

## SUMÁRIO

<b>Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>Considerações gerais .....</b>	<b>3</b>
Manifestações clínicas .....	3
Epidemiologia.....	8
Espectro obsessivo-compulsivo.....	9
Etiologia.....	13
Factores genéticos .....	13
Factores hormonais .....	16
Factores infecciosos e imunológicos.....	16
Factores ambientais.....	18
Fenomenologia .....	20
Neuropsicologia.....	22
<b>Neurobiologia da perturbação obsessivo-compulsiva.....</b>	<b>25</b>
Regiões cerebrais de interesse .....	25
Córtex orbitofrontal .....	25
Córtex cingulado anterior .....	29
Córtex pré-frontal dorsolateral.....	31
Gânglios basais .....	32
Tálamo .....	38
Amígdala e outras estruturas límbicas .....	40
Uma perspectiva geral.....	41
Sistemas de neurotransmissão envolvidos.....	46
Sistema serotoninérgico .....	47
Hipótese serotoninérgica: limitações e desafios.....	52
Sistema dopaminérgico .....	53
Interações serotonina-dopamina.....	57
Outros neurotransmissores: glutamato.....	59
Circuitos neuronais implicados na POC .....	59
Circuitos cortico-estriato-pálido-tálamo-corticais.....	60
Ligações ao sistema límbico: circuito de Papez.....	65
Modelos neuropsiquiátricos da POC .....	66
Uma síntese possível?.....	68
<b>Tratamento: do presente ao futuro.....</b>	<b>71</b>
Terapêuticas de primeira linha.....	72
Terapia cognitivo-comportamental .....	73

Terapêutica farmacológica.....	78
Suspensão vs. manutenção terapêutica .....	80
<b>Resistência terapêutica.....</b>	<b>81</b>
Potenciação .....	81
Switching .....	84
Refractariedade ao tratamento .....	84
<b>Tratamento neurocirúrgico .....</b>	<b>85</b>
<b>Estimulação cerebral profunda .....</b>	<b>89</b>
Cápsula interna anterior .....	96
Núcleo subtalâmico.....	98
Núcleo accumbens e núcleo caudado.....	98
Junção da cápsula anterior com o striatum ventral .....	99
Perspectivas actuais e futuras.....	100
Outros tratamentos experimentais .....	103
<b>Conclusão .....</b>	<b>109</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>115</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>116</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Espectro obsessivo-compulsivo (Fornaro et al., 2009): perturbação obsessivo-compulsiva (OCD) e perturbações relacionadas.....	10
Fig. 2. Espectro obsessivo-compulsivo: conceito dimensional compulsividade vs. impulsividade. ....	11
Fig. 3. Expressão percentual do antigénio B-linfocitário em 31 doentes com perturbação obsessivo-compulsiva da infância e/ou síndrome de Tourette e em 21 controlos saudáveis.....	18
Fig. 4. Regiões cerebrais com actividade significativamente aumentada em doentes com POC, comparativamente a controlos saudáveis, durante tarefas que recrutam os sistemas de memória de trabalho.....	23
Fig. 5. Mapa de activação cerebral meta-analítico, baseado em estudos de provocação sintomática em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva. Nesta representação, as regiões envolvidas incluem o córtex frontal inferior e médio, bilateralmente.....	27
Fig. 6. Superfície medial do hemisfério cerebral esquerdo.....	29
Fig. 7. Mapa de activação cerebral meta-analítico, baseado em estudos de provocação sintomática em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva. Nesta representação, as regiões envolvidas incluem o córtex córtex cingulado bilateral.....	31
Fig. 8. Vista lateral do hemisfério cerebral direito dissecado de modo a evidenciar a posição dos núcleos basais.....	33
Fig. 9. Características da actividade neuronal no núcleo caudado.....	36
Fig. 10. Mapa de activação cerebral meta-analítico, baseado em estudos de provocação sintomática em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva. Nesta representação, as regiões envolvidas incluem o <i>globus pallidus</i> bilateral e o tálamo direito.....	37
Fig. 11. Representação esquemática do tálamo e dos núcleos talâmicos.....	39
Fig. 12. Mapa de activação cerebral meta-analítico, baseado em estudos de provocação sintomática em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva. Nesta representação, as regiões envolvidas incluem o hipocampo esquerdo e o uncus direito.....	40
Fig. 13. Gráficos de dispersão dos volumes residuais do tálamo e do córtex orbitofrontal em indivíduos com perturbação obsessivo-compulsiva e controlos saudáveis.....	42
Fig. 14. Mapeamento paramétrico estatístico, mostrando as áreas cerebrais em que há diminuição e aumento da densidade de substância cinzenta na perturbação obsessivo-compulsiva.....	43
Fig. 15. Correlações significativas entre os volumes de substância cinzenta e as pontuações na escala de Padua para as dimensões sintomáticas major da perturbação obsessivo-compulsiva.....	44

Fig. 16. Correlações significativas entre os volumes de substância branca e as pontuações na escala de Padua para as dimensões sintomáticas major da perturbação obsessivo-compulsiva .....	45
Fig. 17. Exemplos representativos das telas utilizadas para avaliar o comportamento de ratinhos <i>knockout</i> para o receptor 5-HT <sub>2C</sub> .....	50
Fig. 18. Disponibilidade dos transportadores de serotonina no mesencéfalo de indivíduos saudáveis e de doentes com perturbação obsessivo-compulsiva .....	51
Fig. 19. Potencial de ligação dos receptores D1 em regiões estriatais de doentes com perturbação obsessivo-compulsiva e controlos saudáveis.....	56
Fig. 20. Organização funcional dos <i>loops</i> cortico-estriato-pálido-tálamo-corticais.....	60
Fig. 21. Rede neuronal cortico-subcortical.....	63
Fig. 22. Esquema da organização em paralelo dos <i>loops</i> cortico-estriato-pálido-tálamo-corticais putativamente implicados na perturbação obsessivo-compulsiva: <i>loops</i> com origem, respectivamente, nos córtices pré-frontal dorsolateral, orbitofrontal e cingulado anterior .....	64
Fig. 23. Anatomia segregada dos circuitos fronto-subcorticais.....	65
Fig. 24. Diagrama geral ilustrativo da disrupção de diferentes tipos de processamento de informação na perturbação obsessivo-compulsiva, à luz das interligações anatómicas e neuroquímicas nas redes cortico-subcorticais .....	69
Fig. 25. Ilustração simplificada do <i>loop</i> que medeia a perturbação obsessivo-compulsiva e dos locais de acção das diferentes abordagens terapêuticas.....	72
Fig. 26. Variação da gravidade da sintomatologia obsessivo-compulsiva, segundo a escala de Yale-Brown, ao longo das 12 semanas dum estudo controlado da eficácia das terapêuticas da perturbação obsessivo-compulsiva.....	75
Fig. 27. Alvos psicocirúrgicos mais importantes no tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva. ....	86
Fig. 28. Distribuição das lesões no striatum da doente, numa imagem de ressonância magnética, incluindo o núcleo accumbens e as subdivisões límbica, associativa e motora do núcleo caudado e putamen .....	89
Fig. 29. Ilustração do dispositivo de estimulação cerebral profunda bilateral .....	90
Fig. 30. Braço anterior da cápsula interna: alvo de estimulação ou psicocirurgia .....	97
Fig. 31. Gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos na escala de Yale-Brown, pré-operatoriamente e 3 e 10 meses após estimulação cerebral profunda do braço anterior da cápsula interna.....	97

Fig. 32. Redução na pontuação total média na Y-BOCS ao longo de 12 meses de estimulação do núcleo accumbens direito. ....	98
Fig. 33. Redução progressiva da gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos ao longo de 36 meses de estimulação da junção da cápsula anterior com o striatum ventral.....	99
Fig. 34. Localização dos eléctrodos de estimulação cerebral profunda na junção da cápsula anterior com o striatum ventral.....	99
Fig. 35. Eficácia da estimulação magnética transcraniana do córtex orbitofrontal esquerdo, enquanto método de potenciação terapêutica.....	106
Fig. 36. Comparação da gravidade dos sintomas, medidos pela escala de Yale-Brown, em dois doentes, comparando o nível basal, 1 e 2 semanas após estimulação magnética transcraniana da área motora suplementar. ....	106
Fig. 37. Alterações agudas nas obsessões e nas compulsões antes e após o exercício.....	108

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Critérios de diagnóstico e definições na perturbação obsessivo-compulsiva, segundo a American Psychiatric Association (2000) e a World Health Organization (2004). ....	4
Tabela II. Factores associados a um mau prognóstico e ao risco de cronicidade na perturbação obsessivo-compulsiva.....	7
Tabela III. Vias cortico-estriato-palidais directa e indirecta. ....	61
Tabela IV. Vantagens e limitações da terapia cognitivo-comportamental na perturbação obsessivo-compulsiva. ....	77
Tabela V. Factores relacionados com a resposta terapêutica. ....	80
Tabela VI. Eficácia da estimulação cerebral profunda no tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva .....	92

## Introdução

---

A perturbação obsessivo-compulsiva (POC) é uma doença neuropsiquiátrica potencialmente incapacitante, relativamente frequente, com uma prevalência de 2 a 3% no tempo de vida (Robins et al., 1984; Karno et al., 1988).

Nas últimas décadas, tecnologias inovadoras tornaram mais acessíveis os outrora insondáveis terrenos da psiquiatria, alargando progressivamente as fronteiras da psiquiatria biológica. Em particular, graças a avanços nas técnicas de neuroimagem e electrofisiologia, é actualmente possível explorar a actividade cerebral *in vivo*. Este progresso acompanhou-se de uma evolução conceptual questionando a tradicional abordagem dualística da POC baseada na dicotomia mente versus cérebro, tendo determinado uma transição dum paradigma eminentemente psicológico da etiopatogenia da POC para um modelo que integra e valoriza também aspectos biológicos. Assiste-se a um profícuo cruzamento entre as neurociências clínicas e experimentais, para uma melhor compreensão da etiopatogenia da POC. Actualmente, a base biológica de uma patologia deverá ser interpretada e integrada à luz da própria fenomenologia da doença, bem como dos conhecimentos de neuroanatomia e neurofisiologia.

Até à década de 60, a POC era considerada uma neurose crónica e intratável (van Balkom et al., 1994). Contudo, o prognóstico da doença melhorou consideravelmente com o

desenvolvimento das intervenções cognitivo-comportamental e farmacológica, actualmente aceites como abordagens de primeira linha. A despeito da optimização terapêutica, cerca de 10% de doentes com POC desenvolvem uma forma grave, incapacitante e refractária da doença (Frye et al., 2000). A ausência de sucesso terapêutico nestes doentes, para além da perda de qualidade de vida, comporta um risco significativo de suicídio.

A introdução, na década de 80, de técnicas neuromodulatórias não destrutivas e reversíveis – nomeadamente, a estimulação cerebral profunda – veio trazer uma esperança renovada para os doentes com POC refractária. O momento presente é crítico para a integração dos conhecimentos sobre a neurobiologia da POC, no sentido de fornecer uma base racional para o desenvolvimento de novos tratamentos dirigidos à sua base etiopatogénica, e, conseqüentemente, mais eficazes e mais seguros.

No presente artigo de revisão, começamos por tecer considerações gerais sobre os aspectos clínicos, epidemiológicos e fenomenológicos da POC, definindo os processos cognitivos e emocionais característicos da doença. Seguidamente, revemos o conhecimento actual da neurobiologia da POC, identificando as estruturas cerebrais e os sistemas de neurotransmissão putativamente envolvidos na doença e discutindo os modelos neuropsiquiátricos da doença. Num terceiro tempo, fazemos uma revisão crítica do manancial terapêutico disponível para a POC, incluindo abordagens ainda experimentais. Damos particular realce à estimulação cerebral profunda, demonstrando que se trata de uma

opção promissora para a POC refractária e incapacitante. Em suma, tendo como ponto de partida uma compreensão actualizada e integrada da POC, pretendemos fornecer uma base racional para otimizar e desenvolver novas abordagens terapêuticas, mais eficazes e seguras, de modo a melhorar a qualidade de vida dos doentes.

## Considerações gerais

---

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A perturbação obsessivo-compulsiva (POC) manifesta-se pela recorrente irrupção na mente de intrusivas obsessões e/ou pela repetição compulsiva de actos consumidores de tempo (Tabela I). As obsessões persistem apesar dos esforços do indivíduo para delas se libertar. Diz-se que são *egodistónicas* i.e. indesejadas e perturbadoras, porque o seu conteúdo é desagradável ou absurdo para o indivíduo (Aouizerate et al., 2004; Schwartz, 1999) ou está em desacordo com as suas crenças e valores (Aouizerate et al., 2007). O sentimento de urgência ou catástrofe que as acompanha conduz a irresistíveis, perturbadoras e ineficazes *compulsões*. Subjacente ao comportamento, está um receio; o ritual é uma tentativa ineficaz ou simbólica para evitar esse perigo. Geralmente, mas nem sempre, o indivíduo vê as compulsões como absurdas ou ineficazes, procurando resistir-lhes. Em casos de longa evolução, a resistência pode ser mínima.



### **Perturbação obsessivo-compulsiva: obsessões e/ou compulsões**

- ◆ reconhecidas pelo próprio como excessivas ou irrazoáveis, em algum ponto durante a doença\*
- ◆ significativamente perturbadoras e/ou limitativas da actividade diária ou do funcionamento ocupacional ou social e/ou consumidoras de tempo ( $\geq 1$  hora/dia)
- ◆ presentes na maioria dos dias durante, pelo menos, duas semanas sucessivas
- ◆ não são explicadas, no seu todo, por outras patologias médicas ou psiquiátricas nem pelo consumo de substâncias

#### **Obsessões: pensamentos, impulsos ou imagens**

- ◆ recorrentes, intrusivos e ansiógenos
- ◆ perturbam o indivíduo pelo seu conteúdo violento, obsceno ou absurdo
- ◆ reconhecidas como produto involuntário da própria mente
- ◆ não são simplesmente preocupações excessivas sobre os problemas da vida real
- ◆ a pessoa tenta, sem sucesso, ignorá-las, suprimi-las ou neutralizá-las com algum pensamento ou acção

#### **Compulsões: comportamentos ou actos mentais**

- ◆ repetitivos e estereotipados
- ◆ a pessoa sente-se compelida a executar em resposta a uma obsessão ou segundo regras rígidas
- ◆ visam reduzir a ansiedade ou impedir alguma situação temida mas não têm ligação realista com o facto que visam combater ou são claramente excessivos
- ◆ não são intrinsecamente agradáveis ou úteis

Tabela I. Critérios de diagnóstico e definições na perturbação obsessivo-compulsiva, segundo a American Psychiatric Association (2000) e a World Health Organization (2004). \*Especificar como perturbação obsessivo-compulsiva com *insight* reduzido, se, durante a maior parte do tempo, a pessoa não reconhece os sintomas como excessivos ou irrazoáveis.

Embora a POC se possa manifestar apenas por obsessões ou compulsões, a concomitância destes fenómenos ocorre em pelo menos 75% dos casos (Kaplan & Sadock, 1998). O estado de tensão interna pode ser acompanhado de manifestações vegetativas de ansiedade. A ponderação indecisa de alternativas é frequente em muitas rumações obsessivas e pode incapacitar para a tomada de decisões quotidianas e necessárias. Quando os sintomas descritos interferem com o bem-estar individual, a vida profissional, as actividades sociais e/ou as relações pessoais, é altura de intervir terapêuticamente.

É cada vez mais claro que a POC não é uma doença unitária, mas sim uma patologia clinicamente muito heterogénea (Rasmussen & Eisen, 1994; Sasson et al., 1997; Rasmussen & Eisen, 1992). As obsessões podem ser classificadas, segundo o seu conteúdo, em diferentes tipos: contaminação (em 45% dos doentes), dúvida patológica (42%), somáticas (36%), simetria (31%), agressivas (28%), sexuais (26%) e outras (13%). Por sua vez, as compulsões podem assumir várias formas: verificação (63%), lavagem e limpeza (50%), contagem (36%), perguntar ou confessar (31%), simetria e precisão (28%) e acumulação (18%). Com base nos tipos de sintomas e recorrendo a técnicas de análise factorial, foi possível identificar subtipos de doentes («clusters» sintomáticos), lançando as bases para um modelo multidimensional da POC. Estas dimensões sintomáticas podem sobrepor-se (Mataix-Cols, et al., 2005; Leckman, et al., 2007) e são estáveis temporal (Mataix-Cols, et al., 2002; Rufer, et al., 2005) e transculturalmente (Matsunaga, et al., 2008). Reconhece-se, actualmente, quatro dimensões sintomáticas<sup>1</sup>: *obsessões/verificação* – obsessões agressivas, somáticas, sexuais, religiosas ou outras e/ou compulsões de verificação; *simetria/ordem* – preocupações de exactidão e rituais de contagem e organização; *contaminação/limpeza* – receios de contaminação ou doença e compulsões de

---

<sup>1</sup> Alguns autores, como Mataix-Cols (1999), baseados em estudos iniciais, admitem a existência de 5 dimensões sintomáticas, sendo a 5ª caracterizada por obsessões sexuais e religiosas. Contudo, estudos mais recentes, incluindo uma meta-análise do mesmo autor (Mataix-Cols, do Rosario-Campos, & Leckman, 2005), indicam uma maior consistência do modelo quadridimensional, incluindo-se as obsessões sexuais/religiosas na dimensão obsessões/verificação.

lavagem e limpeza; *colecção/acumulação* (Mataix-Cols et al., 2005). Estas dimensões podem ser vistas como um espectro de síndromes que se podem sobrepor e coexistir em qualquer doente.

Os doentes com POC podem manifestar apenas um sintoma (Stein et al., 1997) ou, mais tipicamente, múltiplos sintomas que cruzam as fronteiras dimensionais (Antony et al., 1998). Alguns sintomas são particularmente estáveis ao longo do tempo, nomeadamente as obsessões sexuais/religiosas; outros têm maior probabilidade de mudar, como as obsessões de agressividade e contaminação e as compulsões de verificação, limpeza e contagem/organização. As mudanças ocorrem, geralmente, no seio de cada dimensão e não entre dimensões diferentes (Mataix-Cols et al., 2002).

O diagnóstico diferencial da POC pode ser um desafio. Contudo, há geralmente diferenças, mesmo que subtis, orientadoras do diagnóstico (American Psychiatric Association, 2007). Geralmente, as obsessões na POC envolvem um objecto ou alguém exterior ao doente, enquanto as ruminações depressivas são de auto-crítica ou culpabilização e não se acompanham de compulsões. As obsessões na POC, normalmente, são claramente definidas, enquanto na perturbação de ansiedade generalizada tomam a forma de uma preocupação vaga sobre um futuro adverso. Quando co-existem vários sintomas, deve ser atribuído maior significado diagnóstico aos que se desenvolveram primeiro (num episódio agudo) ou àqueles que mais frequentemente persistem na ausência

dos outros (em doenças crónicas) (World Health Organization, 2004). Ataques de pânico ocasionais ou leves sintomas fóbicos não excluem o diagnóstico de POC, enquanto sintomas obsessivos num doente com esquizofrenia ou síndrome de Tourette devem ser considerados manifestações destas condições.

A POC constitui uma das mais incapacitantes doenças psiquiátricas devido à sua intensidade, à progressão contínua e à significativa perturbação no funcionamento psicossocial que causa (Skoog & Skoog, 1999; Antony et al., 1998). Estima-se que, em média, os doentes com POC sejam diagnosticados mais de 9 anos após o início da doença, sendo apenas adequadamente tratados 17 anos depois do início dos sintomas. A história natural da POC é variável, tendendo para a cronicidade com agravamentos e remissões ao longo da vida. Em média, 50% dos casos remitem com o tempo (Van Grootheest et al., 2007; Skoog & Skoog, 1999).

Factores de mau prognóstico	Factores associados à cronicidade
<ul style="list-style-type: none"> <li>• início em idade jovem</li> <li>• mau funcionamento social pré-mórbido</li> <li>• cronicidade durante os primeiros 2 anos de acompanhamento médico</li> <li>• obsessões de acumulação, sexuais/religiosas ou somáticas</li> <li>• compulsões graves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sexo masculino</li> <li>• longa duração da doença</li> <li>• comorbilidades, nomeadamente depressão</li> <li>• antecedentes familiares de doenças psiquiátricas</li> <li>• baixo nível sócio-económico</li> </ul>

Tabela II. Factores associados a um mau prognóstico e ao risco de cronicidade na perturbação obsessivo-compulsiva (Skoog & Skoog, 1999; Mataix-Cols et al., 1999; Alonso et al., 2001; Steketee et al., 1999; Stewart et al., 2006).

## EPIDEMIOLOGIA

A POC é relativamente frequente, com uma prevalência entre 1,9 a 3,3% na população geral (Robins et al., 1984; Karno et al., 1988). A doença tem geralmente início na infância ou idade adulta, sendo a idade média aquando do primeiro episódio 19-20 anos (Flament, et al., 1988; Rasmussen & Eisen, 1990). A personalidade de base do indivíduo apresenta, frequentemente, características anancásticas proeminentes. Apesar de a doença afectar igualmente ambos os sexos (Robins et al., 1984; Karno et al., 1988), o início dos sintomas é mais precoce nos homens (17-18 anos) do que nas mulheres (21-23 anos) (Rasmussen & Eisen, 1990). Em geral, as mulheres têm predominantemente obsessões de contaminação e rituais de limpeza, enquanto os homens tendem a apresentar sintomas de simetria/organização, obsessões sexuais e lentidão obsessiva sem repetições (Westenberg et al., 2007).

A POC associa-se frequentemente a outras perturbações mentais. A depressão major é a comorbilidade mais frequente, com uma prevalência no tempo de vida de 67% (World Health Organization, 2004). Num dado momento, cerca de 1/3 dos doentes com POC sofre de depressão major (Rasmussen & Eisen, 1992). Alterações na intensidade dos sintomas obsessivos acompanham-se geralmente por mudanças paralelas na gravidade dos sintomas depressivos. Em relação à população geral, são mais frequentes, nos doentes com POC:

fobia simples, fobia social, perturbações alimentares, etilismo crónico e perturbação de pânico (Rasmussen & Eisen, 1992).

