

Neurobiologia do Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Autores:

Aristides Volpato Cordioli

Letícia da Cunha Kipper

Marcelo Basso de Sousa

Introdução

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma doença na qual, de forma persistente e recorrente obsessões (pensamentos, frases, palavras, cenas ou impulsos, considerados inaceitáveis ou impróprios pelo paciente) invadem a consciência ocasionando desconforto ou medo e tentativas de ignorar, suprimir ou neutralizá-las mediante a realização de compulsões ou rituais (atos repetitivos e estereotipados). Estes sintomas ocupam boa parte do tempo do indivíduo, interferindo nas rotinas diárias, no desempenho profissional e nas relações sociais.

As obsessões mais comuns são as relacionadas com sujeira ou contaminação, de simetria, de armazenagem e pensamentos de conteúdo mágico, agressivo ou sexual. Para neutralizar estas obsessões os pacientes podem desenvolver rituais diversos, tais como compulsões por lavagens excessivas, verificações ou repetições e compulsões de alinhamento, de reter ou colecionar objetos inúteis, além de rituais mentais como rezar, contar ou

anular com palavras ou frases. São comuns ainda os comportamentos de esquiva semelhantes aos observados nas fobias, postergações e lentidão para executar tarefas comuns como tomar banho, escovar os dentes ou vestir-se, ou tomar uma decisão qualquer.

O TOC é um transtorno bastante comum, com uma prevalência em torno de 2,5% na população ao longo da vida, ou uma em cada 40 pessoas. Acomete em geral pessoas jovens, ao final da adolescência, sendo comum o início ainda na infância. A prevalência em adultos é levemente superior em mulheres, e é mais comum em pessoas divorciadas, separadas e desempregadas. Na maioria das vezes, os sintomas acompanham os indivíduos ao longo de toda a vida, evoluindo para uma progressiva deterioração em aproximadamente 10% dos casos. É também grande o seu impacto sobre a família, que é obrigada a acomodar-se a eles, pois os sintomas interferem nas suas rotinas. Além disso, é comum que pacientes com TOC apresentem, ao longo da vida comorbidades como depressão maior, fobia social, fobia específica, abuso de álcool, transtorno do pânico, transtornos alimentares, tiques e transtorno de Tourette.

O TOC é um transtorno bastante heterogêneo, tanto do ponto de vista das apresentações clínicas que são bastante diversificadas, como em relação à gravidade dos sintomas, o curso e a resposta ao tratamento. Existem evidências sugerindo a existência de sub-grupos com: o TOC de início precoce ou tardio, associado a tiques ou ao Transtorno de Tourette, à febre reumática ou Coréia de Sydenham entre outros. Estes sub-grupos

poderiam refletir diferenças no que se refere à etiologia, e conseqüentemente ao curso, à resposta aos tratamentos e ao prognóstico.

Até o presente momento não foram ainda esclarecidas as verdadeiras causas do TOC. Existem evidências de que fatores de natureza biológica, psicológica ou até mesmo ambiental podem concorrer para o surgimento dos sintomas. Sintomas obsessivo-compulsivos ocorrem no transcurso de doenças cerebrais como encefalites, traumatismos crânio-encefálicos, acidentes vasculares, e especialmente em doenças nas quais há comprometimento dos gânglios da base, como a Coréia de Sydenham, tiques e Transtorno de Tourette. Além disso, medicamentos que ativam a função serotoninérgica reduzem os sintomas. Também foi comprovada uma hiperatividade de circuitos cerebrais que conectam as áreas frontais e os gânglios da base. O TOC costuma ainda ser uma doença familiar, havendo a suspeita de que pode haver um componente genético: é mais comum entre gêmeos idênticos do que entre não-idênticos, e, quando existe um portador numa família, aumentam ao redor de 4 vezes as chances que existam outros indivíduos acometidos. Estas são evidências a favor de fatores biológicos contribuindo para a ocorrência dos sintomas.

