present a less severe OCD condition^{10,50}.

More recently, in 2020, in another study also aiming to evaluate the coadjuvancy of D-cycloserine to CBT, the patients were exposed to this psychotherapy technique for 4 consecutive days and D-cycloserine, in doses of 100 mg and 250 mg, on both days of exposure. As the authors defined response to treatment as a 35% reduction in the Y-BOCS score, the results revealed no significant differences between the control group and the treatment group⁵⁰.

In summary, treatment with D-cycloserine did not result in any serious adverse effects but also this amino acid was not found to augment the response to treatment, either post-treatment or at 1 year follow-up⁵⁰.

6.2. Immune System

As noted above, both early-life immune system involvement (PANDAS) and oxidative stress have been implicated as one of the mechanisms underlying the pathophysiology of OCD, allowing them to be considered as a therapeutic target for new anti-obsessive drugs^{2,11}.

6.2.1. N-acetylcysteine

In addition to the indirect involvement of NAC in modulating synaptic glutamate levels, this molecule also has anti-inflammatory effects related to oxidative pathways. NAC administration causes a decrease in inflammatory cytokines directly involved in the inflammatory pathway or resulting from the oxidative process associated with inflammation⁴⁶.

In a 10-week study, subjects with moderate to severe OCD received 2000 mg/day of NAC and 200 mg/day of fluvoxamine. The association of the two drugs resulted in a significant decrease in Y-BOCS score in the treatment group¹¹.

6.2.2. Minocycline

Minocycline is a second generation tetracycline used to treat infections caused by bacteria, mainly by *Staphylococcus aureus*⁴¹. Its mechanism involves the inhibition of bacterial protein synthesis through its binding to the 30S subunit of ribosomes, it also blocks the binding of tRNA to the mRNA-ribosome complex, preventing the binding of new amino acids⁵¹.

However, in recent decades, minocycline has been highlighted for its CNS anti-inflammatory and antioxidant properties. This is because it is a molecule of small molecular size (95 KDa) and high solubility, which facilitates its entry into the BBB and accumulation in CNS cells. Consequently, it inhibits microglia activation and proliferation with a decrease in pro-inflammatory and pro-oxidative compounds which would be responsible for the neuroinflammation and neurotoxicity common in some psychiatric pathologies, such as OCD⁴¹.

The first study conducted on nine OCD resistant participants over 12 weeks aimed to evaluate the possible role of minocycline (100 mg twice daily) as an adjuvant to the patients' current therapy. However, the only response observed occurred in 2 participants who were in the early stages of the pathology. More recently, a second trial administered 100 mg twice daily in combination with fluvoxamine to 102 participants^{23, 41}. After 10 weeks of treatment, a greater decrease in the Y-BOCS scale and a higher response rate were found in the minocycline-treated group, mainly in patients with moderate to severe OCD^{11, 23}.

Its results, even scarce, and its low cost make minocycline a good therapeutic target in patients with OCD with an inflammatory component, but further studies will be needed²³.

6.3. Vitamin D

Vitamin D receptors and enzymes responsible for the metabolism of this compound are present in the CNS. Vitamin D in the brain plays the role of γ -glutamyl transpeptidase gene expression, which is responsible for GSH production and regulates tyrosine hydroxylase, an enzyme required for the production of dopamine, adrenaline and noradrenaline. In view of this, we can conclude that a Vitamin D deficiency will culminate in changes in these neurotransmitters, a decrease in GSH production (the main brain antioxidant) and increased susceptibility to inflammatory and autoimmune diseases⁵².

Despite the possible association of Vitamin D deficiency in the pathophysiology of OCD, there are still few studies demonstrating a deficiency of this vitamin in children with OCD⁵².

6.4. 5-Hydroxytryptophan

5-Hydroxytryptophan (5-HTP) is produced from the amino acid tryptophan in a reaction mediated by the enzyme tryptophan hydroxylase (TPH). A decarboxylation reaction produces 5-HT^{53,54}.

Some studies have been conducted to assess the efficacy of 5-HTP treatment in OCD in conjunction with SSRIs. But why complement SSRIs with 5-HTP instead of tryptophan? The truth is that only 2% of the tryptophan that is ingested through the diet is used in the synthesis of 5-HT. This is because most of the amino acid is bound to albumin and therefore has to compete with other amino acids for the same transporter in order to enter the CNS. However, even though it manages to penetrate neurons and about half is used for other biochemical pathways⁵⁴.