### **ESPECTRO OBSESSIVO-COMPULSIVO**

Na última década, um conjunto de patologias veio progressivamente a ser considerado como pertencentes ao espectro obsessivo-compulsivo (Fig. 1). Este inclui algumas perturbações do tipo *somatoforme* (perturbação dismórfica corporal), de *controlo de impulsos* (jogo patológico, cleptomania, tricotilomania), e de *tiques crónicos* (síndrome de Tourette) (McElroy et al., 1994; Hollander & Wong, 1995a). As entidades nosológicas do espectro obsessivo-compulsivo partilham semelhanças com a POC, em termos de expressão clínica, demografia, comorbilidades, história familiar, padrão de evolução e resposta terapêutica.

A perturbação dismórfica corporal consiste numa preocupação excessiva com um defeito na aparência imaginado ou empolado, que se manifesta por recorrentes queixas obsessivas, frequentemente acompanhadas de comportamentos compulsivos, tais como olhar ao espelho e procurar tratamentos médico-cirúrgicos para corrigir o suposto defeito (Phillips et al., 2001; Aouizerate et al., 2003; American Psychiatric Association, 2000). A prevalência de BDD em doentes com POC é 8-12% (Brawman-Mintzer et al., 1995; Simeon et al., 1995). Reciprocamente, a POC afecta cerca de 30% de doentes com perturbação dismórfica corporal (Phillips et al., 2001; Aouizerate et al., 2003).

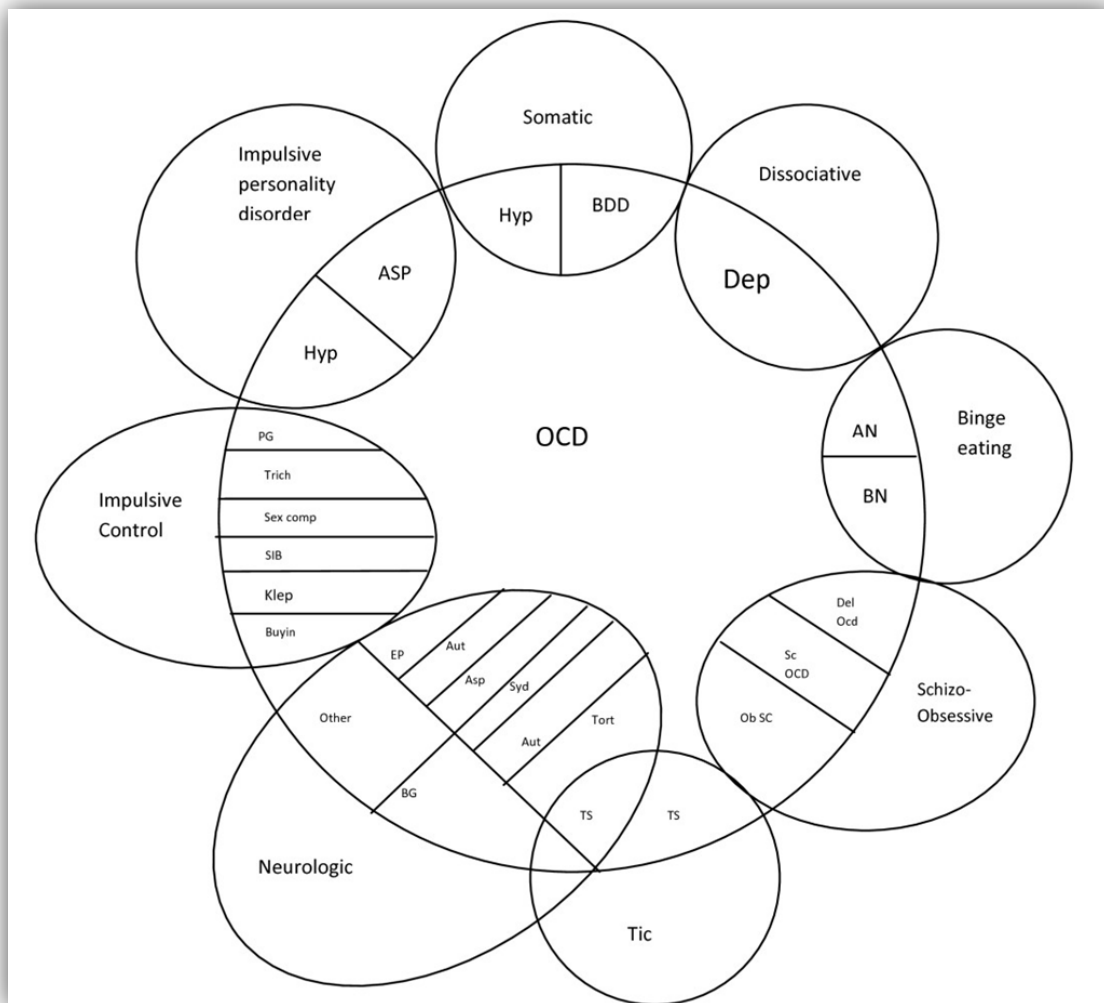


Fig. 1. Espectro obsessivo-compulsivo (Fornaro et al., 2009): perturbação obsessivo-compulsiva (OCD) e perturbações relacionadas. *Somatic*, somáticas: BDD, perturbação dismórfica corporal. *Dissociative*, dissociativas: Dep, perturbação de despersonalização. *Binge eating*, perturbações alimentares: AN, anorexia nervosa, BN bulimia. *Schizo-obsessive*, esquizo-obsessivas: Del OCD, perturbação obsessivo-compulsiva delirante; Sc OCD, perturbação obsessivo-compulsiva esquizotípica; Ob SC, esquizo-obsessivo. *Tic*, perturbações de tiques: TS, síndrome de Tourette. *Neurologic*, neurológicas: BG, doença dos gânglios basais; Tort, torticollis; Aut, autismo; Syd, Coreia de Sydenham; EP, epilepsia. *Impulsive control*, controlo dos impulsos: Klep, cleptomania; SIB, comportamento auto-destrutivo; Sex comp, compulsões sexuais; Trich, tricotilomania; PG, jogo patológico. *Impulsive personality disorder*, perturbação impulsiva da personalidade: Hyp, hipocondria; ASP, síndrome de Asperger.

A hipocondria é um receio patológico e persistente de ter uma doença grave, baseado em interpretações erradas de manifestações corporais (American Psychiatric Association, 2000). A semelhança fenomenológica com a POC é notável, pela presença de

preocupações recorrentes que levam a compulsivas verificações corporais e procura de aconselhamento médico (McElroy et al., 1994; Barsky, 2001; Hollander & Wong, 1995a). A hipocondria atinge 13% dos doentes com POC (Jaisoorya et al., 2003). Reciprocamente, a incidência de POC em hipocondríacos é 9,5% (Barsky et al., 1992).

As perturbações do controlo de impulsos (PCI) incluem-se no espectro obsessivo-compulsivo com base no conceito dimensional compulsividade vs. impulsividade (Fig. 2) (McElroy et al., 1994; Hollander & Wong, 1995a). As PCI representam um grupo heterogéneo de doenças, em que se incluem a tricotilomania e o jogo patológico. A tricotilomania manifesta-se pelo arranque repetido de cabelo ou pêlos, geralmente próprios, mas eventualmente alheios, resultando em áreas de alopecia desfigurantes. Um sentimento de tensão crescente precede o acto de arrancar o cabelo, seguindo-se de alívio (American Psychiatric Association, 2000). A POC afecta 13-15% dos indivíduos com tricotilomania e 7% dos seus familiares (Christenson & Crow, 1996; Cohen, et al., 1995). A prevalência de tricotilomania em doentes com POC é 3% (Jaisoorya et al., 2003).

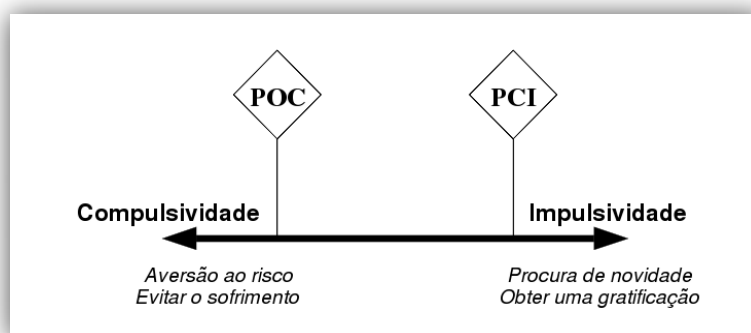


Fig. 2. Espectro obsessivo-compulsivo: conceito dimensional compulsividade vs. impulsividade. Nesta perspectiva, a compulsividade associa-se à evicção de eventos causadores de sofrimento, enquanto a



impulsividade surge como potencialmente mais nociva, mais absurda, mais espontânea e procurando prazer e satisfação. Assim, a perturbação obsessivo-compulsiva (POC) encontra-se no extremo compulsivo do espectro, enquanto as perturbações do controlo de impulsos (PCI) se aproximam mais do extremo impulsivo.

O jogo patológico define-se como a tendência impulsiva para participar em jogos de azar, visando atingir um estado de euforia que, por sua vez, perpetua ou intensifica o comportamento. As tentativas frustradas de combater este impulso geram irritabilidade (American Psychiatric Association, 2000). O elo entre o jogo patológico e a POC pode ser mais fraco do que se supunha. Vários estudos não observaram jogo patológico em nenhum doente com POC (Bienvenu et al., 2000; Du Toit et al., 2001) nem nos seus familiares próximos (Bienvenu, et al., 2000).

O síndrome de Gilles de la Tourette (ST) caracteriza-se por múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais i.e. movimentos e vocalizações estereotipados involuntários, rápidos, repetitivos, não-rítmicos (McElroy et al., 1994; Mink, 2001). Há evidências de uma forte associação entre o ST e a POC. A prevalência de ST em adultos (Rasmussen & Eisen, 1992; Du Toit et al., 2001; Jaisooriya et al., 2003) e em crianças e adolescentes com POC grave (Leonard et al., 1992) é 2,5-7% e 15%, respectivamente. A incidência de tiques é significativamente maior em familiares de primeiro grau de adultos com POC (4,6%) do que na população geral (1%) (Pauls et al., 1995). Reciprocamente, no ST são frequentes os sintomas obsessivo-compulsivos (30-60%) (Robertson, 2000), tendo, geralmente, um início precoce (idade média: 11 anos) (Jagger et al., 1982). No ST, contudo, os sintomas

obsessivo-compulsivos diferem subtilmente dos observados na POC. As obsessões têm mais frequentemente conteúdo sexual/religioso, de agressividade e de simetria, e as compulsões são precedidas por fenómenos premonitórios ou «sensoriais» e têm mais frequentemente cariz de verificação, contagem/organização e toque forçado, sendo repetidas até ser obtida uma sensação de conforto («*just right*»). Em contraste com a POC, os sintomas obsessivo-compulsivos no ST são «ego-sintónicos» (subjectivamente confortáveis) (Robertson, 2000).

## **ETIOLOGIA**

A etiologia da POC é ainda pouco compreendida. Há evidências claras de uma contribuição genética, mas podem estar envolvidos factores de risco ambientais. A POC tem, provavelmente, um padrão de transmissão hereditária complexo (Nestadt et al., 2010). Abordamos, de seguida, os factores de ordem genética, endócrina, infecciosa e ambiental que têm sido identificados.

### *Factores genéticos*

O conhecimento do componente genético na POC é ainda essencialmente baseado em estudos familiares. Estes mostraram convincentemente que a POC de início precoce é familiar (Pauls et al., 1995). Das crianças e adolescentes com POC grave, 25-30% têm uma história familiar de POC (Swedo et al., 1989a; Lenane et al., 1990) e 47-58% da variação do comportamento é explicada por factores genéticos aditivos (Hudziak et al., 2004). A

variação restante é quase inteiramente explicada pelo ambiente único, com uma pequena contribuição de factores ambientais (16%). Nos adultos, a hereditabilidade da POC é mais modesta, tendo sido estimada em 47% (Van Grootheest et al., 2007). 5% dos adultos com POC têm história familiar positiva (Rasmussen & Tsuang, 1986).

Os estudos de gémeos publicados sublinham a importância dos factores genéticos na expressão da POC. As taxas de concordância observadas foram 67,5% e 31,0% para gémeos monozigóticos e dizigóticos, respectivamente, indicando uma potencial contribuição genética para a doença (Billiet et al., 1998a). A hereditabilidade foi estimada em 33% para a obsessividade e 26% para a compulsividade (Jonnal et al., 2000).

Encontram-se descritas associações entre a POC e polimorfismos em diversos genes relacionados com os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico:

♦ **Receptores de serotonina:** 5-HT<sub>1DB</sub>, cujo alelo G pode predizer a gravidade da doença (Mundo et al., 2002) e o 5-HT<sub>2A</sub>, cujas características de ligação podem discriminar os doentes dos seus familiares saudáveis (Denys et al., 2006a);

♦ **O transportador de serotonina (5-HTT)** (Bengel, et al., 1999) e a sua região promotora (5-HTT<sub>PR</sub>), cujo alelo S determina uma menor expressão do 5-HTT, associando-se à POC no sexo feminino (Denys et al., 2006a) e cujo genótipo poderá relacionar-se com a dimensão sintomática (Kim et al., 2005);

♦ **A monoamina oxidase A** (uma enzima que intervém no catabolismo da serotonina e da dopamina), cujo polimorfismo EcoRV<sup>2</sup> está associado à POC no sexo feminino (Karayiorgou, et al., 1999; Camarena et al., 2001);

♦ **O receptor D4 de dopamina** (Billiett, et al., 1998b; Millet, et al., 2003);

♦ **A catecol-O-metiltransferase (COMT)**, uma enzima que bloqueia os efeitos da dopamina), cujos níveis podem estar elevados na POC. Um alelo funcional frequente do gene COMT, que resulta numa hipoactividade enzimática, aumenta o risco de desenvolver POC (Alsobrook II et al., 2002; Denys et al., 2006b; Karayiorgou et al., 1999). Parece haver, na POC, uma tendência para a homozigotia no *locus* do gene COMT (Schindler et al., 2000). Contudo, alguns estudos sobre o gene COMT são negativos, incluindo uma meta-análise (Azzam & Mathews, 2003).

Outros estudos de associação excluíram um envolvimento na POC de polimorfismos nos genes que codificam para: triptofano hidroxilase, uma enzima limitante da síntese de 5-HT (Han, et al., 1999); receptor 5-HT<sub>2C</sub> (Cavallini et al., 1998); transportador de dopamina (DAT); e receptores dopaminérgicos D3 e D2 (Hemmings et al., 2003; Denys et al., 2006b; Billiett et al., 1998b).

---

<sup>2</sup> O polimorfismo EcoRV consiste numa mutação no exão 14 do gene que codifica para a monoamina oxidase A. Confere uma relativa hipoactividade enzimática.

### Factores hormonais

Várias linhas de evidência sugerem que as hormonas ováricas desempenham um papel modulador na POC (Uguz et al., 2007). A idade de início da POC nas mulheres tem uma distribuição bi-modal, ocorrendo o primeiro pico aos 13-16 anos e o segundo aos 22-32 anos, ou seja, em torno da puberdade e nos anos de maior fertilidade, respectivamente (Brandes et al., 2004). O período pré-menstrual, a gravidez e o puerpério estão associados a um maior risco de desenvolvimento e exacerbação de sintomas obsessivo-compulsivos (Uguz et al., 2007). Num modelo de POC em ratos, demonstrou-se que: o comportamento compulsivo é mais intenso durante o diestro tardio e mais frustrado durante o estro; a administração de estradiol às fêmeas atenua o comportamento compulsivo e a suspensão de estradiol aumenta-o (Flaisher-Grinberg et al., 2009). Contudo, os mecanismos subjacentes ao efeito modulador das hormonas ováricas são ainda desconhecidos.

### Factores infecciosos e imunológicos

Factores infecciosos podem estar na origem da POC – uma hipótese que teve origem nas observações de Von Economo, durante a epidemia de encefalite letárgica que atingiu a Europa no início do século XX. Para além de descrever os sintomas obsessivos que ocorriam numa elevada proporção de doentes, verificou a sua correlação com lesões dos gânglios basais, em estudos necrópsicos (Rapoport, 1989).

Mecanismos autoimunes podem estar envolvidos na patogénese das formas de POC da infância e de síndromes de tiques (Leckman & Riddle, 2000). Em particular, constatou-se que a coreia de Sydenham (CS) está associada a uma elevada taxa de sintomas obsessivo-compulsivos (Swedo, et al., 1989b). A CS é uma manifestação da febre reumática, ocorrendo geralmente em crianças, após uma infecção por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos. Pensa-se que os anticorpos antiestreptocócicos reagem cruzadamente com neurónios nos gânglios basais, que são particularmente vulneráveis a anticorpos antineuronais, resultando numa resposta inflamatória que gera os sintomas (Leckman & Riddle, 2000). Uma constelação de perturbações neuropsiquiátricas, incluindo CS, POC e tiques, conhecida por PANDAS («*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders with streptococcal infections*») parece ser mediada por uma disfunção nos gânglios basais. De facto, existe uma relação entre a história de exposição estreptocócica e anomalias estruturais dos gânglios da base, em doentes com POC, nos quais títulos superiores de anticorpos antiestreptocócicos se associam a um maior volume do putamen e globus pallidus (Giedd et al., 2000). Note-se que as infecções estreptocócicas são muito mais frequentes do que as PANDAS, sugerindo que certas crianças são mais susceptíveis. Observou-se que doentes com POC e perturbações de tiques de início precoce expressam o antigénio B-lymfocitário D8/17 mais frequentemente do que os controlos (Fig. 3); este poderá, eventualmente, ser um marcador de susceptibilidade para PANDAS (Murphy, et al., 1997).

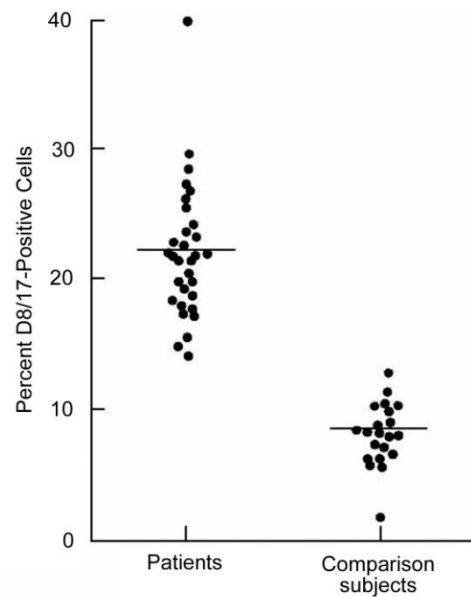


Fig. 3. Expressão percentual do antígeno B-linfocitário em 31 doentes com perturbação obsessivo-compulsiva da infância e/ou síndrome de Tourette (*Patients*) e em 21 controlos saudáveis (*Comparison subjects*). A linha horizontal representa a média do grupo (Murphy, et al., 1997).

Recentemente, evidenciou-se uma taxa de seropositividade anti-*Toxoplasma gondii* significativamente superior entre doentes com POC, relativamente aos controlos, indiciando uma possível relação entre a toxoplasmose crónica e a POC (Miman, 2010).

### Factores ambientais

Relativamente poucos estudos têm abordado a natureza dos factores ambientais na POC (Cath et al., 2008). Os factores ambientais explicam cerca de 1/2 e 2/3 dos casos de POC crónica no sexo masculino e feminino, respectivamente, o que demonstra a sua relevância na probabilidade de manter a sintomatologia (Van Grootheest et al., 2007; Skoog & Skoog, 1999).

Foram identificados factores de risco psicossociais para a persistência da POC (ver Tabela II, em «Epidemiologia»). Os pais de crianças com POC, em geral, sofrem de pior saúde mental e têm menos estratégias de *coping* do que os pais de crianças saudáveis (Derisley et al., 2005). Além disso, os doentes com POC relatam mais frequentemente terem sido superprotegidos ou emocionalmente negligenciados pelos pais. Factores de risco perinatais, como trabalho de parto prolongado, aumentam o risco de POC (Vasconcelos et al., 2007). O abuso sexual na infância parece ser um importante factor de risco, especialmente em mulheres (Lochner et al., 2002).

Um estudo longitudinal de gémeos identificou factores ambientais protectores e favorecedores da sintomatologia obsessivo-compulsiva (Cath et al., 2008). São factores protectores: nível educacional alto e níveis baixos de ansiedade, depressão e neuroticismo. Nos factores de risco, incluem-se: eventos de vida traumáticos – especialmente o abuso sexual – e menor peso à nascença.

Os actuais modelos cognitivo-comportamentais da POC sugerem que uma apreciação cognitiva maladaptativa de pensamentos intrusivos têm origem em experiências de aprendizagem precoces. Um estudo recente demonstrou uma forte associação entre os sintomas da POC e experiências adversas na infância, mas esta relação perdeu força e significância após controlo para os níveis de ansiedade e depressão (Briggs & Price, 2009).



Contudo, o aspecto de evitamento experiencial mostrou uma forte associação com os sintomas e crenças disfuncionais da POC, a qual se manteve após padronização.

Crenças de responsabilidade disfuncionais subjacentes a preocupações obsessivas podem ter origem em determinadas experiências de infância, em pessoas susceptíveis: um sentimento geral de responsabilidade, códigos rígidos de dever e conduta, sobreprotecção parental e incidentes relacionando comportamentos ou pensamentos com eventos graves (Salkovskis et al., 1999). Os tipos de adversidade e os factores psicológicos de vulnerabilidade implicados na POC mereceriam investigações futuras.