Por outro lado, tem se tornado bastante evidente que certas aprendizagens errôneas – como o uso de comportamentos de esquiva em situações que provocam medo, ou a descoberta casual de que a execução de rituais provoca alívio, concorrem para perpetuar o transtorno, e impedir que os medos desapareçam. Foi verificado ainda que a exposição prolongada a

objetos ou situações temidas e evitadas e a abstenção voluntária da execução de rituais provoca a redução dos sintomas através de um fenômeno chamado de habituação, no qual está embasada a terapia comportamental – um dos tratamentos eficazes para o TOC. Têm sido ainda descritas crenças disfuncionais nos seus portadores como a tendência a exagerar o risco e a responsabilidade, supervalorizar o poder do pensamento, necessidade de ter certeza entre outras. Técnicas cognitivas podem da mesma forma reduzir ou eliminar os sintomas. Diante de proposições e evidências tão diversas o mais provável é de que o TOC seja um transtorno multideterminado, com sub-grupos onde o peso dos diferentes fatores é distinto. No presente capítulo serão examinadas as evidências que embasam a proposição de um modelo biológico para os sintomas obsessivo-compulsivos.

O MODELO BIOLÓGICO DO TOC

As evidências biológicas do TOC consistem em informações obtidas da clínica, da neuroquímica, da neurofisiologia e da genética.

Evidências clínicas

Sintomas obsessivo-compulsivos têm sido observados no curso de várias doenças neurológicas: em infecções cerebrais, como por exemplo, a encefalite letárgica, em traumatismos cranianos, acidentes vasculares cerebrais (especialmente isquemias ou infartos de gânglios basais), e também como resultado do efeito de drogas que atuam no cérebro, como a

risperidona, a clozapina e a olanzapina, entre outras. Foi observado ainda que uma grande proporção de pacientes com TOC apresenta sinais neurológicos “leves” (*soft signs*), como anormalidades na coordenação motora fina, movimentos involuntários e anormalidades na função visoespacial. Embora sugestivas de uma disfunção neurológica, nenhuma destas alterações é consistente ou patognomônica do TOC.

Uma das evidências para uma hipótese biológica para o TOC advém da observação da ocorrência de sintomas obsessivo-compulsivos em doenças neurológicas que afetam os gânglios da base (GB). Esta associação tem sido observada com o transtorno de tiques, o transtorno de Tourette, na Coreia, especialmente a que ocorre na febre reumática provocada pelo estreptococo beta hemolítico do grupo A. (Figura 1)

TOC associado a tiques e transtorno de Tourette

É bastante comum a presença de sintomas obsessivo-compulsivos em portadores de transtorno de Tourette (TT). Da mesma forma é comum a presença de tiques em portadores de TOC. Isso leva ao questionamento do que esses dois transtornos teriam em comum, e as evidências sugerem que estes dois sub-grupos sejam distintos no que se refere a aspectos etiológicos.

As características mais salientes do TOC associado a tiques ou TT são o seu início pré-puberal, a predominância no sexo masculino, a presença de obsessões de conteúdo agressivo e sexual, uma maior incidência de preocupações e rituais relacionados com simetria e exatidão, além de

compulsões semelhantes a tiques, como bater, tocar, raspar, piscar. Em contraste, o TOC não-relacionado com tiques ou TT é caracterizado pelo início peri- ou pós-puberal, com uma vulnerabilidade equivalente para ambos os sexos e preocupações predominantes com contaminação e compulsões de limpeza.

É importante salientar que, no TT, os movimentos repetitivos ou mesmo os tiques, de modo geral, não são precedidos de qualquer cognição, como ocorre com as compulsões e repetições no TOC. Muitas vezes são precedidos, isto sim, por diversos fenômenos sensoriais, incluindo sensações corporais (táteis, músculo-esqueléticas, viscerais ou ambas), ou por sensações mentais, como simples impulsos, sensação de tensão interna ou energia que necessita ser descarregada, incompletude, frustração ou desconforto, sensação de que as coisas não estão exatas ou alinhadas e ausência de ansiedade autonômica. Já os pacientes com TOC não-acompanhado de tiques referem mais cognições, mais ansiedade autonômica e menos fenômenos sensoriais precedendo comportamentos repetitivos ou compulsões. Além das diferenças clínicas apontadas, os pacientes com TOC associado a tiques ou TT tendem a responder menos ao tratamento com clomipramina e/ou aos ISRS – esta resposta melhora se um antagonista D2 (como o haloperidol) ou um neuroléptico atípico (como a risperidona, que é um antagonista misto 5HT₂ e D2) forem acrescentados ao tratamento.