This molecule crosses the BBB and is the intermediate precursor of 5-HT. The 5-HT_{1B} autoreceptors located in axon terminals and the somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors, upon sensing an increase in the extracellular concentration of 5-HT, reduce it by up to 90%. Consequently, through a negative feedback mechanism, it results in the inhibition of tryptophan conversion into 5-HTP. This negative feedback mechanism may be responsible for the increase in relapses in patients treated with SSRI through the possible reversal of its therapeutic actions. Thus, in order to control the negative feedback mechanism, studies were conducted in which 5-HTP was combined with SSRI⁵⁴.

For 12 weeks, 60 patients diagnosed with moderate to severe OCD and with a Y-BOCS score ≥ 21 points received 100 mg twice daily of 5-HTP for the therapeutic group or placebo for the control group. All participants also received 20 mg of fluoxetine in the first 4 weeks and 60 mg of the same drug in the remaining weeks of the study. At the beginning of the study (at 4 weeks) it was found that the total Y-BOCS score did not have a significant difference between the therapeutic group (approximately 21.69 points) and the placebo group (approximately 21.03 points). However, as the weeks of the study progressed, there was a significant improvement in the Y-BOCS score for the group treated with 5-HTP, Y-BOCS=17.50 points and Y-BOCS=18.15 points at week 8 and Y-BOCS=15.80 points and Y-BOCS=18.15 points at week 12 for the test group and control group, respectively⁵⁴.

However, although the frequency of symptom remission was higher in the 5-HTP group, the values were not considered statistically significant⁵⁴.

6.5. Endocannabinoids

Despite the few trials conducted so far, the ECS has been proposed as a therapeutic target in OCD, for its role in anxiety, fear and repetitive behaviours. The ECS is widely distributed across several brain regions involved in the aetiology of OCD, such as prefrontal cortex, amygdala, hippocampus and basal ganglia⁵⁵, binding mainly to CB1R receptors¹². CB1R is a cannabinoid receptor strongly expressed on the presynaptic axon terminals of GABAergic neurons, but with lower expression on glutamatergic neurons¹².

Endocannabinoids interact with neurotransmitters involved in OCD, namely glutamate, GABA, dopamine and 5-HT. By interacting with CB1R receptors, glutamate release is decreased and modulation of Ca²⁺ and K⁺ channels occur, with consequent normalisation of the excessive glutamate neurotransmission seen in OCD patients. Additionally, the binding of endocannabinoids to their receptors reduces 5-HT release and modulates several 5-HT receptors⁵⁶. As mentioned above, a few trials have been conducted so far and only three reports have described the effect of cannabinoids on OCD symptoms. In the first one, a 38 year old woman with severe depression and OCD, resistant to other therapies already submitted, received 10 mg dronabinol, three times a day, for 10 days in association with clomipramine. The results were positive, with a decrease from Y-BOCS=20 points ("moderate" severity) to Y-BOCS=10 points ("mild" severity). In the second case-report study, a 36 year old man with OCD and schizophrenia was unresponsive to treatment with SSRIs and antipsychotics and after hospitalisation for worsening symptoms, he was given clonazepam and 10 mg dronabinol twice a week. After 2 weeks of treatment there was a decrease from Y-BOCS=25 points to Y-BOCS=15 points. Finally, the third case concerns a 24 year old male who failed to respond to several drugs ranging from SSRIs, antipsychotics, benzodiazepines and glutamate modulating drugs. The patient received 20 mg of dronabinol daily and a decrease from Y-BOCS=39 points to Y-BOCS=10 points was observed, which turned into a significant improvement in the individual's quality of life¹².

7. Conclusion and future perspectives

Given the high heterogeneity of both symptoms and triggers, OCD presents different characteristics from individual to individual, which implies the need for specific therapeutic interventions⁵⁷. Existing pharmacological strategies implemented for the condition focus mainly

on the use of SSRIs, benzodiazepines and clomipramine^{16,23}. However, despite the demonstrated efficacy of these drugs in reducing symptoms, there is a significant percentage of individuals who are resistant and even refractory to classical treatment, hence the urgent need for new, more targeted therapeutic strategies²³.