## **FENOMENOLOGIA**

Fenomenologicamente, as obsessões reflectem uma sobrestimativa das consequências negativas a que determinada situação pode expor (Pigott et al., 1994; Rasmussen & Eisen, 1992). A dúvida obsessiva pode ser vista como a permanente ou recorrente percepção pelo indivíduo de que se encontra numa situação de erro. Esta impressão íntima – «*something is wrong*» (Schwartz, 1999) – constitui o cerne do processo obsessivo. O indivíduo duvida – «terá cometido um erro?» – quando sobreavalia o risco de um evento desfavorável após um dado comportamento (Aouizerate et al., 2007) e começa a perceber «sinais de erro» que alimentam a dúvida e conduzem o pensamento por caminhos puramente interrogativos e probabilísticos. É precisamente pela ausência de resposta precisa a esta incessante auto-interrogação que a dúvida se torna obsessiva e gera

ansiedade. A par deste fenómeno, as *crenças* têm uma importância central nas obsessões (Vaz Serra, 1999), transformando qualquer situação num perigo temível; podem estar na base de comportamentos que se auto-perpetuam apenas porque se *crê* que evitam a hecatombe. A POC é a «doença da crença e da expectativa» (Vaz Serra, 1999).

As compulsões procuram apaziguar a tensão emocional. Visam prevenir eventos temíveis e assegurar o indivíduo, pela verificação, de que o perigo fora sobrestimado. Contudo, o alívio obtido é transitório, sendo a incerteza imediatamente realimentada pelo fluxo de preocupações obsessivas. O indivíduo é levado a reproduzir ciclicamente o comportamento, com base num estado orientado para a obtenção de uma paz mais duradoura – a qual pode ser vista como uma forma de *recompensa*. Assim, algumas características fenomenológicas da POC são englobadas pelo conceito de «vício comportamental» («*behavioral addiction*») (Westenberg et al., 2007).

A abordagem fenomenológica descrita sugere a existência, na POC, de disfunções:

1) do processo de reconhecimento do erro; 2) das funções emocionais e motivacionais (Aouizerate, et al., 2004). Assim, são previsíveis anomalias das regiões envolvidas naqueles processos, respectivamente 1) os córtices orbitofrontal (COF) e cíngulo anterior (CCA) e 2) o COF e o striatum ventral. Esta abordagem orienta-nos para a potencial importância, na fisiopatologia da POC, dos *loops* cortico-estriado-pálido-tálamo-corticais que têm origem no COF e no CCA (Aouizerate et al., 2004; Schwartz, 1999).

## NEUROPSICOLOGIA

A POC associa-se a défices neuropsicológicos (Purcell et al., 1998), que podem dever-se a anomalias estruturais ou neuroquímicas subjacentes ou secundárias à sintomatologia da POC. A abordagem neuropsicológica é uma ferramenta útil para avaliar o papel de diferentes regiões cerebrais na génese da POC.

No que respeita às funções visuoespaciais, mnésicas e do lobo frontal, verificam-se inconsistências entre os diversos estudos (Martin et al., 1993). Os défices na memória executiva e não-verbal são os mais consistentes em doentes com POC (Christensen et al., 1992; Purcell et al., 1998). As regiões corticais envolvidas nestas funções são, no lobo frontal, os córtices orbitofrontal, dorsolateral e cingulado anterior e, no lobo temporal, as áreas mesiais direitas (Squire, 1987; Martinot et al., 1990; Christensen et al., 1992).

**Lobo frontal:** A incapacidade dos doentes com POC para inibir a representação verbal poderá estar relacionada com uma disfunção da região frontal dominante (Flor-Henry et al., 1979), o que é reiterado pela observação duma hiperactivação focal do córtex frontal esquerdo durante a geração de vocábulos (Pujol, et al., 1999). Adicionalmente, os doentes com POC mostram défices significativos no «*Wisconsin Card Sorting Test*» (WCST) compatíveis com um funcionamento disexecutivo frontal (Head et al., 1989) que se correlaciona significativamente com alterações da actividade funcional do córtex frontal inferior esquerdo (Lucey, et al., 1997). Verifica-se, no teste de Stroop, um défice de atenção

selectiva que se relaciona com uma diminuição da actividade no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (Martinot, et al., 1990).

**Lobo parietal:** Os doentes com POC apresentam défices de processamento visuo-espacial e de memória visual (Purcell et al., 1998), que se reflectem em dificuldades em tarefas espaciais complexas (Head et al., 1989). O córtex parietal inferior esquerdo e a junção parieto-occipital estão envolvidos no processamento visual, pelo que a sua hipoactividade nos doentes com POC (Mellet et al., 1996) poderia explicar as observações neurocognitivas referidas.

Alguns estudos evidenciam défices na memória de trabalho em doentes com POC. Uma hiperactivação frontal e parietal compensatória pode ser um marcador sensível de uma disfunção latente, na ausência de défices manifestos (Fig. 4) (Henseler et al., 2008).

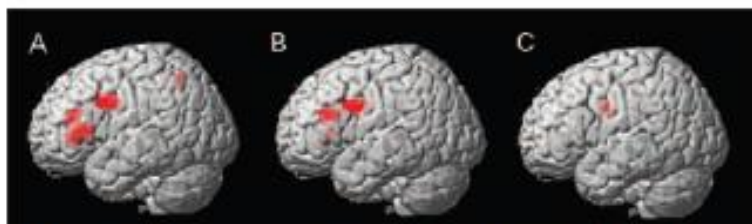


Fig. 4. Regiões cerebrais com actividade significativamente aumentada em doentes com POC, comparativamente a controlos saudáveis, durante tarefas que recrutam os sistemas de memória de trabalho: (A) uma tarefa de geração de vocábulos, (B) uma tarefa de memória auditiva e (C) uma tarefa de memória visuospatial (Henseler et al., 2008).

**Regiões subcorticais:** Os doentes com POC apresentam um desempenho lento na tarefa Torre de Londres, o que sugere uma disfunção estriatal (Purcell et al., 1998). Durante a aprendizagem de sequências implícitas, verifica-se uma ausência bilateral de activação do

striatum inferior, sugerindo que os doentes com POC poderão «repousar», inconsciente e automaticamente, o processamento de informação implícita (Rauch, et al., 1997). Foi sugerido que os défices de memória visuo-espacial e em tarefas motoras tacto-espaciais se associam a disfunções do processamento subcortical ou disconexões gânglios basais-límbicas (Christensen et al., 1992). Finalmente, os défices executivos na POC foram associados a uma disfunção talâmica (Lacerda et al., 2003b).

**Circuitos corticosubcorticiais:** Foi proposto que a disfunção cognitiva na POC teria origem nas regiões cortico-estriatais, por estas mediar comportamentos complexos e contribuir largamente para o desempenho cognitivo (Eslinger & Grattan, 1993). Redes fronto-subcorticiais incluindo o núcleo caudado poderiam estar envolvidas na expressão do défice cognitivo na POC, tendo em conta que estes circuitos desempenham um papel na coordenação de funções cognitivas e não-motoras complexas (Kwon, et al., 2003).

Concluimos, da evidência obtida por estudos cognitivos, que a POC deverá ter origem numa disfunção cortico-subcortical envolvendo as regiões supracitadas.

### REGIÕES CEREBRAIS DE INTERESSE

Cada região cortical putativamente envolvida na POC tem uma função específica no processamento de informação. O papel de cada região cerebral na génese e manutenção da POC tem sido progressivamente desvendado por estudos neuropsicológicos, farmacológicos, imagiológicos e em modelos animais.

Nesta secção, sumariamos o conhecimento actual sobre a anatomia e a função das regiões cerebrais de interesse na POC e revemos a evidência – proveniente de abordagens distintas mas complementares – que sugere o seu envolvimento na doença.

#### Córtex orbitofrontal

O córtex orbitofrontal (COF) compreende duas regiões funcionalmente distintas: a lateral e a mediana (Aouizerate et al., 2007). A *região lateral* está implicada em funções cognitivas, como a detecção de erros (Rosenkilde et al., 1981) e a selecção de estímulos com base no significado que lhes é atribuído. Estes processos são essenciais na tomada de decisões, permitindo responder ao ambiente de acordo com objectivos determinados (Krawczyk, 2002). A exacerbação disfuncionante do processo de detecção do erro indica o envolvimento do COF lateral na POC (Aouizerate, et al., 2004) (ver secção prévia «Fenomenologia»).

Por seu lado, a *região mediana* do COF desempenha um papel fundamental da gestão de processos emocionais e motivacionais, um aspecto importante na tomada de decisões (Davidson & Irwin, 1999). Esta região medeia a expressão de respostas emocionais a estímulos biológicos significativos, bem como a inibição de respostas comportamentais (Krawczyk, 2002). Perante um estímulo, esta região permite a expressão de um estado emocional interno que conduz a um comportamento adaptado ao contexto, através de processos de modulação e/ou inibição, tendo em conta o sentido conferido ao estímulo (Phillips et al., 2003). Permite ainda memorizar representações mentais de estados emocionais através de ligações anatómicas e funcionais ao hipocampo, possibilitando que experiências passadas sejam integradas na tomada de decisão (Davidson & Irwin, 1999). Lesões do COF, em ratinhos, conduzem a um comportamento compulsivo, que se acompanha do aumento da densidade estriatal do transportador de serotonina, e responde ao tratamento com fármacos serotoninérgicos (Joel et al., 2005).

Vários estudos demonstraram uma redução do volume do COF na POC (Kang et al., 2004; Szeszko et al., 1999). Embora alguns estudos evidenciem um COF normofuncionante (Machlin et al., 1991) ou hipoactivo (Busatto, et al., 2000), em doentes com POC, esta região tem-se demonstrado, na maioria dos estudos, hiperactiva, seja bilateralmente (Baxter Jr et al., 1988; Rubin et al., 1992; Rubin et al., 1995; Rauch et al., 1994; Molina et al., 1995), seja apenas à esquerda (Baxter Jr et al., 1987; Swedo et al., 1989c), ou à direita

(McGuire et al., 1994; Simpson & Baldwin, 1995; Alptekin et al., 2001). A hiperactividade bilateral do COF é observável, em doentes com POC após provocação de sintomas (Fig. 5) (Cottraux et al., 1996; Rauch et al., 1994; Adler et al., 2000; Breiter et al., 1996; Rotge et al., 2008). O nível de actividade do COF correlaciona-se positivamente com a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos (Lacerda et al., 2003a; Swedo et al., 1989c; Rubin et al., 1992). Um estudo recente observou uma hipogirificação pré-frontal, em doentes com POC, tendo concluído que esta pode constituir o substrato estrutural de um défice da função executiva, e apontando para uma relação da origem da doença com o neurodesenvolvimento (Wobrock, 2010).



Fig. 5. Mapa de activação cerebral meta-analítico, baseado em estudos de provocação sintomática em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva (Rotge et al., 2008). As regiões com significativa probabilidade de activação encontram-se destacadas a vermelho, em cortes axiais no espaço Talairach. Nesta representação (apenas parcial em relação aos resultados do estudo), as regiões envolvidas incluem o córtex frontal inferior e médio, bilateralmente.

Uma terapêutica eficaz da POC diminui a actividade do COF, aproximando-a do nível normal. Este efeito foi observado após farmacoterapia com o antidepressivo tricíclico clomipramina (Benkelfat et al., 1990; Swedo et al., 1992), e alguns inibidores selectivos da recaptção da serotonina: fluoxetina (Hoehn-Saric et al., 1991; Swedo et al., 1992),



sertralina (Hoehn-Saric et al., 2001) e paroxetina (Saxena et al., 2002). O grau de «normalização» da actividade após tratamento correlaciona-se com a magnitude da resposta clínica (Swedo et al., 1992). Verificou-se que um baixo nível de actividade prévio à terapêutica, no COF, é um factor preditivo de boa resposta ao tratamento com inibidores selectivos da recaptação da serotonina (Brody et al., 1998; Rauch et al., 2002), enquanto uma actividade elevada no COF esquerdo se associa a maior eficácia da terapêutica cognitivo-comportamental (Brody, et al., 1998). O aumento da actividade do COF é mais proeminente nos doentes ditos «acumuladores» (Mataix-Cols et al., 2004).

O significado preciso da disfunção do COF na POC não é claro. Os modelos cognitivos actuais propõem que áreas específicas do COF representam o valor afectivo antecipado de eventos futuros e que a sua hiperactividade reflecte a representação exagerada de futuros eventos aversivos – e consequentes preocupações ruminativas. Em relação aos controlos, o COF lateral dos indivíduos com POC encontra-se especificamente hiperactivo em resposta a estímulos associados com elevada probabilidade de eventos aversivos futuros, independentemente de serem estímulos POC-específicos, e de forma directamente correlacionada com o nível de ansiedade (Ursu & Carter, 2009).

## Córtex cingulado anterior

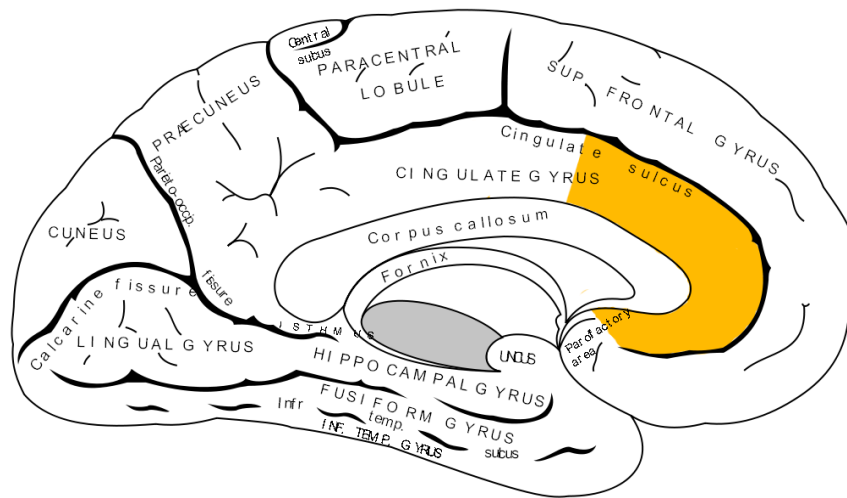


Fig. 6. Superfície medial do hemisfério cerebral esquerdo. O córtex cingulado anterior está assinalado a laranja. Fonte: Gray, 1918.

O córtex cingulado anterior (CCA) é um centro de integração cognitivo-emocional na medida em que se situa no cruzamento dos sistemas associativo e límbico (Bush et al., 2000). É composto por duas regiões funcionalmente distintas: a dorsal e a ventral (Fig. 6). A *região dorsal* do CCA participa em várias funções cognitivas, entre as quais a detecção de erros (Holroyd, et al., 2004) e a gestão de situações de «elevado conflito», que colocam o sujeito em situação de erro potencial. Permite a selecção de respostas comportamentais destinadas a evitar o erro cometido pelo «elevado controlo cognitivo», implicando o recrutamento do córtex pré-frontal dorsolateral (Kerns et al., 2004) e de recursos atencionais e mnésicos (Procyk et al., 2000). O CCA dorsal desempenha um importante papel na antecipação (Bush et al., 2000), um fenómeno que tende a reduzir a probabilidade de cometer erros em determinadas situações e depende das representações construídas pelo

indivíduo na sequência de experiências anteriores (Davidson & Irwin, 1999). A exacerbação disfuncional do processo de detecção do erro, na POC, sugere o envolvimento da região dorsal do CCA (Aouizerate, et al., 2004) (ver secção prévia «Fenomenologia»).

Por sua vez, a *região ventral* do CCA encontra-se estreitamente ligada ao COF mediano, a estruturas límbicas (amígdala e hipocampo) e ao striatum ventral (núcleo accumbens) (Bush et al., 2000). Esta região permite tomar consciência da vida emocional de modo a poder qualificá-la (Carter, 1998). Através de ligações ao hipotálamo, intervém na regulação das respostas neurovegetativas e neuroendócrinas em torno da percepção das emoções (Bush et al., 2000).

O CCA encontra-se bilateralmente hiperactivo na POC (Alptekin, et al., 2001), acompanhando frequentemente um COF também hipermetabólico (Swedo et al., 1989c; Molina et al., 1995; Perani et al., 1995). A provocação sintomática, em doentes com POC, hiperactiva o CCA (Fig. 7) (Rauch et al., 1994; Cottraux et al., 1996; Breiter et al., 1996; Adler et al., 2000; Rotge et al., 2009b). O mesmo se verifica perante o facto ou mesmo a simples convicção de ter cometido um erro, em tarefas comportamentais que expõem a erros eventuais (Fitzgerald et al., 2005; Maltby et al., 2005). Nos doentes «verificadores», constata-se uma activação preferencial do CCA dorsal, por oposição aos «acumuladores», nos quais é mais proeminente a activação do CCA ventral (Mataix-Cols et al., 2004).

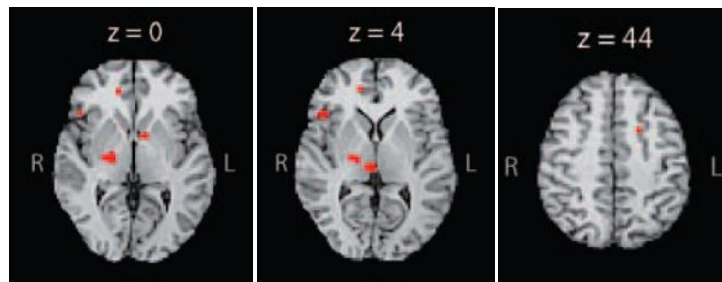


Fig. 7. Mapa de activação cerebral meta-analítico, baseado em estudos de provocação sintomática em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva (Rotge et al., 2008). As regiões com significativa probabilidade de activação encontram-se destacadas a vermelho, em cortes axiais no espaço Talairach. Nesta representação (apenas parcial em relação aos resultados do estudo), as regiões envolvidas incluem o córtex córtex cingulado bilateral.

O *N*-acetil-aspartato, um marcador putativo de perda neuronal, encontra-se significativamente reduzido no giro cingulado de doentes com POC (Ebert et al., 1997), de forma inversamente relacionada com a gravidade da doença. Recentemente, verificou-se que os doentes com POC têm uma probabilidade inferior à geral de apresentar um sulco para-cingulado esquerdo bem desenvolvido, sugerindo um subtil desvio precoce no neurodesenvolvimento do CCA como factor etiopatogénico da POC (Shim et al., 2009).

### *Córtex pré-frontal dorsolateral*

O córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), que compreende as áreas de Brodmann 9 e 46, subjaz às funções cognitivas humanas mais elevadas. Ele constitui um ponto de convergência de numerosas aferências associativas e límbicas (Passingham, 1993). O CPF DL está envolvido na análise, processamento e retenção da informação relevante (Belger et al., 1998), na elaboração de planos perante contingências específicas, na adaptação às mudanças ambientais e no controlo de respostas comportamentais (Dubois et

al., 1994). O CPFDL desempenha um papel crítico na focalização da atenção em estímulos específicos e na integração das relações entre informações na tomada de decisão (Baker et al., 1996; Miller, 1999). O papel do CPFDL nos processos executivos consiste na aquisição e representação mental de regras. Lesões nesta área perturbam a capacidade de processar a informação temporal e alteram o desempenho em comportamentos direccionados para objectivos. Um CPFDL hipoactivo relaciona-se com perda da capacidade de concentração e de decisão em doentes com depressão major (Drevets, 2001).

Contrariamente à tendência para hiperactividade nas estruturas cerebrais previamente descritas, o CPFDL parece encontrar-se hipoactivo na POC, associadamente a um défice de atenção selectiva (Martinot et al., 1990; Baxter, 1999). Isto pode explicar a dificuldade destes doentes para interromper a repetição de comportamentos compulsivos, dada a falta da integração cognitiva das consequências.

### Gânglios basais

Os gânglios basais são núcleos neuronais subcorticais (Fig. 8). Incluem o striatum, *globus pallidus* e *substantia nigra*. O striatum dorsal inclui o núcleo caudado e o putamen, separados pelo braço anterior da cápsula interna. O striatum ventral inclui: núcleo *accumbens*, tubérculo olfactivo e as partes ventromediais do núcleo caudado e do putamen.

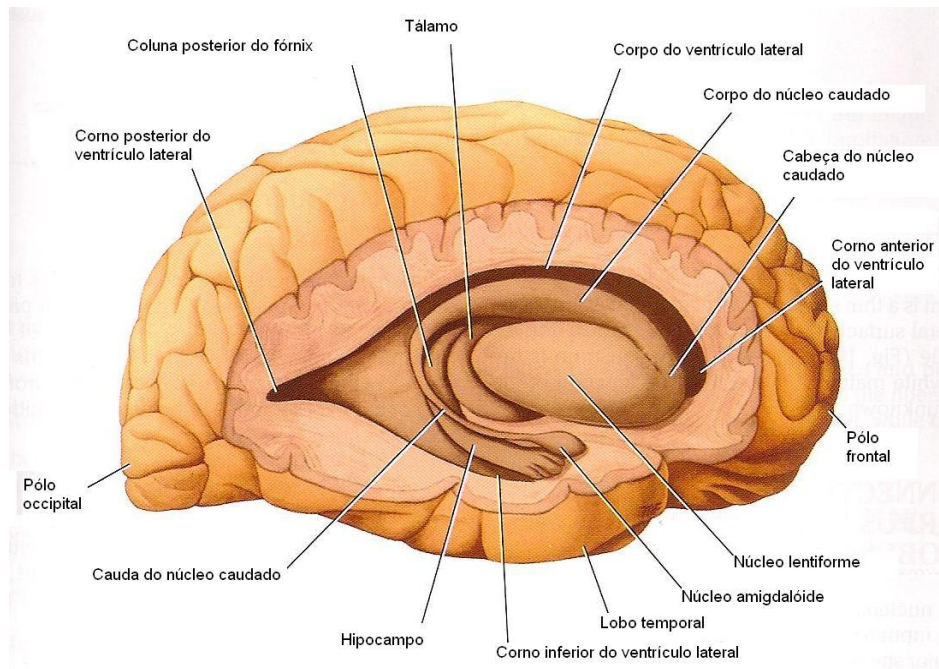


Fig. 8. Vista lateral do hemisfério cerebral direito dissecado de modo a evidenciar a posição dos núcleos basais (Snell 2006). O núcleo lenticular (ou núcleo lentiforme) corresponde ao putamen e ao globo pallidum.