TOC associado à Coréia de Sydenham

A Coréia de Sydenham, uma disfunção dos gânglios basais (GB), também chamada de dança de São Vito, caracteriza-se por uma súbita deterioração da escrita, movimentos coreiformes e movimentos súbitos dos braços e das pernas, ocorrendo em 30% das crianças com febre reumática. A febre reumática, por sua vez, está relacionada a infecções de garganta pelo estreptococo β hemolítico do grupo A (EBHGA). Uma alta prevalência de sintomas obsessivo-compulsivos foi encontrada nesses pacientes, o que fez com que os autores suspeitassem do envolvimento dos GB no TOC. Num estudo mais recente, observou-se uma alta incidência de sintomas obsessivo-compulsivos 2 meses depois do início da febre reumática em 70% dos pacientes que apresentavam Coréia de Sydenham. Os autores verificaram, ainda, a ausência dos mesmos sintomas em pacientes que não apresentavam Coréia.

TOC relacionado ao estreptococo beta-hemolítico do grupo A

Um dos achados mais relevantes relativos ao TOC relatados ultimamente é o aparecimento de sintomas obsessivo-compulsivos no decorrer ou imediatamente após infecções pelo EBHGA, e que provavelmente está relacionado com os estudos mencionados anteriormente. As pesquisas têm levantado a hipótese de que infecções estreptocócicas poderiam desencadear respostas auto-imunes, que provocariam lesões ao nível do estriado, causando ou exacerbando sintomas obsessivo-compulsivos originados na infância.

Num estudo com 50 crianças que haviam tido TOC ou tiques precocemente, foi detectada uma associação entre infecções pelo EBHGA e o agravamento de sintomas obsessivo-compulsivos de forma aguda e intensa, além de labilidade emocional, ansiedade de separação, medos noturnos, rituais na hora de deitar, déficits cognitivos e comportamento de oposição. Foram observadas, ainda, anormalidades neurológicas, como alterações no exame neurológico, movimentos anormais coreiformes, tiques e hiperatividade motora.

Mais recentemente, foi descrita uma série de 12 casos de meninos que apresentaram sintomas de TOC (como lavagem excessiva das mãos e preocupação com germes) de início abrupto após amigdalites agudas causadas pelo EBHGA. Após o tratamento efetivo da amigdalite com antibióticos e a erradicação do estreptococo, os sintomas do TOC desapareceram prontamente. Esses achados reforçam a idéia de que existem mecanismos comuns envolvendo infecções pelo EBHGA, Coreia de Sydenham e o TOC, particularmente quando o início é precoce, provavelmente relacionados com mecanismos de auto-imunidade. Entretanto, até o presente momento, não foram identificados anticorpos nos locais da lesão, como no núcleo caudado e nos núcleos subtalâmicos, permitindo uma efetiva confirmação da hipótese.

Alterações neuroquímicas

Um dos fatores que mais pesou a favor de uma hipótese biológica para o TOC foi a constatação de que antidepressivos que inibem a

recaptação da serotonina (5-HT), como a clomipramina e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) reduzem seus sintomas. Psicofármacos que não possuem esta ação como a imipramina, não são eficazes. Estas observações deram base à hipótese de que exista uma disfunção serotoninérgica central no TOC. Também foi observado que agonistas serotoninérgicos como o agonista parcial, a m-clorofenilpiperazina (m-CPP), e o agonista seletivo 5-HT_{1D}, agravam os sintomas do TOC. Algumas inconsistências persistem: o agravamento dos sintomas com a administração de agonistas não ocorre com todos os pacientes, e vários estudos apresentam resultados negativos. Por outro lado, a redução da intensidade dos sintomas com o uso de ISRS ou clomipramina, na maioria das vezes, é parcial e, eventualmente, nula ou insignificante. Tratamentos que não envolvem o uso de medicamentos serotoninérgicos, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC), podem eliminar por completo os sintomas da doença, e estudos de marcadores periféricos da função serotoninérgica no sangue e no líquido têm sido inconclusivos em comprovar anormalidades.