Interesting findings have demonstrated that glutamate regulation contributes to prevent the loss of memories that would conduct to extinction of fear and ultimately to extinction of compulsive behaviours²⁶. In order to evaluate the usefulness of glutamate modulators in OCD patients, several drugs have been tested, but only a few have shown statistically significant benefits. Among them, memantine was the most promising, given its positive and significant results²⁵. Studies involving topiramate and lamotrigine, both antiepileptic drugs, have shown slight efficacy, but may be useful in some patients²⁶. Ketamine is still in the experimental phase, but given the advantage of its rapid onset of action, it is necessary to invest more in assessing the efficacy of this drug in OCD. Although there is a lack of agreement of the results obtained so far in studies, NAC can be considered a therapeutic option for augmentation. Indeed, glutamate modulators have proven to be an attractive therapy in patients resistant to SSRIs,²⁵ but the studies performed and their results are still limited, which prevents drawing conclusive information²³.

Low-grade inflammation secondary to *Streptococcus* infection and PANDAS, have also been associated with OCD^{11,33}. Minocycline, an antibiotic with anti-inflammatory and antioxidant properties, has been proposed as an adjunctive therapy for neuropsychiatric conditions with an inflammatory component. The results of the studies demonstrated that it was a safe and well-tolerated drug, however, the results may differ because minocycline may not have been administered at the same stages of the pathology⁴¹.

Finally, ECS, widely distributed throughout the CNS, seems to regulate anxiety and decrease repetitive behaviours by acting on several neuronal circuits and neurotransmitters, which makes this class of drugs attractive for the development of new therapies. Although few trials have been conducted so far, the effects reported have shown promise in reducing OCD symptoms¹².

Although many years of research have passed since the development of SSRIs, the monopoly of therapies for OCD remains largely unchanged¹². In the future, given the multifactorial and heterogeneous aetiology, therapies tailored to a particular subtype of OCD are required, especially in individuals refractory to existing therapies^{33,41}. Moreover, better knowledge of the factors involved in symptom acceleration and chronicity may result in better

therapies, as well as more investment in trials with a larger group of participants to evaluate their efficacy^{23,58}.

Bibliography

1. STAHL, Stephen M. - **Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basics and Practical Applications**. 4th ed., Press, Cambridge University, 2013. ISBN 9781107686465.
2. MARAZZITI, Donatella; MUCCI, Federico; FONTENELLE, Leonardo F. - **Immune system and obsessive-compulsive disorder**. *Psychoneuroendocrinology*. ISSN 18733360. 93:March (2018) 39–44.
3. STEIN, Dan J.; COSTA, Daniel L. C.; LOCHNER, Christine; MIGUEL, Euripedes C.; REDDY, Y. C. Janardhan; SHAVITT, Roseli G.; VAN DEN HEUVEL, Odile A.; SIMPSON, H. Blair - **Obsessive–compulsive disorder**. *Nature Reviews Disease Primers*. ISSN 2056676X. 5:1 (2019) 1–21.
4. PROGRAMA DE PERTURBAÇÕES - **Perturbação Obsessivo-compulsiva Perguntas e Respostas**. [Acedido a 7 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://saudementalpt.files.wordpress.com/2021/04/folheto-poc.pdf>
5. FERNANDEZ, Thomas V.; LECKMAN, James F.; PITTENGER, Christopher - **Genetic susceptibility in obsessive-compulsive disorder**, 1st Ed, Elsevier B.V., 2018. [Acedido a 7 de fevereiro de 2021] Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00049-1>. ISBN 9780444640765
6. SKAPINAKIS, Petros; CALDWELL, Deborah M.; HOLLINGWORTH, William; BRYDEN, Peter; FINEBERG, Naomi A.; SALKOVSKIS, Paul; WELTON, Nicky J.; BAXTER, Helen; KESSLER, David; CHURCHILL, Rachel; LEWIS, Glyn - **Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis**. *The Lancet Psychiatry*. ISSN 22150374. 3:8 (2016) 730–739.
7. NIH - **Obsessive-Compulsive Disorder**, 2019. [Acedido a 7 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/obsessive-compulsive-disorder-ocd/index.shtml>
8. MARGOUB, Mushtaq A.; CHANDEL, Rajesh; MUSHTAQ, Huda; MUSHTAQ; Dhuha - **Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) – Current Understanding**. *Obsessive-Compulsive Disorder - The Old and the New Problems*. (2014).
9. HIRSCHTRITT, Matthew E.; BLOCH, Michael H.; MATHEWS, Carol A. - **Obsessive-compulsive disorder advances in diagnosis and treatment**. *JAMA - Journal of the*

American Medical Association. ISSN 15383598. 317:13 (2017) 1358–1367.