O striatum é um local de convergência e integração de informações dispersas provenientes do córtex. O papel dos gânglios basais é utilizar esta informação para seleccionar determinados programas motores e/ou cognitivos. O striatum está organizado em aglomerados de células rodeados por uma matriz, compreendendo, assim, dois módulos de processamento de informação: matrissomas e estriossomas (Graybiel et al., 1994). Os *matrissomas* recebem aferências do córtex pré-motor e pré-frontal, que estão envolvidos na antecipação e planeamento da acção (Schwartz, 1999). Os *estriossomas* recebem aferências de estruturas límbicas, como amígdala, COF e CCA (Eblen & Graybiel, 1995) e projectam para os neurónios dopaminérgicos da substancia nigra.

Os interneurónios colinérgicos do striatum – *neurónios tonicamente activos* (NTA) – modulam o fluxo de informações entre os estriossomas e os matrissomas (Schwartz, 1999).

Os NTA constituem um sistema neuronal envolvido em processos como: detecção de recompensas imprevistas, previsão do estímulo e monitorização das relações temporais entre os eventos (Ravel et al., 2001; Apicella, 2002). Os NTA modificam a sua actividade em função dos contextos, i.e. adaptam-se às características da recompensa quando são modificadas e respondem a informações com significado biológico, permitindo gerar novos padrões de actividade estriatal em resposta a informações importantes.

O *striatum dorsal* participa na aprendizagem e programação de sequências comportamentais rotineiras, i.e. actos tão frequentes que são realizados «sem esforço consciente» (Jog et al., 1999). A actividade neuronal nesta região reorganiza-se dinamicamente durante a aquisição de hábitos, tendendo os neurónios a responder ao início e ao final de um processo – funções de «prontidão» e «libertação», respectivamente.

O *striatum ventral* ou límbico, modulado por aferências dopaminérgicas, intervém na selecção das informações que têm uma ligação mais directa à obtenção de recompensa. Permite, assim, iniciar a resposta comportamental mais adaptada ao contexto (Hassani et al., 2001). Estas noções vão de encontro ao modelo «actor/crítico» (Sutton & Barto, 1998): o «actor», ao exercer um controlo sobre o ambiente, recebe, em contrapartida, um *feedback* informativo sobre as consequências da acção, i.e. uma «crítica», que lhe permite ajustar a resposta comportamental de modo a maximizar o reforço (Bar-Gad & Bergman, 2001). De facto, os neurónios nos gânglios basais modificam a sua actividade durante a aprendizagem

por reforço, em função da previsão de recompensa futura (Kawagoe et al., 1998; Hassani et al., 2001).

No *globus pallidus* externo (GPe), foram identificados territórios límbicos implicados nos comportamentos estereotipados (Grabli, et al., 2004).

A noção da importância dos gânglios basais na fisiopatologia da POC teve origem nas observações de Osler, em 1984, sobre a presença de sintomas obsessivos em doentes com «Coreia e Afecções coreiformes», seguida da observação de sintomas obsessivo-compulsivos na encefalite letárgica, síndrome de Tourette e PANDAS (ver secção prévia «Factores infecciosos e imunológicos») (Robertson, 2000; Mink, 2001). A disfunção dos sistemas de recompensa na POC sugere o envolvimento do striatum ventral (Aouizerate, et al., 2004); o desempenho lento na tarefa Torre de Londres aponta para uma disfunção estriatal (Purcell et al., 1998); e os défices visuo-espacial e tacto-espacial sugerem disfunções do processamento subcortical (Christensen et al., 1992; Rauch, et al., 1997) – ver secções «Fenomenologia» e «Neuropsicologia».

Durante testes cognitivos de aprendizagem de sequências implícitas, verificou-se uma ausência bilateral de activação do striatum inferior em doentes com POC (Rauch, et al., 1997). Contudo, a maioria dos estudos descreve um aumento bilateral do metabolismo basal nos núcleos caudados, quer após provocação de sintomas (Rauch et al., 1994; Cottraux et al., 1996; Breiter et al., 1996; Adler et al., 2000), quer no estado basal (Baxter Jr et al.,



1987; Baxter Jr et al., 1988; McGuire et al., 1994; Molina et al., 1995). Esta hiperfunção acompanha frequentemente um COF também hiperactivo (Baxter Jr et al., 1987; Molina et al., 1995; Baxter Jr et al., 1988). A hiperactividade dos núcleos caudados é mais proeminente nos doentes ditos «verificadores» (Saxena et al., 2004) e menos proeminente nos doentes com depressão major concomitante (Saxena et al., 2001). Recentemente, Guehl et al. (2008), por *single-unit recording* peroperatório, obtiveram provas directas de uma hiperactividade neuronal no núcleo caudado, em doentes com POC grave, nomeadamente naqueles com elevado nível de obsessividade (Fig. 9).

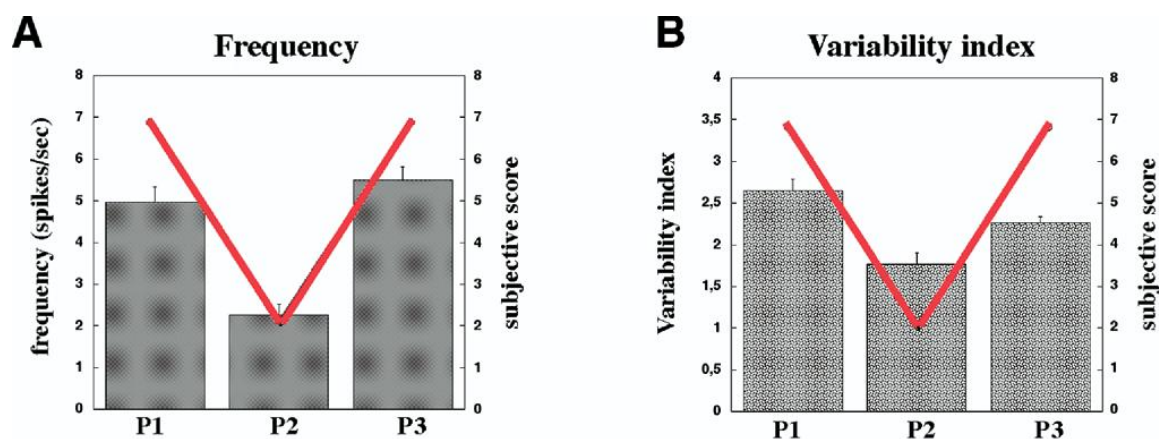


Fig. 9. Características da actividade neuronal no núcleo caudado (Guehl et al., 2008): frequência de despolarização média (A) e índice de variabilidade da actividade neuronal médio (B), para os três pacientes (P1-P3). A linha vermelha corresponde ao nível subjectivo de obsessividade, durante a cirurgia, medido pela escala visual analógica.

O tratamento eficaz da POC diminui o nível de actividade no núcleo caudado: à esquerda, com clomipramina (Benkelfat et al., 1990), fluoxetina (Hoehn-Saric et al., 1991) e paroxetina (Saxena et al., 2002); e à direita, com fluoxetina, terapêutica cognitivo-comportamental (Baxter, et al., 1992) e paroxetina (Saxena et al., 2002). O grau de

«normalização» da actividade correlaciona-se com o grau de melhoria clínica (Swedo et al., 1992).

Em doentes com POC, a provocação sintomática associa-se à hiperactivação bilateral do *globus pallidus* (Fig. 10) (Rotge et al., 2008).

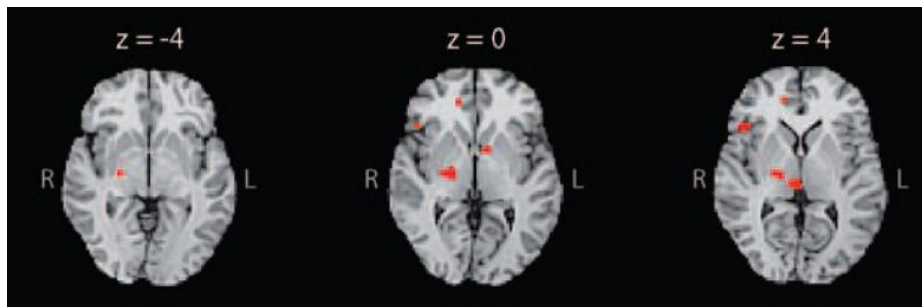


Fig. 10. Mapa de activação cerebral meta-analítico, baseado em estudos de provocação sintomática em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva (Rotge et al., 2008). As regiões com significativa probabilidade de activação encontram-se destacadas a vermelho, em cortes axiais no espaço Talairach. Nesta representação (apenas parcial em relação aos resultados do estudo), as regiões envolvidas incluem o *globus pallidus* bilateral e o tálamo direito.

Está documentada uma redução do volume dos gânglios basais em doentes com POC (Kang et al., 2004; Szeszko et al., 1999; Robinson et al., 1995). Tal como no giro cingulado, também no striatum se verifica uma diminuição do *N*-acetil-aspartato (Ebert et al., 1997; Bartha et al., 1998), inversamente relacionada com a gravidade da doença.

Sumariando, os gânglios basais seleccionam programas motores e cognitivos adaptados ao contexto e integram aspectos emocionais no planeamento da acção. Estes processos encontram-se perturbados em doentes com POC. O desafio está em compreender o papel dos gânglios basais na fisiopatologia da POC, que pode ser multifactorial. Na aprendizagem processual, a disrupção das funções de «prontidão» e «libertação» pode

subjazer a alguns aspectos da POC: se a informação relativa ao final de uma rotina não fôr integrada a nível estriatal, eventualmente por uma anomalia na via estriato-palidal indirecta, algumas rotinas podem repetir-se ciclicamente (Baxter, 1999). Uma disfunção estriatal poderá ainda afectar a modulação emocional da informação e a representação das consequências esperadas das acções, na POC. Finalmente, o alívio da ansiedade pelos rituais compulsivos pode ser assimilado como recompensa, reforçando o comportamento.

### Tálamo

A posição diencefálica do tálamo explica o seu papel de *pivot* central entre o córtex e muitas estruturas subcorticais (Fig. 11). O tálamo participa na expressão emocional através do núcleo anterior (NA), que está ligado aos corpos mamilares e, por sua vez, emite projecções para o CCA (Mega et al., 1997). O papel do núcleo ântero-ventral (AV) na atenção e memória de trabalho baseia-se na ligação ao CPFDL (McFarland & Haber, 2002). Partes do núcleo dorsomedial (DM) são importantes no processamento emocional e cognitivo através de ligações ao COF e ao CPFDL. Os núcleos AV e DM desempenham um papel em dois tipos de resposta: uma puramente emocional com manifestações neurovegetativas; outra, comportamental, caracterizada por sequências repetitivas, complexas e finalizadas (Aouizerate et al., 2007).

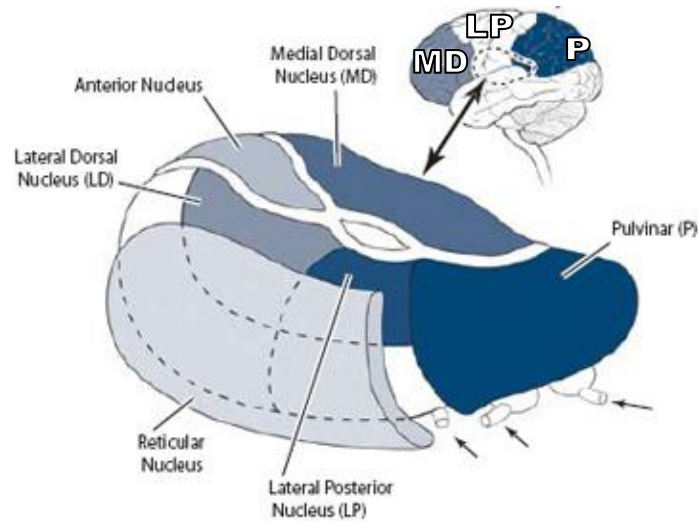


Fig. 11. Representação esquemática do tálamo e dos núcleos talâmicos © 2003 Christopher Wikoff.

Os défices executivos na POC podem associar-se a uma disfunção talâmica (Lacerda et al., 2003b) (ver secção prévia «Neuropsicologia»). Os doentes com POC, comparativamente aos controlos, apresentam hiperactividade talâmica bilateral (Perani et al., 1995; Saxena et al., 2001; Lacerda et al., 2003a), por vezes associando um COF também hiperactivo (Alptekin, et al., 2001). Resultados sobreponíveis são obtidos por provocação sintomática (Fig. 10) (Rauch et al., 1994; Cottraux et al., 1996; Rotge et al., 2008). A hiperactividade talâmica é mais proeminente nos doentes «verificadores» (Saxena et al., 2004) e menos proeminente nos doentes com depressão major concomitante (Saxena et al., 2001). Um tratamento eficaz da POC com fluvoxamina acompanha-se duma diminuição da actividade talâmica (Ho Pian, et al., 2005).

Em doentes pediátricos, observa-se no tálamo uma diminuição dos níveis de *N*-acetil-aspartato, a qual se correlaciona inversamente com a gravidade da doença (Fitzgerald et al., 2000).

### Amígdala e outras estruturas límbicas

A amígdala recebe informação sensitiva altamente processada relativa a estímulos ambientais relevantes, através dos núcleos lateral e basolateral, que a encaminham para o núcleo central. Este envia projecções para várias estruturas-alvo importantes na mediação do medo e da ansiedade (LeDoux, 2000). A amígdala está também envolvida no processamento da recompensa e da motivação, tendo ligações recíprocas ao núcleo accumbens e ao COF (Baxter & Murray, 2002).

Em doentes com POC, após provocação sintomática, verifica-se uma activação bilateral da amígdala (Breiter et al., 1996; Adler et al., 2000) e de estruturas do lobo límbico (Fig. 12) (Rotge et al., 2008). Uma disfunção das estruturas límbicas, nomeadamente da amígdala, pode mediar a ansiedade não-específica sentida em relação a pensamentos obsessivos, na POC.

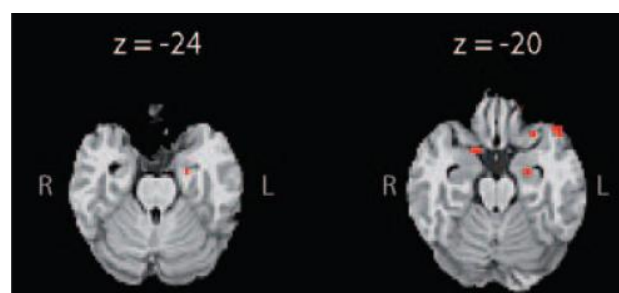


Fig. 12. Mapa de activação cerebral meta-analítico, baseado em estudos de provocação sintomática em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva (Rotge et al., 2008). As regiões com significativa probabilidade de

activação encontram-se destacadas a vermelho, em cortes axiais no espaço Talairach. Nesta representação (apenas parcial em relação aos resultados do estudo), as regiões envolvidas incluem o hipocampo esquerdo ( $z=-24$ ) e o uncus direito ( $z=-20$ ).

### Uma perspectiva geral

O padrão de activação cerebral da POC é distinto dos de outras perturbações do espectro obsessivo-compulsivo, como o jogo patológico (Potenza et al., 2003) e o síndrome de Tourette (Stern, et al., 2000).

**Estudos neuroimagiológicos estruturais.** Os doentes com POC, comparativamente aos controlos, apresentam menor volume do CCA e do COF, e aumento significativo dos volumes talâmicos (Rotge et al., 2009a). A gravidade dos sintomas correlaciona-se significativamente com o aumento bilateral de volume talâmico. Nestes doentes, as alterações estruturais do tálamo parecem relacionar-se com as do COF (Fig. 13) (Rotge et al., 2009a).

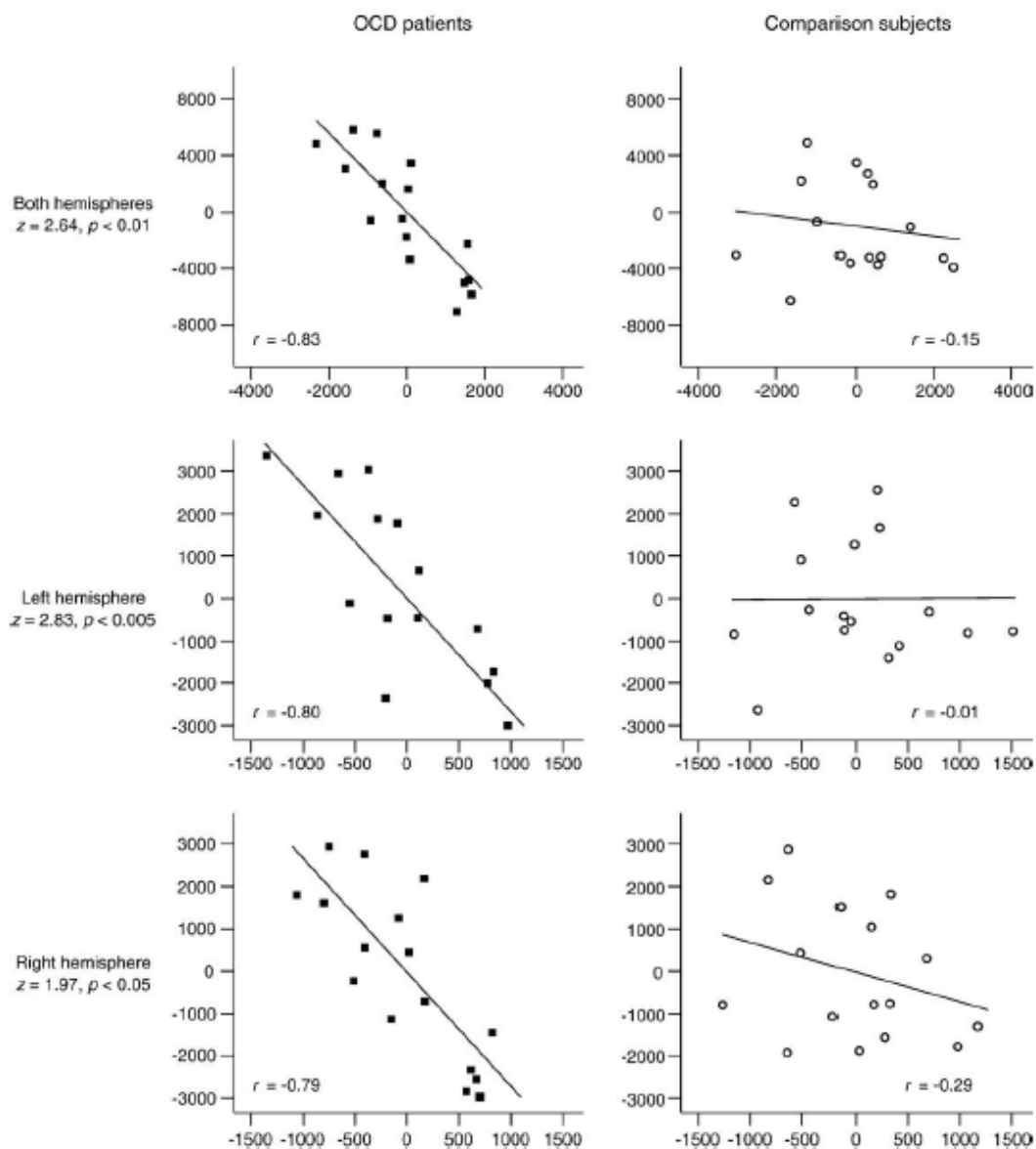


Fig. 13. Gráficos de dispersão dos volumes residuais do tálamo (eixo X) e do córtex orbitofrontal (eixo Y) em indivíduos com perturbação obsessivo-compulsiva (*OCD subjects*) e controlos saudáveis (*Comparison subjects*) (Rotge et al., 2009a). Os volumes talâmicos correlacionam-se negativamente com os do córtex orbitofrontal, nos doentes e não nos indivíduos saudáveis.

Em relação à densidade de substância cinzenta (SC), observa-se, nos doentes com POC: uma redução significativa na ínsula e giros frontal inferior, frontal medial, cíngulo direito e temporal superior esquerdo; um aumento significativo na densidade de SC no giro pós-central, tálamo direito e putamen esquerdo (Fig. 14); uma associação da densidade de

SC na ínsula e no giro pós-central com a gravidade dos sintomas; uma correlação negativa entre a duração da doença e a densidade de SC no hemisfério esquerdo (Yoo, et al., 2008).

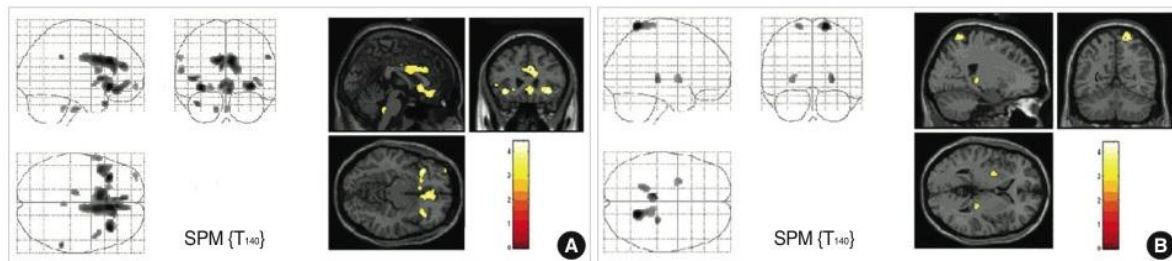


Fig. 14. Mapeamento paramétrico estatístico, mostrando as áreas cerebrais em que há diminuição (A) e aumento (B) da densidade de substância cinzenta nos indivíduos com perturbação obsessivo-compulsiva, em comparação com controlos saudáveis (Yoo et al., 2008).