Na verdade, os benefícios obtidos com o aumento da neurotransmissão serotoninérgica não provam necessariamente que eventuais anormalidades neste sistema seriam a causa dos sintomas obsessivo-compulsivos, pois os neurônios serotoninérgicos modulam as funções de vários outros sistemas, onde a verdadeira causa pode estar localizada. Uma evidência neste sentido está na não-resposta aos ISRS por pacientes com

TOC e comorbidades associadas, como TT, tiques, personalidade esquizotípica, etc., que acabam respondendo aos neurolépticos – isso sugere que a dopamina também possa desempenhar algum papel nesses quadros. É importante lembrar, ainda, que anormalidades envolvendo a serotonina foram encontradas em outros transtornos como depressão, pânico, transtornos alimentares e esquizofrenia.

Alterações funcionais

Estudos de imagem cerebral

A introdução de técnicas que permitem a visualização do cérebro como a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) permitiram identificar as regiões cerebrais envolvidas e especular-se sobre circuitos neuronais envolvidos no TOC. Estudos utilizando essas técnicas possibilitaram a identificação de regiões do cérebro mais ativas tanto durante o repouso como por ocasião da provocação dos sintomas, bem como a observação do efeito de tratamentos medicamentosos e psicoterápicos sobre esta hiperatividade.

Estudos com PET mostraram que o circuito do córtex pré-frontal-estriado-tálamo de pacientes com TOC apresentava um aumento absoluto do metabolismo da glicose. Foi observada, ainda, naqueles que responderam ao tratamento com terapia comportamental e também com ISRS, uma redução significativa da hiperatividade do lobo frontal, das regiões órbito-frontais bilaterais, do núcleo caudado e do giro cíngulo. Esta redução não foi

verificada nos pacientes que não responderam ao tratamento. Esses estudos ficaram conhecidos pelo fato de terem sido provavelmente os primeiros a documentar as alterações neuroquímicas induzidas por tratamentos de natureza psicológica.

Esses resultados sugerem que certas anormalidades – como excesso de atividade nos lobos frontais e gânglios basais – ocorrem em um grande número de pacientes com TOC. Não se sabe, entretanto, se elas representam simplesmente um estado ou se são uma verdadeira patologia cerebral (traço), que predispõe o paciente a apresentar sintomas obsessivo-compulsivos e, eventualmente, déficits de memória, especialmente a memória de procedimentos ou habilidades, adquirida de forma não-consciente, por ensaio e erro e em consequência da prática. Tais déficits têm sido descritos nesses pacientes, e supõe-se que estejam relacionados com determinados padrões cognitivo-comportamentais, como a necessidade de confirmação e as estratégias de neutralização. A hipótese alternativa é de que essas anormalidades sejam, na verdade, mais estado do que traço, ou seja, de que a ansiedade e os sintomas de TOC provocam a hiperatividade dos lobos frontais e gânglios basais, e que tratamentos bem-sucedidos normalizariam essas regiões, independentemente de o tratamento ser terapia comportamental ou medicação.

Estudos de provocação de sintomas

A técnica de provocação de sintomas obsessivo-compulsivos foi utilizada mediante a exposição dos pacientes aos estímulos mais temidos e o

registro concomitante das alterações do metabolismo cerebral, como forma de identificar as regiões envolvidas. De fato, um aumento significativo do fluxo sanguíneo cerebral foi observado durante a provocação dos sintomas no núcleo caudado direito, no córtex cingulado esquerdo e no córtex órbito-frontal bilateral quando comparado com o estado de repouso, e um aumento que não chegou a ser significativo foi observado no tálamo esquerdo. Esses resultados são consistentes com os primeiros estudos funcionais do cérebro no TOC utilizando a SPECT e a PET. Em seu conjunto, eles indicam que os sintomas obsessivo-compulsivos estão associados a um aumento do metabolismo no córtex órbito-frontal, núcleo caudado, tálamo e giro cíngulo anterior e sugerem que essas estruturas – ou, como é conhecido, o circuito córtico-estriato-tálamo-cortical – estão implicadas na patofisiologia do TOC.