10. MACEDO, António Ferreira; PEREIRA, Ana Telma; ANDRADE, Joana - **Perturbação Obsessivo-Compulsiva, o insustentável peso da dúvida**. 1st Ed., Lisboa: Lidel, (2016). ISBN 978-989-752-220-8.

11. GERENTES, Mona; PELISSOLO, Antoine; RAJAGOPAL, Krishnamoorthy; TAMOUZA, Ryad; HAMDANI, Nora - **Obsessive-Compulsive Disorder: Autoimmunity and Neuroinflammation**. Current Psychiatry Reports. ISSN 15351645. 21:8 (2019).

12. KAYSER, Reilly R.; SNORRASON, Ivar; HANEY, Margaret; LEE, Francis S., SIMPSON, H. Blair - **The Endocannabinoid System: A New Treatment Target for Obsessive Compulsive Disorder?** Cannabis and Cannabinoid Research. ISSN 23788763. 4:2 (2019) 77–87.

13. MACEDO, António Ferreira; POCINHO, Fernando Edilásio - **Obsessões e Compulsões - as múltiplas faces de uma doença**. 2nd Ed., Coimbra: Quarteto, (2007). ISBN 978-989-558-088-0.

14. RICHTER, Peggy M. A.; RAMOS, Renato T. - **Obsessive-Compulsive Disorder**. Continuum Lifelong Learning in Neurology. ISSN 15386899. 24:3, Behavioral Neurology and Psychiatry (2018) 828–844.

15. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - **Edition (DSM-5), International Classification of Disease - I I**. 2017 (2019) 1–13.

16. GAIKWAD, Uday - **Pathophysiology of Obsessive–Compulsive Disorder: Affected Brain Regions and Challenge Towards Discovery of Novel Drug Treatment**. Obsessive-Compulsive Disorder - The Old and the New Problems. (2014).

17. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) - **DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5th Ed., 2015. [Acedido a 14 março de 2021]. Disponível na Internet: https://books.google.pt/books/about/DSM_5.html?id=QL4rDAAAQBAJ&printsec=frontcover&source=kp_read_button&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. ISBN 9780890425558

18. WHO - **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)**, 2014. [Acedido a 14 março de 202]. Disponível na Internet em: <https://icd.who.int/browse10/2014/en#/F42>

19. KREBS, Georgina; HEYMAN, Isobel - **Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents**. Archives of Disease in Childhood. ISSN 14682044. 100:5 (2015) 495–499.

20. ABRAMOWITZ, Jonathan S.; TAYLOR, Steven; MCKAY, Dean - **Obsessive-compulsive disorder**. *The Lancet*. ISSN 01406736. 374:9688 (2009) 491–499.
21. GREENBERG, William M. - **Obsessive-Compulsive Disorder: Practice Essentials, Background, Pathophysiology**, (2018). [Acedido a 14 março de 2021]. Disponível na Internet: <https://emedicine.medscape.com/article/1934139-overview>
22. MANCEBO, Maria C.; EISEN, Jane L.; GRANT, Jon E.; RASMUSSEN, Steven A. - **Obsessive Compulsive Personality Disorder and Obsessive Compulsive Disorder: Clinical Characteristics, Diagnostic Difficulties, and Treatment**. *Annals of Clinical Psychiatry*. ISSN 1547-3325. 17:(2005) 197–204.
23. MARINOVA, Zoya; CHUANG, De-Maw; FINEBERG, Naomi - **Glutamate-Modulating Drugs as a Potential Therapeutic Strategy in Obsessive-Compulsive Disorder**. *Current Neuropharmacology*. ISSN 1570159X. 15:7 (2017) 977–995.
24. ROBBINS, Trevor W.; VAGHI, Matilde M.; BANCA, Paula - **Obsessive-Compulsive Disorder: Puzzles and Prospects**. *Neuron*. ISSN 10974199. 102:1 (2019) 27–47.
25. KANDEGER, Ali; GULER, Hasan Ali; EGILMEZ, Umran; GULER, Ozkan - **Glutamatergic augmentation strategies in obsessive–compulsive disorder**. *Indian Journal of Psychiatry*. 59:4 (2018) 2017–2018. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry.
26. KARTHIK, Sheshachala; SHARMA, Lavanya P.; NARAYANASWAMY, Janardhanan C. - **Investigating the role of glutamate in obsessive-compulsive disorder: Current perspectives**. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. ISSN 11782021. 16:(2020) 1003–1013.
27. KARPINSKI, Marta; MATTINA, Gabriella Francesca; STEINER, Meir - **Effect of Gonadal Hormones on Neurotransmitters Implicated in the Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Critical Review**. *Neuroendocrinology*. ISSN 14230194. 105:1 (2017) 1–16.
28. PAULS, David L.; ABRAMOVITCH, Amitai; RAUCH, Scott L.; GELLER, Daniel A. - **Obsessive-compulsive disorder: An integrative genetic and neurobiological perspective**. *Nature Reviews Neuroscience*. ISSN 14710048. 15:6 (2014) 410–424.
29. SOARES, J. M.; SAMPAIO, A.; FERREIRA, L. M.; SANTOS, N. C.; MARQUES, F.; PALHA, J. A. - **Stress-induced changes in human decision-making are reversible**. *Translational Psychiatry*. ISSN 21583188. 2:May (2012).
30. HARRISON, Ben J.; PUJOL, Jesus; CARDONER, Narcis; DEUS, Joan; ALONSO, Pino;