**Em direcção a um modelo multidimensional?** O padrão de activação cerebral tem especificidades de acordo com a dimensão sintomática. Os doentes «*verificadores*» apresentam hiperactividade sobretudo a nível do CCA dorsal, enquanto os doentes «*acumuladores*» apresentam uma activação preferencial do COF e do CCA ventral (Mataix-Cols et al., 2004). Segundo Mataix-Cols et al. (2003), em indivíduos com POC: imagética relacionada com *lavagem e limpeza* recruta o COF, CCA e córtex pré-frontal ventro e dorsolateral; imagens sobre *verificação* recrutam predominantemente o CPFDL; e imagens sobre *acumulação* activam preferencialmente as regiões pré-frontais ventrais e límbicas. Há alterações das densidades de substância branca e substância cinzenta em determinadas regiões cerebrais que são específicas para cada dimensão sintomática (Fig. 15 e Fig. 16) (van den Heuvel et al., 2009).



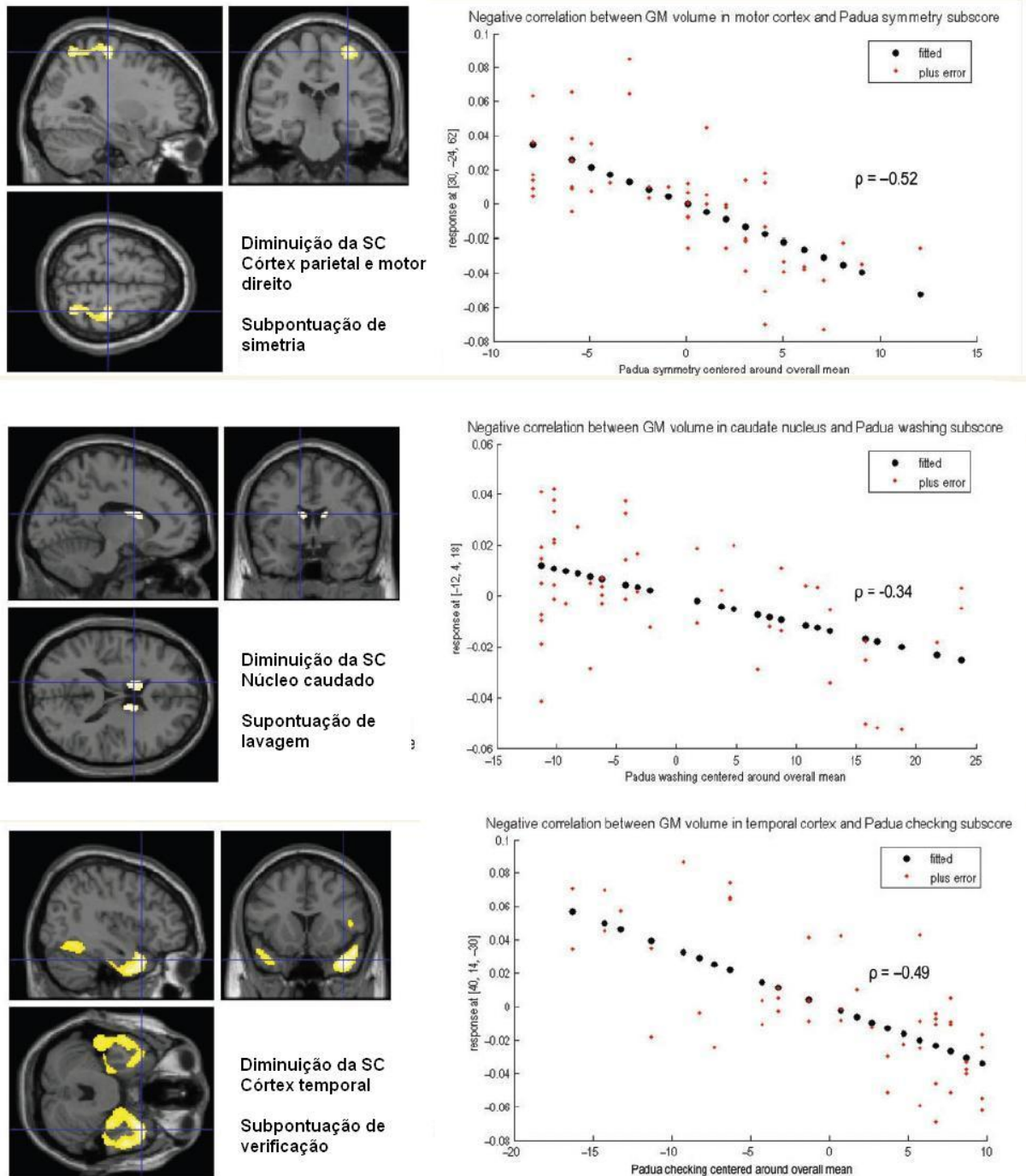


Fig. 15. Correlações significativas entre os volumes de substância cinzenta (SC) e as pontuações na escala de Padua para as dimensões sintomáticas major da perturbação obsessivo-compulsiva ( $n = 50$ ). No topo: dimensão de simetria/organização; no meio: dimensão de limpeza/lavagem; inferiormente: dimensão de verificação (van den Heuvel et al., 2009).

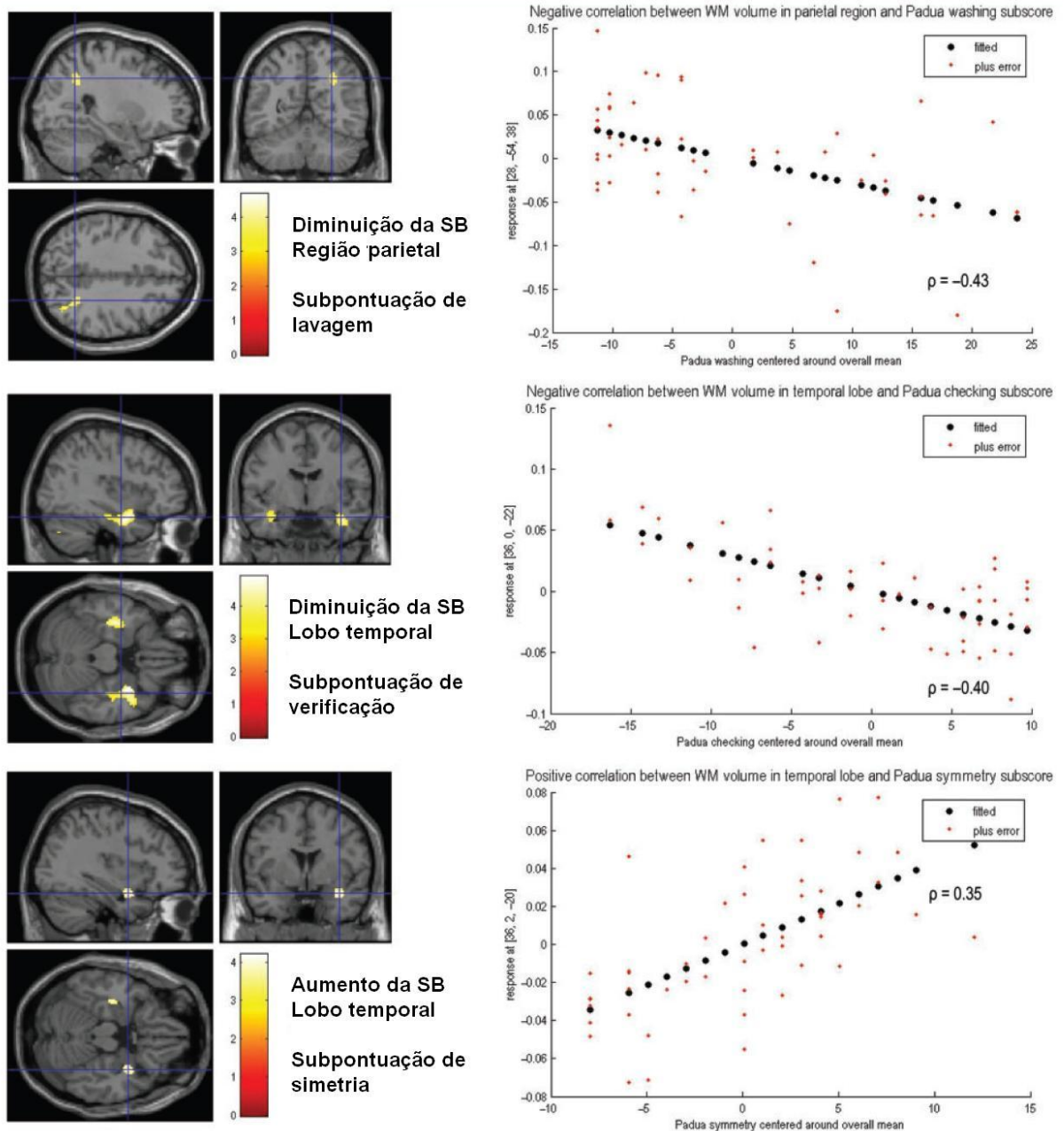


Fig. 16. Correlações significativas entre os volumes de substância branca (SB) e as pontuações na escala de Padua para as dimensões sintomáticas major da perturbação obsessivo-compulsiva ( $n = 50$ ). No topo: dimensão de limpeza/lavagem; no meio: dimensão de verificação; inferiormente: dimensão de simetria/organização (van den Heuvel et al., 2009).

**Causa ou consequência?** As anomalias funcionais no COF e núcleos caudados observadas na POC parecem estar implicadas na sua patogénese. Vários indícios apontam neste sentido. As referidas alterações: 1) correlacionam-se directamente com a gravidade

dos sintomas (Swedo et al., 1989c; Rubin et al., 1992; Lacerda et al., 2003b; Lacerda et al., 2003a); 2) são agravadas pela provocação de sintomas (McGuire et al., 1994; Rauch et al., 1994; Breiter et al., 1996; Adler et al., 2000); 3) ocorre a «normalização» da actividade subsequentemente a uma terapêutica eficaz (Benkelfat et al., 1990; Swedo et al., 1992; Saxena et al., 2002; Hoehn-Saric et al., 2001); 4) a actividade pré-terapêutica do COF tem valor preditivo sobre a eficácia do tratamento (Brody et al., 1998; Rauch et al., 2002; Saxena et al., 1999). A questão de fundo é: em que medida serão estas alterações funcionais responsáveis pelo comportamento obsessivo-compulsivo – serão uma causa ou uma consequência?

## **SISTEMAS DE NEUROTRANSMISSÃO ENVOLVIDOS**

As regiões envolvidas na POC são funcionalmente moduladas por projecções serotoninérgicas e dopaminérgicas do tronco cerebral. Várias linhas de evidência mostram que estas vias desempenham um papel na génese e manutenção da POC. O efeito de agentes moduladores da actividade serotoninérgica e dopaminérgica cerebral fornece uma evidência indirecta do papel destes neurotransmissores na POC (ver secção abaixo «Terapêutica farmacológica»).

Inicialmente, o papel da serotonina e da dopamina na doença foi ilustrado num curioso caso descrito por Rapoport (1989). Um doente com POC relatava o efeito de substâncias psicotrópicas nos sintomas obsessivo-compulsivos: álcool e benzodiazepinas

(substâncias gabaérgicas) davam-lhe uma sensação de conforto, sem afectar a frequência ou intensidade dos rituais; psilocibina e LSD (agentes serotoninérgicos) eliminavam os rituais durante 5-6 horas; anfetaminas e cocaína (drogas dopaminérgicas) agravavam os sintomas.

Nesta secção, apresentamos as funções gerais dos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico e revemos a evidência que os relaciona com a POC, recorrendo a resultados obtidos por estudos de: provocação farmacológica, modelos animais, medição de marcadores periféricos e centrais, tomografia de emissão de fotão único (SPECT). Esta técnica de neuroimagem com radioligandos *in vivo* permite visualizar os transportadores de serotonina e dopamina no cérebro humano, distinguindo-os pelas diferenças temporais nas características de ligação (Ryding et al., 2004).

### Sistema serotoninérgico

Os neurónios produtores de serotonina localizam-se predominantemente nos núcleos da rafe. Estes formam o mais complexo sistema neuroquímico eferente no cérebro, com grandes projecções para estruturas límbicas, incluindo os córtices pré-frontal e cingulado, amígdala, hipocampo, núcleo caudado e putamen (Azmitia & Whitaker-Azmitia, 1995). A serotonina é um inibidor geral do comportamento motor (Lucki, 1998), associando-se à restrição de comportamentos em resposta a estímulos. Inversamente, uma redução da sinalização serotoninérgica aumenta os comportamentos exploratórios, locomotores, agressivos e sexuais em animais.

A hipótese serotoninérgica da POC tem origem na eficácia terapêutica da clomipramina, o mais potente inibidor da recaptção da serotonina. O efeito anti-obsessivo de agentes predominantemente serotoninérgicos (ver secção abaixo «Terapêutica farmacológica»), contrasta com a ausência de benefício da desipramina, que actua principalmente através do bloqueio da recaptção de noradrenalina (Hoehn-Saric, et al., 2000). Assim, a inibição do transportador de serotonina (5-HTT) é necessária para a eficácia dos antidepressivos na POC. A hipótese serotoninérgica da POC é apoiada por estudos genéticos (ver secção prévia «Factores genéticos»).

A provocação farmacológica com o agonista serotoninérgico *m*-clorofenilpiperazina<sup>3</sup> (m-CPP) ilustra a importância da serotonina na POC. A m-CPP produz uma exacerbação sintomática da POC (Hollander et al., 1992a; McDougle, 1999; Gross-Isseroff et al., 2004) acompanhada dum padrão de activação cortical típico da doença (Hollander et al., 1995b). O efeito da m-CPP é prevenido pelo tratamento prévio com clomipramina (Zohar et al., 1988). Estudos com agentes mais selectivos procuraram dissecar o mecanismo subjacente à indução de sintomas obsessivo-compulsivos. A ipsapirona, um agonista selectivo de 5-HT<sub>1A</sub>, não induz sintomatologia obsessivo-compulsiva (Lesch et al., 1991), ao contrário do sumatriptano, um agonista selectivo de 5-HT<sub>1B</sub> (Gross-Isseroff et al., 2004; Stein et al.,

---

<sup>3</sup> A m-CPP é um agonista serotoninérgico não selectivo, que actua principalmente no receptor 5-HT<sub>2C</sub> mas tem afinidade também para os receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> e  $\alpha_2$ -adrenérgicos.

1999); estranhamente, a indução de sintomas não se verificou com o zolmitriptano, que difere do anterior apenas pela melhor penetração da barreira hemato-encefálica (Boshuisen & den Boer, 2000).

As respostas neuroendócrinas ao m-CPP são inconsistentes. Alguns estudos descrevem uma resposta diminuída de prolactina e cortisol, nos doentes, comparativamente aos controlos; contudo, outros descrevem uma resposta de prolactina mais pronunciada, sugerindo um aumento da sensibilidade dos receptores 5-HT<sub>2</sub> (de Leeuw & Westenberg, 2008). As diferenças metodológicas, a heterogeneidade da doença, o tamanho reduzido das amostras e a inespecificidade da m-CPP poderão responder pelas discrepâncias.

Os modelos animais de POC, apesar das suas limitações intrínsecas, contribuem para a compreensão do papel da serotonina na POC. Antagonistas serotoninérgicos podem induzir comportamentos do tipo compulsivo em animais (Westenberg et al., 2007). Ratinhos *knockout* para o receptor 5-HT<sub>2C</sub> apresentam comportamentos de tipo compulsivo, como mastigação repetitiva não nutritiva num padrão distintamente «esmerado» (Fig. 17) (Chou-Green et al., 2003). Num modelo comportamental de POC, o receptor 5-HT<sub>2C</sub> está implicado no mecanismo subjacente ao «comportamento compulsivo», que aumenta após administração de m-CPP – um efeito passível de prevenção pelo tratamento com fluoxetina, mas não diazepam ou desipramina (Tsaltas et al., 2005).

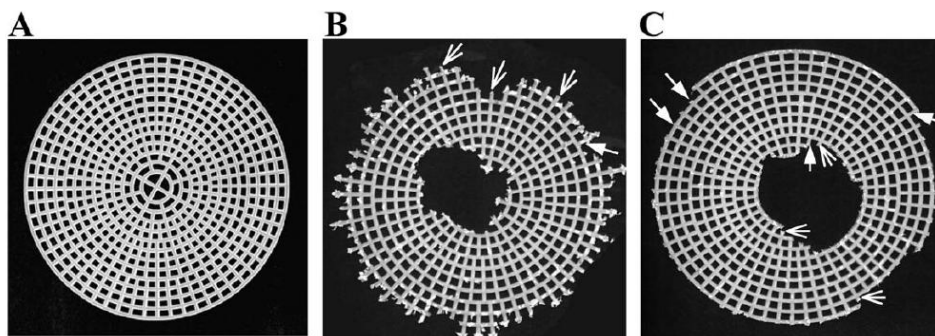


Fig. 17. Exemplos representativos das telas utilizadas para avaliar o comportamento de ratinhos *knockout* para o receptor 5-HT<sub>2C</sub> (Chou-Green et al., 2003). Tela A: intacta. Tela B: roída pelos ratinhos *wildtype*. Tela C: roída pelos ratinhos *knockout* para o receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Note-se o aspecto grosseiro e irregular da tela B por comparação com a C. Peças radiais que foram categorizadas como raios são indicados por setas abertas, sendo as outras indicadas por setas fechadas.

A noção de que a eficácia dos antidepressivos na POC depende do seu mecanismo serotoninérgico é apoiada por uma correlação positiva entre a melhoria clínica e a diminuição dos níveis de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) – o principal metabolito da serotonina – no líquido cefalo-raquídeo (LCR) (Thoren et al., 1980). Os níveis basais de 5-HIAA no LCR de doentes com POC podem ser superiores ao normal (Insel et al., 1985), um dado que não foi consistentemente replicado (Leckman et al., 1995). A concentração urinária de 5-HIAA correlaciona-se com os sintomas obsessivo-compulsivos (Bornstein & Baker, 1992). Relativamente aos marcadores periféricos de 5-HT, os dados são ambíguos. Os níveis séricos e plaquetários de 5-HT em doentes com POC são normais (Insel et al., 1985), mas a afinidade de ligação do 5-HTT plaquetário encontra-se reduzida (Marazziti et al., 1996).

Apesar de um estudo ter observado uma elevada densidade de 5-HTT no mesencéfalo de doentes com POC de início precoce (Pogarell et al., 2003) e outros não terem detectado alterações significativas (van der Wee et al., 2003), a maioria dos autores descreve uma redução significativa da densidade de 5-HTT no mesencéfalo de doentes com POC, comparativamente aos controlos, correlacionando-se esta redução com a gravidade dos sintomas (Fig. 18) (Hesse et al., 2005; Stengler-Wenzke et al., 2004). Observa-se um aumento do potencial de ligação do receptor 5-HT<sub>2A</sub> no núcleo caudado, sugerindo uma *upregulation* por défice de sinalização serotoninérgica nos gânglios basais (Adams et al., 2005).

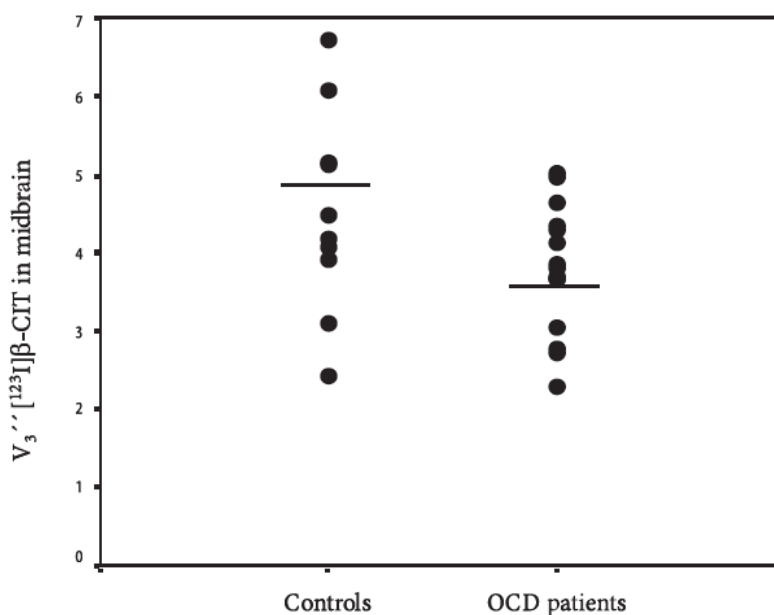


Fig. 18. Disponibilidade dos transportadores de serotonina no mesencéfalo de indivíduos saudáveis (*Controls*) e de doentes com perturbação obsessivo-compulsiva (*OCD patients*) (Stengler-Wenzke et al., 2004). As linhas horizontais representam a média de cada grupo.

Em suma, há evidências da importância dum provável défice de actividade serotoninérgica na génese e/ou manutenção da POC.



### Hipótese serotoninérgica: limitações e desafios

Algumas evidências duma anomalia serotoninérgica na POC são discordantes (Westenberg et al., 2007). Afirmar que a eficácia dos inibidores da recaptção da serotonina no tratamento da POC prova que a doença tem origem numa disfunção serotoninérgica central configura um argumento falacioso *ex juvantibus*. Os fármacos podem, pela modulação dum sistema serotoninérgico intacto, compensar a patogénese subjacente.