As funções do circuito córtico-estriato-tálamo-cortical do TOC

Uma outra evidência sugerindo o comprometimento das regiões corticais advém das já conhecidas funções dessas estruturas no processamento de informações e no controle dos movimentos. O lobo frontal está envolvido na filtragem, priorização e organização da informação recebida pelo cérebro, na supressão e no retardo das respostas a estímulos sem importância, em funções de tomada de decisão baseadas em lógica e priorização e na regulação e controle fino de movimentos e comportamentos complexos ativados pelos GB. Essas funções são críticas para a

espontaneidade, a expressão de emoções, o controle de impulsos, a modulação de movimentos, habilidades que geralmente estão comprometidas em algum grau em portadores de TOC. Este é, portanto, mais um motivo para supor que o córtex frontal/pré-frontal desempenhe um importante papel no aparecimento dos sintomas obsessivo-compulsivos.

Os gânglios da base

Os gânglios da base (GB) são estruturas constituídas por núcleos de substância cinzenta subcorticais interconectados. Incluem o núcleo caudado, o putâmen (formando o estriado), o globo pálido, a substância negra e os núcleos subtalâmicos. Até a pouco relacionados primordialmente com a execução motora, esses núcleos são, na atualidade, associados com aspectos mais sofisticados do comportamento, como controle do início do movimento, sua modulação, planejamento da seqüência do movimento, aprendizagem por ensaio e erro e direcionamento cognitivo e motivacional. Essa diversidade de papéis decorre da existência de múltiplos circuitos neuronais responsáveis pelo processamento da informação a partir do córtex, passando pelo estriado e pelo pálido. Funções adicionais incluem o processamento e a filtragem da informação que é enviada de volta ao córtex (via tálamo), auxílio no controle do comportamento e em atividades cognitivas. Através de cada um desses circuitos córtico-estriatais paralelos e independentes, diferentes porções dos GB recebem projeções específicas do córtex cerebral, ficando em posição estratégica para influenciar e modular o

seu funcionamento. Além disso, trata-se de uma zona do cérebro muito rica em neurotransmissores e múltiplos receptores.

Neurocirurgia

Outra evidência do envolvimento do circuito córtico-estriato-tálamo no TOC é a redução dos sintomas obsessivo-compulsivos com a neurocirurgia. Diferentes modalidades de neurocirurgia (cingulotomia, capsulotomia) têm sido utilizadas. A neurocirurgia tem sido indicada para pacientes refratários, e uma redução de até 40% nos sintomas obsessivo-compulsivos tem sido relatada com esses procedimentos. Os resultados reforçam os achados de neuroimagem e o modelo que vem sendo proposto para a neurofisiologia do TOC

A genética do TOC

Incidência do TOC em familiares de portadores do transtorno

Existem também evidências de que fatores de ordem genética possam concorrer para o surgimento do TOC. Estes estudos são de duas ordens: de prevalência do TOC comparada com a prevalência em controles, e estudos de concordância em gêmeos idênticos e fraternos.

Vários estudos constataram uma maior incidência de TOC em familiares de portadores da doença. Pesquisadores verificaram que 10,3% dos familiares de portadores do transtorno apresentavam TOC clínico e 7,9% apresentavam subclínico, índices significativamente maiores do que aqueles observados em controles – 1,9% e 2%, respectivamente.

Também se comparou os familiares de 343 portadores de TOC com os familiares de 300 controles e verificaram que a prevalência de TOC nos familiares de pacientes era bem mais elevada do que nos familiares dos controles (11,7% vs. 2,7%). Verificou-se, ainda, que a idade de início precoce estava fortemente relacionada com a incidência familiar de TOC. Nenhum caso foi detectado em familiares de pacientes cujo TOC tinha iniciado após os 18 anos.

No Brasil, uma prevalência de 6,9% de TOC foi observada em 173 parentes de primeiro grau de portadores de TOC; nos controles, o resultado foi de 1,4%. Foi observada, ainda, uma prevalência de 19,1% de sintomas obsessivo-compulsivos entre parentes de pacientes com TOC e de 3,2% entre os controles.