- LÓPEZ-SOLÀ, Marina; CONTRERAS-RODRÍGUEZ, Oren; REAL, Eva; SEGALÀS, Cinto; BLANCO-HINOJO, Laura; MENCHON, José M.; SORIANO-MAS, Carles - **Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder**. *Biological Psychiatry*. ISSN 00063223. 73:4 (2013) 321–328.
31. MCHUGH, Emily Marie; LEARY, O. ' . - **Cognitive appraisal model of obsessive compulsive disorder (OCD): Recent advances**. *New Zealand Clinical Psychologist*. 17:2 (2007) 2–8.
32. TAYLOR, Steven; ABRAMOWITZ, Jonathan S.; MCKAY, Dean - **Cognitive-Behavioral Models of Obsessive-Compulsive Disorder**. *Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: Fundamentals and beyond*. January (2007) 9–29.
33. HEYMAN, I.; MATAIX-COLS, D.; FINEBERG, N. A. - **Obsessive-compulsive disorder**. *British Medical Journal*. ISSN 09598146. 333:7565 (2006) 424–429.
34. BANDELOW, Borwin; SHER, Leo; BUNEVICIUS, Robertas; HOLLANDER, Eric; KASPER, SIEGFRIED; ZOHAR, Joseph, et. al. - **Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care**. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. ISSN 13651501. 16:2 (2012) 77–84.
35. NICE - **Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment**. Nice (National Institute for Health and Care Excellence). November 2005 (2020) 15–46.
36. DRUGBANK ONLINE - **Fluoxetine: Uses, Interactions, Mechanism of Action**. [Acedido a 8 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>
37. BANKS, Garrett P.; MIKELL, Charles B.; YOUNGERMAN, Brett E.; HENRIQUES, Bryan; KELLY, Kathleen M.; CHAN, Andrew K.; HERRERA, Diana; DOUGHERTY, Darin D.; ESKANDAR, Emad N.; SHETH, Sameer A. - **Neuroanatomical characteristics associated with response to dorsal anterior cingulotomy for obsessive-compulsive disorder**. *JAMA Psychiatry*. ISSN 2168622X. 72:2 (2015) 127–135.
38. RÜCK, Christian; KARLSSON, Andreas; STEELE, J. Douglas; EDMAN, Gunnar; MEYERSON, Björn A.; ERICSON, Kaj; NYMAN, Håkan; ÅSBERG, Marie; SVANBORG, Pär - **Capsulotomy for Obsessive-Compulsive Disorder**. *Archives of General Psychiatry*. ISSN 0003-990X. 65:8 (2008) 914.
39. MISHRA, Biswa Ranjan; SARKAR, Sukanto; PRAHARAJ, Samir Kumar; MEHTA, Varun S.;

DIWEDI, Shreyansh; HAQUE NIZAMIE, S. - **Repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatry**. *Annals of Indian Academy of Neurology*. ISSN 09722327. 14:4 (2011) 245–251.