Alguns dados sugerem que a inibição do 5-HTT, embora necessária para a eficácia, poderá não estar causalmente relacionada com a génese da doença. Primeiro, a taxa de resposta média aos IRSs é 50% ou menos (Denys et al., 2002), i.e. para um número substancial de doentes, a inibição do 5-HTT é insuficiente para aliviar os sintomas, um facto parcialmente explicado pela heterogeneidade fenotípica da doença (Denys et al., 2004). Segundo, as doses de antidepressivos necessárias na POC são substancialmente superiores às utilizadas na depressão e noutras perturbações de ansiedade e superiores às doses necessárias para bloquear completamente o 5-HTT (Kent et al., 2002). Terceiro, a síntese de serotonina depende da disponibilidade cerebral de triptofano. Estudos de depleção de triptofano mostraram uma deterioração clínica nos doentes deprimidos em remissão (Neumeister, 2003), mas não em doentes com POC (Berney et al., 2006). Quarto, os efeitos terapêuticos na POC têm um início muito mais tardio do que na depressão. Esta diferença pode ser explicada por uma dessensibilização lenta dos auto-receptores 5-HT<sub>1B</sub> no córtex

orbitofrontal, levando ao atraso no efeito dos inibidores da recaptação da serotonina nesta região cerebral (El Mansari & Blier, 2006). Quinto, a m-CPP, um agonista serotoninérgico não-selectivo, não é eficaz na POC, podendo mesmo provocar um agravamento agudo dos sintomas (McDougle, 1999; Goodman et al., 1995; Gross-Isseroff et al., 2004). Finalmente, a actividade serotoninérgica pode modular os sintomas obsessivo-compulsivos, pelo menos parcialmente, através da sua interacção com a dopamina (Amargos-Bosch et al., 2004) (ver secção «Interacções serotonina-dopamina»).

### *Sistema dopaminérgico*

O sistema dopaminérgico mesocorticolímbico tem origem no mesencéfalo ventral, que abrange a área tegmental ventral (ATV), e projecta para o núcleo accumbens, outras regiões do striatum ventral, COF, CPFDL e CCA (Nieoullon, 2002; Vallone et al., 2000; Salamone & Correa, 2002). Várias linhas de evidência sublinham a importância do sistema mesocorticolímbico em processos atencionais, emocionais e motivacionais. A dopamina contribui para a regulação do comportamento orientado para objectivos, sendo determinante para iniciar e manter comportamentos em resposta a estímulos ambientais importantes. A dopamina está envolvida na previsão do erro e da recompensa. Os sinais dopaminérgicos relacionam-se com as diferenças entre as previsões do sujeito e a realidade (Schultz, 1998) e ocorrem mudanças na actividade neuronal de acordo com a presença ou ausência inesperada de recompensa (Horvitz, 2000).

O sistema dopaminérgico, que inclui cinco subtipos de receptores (D1-D5), tem sido apontado como um actor de relevo na fisiopatologia da POC (McDougle et al., 1994; Baxter, 1999). Esta hipótese, apoiada por estudos genéticos (ver secção prévia «Factores genéticos»), surgiu de dados farmacológicos, segundo os quais a potenciação terapêutica com antagonistas dopaminérgicos é eficaz em determinadas formas de POC resistentes (ver secção «Potenciação»). Em contraste com este facto, encontra-se amplamente descrita na literatura a possível indução ou exacerbação de sintomas obsessivo-compulsivos durante o tratamento de psicoses com antipsicóticos (Lykouras et al., 2003). Propôs-se que o antagonismo dos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, efectuado por alguns antipsicóticos, agrava os sintomas obsessivo-compulsivos pelo aumento da actividade dopaminérgica; enquanto o antagonismo dos receptores D2 reduz a sintomatologia através da inibição dos neurónios dopaminérgicos (Ramasubbu et al., 2000).

Diversos modelos animais apontam para a importância do sistema dopaminérgico na POC. A estimulação crónica dos neurónios corticais e límbicos que expressam receptores D1 induz um complexo comportamento compulsivo que se assemelha à sintomatologia da POC (Campbell et al., 1999). Em ratos cronicamente tratados com o agonista selectivo D2/3 quinpirole, observa-se um conjunto de comportamentos «compulsivos», que são atenuados por clomipramina (Eilam & Szechtman, 2005) e que normalizam quando o quinpirole é

suspenso (Sullivan et al., 1998). O estudo necrópsico destes ratos revela níveis aumentados de dopamina no núcleo accumbens e no córtex pré-frontal direito.

Em doentes com POC, observa-se uma elevada excreção urinária do metabolito dopaminérgico ácido homovanílico (AHV) (Oades et al., 1994). Este metabolito pode não diminuir no LCR após três semanas de tratamento com clomipramina (Thoren et al., 1980), mas observa-se uma diminuição significativa da sua concentração plasmática, após tratamento com fenfluramina (Hollander et al., 1992b). A sulfotransferase plaquetar revela-se hiperactiva em doentes com POC, sugerindo um aumento da neurotransmissão dopaminérgica, uma vez que aquela é uma enzima envolvida no catabolismo das catecolaminas com características cinéticas semelhantes no cérebro e nas plaquetas (Marazziti et al., 1992).

Diversos estudos de ligação evidenciam um aumento do tónus dopaminérgico estriatal na POC. Doentes com POC podem apresentar um aumento dos índices de ligação ao transportador de dopamina (DAT) nos gânglios basais (van der Wee et al., 2004). Contudo, outros estudos descrevem uma redução da sua disponibilidade (Hesse et al., 2005). Adicionalmente, observa-se uma diminuição do potencial de ligação dos receptores dopaminérgicos D2, no núcleo caudado esquerdo (Denys et al., 2004a) e D1, no núcleo caudado e no putamen (Fig. 19) (Olver et al., 2009). Estes resultados indiciam uma

*downregulation* dos receptores D1 e D2 no striatum de doentes com POC, induzida por excesso de agonistas.

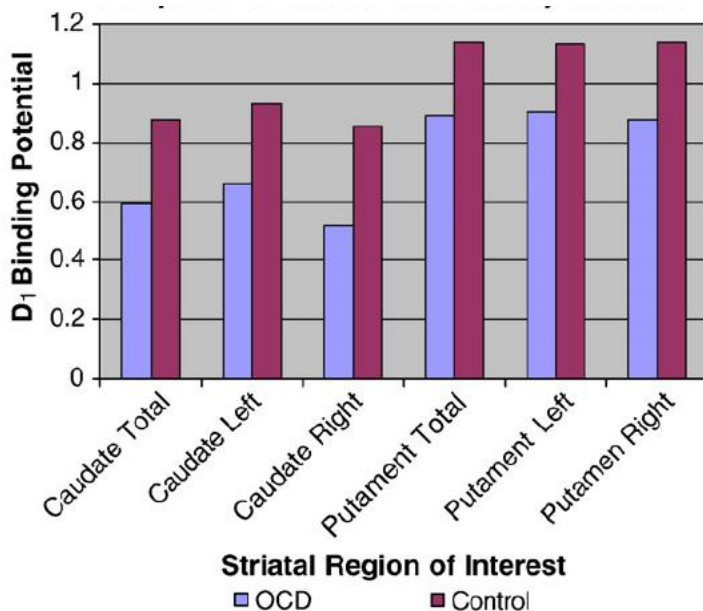


Fig. 19. Potencial de ligação dos receptores D1 em regiões estriatais de doentes com perturbação obsessivo-compulsiva (*OCD*) e controlos saudáveis (*Control*) (Olver et al., 2009).

A cocaína, um bloqueador do DAT, eleva os níveis de dopamina sináptica e aumenta a densidade do DAT (Little et al., 1999). O consumo crónico de cocaína pode causar comportamentos estereotipados de verificação e classificação, exacerbar a POC (Rosse et al., 1994; Satel & McDougle, 1991) e aumenta o risco de posterior desenvolvimento de POC (Rosse et al., 1994). O metilfenidato e a anfetamina parecem exacerbar ou induzir sintomas obsessivo-compulsivos (Satel & McDougle, 1991; Kotsopoulos & Spivak, 2001; Iyo et al., 1999; Kouris, 1998). Contudo, estas substâncias são inespecíficas e também elevam a serotonina e noradrenalina sinápticas.

Em indivíduos com POC, comparativamente aos controlos, observou-se um pico menor de hormona de crescimento em resposta à apomorfina (Brambilla et al., 1997), sugerindo uma subsensibilidade do receptor dopaminérgico. Contudo, este resultado não foi reproduzido (Pitchot et al., 1996). A bromocriptina, um agonista selectivo do receptor de dopamina induz estereotipias em animais; contudo, está descrita uma melhoria sintomática em doentes com POC (Ceccherini-Nelli & Guazzelli, 1994). Concluindo, apesar de algumas inconsistências, os estudos de provocação dopaminérgica na POC indiciam que os sintomas obsessivo-compulsivos se relacionam com o aumento da neurotransmissão por dopamina.

Em suma, há evidências dum aumento do tónus dopaminérgico, particularmente nos gânglios basais, na POC. Tendo as vias dopaminérgicas um papel central na sinalização e previsão da recompensa, uma hiperactividade deste sistema pode resultar na incerteza sobre o resultado previsto e conseqüentemente na emergência de pensamentos obsessivos sobre a previsibilidade de um evento ou acto (Horvitz, 2000).

### *Interacções serotonina-dopamina*

As fibras serotoninérgicas podem modular o funcionamento dos neurónios dopaminérgicos, de forma complexa, envolvendo influências excitatórias e inibitórias, ao nível do corpo celular, dos terminais nervosos e da captação vesicular. A estimulação dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> no córtex pré-frontal aumenta a libertação de dopamina no córtex pré-frontal e na área tegmental ventral (ATV) (Bortolozzi et al., 2005). Diversos estudos

mostram que os antipsicóticos atípicos aumentam a libertação de dopamina no cortex pré-frontal e no núcleo accumbens, provavelmente activando os receptores 5-HT<sub>1A</sub> dos neurónios que projectam para a ATV (Denys et al., 2004c). Há evidências de que a activação dos receptores 5-HT<sub>1B</sub> no núcleo accumbens e na ATV aumenta a libertação de dopamina no núcleo accumbens (O'Dell & Parsons, 2004). Em contrapartida, a estimulação dos receptores 5-HT<sub>2C</sub>, inibe a transmissão dopaminérgica no striatum, núcleo accumbens e córtex pré-frontal (Zhou et al., 2002).

A nível da captação vesicular, a competição entre dopamina e serotonina pelo DAT pode reduzir a sinalização dopaminérgica e o tratamento com inibidores da recaptação da serotonina (IRS) pode afectar a libertação de dopamina através da co-libertação de dopamina e serotonina dos terminais dopaminérgicos estriatais (Zhou et al., 2005).

As aferências serotoninérgicas exercem uma inibição tónica no sistema dopaminérgico nigroestriatal, o que pode contribuir para a eficácia dos IRS na POC (Dewey et al., 1995). De facto, verifica-se uma normalização do potencial de ligação do receptor D2 estriatal em doentes com POC, após tratamento com fluvoxamina (Moresco et al., 2007).

Assim, os efeitos de agentes serotoninérgicos e dopaminérgicos não devem ser directamente interpretados como evidência dum papel do neurotransmissor respectivo no mecanismo subjacente. As interacções serotonina-dopamina podem não só explicar a

eficácia dos antipsicóticos como potenciadores, como também indicar um mecanismo de acção não serotoninérgico dos IRS.

### Outros neurotransmissores: glutamato

Tem sido colocada a hipótese duma disfunção glutamatérgica na patogénese da POC, com base em estudos imagiológicos (Rosenberg et al., 2000), em modelos animais (Nordstrom & Burton, 2002), na eficácia terapêutica do riluzol, um antiglutamatérgico (Pittenger et al., 2006) e na demonstração de níveis elevados de glutamato no LCR de doentes com POC (Chakrabarty et al., 2005). Estão descritas associações entre a POC e polimorfismos relacionados com a expressão do gene do transportador de glutamato, SLC1A1, apoiando a noção de que este é um *locus* de susceptibilidade para a POC (Wendland et al., 2009).

### **CIRCUITOS NEURONAIS IMPLICADOS NA POC**

Apesar de algumas diferenças metodológicas entre os diversos estudos, o conjunto dos principais trabalhos sugere que os sintomas obsessivo-compulsivos resultam primordialmente de uma disfunção nos circuitos que têm origem ao nível do COF e do CCA, projectam para o núcleo caudado, atingindo depois o tálamo. Adicionalmente, poderá existir uma anomalia funcional a nível do CPFDL (Friedlander & Desrocher, 2006).



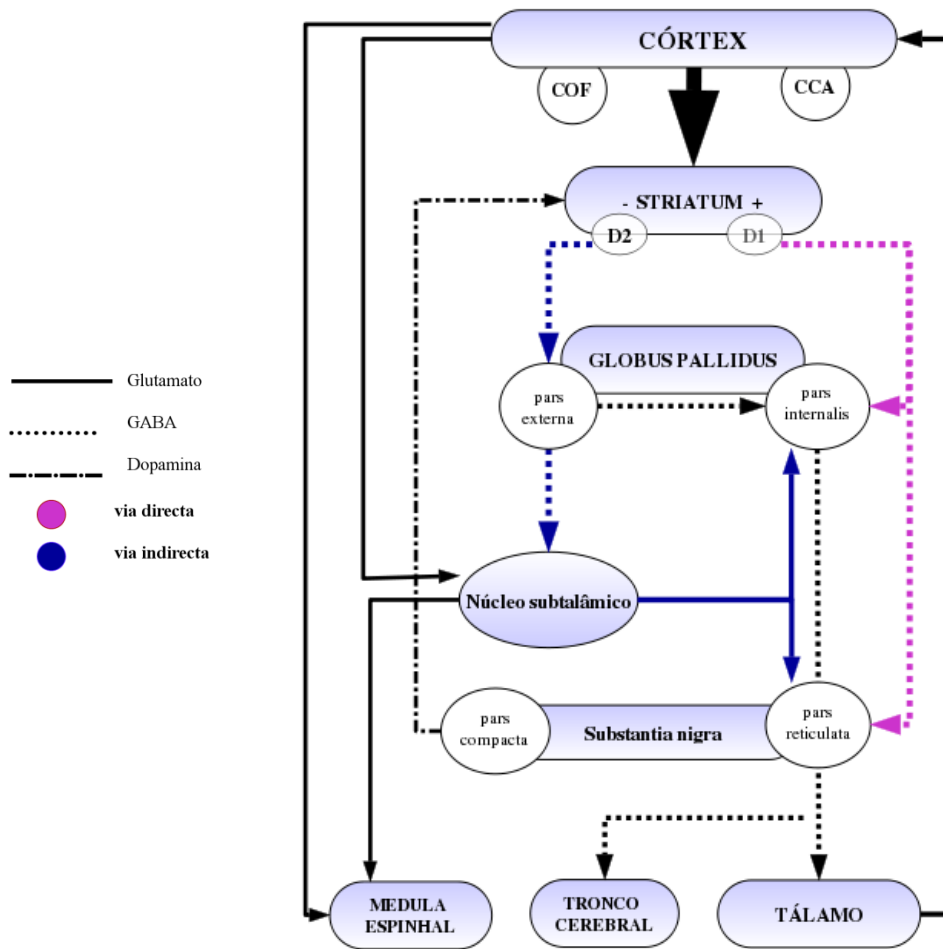


Fig. 20. Organização funcional dos *loops* cortico-estriato-pálido-tálamo-corticais (adaptado de Bar-Gad & Bergman, 2001). COF, córtex orbitofrontal; CCA, córtex cingulado anterior; D1 e D2, subtipos de receptores dopaminérgicos.

O ponto de entrada nos gânglios basais é o striatum, que recebe informação dos córtices límbico e associativo (Alexander et al., 1986) e envia projecções para o globus pallidus pars internalis (GPi) e substância nigra pars reticulata (SNr), através de duas vias: directa e indirecta. A indirecta envolve o globus pallidus pars externa (GPe) e o núcleo subtalâmico (NST). O retorno ao córtex ocorre via tálamo (Fig. 20). Adicionalmente, o córtex envia eferências directas para o NST e há ligações entre o GPe e o GPi (Slaght et al.,

2002). A actividade dopaminérgica nigroestriatal facilita a via directa pelos receptores D1 e inibe a indirecta pelos receptores D2 (Cummings, 1993; Bar-Gad & Bergman, 2001).

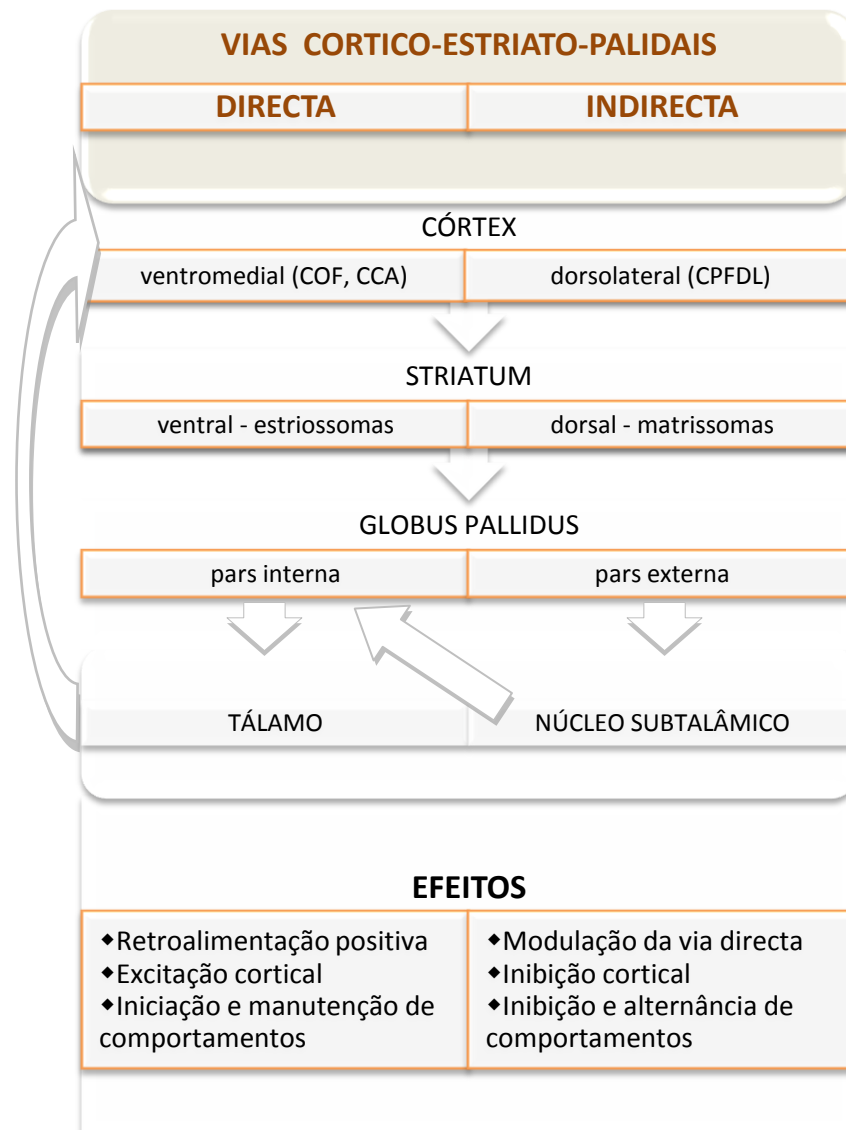


Tabela III. Vias cortico-estriato-palidais directa e indirecta: comparação dos seus circuitos e efeitos. COF, córtex orbitofrontal. CCA, córtex cingulado anterior. CPF DL, córtex pré-frontal dorsolateral.

As duas vias estriato-palidais influenciam a actividade cortical distintamente (Tabela III). A via directa, através duma dupla inibição, facilita a iniciação cortical de comportamentos, enquanto a indirecta, activando o GPe – uma estrutura inibitória – bloqueia a activação talâmica. A nível do striatum, os estriossomas são mais numerosos na

região ventromedial, que participa dos circuitos orbitofrontal e cingulado, estruturas preferencialmente envolvidas na via directa. Por sua vez, a matriz recebe a maioria das projecções do CPFDL (Eblen & Graybiel, 1995) e está preponderantemente implicada na via indirecta (Graybiel et al., 1994).

Estudos fisiológicos e anatómicos conduziram a um modelo de rede neuronal segundo o qual focos corticais individuais dão origem a múltiplos e distintos pontos de inervação estriatal (Bar-Gad & Bergman, 2001). Assim, a actividade do GPi constitui uma versão otimizada e comprimida de aspectos distintos da informação cortical (Fig. 21). A função destes circuitos pressupõe que os gânglios basais utilizam sinais de reforço dopaminérgicos e regras de aprendizagem competitiva local para reduzir a dimensionalidade da informação cortical dispersa (Schultz, 1998; Bar-Gad & Bergman, 2001). Este conceito vai de encontro ao modelo «actor/crítico» de Sutton e Barto (1998) (ver «Regiões cerebrais de interesse: Gânglios basais»). Assim, as manifestações de disfunções dos gânglios basais podem ser entendidas como resultado duma disrupção do processamento cortical de informação por perda da acção «concentradora» das aferências subcorticais (Bar-Gad & Bergman, 2001).

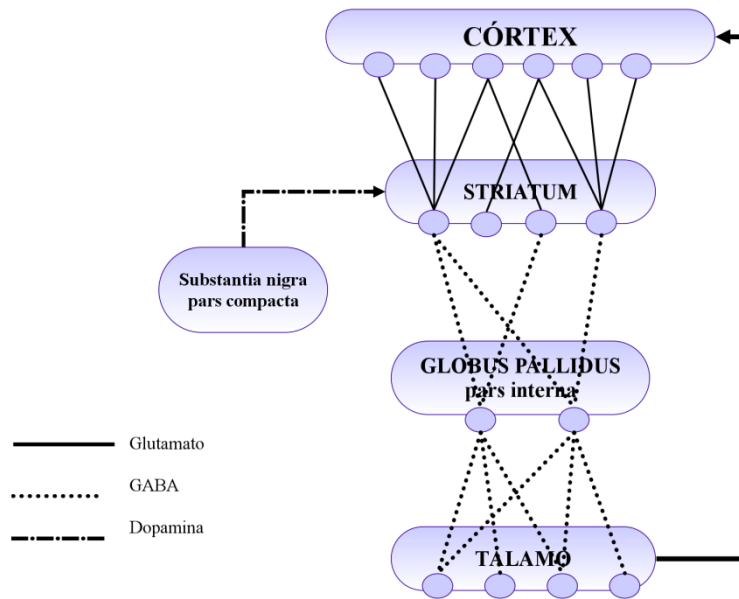


Fig. 21. Rede neuronal cortico-subcortical (adaptado de Bar-Gad & Bergman, 2001). Focos corticais individuais dão origem a múltiplos e distintos pontos de inervação estriatal.