Estudos de gêmeos

A maioria dos estudos de gêmeos com TOC encontrados na literatura são relatos de caso. Numa única série com 30 pares, foi verificada uma concordância de 87% para os 15 pares de gêmeos monozigóticos e de 47% para os demais 15 pares de gêmeos dizigóticos. Estudos recentes tentam definir o tipo de herança e o gene principal envolvido na transmissão genética do TOC, mas os resultados tem sido divergentes.

UM MODELO NEUROFISIOLÓGICO DO TOC

Com base nas evidências citadas anteriormente, em particular as que demonstram alterações funcionais – hiperatividade no circuito córtex frontal-estriado-tálamo-cortical, nas evidências de comprometimento dos gânglios da base, em função da associação com o transtorno de Tourette, tiques, Coreia ou mesmo lesões nestes gânglios em consequência de acidentes vasculares, tem sido proposto um modelo neurofisiológico para o TOC.

As pesquisas convergem na implicação do córtex órbito-frontal, núcleo caudado e tálamo, bem como do córtex cingulado anterior, na patofisiologia do TOC. Em função da alta associação encontrada com patologia dos gânglios da base, vários investigadores têm proposto que exista uma hiperfunção patológica em um circuito cerebral específico envolvendo o córtex órbito-frontal, gânglios da base e tálamo, na mediação dos sintomas do TOC.

Esse circuito foi descrito como sendo organizado através de duas vias, dentro de cada circuito paralelo córtico-estriatal: uma via direta, córtico-pálido-talâmica (via globo pálido interno) e uma via indireta (via globo pálido externo).

A via direta se projeta do córtex para o estriado, deste para o globo pálido interno e substância nigra, até o tálamo e, então, volta ao córtex. A via indireta vai também do córtex para o estriado mas, então, se conecta com o segmento externo do globo pálido, atingindo os núcleos subtalâmicos e, após, retorna ao segmento interno do globo pálido e substância nigra,

unindo-se, então, à via comum dos gânglios da base para o tálamo (Figura2).

As informações transmitidas pela via direta ativam o sistema, resultando na liberação de comportamentos. O oposto ocorre nos impulsos da via indireta, que tendem a inibir essa liberação. Tais ações recíprocas podem estar envolvidas nos atos de iniciar e cessar comportamentos, necessários às funções adaptativas, mas detalhes dos mecanismos subjacentes ainda são desconhecidos. No funcionamento normal, as duas vias devem estar funcionando em um equilíbrio dinâmico adequado, resultando na expressão ou repressão apropriadas de comportamentos específicos. Se este balanço for perturbado, pode ocorrer desequilíbrio em uma via em relação à outra, provocando o surgimento de doenças neurológicas que envolvem distúrbios motores, como a Coreia de Huntington, a doença de Parkinson, o TT, a Coreia de Sydenham, entre outras.

Baseados nos resultados de estudos de imagem cerebral funcionais, alguns autores postulam um modelo para o TOC em que o tônus neural é maior na via direta do que na via indireta deste circuito. Alguns estudos com pacientes que responderam tanto aos ISRS quanto à terapia comportamental suportam esse modelo.

A via direta seleciona e amplifica a atenção para estímulos relevantes, enquanto a via indireta inibe a distração para estímulos não-significativos, o que faz com que, em condições normais, estímulos familiares ou inócuos

vindos do córtex não demandem a atenção consciente. O reconhecimento destes estímulos inócuos, familiares, ocorre nos neurônios espinhais estriatais e levam a um processamento inconsciente, via sistema córtico-estriatal, deixando o balanço em favor da via indireta. Por outro lado, estímulos novos ou ameaçadores mudam o balanço dentro do circuito para a via direta, facilitando a atenção e o processamento consciente desses eventos corticais.

De acordo com este modelo, o TOC pode ser entendido como uma conseqüência do enfraquecimento desse processamento inconsciente, que faz com que estímulos inócuos e associações que seriam normalmente processadas inconscientemente sejam processadas consciente e ineficientemente. Se esse enfraquecimento ocorre dentro do circuito córtico-estriatal sensório motor, resulta em intrusões sensório-motoras (como tiques ou sensações premonitórias). Se ele ocorre dentro do circuito córtico-estriatal pré-frontal, resulta em intrusões cognitivas, isto é, em obsessões. De fato, a sobreposição de pacientes com TOC e TT levanta a hipótese de que eles podem estar relacionados em sua etiologia e que ambos podem apresentar disfunções do estriado, sendo as diferenças na apresentação clínica determinadas pela área e extensão da lesão dentro desta estrutura cerebral.