40. HEALTH, Institute Of Nuclear Sciences Applied To - **Transcranial direct current stimulation**. University of Coimbra. [Acedido a 8 de junho de 2021]. Disponível na Internet: https://www.uc.pt/en/icnas/Animal_facility_ICNAS/Animal_Facility_Services/Animal_TDCS

41. ROMERO-MIGUEL, Diego; LAMANNA-RAMA, Nicolás; CASQUERO-VEIGA, Marta; GÓMEZ-RANGEL, Vanessa; DESCO, Manuel; LUISA SOTO-MONTENEGRO, María - **Minocycline in neurodegenerative and psychiatric diseases: An update**. *European Journal of Neurology*. ISSN 1351-5101. November (2020) 1–26.

42. ABOUJAOUDE, Elias; BARRY, John J.; GAMEL, Nona - **Memantine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial**. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. ISSN 02710749. 29:1 (2009) 51–55.

43. PITTENGER, Christopher; KRYSTAL, John H.; CORIC, Vladimir - **Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder**. *NeuroRx*. ISSN 15455351. 3:1 (2006) 69–81.

44. RODRIGUEZ, Carolyn I.; KEGELES, Lawrence S.; LEVINSON, Amanda; FENG, Tianshu; MARCUS, Sue M.; VERMES, Donna; FLOOD, Pamela; SIMPSON, Helen B. - **Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: Proof-of-concept**. *Neuropsychopharmacology*. ISSN 0893133X. 38:12 (2013) 2475–2483.

45. NICIU, Mark J.; GRUNSCHEL, Beth D. G.; CORLETT, Philip R.; PITTENGER, Christopher; BLOCH, Michael H. - **Two cases of delayed-onset suicidal ideation, dysphoria and anxiety after ketamine infusion in patients with obsessive-compulsive disorder and a history of major depressive disorder**. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 02698811. 27:7 (2013) 651–654.

46. LAFLEUR, Daniel L.; PITTENGER, Christopher; KELMENDI, Ben; GARDNER, Tom; WASYLINK, Suzanne; MALISON, Robert T.; SANACORA, Gerard; KRYSTAL, John H.; CORIC, Vladimir - **N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder**. *Psychopharmacology*. ISSN 00333158. 184:2 (2006) 254–256.

47. **Acetylcysteine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online**. [Acedido a 8 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06151>.

48. GADALLAH, Al Hussein Ahmed; EBADA, Mahmoud Ahmed; GADALLAH, Ahmed; AHMED, Hussien; RASHAD, Wegdan; EID, Khalid Adel; BAHBAH, Eshak; ALKANJ, Souad - **Efficacy and safety of N-acetylcysteine as add-on therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis.** Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders. ISSN 22113657. 25:April (2020) 100529.
49. GREENBERG, William M.; BENEDICT, Melissa M.; DOERFER, Joanna; PERRIN, Megan; PANEK, Laura; CLEVELAND, W. Louis; JAVITT, Daniel C. - **Adjunctive glycine in the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults.** Journal of Psychiatric Research. ISSN 00223956. 43:6 (2009) 664–670.
50. KVALE, Gerd; HANSEN, Bjarne; HAGEN, Kristen; ABRAMOWITZ, Jonathan S.; BØRTVEIT, Tore; CRASKE, Michelle G.; FRANKLIN, Martin E.; HASETH, Svein; HIMLE, Joseph A.; HYSTAD, Sigurd; KRISTENSEN, Unn Beate; LAUNES, Gunvor; LUND, Anders; SOLEM, Stian; ÖST, Lars Göran - **Effect of D-Cycloserine on the Effect of Concentrated Exposure and Response Prevention in Difficult-to-Treat Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Network Open. ISSN 25743805. 3:8 (2020) 1–13.
51. DELUCIA, Roberto - **Farmacologia Integrada: Uso Racional de Medicamentos Volume II.** 5th Ed. São Paulo: Clube de Autores, 2014. 442–927.
52. MICHELE, Flavia Di; SIRACUSANO, Alberto; TALAMO, Alessandra; NIOLU, Cinzia - **N-Acetyl Cysteine and Vitamin D Supplementation in Treatment Resistant Obsessive-compulsive Disorder Patients: A General Review.** Current Pharmaceutical Design. ISSN 13816128. 24:17 (2018) 1832–1838.
53. MAFFEI, Massimo E. - **5-hydroxytryptophan (5-htp): Natural occurrence, analysis, biosynthesis, biotechnology, physiology and toxicology.** International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 22:1 (2021) 1–25.
54. YOUSEFZADEH, Farzaneh; SAHEBOLZAMANI, Erfan; SADRI, Arash; MORTEZAEI, Amirhosein; AGAMOLAEI, Ali; MORTAZAVI, Seyyed Hosein; SHALBAFAN, Mohammad Reza; GHAFARI, Salomeh; ALIKHANI, Rosa; MOUSAVI, Seiedeh Bentolhoda; NADERI, Sina; SHAMABADI, Ahmad; JALILEVAND, Shakiba; AKHONDZADEH, Shahin - **5-Hydroxytryptophan as adjuvant therapy in treatment of moderate to severe obsessive-compulsive disorder: A double-blind randomized trial with placebo control.** International Clinical Psychopharmacology. ISSN 14735857. 35:5 (2020) 254–262.
55. KAYSER, Reilly R.; HANEY, Margaret; RASKIN, Marissa; AROUT, Caroline; SIMPSON,