Diversos circuitos funcionais estão descritos, com papéis específicos no processamento de informação. Estes *loops* paralelos envolvem regiões discretas dos gânglios basais e aferências corticais claramente delimitadas, interrelacionando-se permanentemente (Cummings, 1993). Na POC, têm relevância os circuitos do COF, CCA e CPFDL (Fig. 22, Fig. 23) (Baxter, 1999). Há evidências imagiológicas de uma menor conectividade da substância branca, no CCA e na cápsula interna, na POC (Cannistraro et al., 2007).

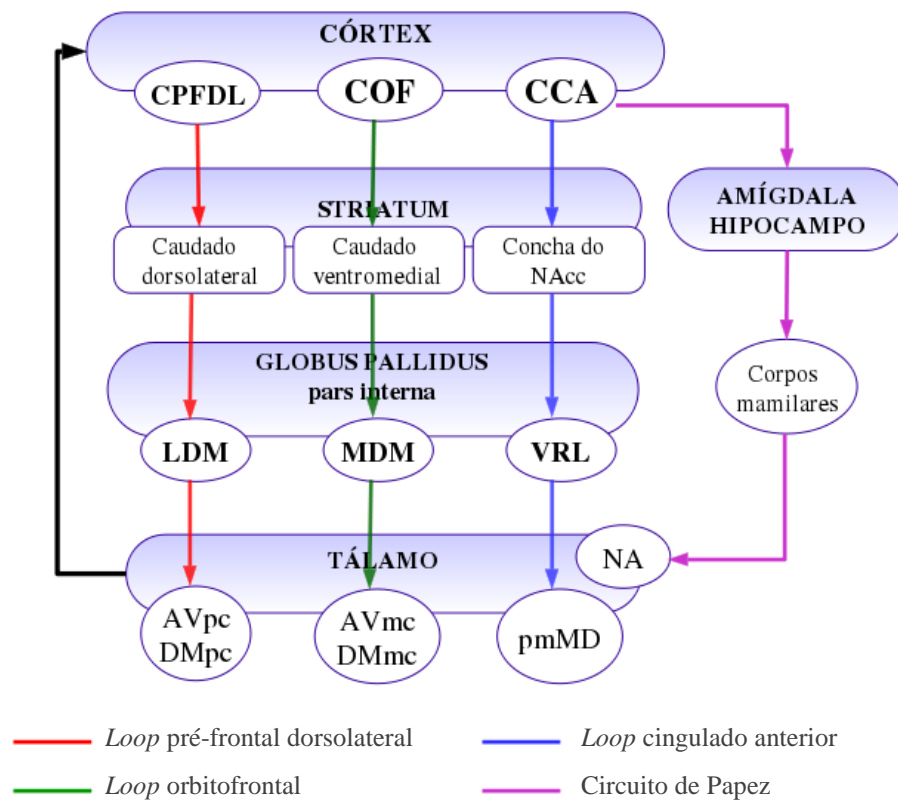


Fig. 22. Esquema da organização em paralelo dos *loops* cortico-estriato-pálido-tálamo-corticais putativamente implicados na perturbação obsessivo-compulsiva: *loops* com origem, respectivamente, nos córtices pré-frontal dorsolateral (CPFDL), orbitofrontal (COF) e cíngulo anterior (CCA) (adaptado de Cummings, 1993). NAcc, núcleo accumbens. Núcleos do globus pallidus: LDM, látero-dorsomedial; MDM, medio-dorsomedial; VRL, ventral e rostrolateral; pc, pars parvocellularis; mc, pars magnocellularis; pm, posteromedial. Núcleos talâmicos: AV, núcleo ântero-ventral; DM, núcleo dorsomedial; NA, núcleo anterior.

A função do striatum, neste modelo, é processar informações sem representação consciente e seleccionar certos programas cognitivos e motores. O COF, ligado ao striatum ventral, intervém na tomada de decisões, integração das informações afectivas e sinalização de alguns tipos de recompensa. O circuito do CCA, que inclui o núcleo accumbens e a amígdala, é importante em processos como atenção, recompensa, detecção do erro, motivação e planeamento (Devinsky et al., 1995). O circuito do CPFDL, envolvendo o

núcleo caudado dorsolateral, processa a informação temporal e retém informações relevantes na memória de trabalho (Dubois et al., 1994). Os gânglios basais projectam reciprocamente para estas áreas corticais através dos núcleos dorsomedial e anterior do tálamo. Existem sinapses recíprocas excitatórias entre o COF e o núcleo dorsomedial do tálamo, o qual é modulado por aferências inibitórias do pallidum ventral.

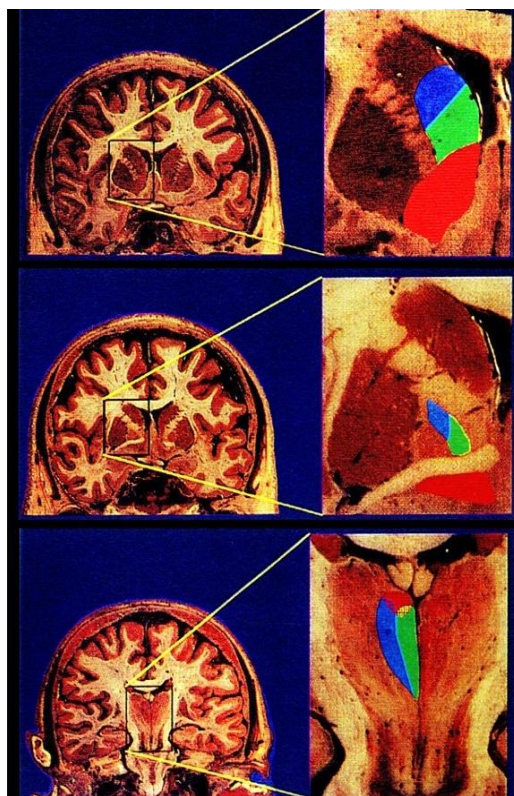


Fig. 23. Anatomia segregada dos circuitos fronto-subcorticais (Robertson, 2009): dorsolateral (azul), orbitofrontal lateral (verde) e cingulado anterior (vermelho). Cortes frontais, em que se identifica o striatum (no topo), *globus pallidum* (ao centro), e tálamo dorsal (em baixo).

#### Ligações ao sistema límbico: circuito de Papez

Papez foi pioneiro em propor um circuito bidireccional subjacente à expressão das emoções (Mega et al., 1997). O córtex sensitivo primário está ligado ao hipocampo e aos corpos mamilares. Estes projectam para o hipotálamo, que controla o componente externo

das respostas afectivas, e para o núcleo anterior do tálamo; as aferências deste convergem através do braço anterior da cápsula interna para o CCA, que controla a expressão emocional interna (Fig. 22). O circuito medial de Papez é caracterizado por um «*feedback loop*» entre o CCA e o hipocampo.

O sistema límbico proposto por MacLean (1952) abrange o circuito tradicional de Papez com ligações adicionais a estruturas prosencefálicas, o COF e a amígdala (Mega et al., 1997). A amígdala, o COF e o CCA têm grandes ligações à parte límbica dos gânglios basais – o striatum ventral e o pallidum ventral. Estas estruturas projectam para a parte magnocelular do núcleo ântero-ventral, núcleo anterior e núcleo dorsomedial do tálamo (Cummings, 1993; Mega et al., 1997).

## **MODELOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DA POC**

Diversos modelos de POC têm sido propostos. Todos apontam para uma disfunção dos circuitos cortico-estriato-talâmicos que ligam as áreas límbicas do córtex pré-frontal (COF e CCA) aos gânglios basais, mas cada modelo sublinha um aspecto particular da disrupção do processamento de informação.

**Modelo de Modell (1989):** Este modelo pioneiro defende que o mecanismo patogénico primário é uma desregulação dos circuitos que modulam o intercâmbio neuronal entre o COF e o núcleo dorsomedial do tálamo (DM). Os sintomas da POC resultariam do desenvolvimento de um *feedback* positivo aberrante entre o COF e o DM, devido à redução

da influência modulatória normal das aferências estriato-palidais. As manifestações clínicas da POC seriam o reflexo dum processamento cognitivo, emocional e motor excessivo e repetitivo em resposta a situações específicas. A maior limitação deste modelo é não atribuir nenhum papel ao CCA nem à amígdala na patogénese da POC.

**Modelo de Baxter (1999):** O modelo de Baxter baseia-se no antagonismo entre as vias estriato-palidais directa e indirecta (Tabela III). A via directa, facilitadora da execução das rotinas comportamentais, poderá encontrar-se hiperfuncionante na POC. Por sua vez, a via indirecta, que actua como «interruptor», poderá não ser eficaz. O resultado final é a execução cíclica de alguns comportamentos. Este modelo é apoiado pela evidência dum tónus dopaminérgico aumentado na POC, porque este facilita a via directa e inibe a indirecta. As manifestações clínicas na POC dever-se-iam a um desequilíbrio entre estas vias e seriam devidas à hiperactividade dos circuitos orbitofrontal e cingulado anterior e à hipoactividade do circuito pré-frontal dorsolateral. O circuito orbitofrontal, se permanentemente activo, conduz a pensamentos intrusivos com fenómenos descontrolados de «preocupação, dúvida e culpa excessiva» e a rotinas compulsivas e/ou comportamentos habituais (Insel & Winslow, 1990). A hiperfunção do CCA estará, sobretudo, associada a preocupações ansiógenas inespecíficas (Baxter, 1999).

**Modelo de Schwartz (1999):** Sem o funcionamento adequado das regiões corticais envolvidas na detecção de erro, este sistema revelar-se-á ineficaz, resultando numa



capacidade diminuída para apreender o carácter de reforço de alterações ambientais e, conseqüentemente, as respostas a este tipo de informação tornar-se-ão repetitivas e menos eficientes, levando à perseveração comportamental (Schwartz, 1999). As obsessões e compulsões podem ser interpretadas como resultado da hiperactividade do sistema de detecção de erro, que é repetida e inadequadamente activado em resposta a situações específicas. A manifestação subjectiva desta hiperactividade é a sensação íntima de que «algo está errado», referida por muitos doentes com POC.

**Modelo de Sachdev et Malhi (2005):** Estes autores propuseram um modelo de tomada de decisão para a POC baseado no conceito de que o cunho da doença é a dúvida e a incerteza sobre os resultados de determinados actos. A indecisão patológica na POC leva a reflexões prolongadas antes de tomar decisões e à repetição dos actos devida à incerteza da recompensa. Tendo em conta que o CPFDL, o COF e o CCA são regiões centrais na tomada de decisões, e que os dois últimos subjazem à detecção de erros e planeamento da acção com base na recompensa, disfunções nestas regiões podem aumentar a actividade dos gânglios basais, levando a comportamentos aberrantes.

#### Uma síntese possível?

A interacção cortico-estriato-palido-talâmica é central na patogénese da POC. Contudo, a ligação entre sintomas e disfunções permanece hipotética. Poderá ser útil interpretar os dados neuroimagiológicos à luz da fenomenologia e da fisiologia (Aouizerate,

et al., 2004). O desafio é estabelecer uma relação directa, se possível, entre a disrupção de uma determinada rede cortico-subcortical e os sintomas da POC. A tarefa é dificultada pela interacção de múltiplas áreas nestas redes. A Fig. 24 ilustra uma síntese das disfunções no processamento de informação que parecem ser relevantes na fisiopatologia da POC.

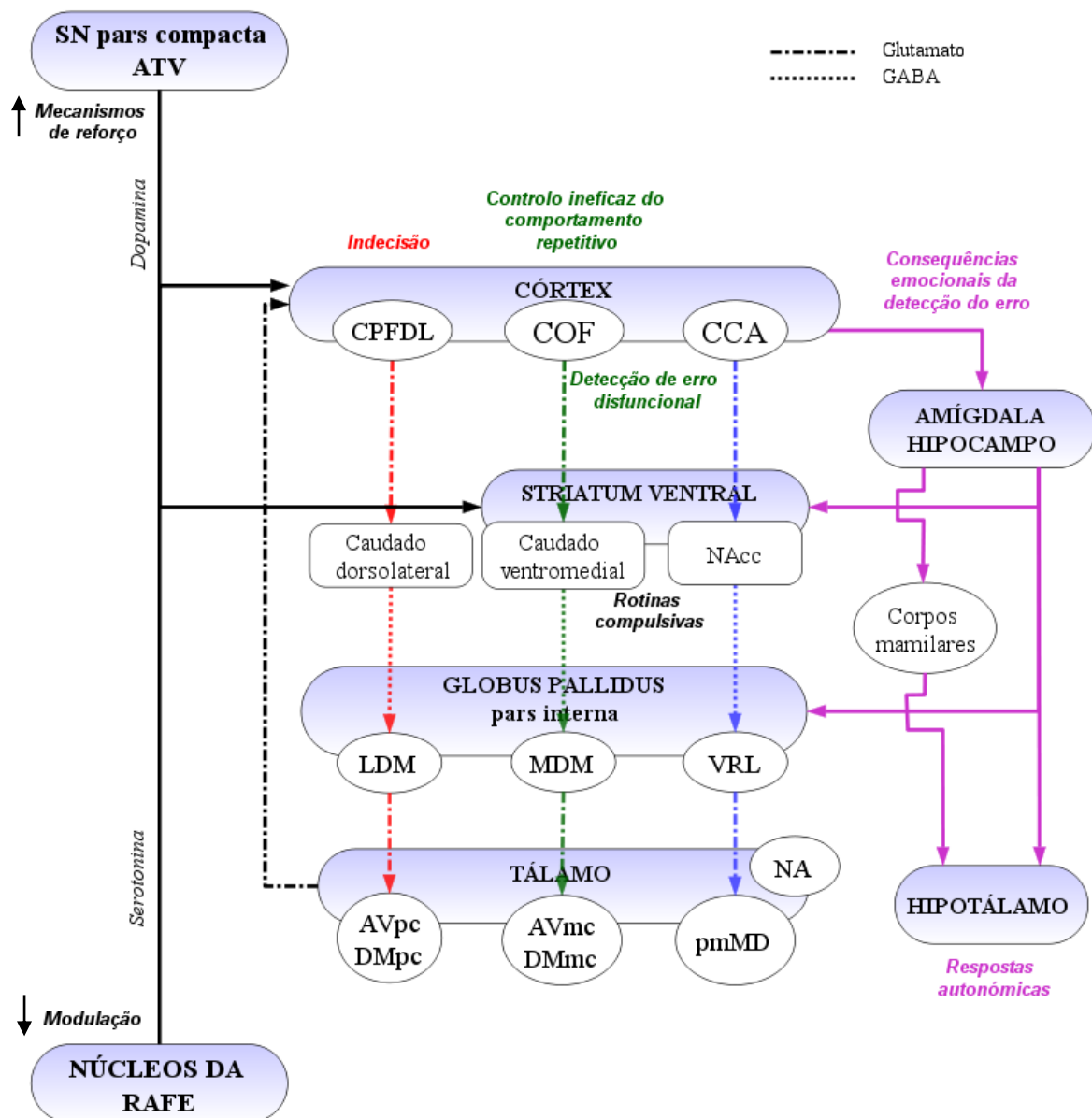


Fig. 24. Diagrama geral ilustrativo da disrupção de diferentes tipos de processamento de informação na perturbação obsessivo-compulsiva, à luz das interligações anatómicas e neuroquímicas nas redes cortico-subcortical (adaptado de Aouizerate et al., 2004). Córtex: CPF DL, pré-frontal dorsolateral; COF, orbitofrontal; CCA, cíngulo anterior. NAcc, núcleo accumbens. Globus pallidus: LDM, núcleo látero-

dorsomedial; MDM, núcleo medio-dorsomedial; VRL, núcleo ventral e rostralateral; pc, pars parvocellularis; mc, pars magnocellularis; pm, posteromedial. Tálamo: AV, núcleo ântero-ventral; DM, núcleo dorsomedial; NA, núcleo anterior.

Uma característica essencial da POC é a exacerbação do processo de detecção do erro, pelo que uma situação normal é identificada como responsável pelo sofrimento. O comportamento compulsivo não conduz ao alívio duradouro da tensão, tendendo a repetir-se. O COF e o CCA subjazem a processos de detecção do erro e ao planeamento do comportamento com base em mecanismos de reforço, através de projecções para o núcleo caudado (Devinsky et al., 1995; Bush et al., 2000). O COF é importante na integração da informação afectiva na decisão (Krawczyk, 2002). O CCA, por sua vez, está envolvido na geração de padrões de actividade em resposta a informação comportamentalmente significativa. A sua disfunção pode, portanto, levar a manifestações comportamentais aberrantes após a atribuição cortical de valor erróneo a estímulos ambientais. O striatum poderá desempenhar um papel em processos emocionais e motivacionais que geram comportamentos dirigidos para uma recompensa (Le Moal, 1995). As compulsões podem ser vistas como resultado da expressão excessiva de processos orientados para a recompensa (neste caso, a redução da tensão interna).

Para além das aferências corticais, o striatum ventral recebe influências dopaminérgicas (substantia nigra e ATV) e serotoninérgicas (núcleos da rafe) que modulam a sua actividade (Modell et al., 1989). A hiperactividade do sistema mesocorticolímbico

pode ser central, 1) na produção de obsessões, reflectindo uma computação excessiva sobre a previsibilidade do evento (Schultz, 1998; Horvitz, 2000), e 2) na produção das compulsões, reforçando um comportamento que visa reduzir o sofrimento. Simultaneamente, é expectável que uma hipoactividade serotoninérgica facilite a expressão de comportamentos compulsivos. As projecções serotoninérgicas dos núcleos da rafe exercem um controlo inibitório tónico sobre a actividade dopaminérgica estriatal e cortical (Kapur & Remington, 1996).

Dois pontos críticos ainda não foram resolvidos. Primeiro, não se sabe se a POC é primariamente determinada por alguma disfunção de uma ligação específica dentro deste *loop* e/ou pelo desequilíbrio entre os sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos. Segundo, a natureza dos mecanismos envolvidos nesse fenómeno permanece pouco clara. Serão o resultado de algum defeito estrutural em regiões específicas do cérebro, ou a consequência de uma sinaptogénese patológica influenciada por factores psicogénicos e ambientais?

## **Tratamento: do presente ao futuro**

---

Nos últimos 30 anos, têm sido desenvolvidas abordagens terapêuticas distintas, desde os fármacos psicotrôpicos à psicocirurgia, passando pela terapêutica cognitivo-comportamental (TCC), até à estimulação cerebral profunda (ECP). O tratamento melhora substancialmente a qualidade de vida de muitos doentes. Contudo, apenas cerca de 10%

recuperam completamente e só aproximadamente 50% melhoram com as terapêuticas actualmente disponíveis (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). Pelo menos 10% dos doentes mantêm sintomas incapacitantes apesar duma terapêutica convencional optimizada (Frye et al., 2000).

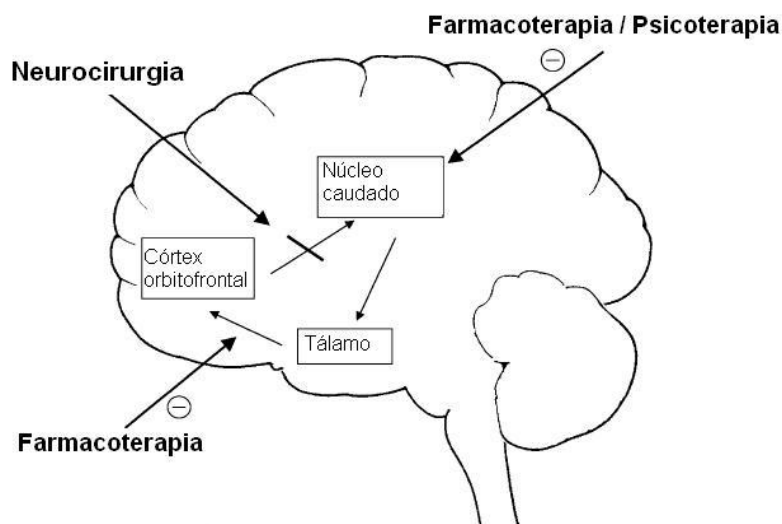


Fig. 25. Ilustração simplificada do *loop* que medeia a perturbação obsessivo-compulsiva e dos locais de acção das diferentes abordagens terapêuticas (El Mansari & Blier, 2006). O sinal (-) indica redução da actividade. A barra indica uma lesão na cápsula interna entre o córtex orbitofrontal e a cabeça do núcleo caudado.

## TERAPÊUTICAS DE PRIMEIRA LINHA

Na abordagem terapêutica da POC, recomenda-se iniciar por TCC e/ou inibidores selectivos da recaptção de serotonina (ISRS). Estas estratégias são consideradas de primeira linha, uma vez que ambas são eficazes, quer isoladamente quer em associação. São relativamente poucos os estudos que comparam a terapêutica de associação com os tratamentos isolados. Tem sido frequentemente descrita a superioridade do tratamento combinado (Hohagen et al., 1998; Simpson et al., 1999); este tem, inicialmente, uma acção

sinérgica, mas a exposição, por si só, reduz a necessidade subsequente de antidepressivos (Fig. 26) (Cottraux et al., 1993).

A TCC isolada poderá ser a opção inicial para doentes com sintomas ligeiros ou que recusam farmacoterapia, enquanto esta deverá ser a opção preferida quando os sintomas são graves ou a TCC não está disponível ou é recusada (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). As compulsões, por oposição às obsessões, associam-se menos estreitamente à depressão e respondem mais provavelmente à TCC (World Health Organization, 2004).