Comentários Finais

Embora muito se tenha avançado na compreensão do transtorno obsessivo-compulsivo ainda se desconhece sua verdadeira etiologia, ou como os múltiplos fatores implicados interagem. Os estudos realizados até o presente momento evidenciam uma clara associação do TOC com um componente genético e com o circuito córtico-estriatal. Mais pesquisas fazem-se necessárias na elucidação principalmente no entendimento dos pacientes que não respondem aos tratamentos usuais, já que os modelos disponíveis foram originados fundamentalmente a partir de estudos em que o tratamento tanto biológico como psicoterápico foram efetivos.

BIBLIOGRAFIA

APA - American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM IV)*. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.

ASBAHR, N.A.B.; GENTIL, V.; ZANETTA, D.M.Y. et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *American Journal of Psychiatry*, v. 155, p. 1122-1124, 1998.

BAXTER, L. Jr.; ACKERMAN, R.F.; SWEERDLOW, N.F. et al. Specific brain system mediation of obsessive-compulsive disorder responsive either medication or behavior therapy. In: GOODMAN, W.K.; RUDORFER, M.V.; MASER, J.D. *Obsessive-compulsive disorder: contemporary issues in treatment*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Ass. Publ., 2000. cap. 28, p. 573-610.

BAXTER, L.R. Jr.; SCHWARTZ, J.M.; BERGMAN, K.S. et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, v. 49, n. 9, p. 681-689, 1992.

CAMPOS, M.C.R.; LECKMAN, J.F.; MERCADANTE, M.T. et al. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 158, p. 1899-1903, 2001.

CAREY, G.; GOTTESMAN, I.I. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: LKIEN, D.F.; RABKIN (eds.). *Anxiety: new research and changing concepts*. New York: Raven Press, 1981. p. 117-131.

DOUGHERTY, D.D.; BAER, L.; COSGROVE, G.R. et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 159, n. 2, p. 269-275, 2002.

GONZÁLES, CH. Aspectos genéticos do transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 23, supl. 2, p. 38-41, 2001.

HOLLANDER, E.; SCHIFFMAN, E.; COHEN, B. et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, v. 47, p. 27-32, 1990.

KARNO, M.; GOLDING, J.M.; SORENSON, S.B. et al. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of General Psychiatry*, v. 45, p. 1094-1099, 1988.

LECKMAN, J.F.; MCDOUGLE, C.J.; PAULS, D.L. et al. Tic-related versus tic non-related obsessive compulsive disorder. In: GOODMAN, W.K.; RUDORFER, M.V.; MASER, J.D. *Obsessive-compulsive disorder: contemporary issues in treatment*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Ass Publ., 2000. p. 43-68.

LENSI, P.; CASSANO, G.B.; CORREDDU, G. et al. Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *British Journal of Psychiatry*, v. 169, n. 1, p. 101-107, 1996.

MIGUEL, E.C.; BAER, L.; COFFEY, B.J. et al. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviors in

obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette syndrome. *British Journal of Psychiatry*, v. 170, p. 140-145, 1997.

MURPHY, M.L.; PICHICHERO, M.E. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, v. 156, n. 4, p. 356-361, 2002.

NESTADT, G.; SAMUELS, J.; RIDDLE, M. et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, v. 57, n. 4, p. 358-363, 2000.

PAULS, D.L.; ALSOBROOK, J.P.; GOODMAN, W.K. et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 152, p. 76-84, 1995.

RAUCH, S.L.; SAVAGE, C.R. Investigating cortico-striatal pathway in obsessive-compulsive disorders: procedural learning and imaging. In: GOODMAN, W.K.; RUDORFER, M.V.; MASER, J.D. *Obsessive-compulsive disorder - contemporary issues in treatment*. London: Lawrence Erlbaum Associates Publ., 2000. p. 133-156.

SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; GARVEY, M et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry*, v. 155, n. 2, p. 264-271, 1998.