Helen Blair - **Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study.** Depression and Anxiety. ISSN 15206394. 37:8 (2020) 801–811.

56. LUCA, Maria Antonietta DE - Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease. **Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease.** (2015) 289–313.

57. MARKARIAN, Yeraz; LARSON, Michael J.; ALDEA, Mirela A.; BALDWIN, Scott A.; GOOD, Daniel; BERKELJON, Arjan; MURPHY, Tanya K.; STORCH, Eric A.; McKay, Dean - **Multiple pathways to functional impairment in obsessive-compulsive disorder.** Clinical Psychology Review. ISSN 02727358. 30:1 (2010) 78–88.

58. GILBERT, Donald L. - **Inflammation in Tic Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder: Are PANS and PANDAS a Path Forward?** Journal of Child Neurology. ISSN 17088283. 34:10 (2019) 598–611.

ATTACHMENTS

Table I| Most common Obsessions and Compulsions in OCD

EXAMPLES	
OBSSESSIONS	
Contamination	Exaggerated concern about the possibility of contracting a disease due to contamination.
Safety	Persistent doubt about of having locked or not the door.
Symmetry	Excessive anxiety whenever objects are not in place or not ordered in a certain way.
Sexual/Agressive thoughts	Repetitive violent/sexual images.
Religious scrupulosity	Need to do the right thing.
Supperstitions	Have lucky or unlucky numbers.
COMPULSIONS	
Cleaning/Washing	Excessive hand washing and constant cleaning of personal items.
Checking	Repetitive check of the door lock.
Ordering/Arranging objects	Arrange objects until everything is line-up.
Repetitive thoughts	Repeat "I am not violent" in order to neutralize aggressive thoughts.
Religious Compulsions	Exaggerated need to pray and confess.
Suppertitions behaviours	Repeat certain actions always a certain number of times. For example, if the lucky number is 3, all actions have to be repeated 3 times.

Table with the most common obsessions and compulsions in OCD and respective examples, (Adapted from Hirschtritt *et al.*, 2017 and Greenberg, *et al.*, 2018).

Table 2 | Classic treatment in OCD

		Mechanism	Initial dose	Maximum dose
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR	Escitalopram	SERT inhibitor	10 mg/day	40 mg/day
	Fluvoxamine	SERT inhibitor δ_1 receptor agonist	50 mg/day	250 to 300 mg/day
	Fluoxetine	SERT inhibitor NET inhibitor 5-HT _{2C} receptor antagonist	20 mg/day	80 mg/day
	Paroxetine	SERT inhibitor MI antagonist NET weak inhibitor iNOS inhibitor	20 mg/day	60 mg/day
	Sertraline	SERT inhibitor DAT inhibitor δ_1 receptor agonist	50 mg/day	200 mg/day
	Clomipramide	SERT inhibitor NET inhibitor Antagonist of H ₁ , α_1 -adrenergic and MI receptors	10 to 25 mg/day	250 mg/day

Table with the mechanism of drugs and their doses in classic OCD; SERT: Serotonin transporter, δ_1 : Sigma receptors I, NET: Norepinephrine receptor, 5-HT_{2C}: Serotonin 2C receptor, MI: Muscarinic receptor, iNOS: Nitric oxide synthase; DAT: Dopamine transporter, H₁: H₁-histaminergic receptor.

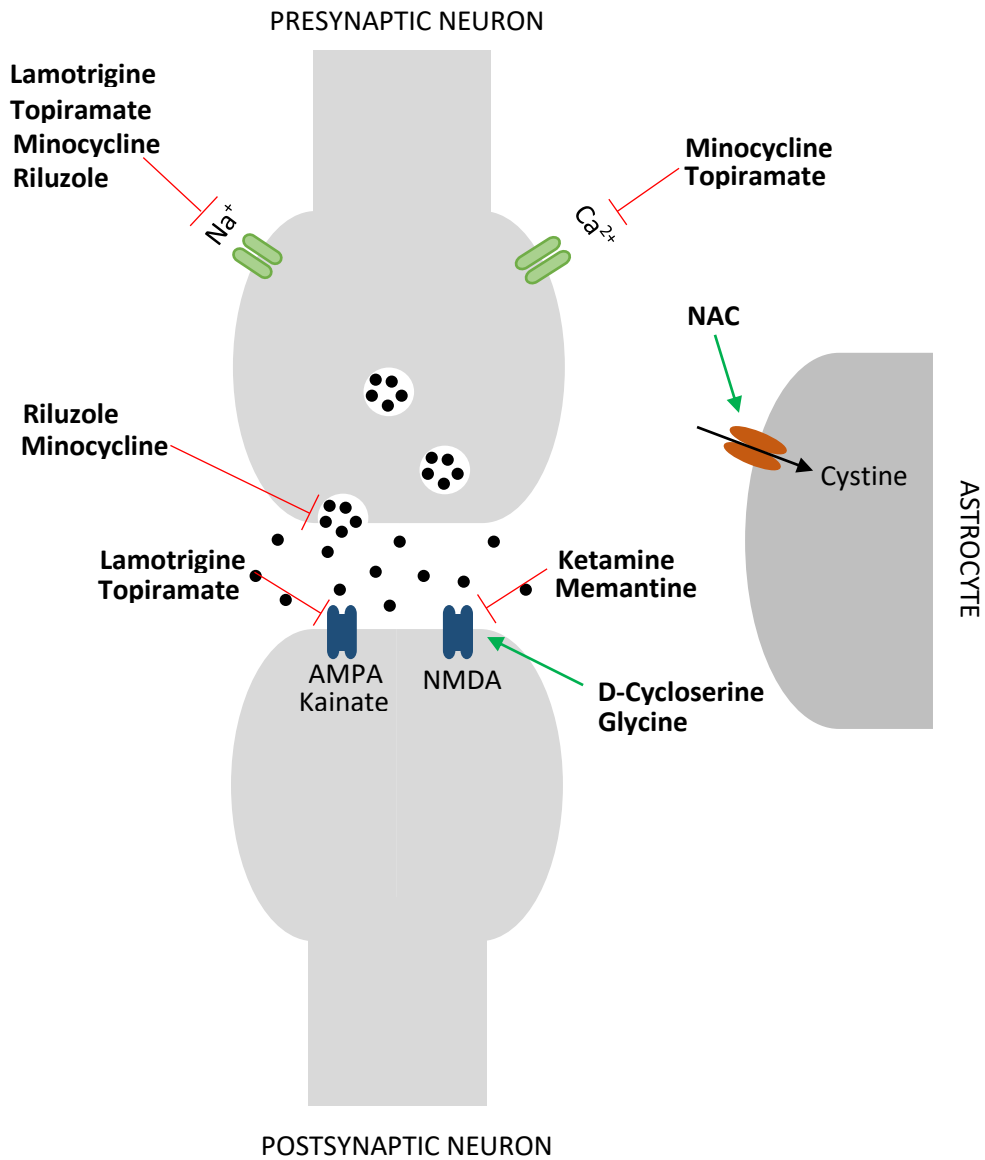


Figure 3 | Mechanism of action of glutamate-modulation drugs on OCD; AMPA: α -amino-3-hydroxy-methyl-4-isoxazolepropionic acid, NMDA: N-methyl-D-aspartate, NAC: N-acetylcysteine. (Adapted from Marinova *et. al.*, 2017)