### Terapia cognitivo-comportamental

De entre os tratamentos psicológicos, a TCC demonstrou ser o mais eficaz na POC. Tem como objectivo que o doente aprenda a responder a pensamentos ansiógenos de formas mais adaptativas e a reatribuir a crença sobre «falsas mensagens cerebrais» como intimamente devidas a um estado de doença biomédica (Schwartz, 1999). As técnicas cognitivo-comportamentais para a POC obedecem a uma de duas estratégias: exposição e bloqueio (Foa et al., 1998). Na *exposição*, o indivíduo enfrenta, *in vivo* ou na imaginação, as situações que lhe evocam ansiedade. Incluem-se aqui, para as obsessões: as técnicas de saciação ou de intenção paradoxal; e para as compulsões: o confronto com as situações que determinam os rituais. No *bloqueio*, procura-se interromper as obsessões do doente – por

paragem do pensamento, contingências aversivas ou distração – e parar as compulsões com a prevenção da resposta.

Desde o promissor caso publicado por Meyer (1966), as técnicas de TCC actuais baseiam-se na exposição *in vivo* com prevenção auto-imposta da resposta (EX/PR). O doente é repetidamente confrontado com a fonte das obsessões e aprende formas de parar a execução dos rituais. O objectivo é extinguir um comportamento condicionado. A abordagem pode ser gradual (começando por situações menos ansiógenas e aumentando progressivamente a intensidade do estímulo) ou por imersão (exposição maciça ao estímulo com anisidade máxima). A exposição *in vivo* é mais eficaz do que na imaginação, e a TCC é tanto mais benéfica quanto maior o tempo total de exposição (Foa et al., 1998).

Evidências da eficácia da EX/PR foram obtidas em diversos estudos não controlados e controlados, sublinhando a sua importância no tratamento da POC (Foa et al., 1998). Em média, 90% dos doentes melhoram significativamente, após 3-7 semanas de EX/PR – uma redução de 50-80% nos sintomas após 12-20 sessões – e mantêm-se livre de sintomas durante anos (Greist, 1994). Por exemplo, num estudo controlado e randomizado, a EX/PR reduziu os sintomas obsessivo-compulsivos em 62%, por oposição à ausência de efeito do placebo (Lindsay et al., 1997). A terapia de grupo poderá ter efeitos igualmente benéficos mas mais tardios (Fals-Stewart & Lucente, 1993).

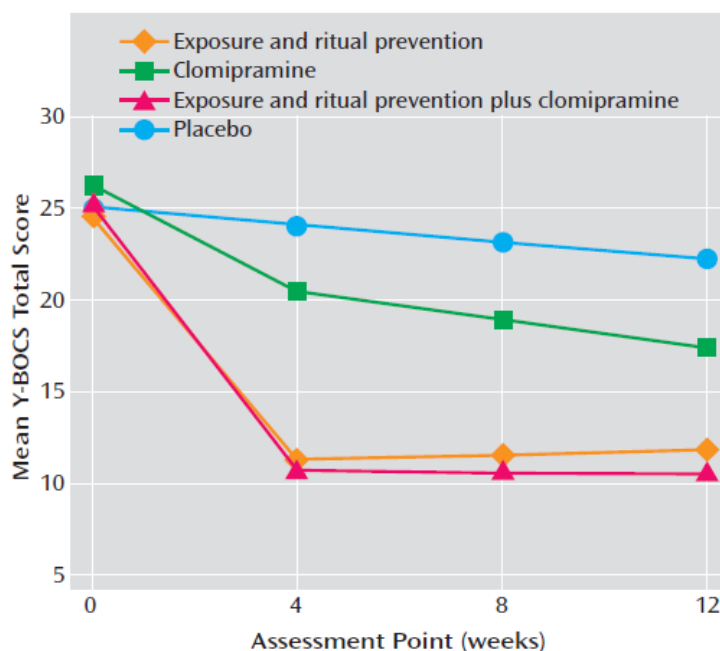


Fig. 26. Variação da gravidade da sintomatologia obsessivo-compulsiva, segundo a escala de Yale-Brown (Y-BOCS), ao longo das 12 semanas dum estudo controlado da eficácia das terapêuticas da perturbação obsessivo-compulsiva: exposição com prevenção da resposta (amarelo), clomipramina (verde), terapêutica combinada (vermelho) e placebo (azul) (Foa et al., 2005).

A TCC é eficaz na POC porque desafia as *crenças* e modifica as *expectativas* que estão na base dos fenómenos obsessivos e compulsivos (Vaz Serra, 1999). A aprendizagem de condicionamentos está associada a modificações permanentes nas sinapses serotoninérgicas, o que pode explicar o efeito da TCC na actividade cerebral (Baxter, et al., 1992). Os efeitos terapêuticos da TCC têm sido associados a alterações funcionais nas interações entre o córtex límbico e os gânglios basais, sugerindo que o doente adquire padrões comportamentais mais adaptados durante a TCC (Schwartz, 1999).

A terapia cognitiva pode esbater determinadas distorções da realidade, nomeadamente as percepções de catástrofe e de responsabilidade excessiva. Contudo, não basta compreender para que se fique curado. A informação, o entendimento e o controlo são



três facetas distintas do processo terapêutico (Vaz Serra, 1999). Mesmo que o doente receba uma informação livre de distorções e a entenda integralmente, transpondo barreiras cognitivas e culturais, o controlo, por sua vez, nem sempre reside no doente, podendo depender do apoio social.

Estima-se que quase metade dos doentes com POC não estejam sob tratamento (Fairfax, 2008). Os doentes referem medo de se sentirem julgados, humilhados e expostos, e receio de comunicar em que medida a POC os afecta. Dado este sentimento de estigma e o potencial de auto-censura, a empatia na relação terapêutica é um aspecto fundamental do tratamento (Vaz Serra, 1999).

A motivação do doente é essencial para o sucesso terapêutico na POC (Vaz Serra, 1999). Para manter o doente activamente envolvido, o terapeuta deve: definir com clareza o que se espera do tratamento; dar a liberdade de avançar ou desistir; fazê-lo sentir-se comprometido com os objectivos terapêuticos; criar expectativas positivas; identificar e minorar factores que possam interferir com a motivação (Vaz Serra, 1999). É fundamental que o doente compreenda que qualquer êxito possível depende dele próprio. O papel do terapeuta é promover a sua autonomia e a aquisição de competências.

Uma evolução recente da teoria cognitivo-comportamental, conhecida como «*third wave*», valoriza a contribuição da ‘plena consciência’ (*mindfulness*). Na POC, esta pode permitir que o doente suporte preocupações obsessivas e identifique a natureza dos

sintomas. Na ‘plena consciência’, o indivíduo reconhece e descreve o que pensa e sente – por exemplo, ‘estou a ter o desejo compulsivo de lavar as mãos’ – mas dirige a sua atenção para, por exemplo, a respiração. Na POC, uma perspectiva consciente pode permitir aceitar os sintomas, minimizando os *loops* autocríticos que ocorrem quando os doentes falham na EX/PR, incentivando a manter a motivação. O indivíduo é exposto a situações ansiógenas e aprende a não responder, vendo cada pensamento como ‘apenas um pensamento’. Uma análise de casos permitiu concluir que as técnicas de *mindfulness* não só complementam a TCC convencional, como podem aumentar a sua eficácia e prevenir recaídas (Fairfax, 2008). A ‘consciencialização plena’ pode ter benefícios ao desafiar a fusão pensamento-acção característica da POC e ao permitir questionar eventuais preconceitos e estigmas, melhorando o relacionamento terapêutico.

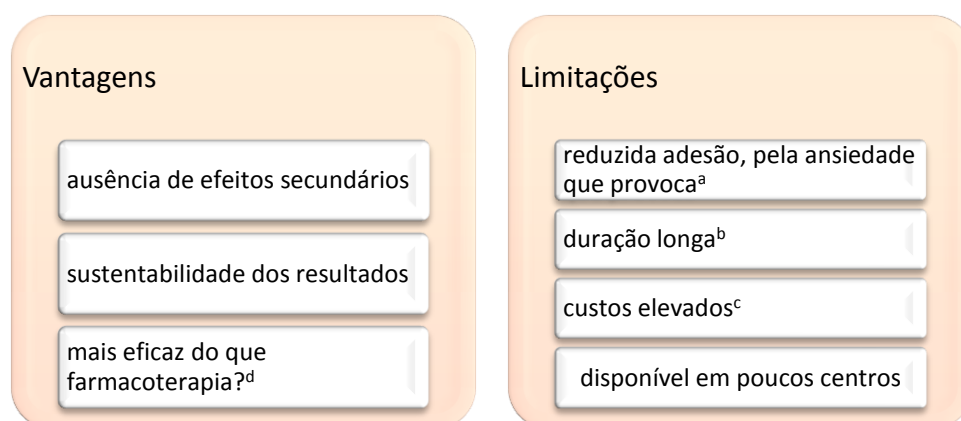


Tabela IV. Vantagens e limitações da terapia cognitivo-comportamental (TCC) na perturbação obsessivo-compulsiva. (<sup>a</sup>) 15 a 25% dos doentes recusa a TCC (Greist, 1994); (<sup>b</sup>) pode requerer 3 a 5 meses de sessões semanais para atingir os resultados; (<sup>c</sup>) comparativamente à farmacoterapia, uma vez que requer a dedicação de um terapeuta especializado durante as sessões (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). (<sup>d</sup>) Não há dados suficientes para retirar esta conclusão definitivamente, mas a TCC pode ser mais eficaz do que a farmacoterapia numa grande percentagem de doentes (Fig. 26). A escassez de centros onde se pratique a TCC deve ser considerada um importante problema de saúde pública (Vaz Serra, 1999).

### Terapêutica farmacológica

Um amplo corpo de literatura evidencia a eficácia dos inibidores da recaptação da serotonina (IRS) no tratamento da POC. Estes bloqueiam o transportador de serotonina nas membranas plasmáticas de terminais nervosos pré-sinápticos, inibindo, assim, a recaptação da serotonina. A clomipramina, um antidepressivo tricíclico serotoninérgico, foi o primeiro fármaco a demonstrar benefícios na POC (Fernandez-Cordoba & Lopez-Ibor, 1967), sendo os primeiros estudos duplamente cegos datados da década de 80. A principal medida de eficácia terapêutica era a *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS), que se tornou um instrumento universalmente aceite para avaliar a gravidade clínica da POC<sup>4</sup>. A clomipramina, na dose média de 225 mg/dia durante 10 semanas, reduz a pontuação Y-BOCS em 41%, em contraste a uma resposta mínima ao placebo (4%) (The Clomipramine Collaborative Study Group, 1991). A resposta clínica correlaciona-se positivamente com os níveis plasmáticos de clomipramina, mas não com os do principal metabolito, *N*-desmetilclomipramina, que inibe preferencialmente a recaptação de noradrenalina (Mavissakalian et al., 1990).

Posteriormente, foi demonstrada a eficácia da nova geração de IRS, os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS), na POC. Estes, sem afinidade para receptores muscarínicos e histaminérgicos, apesentam um perfil de efeitos adversos muito mais

---

<sup>4</sup> Pontuação na Y-BOCS: 10-18 – sintomas ligeiros; 18-29 – sintomas moderados; ≥30 – POC grave.

favorável em relação à clomipramina, nomeadamente menos efeitos anticolinérgicos, como xerostomia, xeroftealmia, obstipação e taquicardia. Assim, apesar de a clomipramina estar aprovada para a POC, recomenda-se iniciar o tratamento com ISRS. Todos são igualmente eficazes, mas alguns doentes podem responder melhor a determinado(s) fármaco(s), podendo ser necessário, por tentativa-erro, identificar o mais eficaz. Após 8-12 semanas de tratamento, 40-60% dos doentes experimentam, pelo menos, uma redução sintomática parcial (redução  $\geq$  30% na pontuação Y-BOCS). A dose média é 40-60 mg/dia de paroxetina, 20-80 mg/dia de fluoxetina, 150-300 mg/dia de fluvoxamina e 50-200 mg/dia de sertralina (Pigott & Seay, 1999; Goodman, 1999; McDougle, 1999). Comparativamente à depressão, a POC requer doses mais elevadas de ISRS e responde mais tardiamente, i.e. após 10 a 12 semanas (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009).

O efeito anti-obsessivo dos IRS parece dever-se a uma progressiva dessensibilização dos auto-receptores nos corpos e terminais nervosos dos neurónios, aumentando a libertação de serotonina para a fenda sináptica em áreas específicas do cérebro, nomeadamente o COF (Bergqvist et al., 1999). A dessensibilização do auto-receptores 5-HT<sub>1B</sub> requer mais tempo para ocorrer no COF do que noutras regiões (Stahl, 1998), o que pode explicar o atraso do efeito anti-obsessivo, em relação ao antidepressivo.

Comparativamente à TCC, a farmacoterapia é mais barata e menos penosa para os doentes, mas pode causar efeitos adversos. Destes, os mais frequentes na terapêutica com

ISRS são: náuseas e/ou diarreia, disfunção sexual, agitação e insónia. A escolha do fármaco deverá ter em conta o estado de saúde e a medicação habitual do doente. A paroxetina, por exemplo, é o ISRS com maior probabilidade de causar ganho ponderal e efeitos anticolinérgicos, pelo que não se recomenda como primeira escolha para doentes obesos, diabéticos tipo 2 ou obstipados crónicos (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009).

Factores associados a uma boa resposta terapêutica	Factores preditivos de insucesso terapêutico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dimensão limpeza/contaminação<sup>a</sup></li> <li>• emprego remunerado<sup>c</sup></li> <li>• um co-terapeuta<sup>c</sup></li> <li>• níveis fóbicos basais baixos<sup>c</sup></li> <li>• reduzido número de compulsões<sup>c</sup></li> <li>• personalidade sem alterações / com traços dependentes<sup>b</sup></li> <li>• nível de actividade basal no córtex orbitofrontal baixo<sup>a</sup> / elevado à esquerda<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dimensões simetria/ordem e acumulação<sup>a</sup></li> <li>• obsessões sexuais/religiosas e «pensamentos mágicos»<sup>a</sup></li> <li>• dificuldades profissionais<sup>c</sup></li> <li>• dificuldades no relacionamento interpessoal<sup>b</sup></li> <li>• traços histriónicos/ <i>borderline</i><sup>b</sup></li> <li>• personalidade esquizotípica<sup>d</sup></li> <li>• fobia social/ depressão grave<sup>d</sup></li> <li>• não adesão à TCC<sup>d</sup></li> </ul>

Tabela V. Factores relacionados com a resposta terapêutica: (<sup>a</sup>) aos inibidores selectivos de recaptção da serotonina (Denys et al., 2004; Aouizerate et al., 2004); (<sup>b</sup>) à terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Fals-Stewart & Lucente, 1993; Brody et al., 1998); (<sup>c</sup>) à terapia cognitivo-comportamental em doentes do sexo feminino (Castle et al., 1994); (<sup>d</sup>) em geral (Jenike et al., 1986). COF, córtex orbitofrontal. TCC, terapia cognitivo-comportamental.

### Suspensão vs. manutenção terapêutica

Foram realizados poucos ensaios sobre interrupção da farmacoterapia na POC e a maioria descreve elevadas taxas de recidiva após a suspensão dos ISRS. Assim, muitos doentes beneficiarão de uma terapêutica de manutenção indefinidamente (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). É possível que doses mais baixas possam ser

usadas durante o tratamento de manutenção, mas isto ainda não é claro. Uma estratégia para reduzir a probabilidade de recidiva é combinar a farmacoterapia com a EX/PR.

## **RESISTÊNCIA TERAPÊUTICA**

A taxa de resposta média aos IRS é 50% ou inferior (Denys et al., 2002) e muitos respondedores mantêm sintomas residuais (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). Recomenda-se que, antes de ponderar uma mudança de estratégia terapêutica, se complete um mínimo de 13-20 sessões semanais de TCC, 3 semanas de TCC diária ou 10-12 semanas de farmacoterapia (American Psychiatric Association, 2007). Nos casos de resposta parcial insuficiente ou ausência de resposta, será oportuno considerar a potenciação ou a alteração da farmacoterapia (*switching*). A potenciação poderá ser mais eficaz e mais prudente (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). Um segundo ensaio terapêutico em monoterapia pode requerer 10-12 semanas para ser eficaz, enquanto a potenciação de um ISRS pode produzir efeitos em 4 semanas.

### Potenciação

Vários estudos demonstram que os antipsicóticos aumentam a eficácia dos ISRS nos doentes com POC, beneficiando 40-55% dos doentes com POC resistente a um primeiro tratamento, embora possam permanecer sintomas residuais (Bloch et al., 2001).

A potenciação com haloperidol ou pimozida revelou-se significativamente mais eficaz do que o placebo, sobretudo em doentes com comorbilidades de tiques crónicos

(McDougle et al., 1994). Os antipsicóticos atípicos representam opções terapêuticas eficazes e mais seguras na POC (McDougle et al., 2000; Bloch et al., 2001). Comparativamente ao haloperidol, a risperidona é mais potente como antagonista do receptor 5-HT<sub>2</sub>, tem um perfil de efeitos adversos extrapiramidais consideravelmente mais favorável (McDougle, 1999) e é eficaz independentemente da concomitância de tiques (McDougle et al., 2000). Embora tenham sido publicados alguns estudos negativos (Shapira, et al., 2004; Sevincok & Topuz, 2003), a maioria indica que a risperidona, a olanzapina e a quetiapina são potenciadores eficazes na POC, em doses baixas, durante 6-8 semanas (Bloch et al., 2001; McDougle, 1999). Também a amisulpiride, um antagonista selectivo de D<sub>2/3</sub>, potencia o efeito dos ISRS, observando-se uma melhoria significativa em 95% dos casos (Metin et al., 2003). Doentes com POC com *insight* reduzido podem também beneficiar da potenciação com antipsicóticos atípicos, como o aripiprazol (Fornaro et al., 2008).

A escolha do fármaco potenciador poderá passar por antipsicóticos de primeira ou segunda geração, mas a evidência é mais forte para os medicamentos mais recentes (Koran et al., 2007). Se um antipsicótico não for eficaz, recomenda-se testar um segundo (American Psychiatric Association, 2007). O antipsicótico deve ser administrado no limite inferior do intervalo terapêutico. Em doses elevadas ou em monoterapia, os antipsicóticos podem exacerbar os sintomas da POC. São escassos os estudos controlados da eficácia de

antipsicóticos atípicos como monoterapia para a POC. A clozapina não se revelou eficaz, isoladamente, na POC (McDougle et al., 1995).

O mecanismo da potenciação com antipsicóticos pode ser uma elevação sinérgica dos níveis de dopamina extracelular pré-frontal, como foi demonstrado para as combinações olanzapina + fluoxetina (Zhang et al., 2000) e quetiapina + fluvoxamina (Denys et al., 2004c). Os receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub> têm um papel modulatório proeminente na função cortical pré-frontal e a sua estimulação causa, respectivamente, a inibição e a excitação das células piramidais (Amargos-Bosch et al., 2004). Os antipsicóticos atípicos antagonizam o receptor 5-HT<sub>2A</sub> e são agonistas do 5-HT<sub>1A</sub> (Bortolozzi et al., 2005). Assim, podem ser terapêuticos através da redução do *output* cortical para os gânglios basais. Outros mecanismos potencialmente subjacentes à eficácia dos antipsicóticos na POC são discutidos na secção «Interacções serotonina-dopamina»; dependendo da região cerebral, podem estimular ou inibir a transmissão dopaminérgica.

Uma outra opção é potenciar os ISRS com clomipramina. Contudo, vários ISRS e a clomipramina são metabolizados pelas mesmas enzimas do sistema citocromo P450 havendo o risco de toxicidade cardíaca nalguns doentes (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). Antes de associar clomipramina a um ISRS, recomenda-se obter um electrocardiograma em doentes com mais de 40 anos ou com cardiopatia (American



Psychiatric Association, 2007). Fará sentido evitar a prescrição de fluvoxamina, fluoxetina e paroxetina – ISRS que aumentam os níveis plasmáticos de clomipramina.

Eventualmente, poderão vir a ser utilizadas outras grupos de fármacos como potenciadores do tratamento da POC. Um caso recentemente publicado descreve uma melhoria clínica significativa, numa doente com POC grave, após potenciação com pregabalina (Oulis et al., 2008).

### Switching

Se um ISRS não fôr eficaz, poder-se-á considerar a mudança para um fármaco de outro ou do mesmo grupo. 50% dos doentes com POC que não respondem a um ISRS responderão a outro (American Psychiatric Association, 2007). No entanto, a probabilidade de resposta diminui quando se experimenta um terceiro ou quarto ISRS.

Outras opções menos estudadas incluem a mudança para um antidepressivo IRS não selectivo, como a venlafaxina ou mirtazapina. Esta, contudo, pode não ser eficaz *per si*, mas ser útil para acelerar o efeito da paroxetina (Pallanti et al., 2004).

### Refractariedade ao tratamento

Cerca de 10% dos doentes piorarão, apesar de tratados segundo a *leges artis* (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). De seguida, apresentamos opções terapêuticas invasivas, para as quais poderão ser elegíveis doentes com POC crónica grave, incapacitante e resistente aos tratamentos convencionais disponíveis. Os tratamentos

neurocirúrgicos são actualmente utilizados em desespero de causa. O doente candidato, tipicamente, tem sintomas debilitantes e já experimentou outros tratamentos durante vários anos sem sucesso.

Intervenções que interrompem as ligações recíprocas entre os lobos frontais e determinadas estruturas subcorticais mostraram eficácia no tratamento da POC refractária. As técnicas lesionais causam relativamente poucos efeitos secundários graves mas apresentam a desvantagem da irreversibilidade. Mais recentemente, o processo reversível conhecido como estimulação cerebral profunda (ECP) tem-se afirmado como uma promissora abordagem para a POC refractária.

## **TRATAMENTO NEUROCIRÚRGICO**

Os procedimentos psicocirúrgicos geralmente descritos para o tratamento de POC refractária – capsulotomia anterior, cingulotomia anterior, tractotomia subcaudado e leucotomia límbica – têm mostrado um benefício significativo, com uma melhoria sintomática em 35-50% dos doentes (Harvard Medical School Health Publications Group, 2009). As abordagens diferem quanto ao alvo e à quantidade de tecido destruído. A psicocirurgia pode ter complicações a longo prazo (convulsões, mudanças de personalidade) e a curto prazo (efeitos associados com a cirurgia e a anestesia).

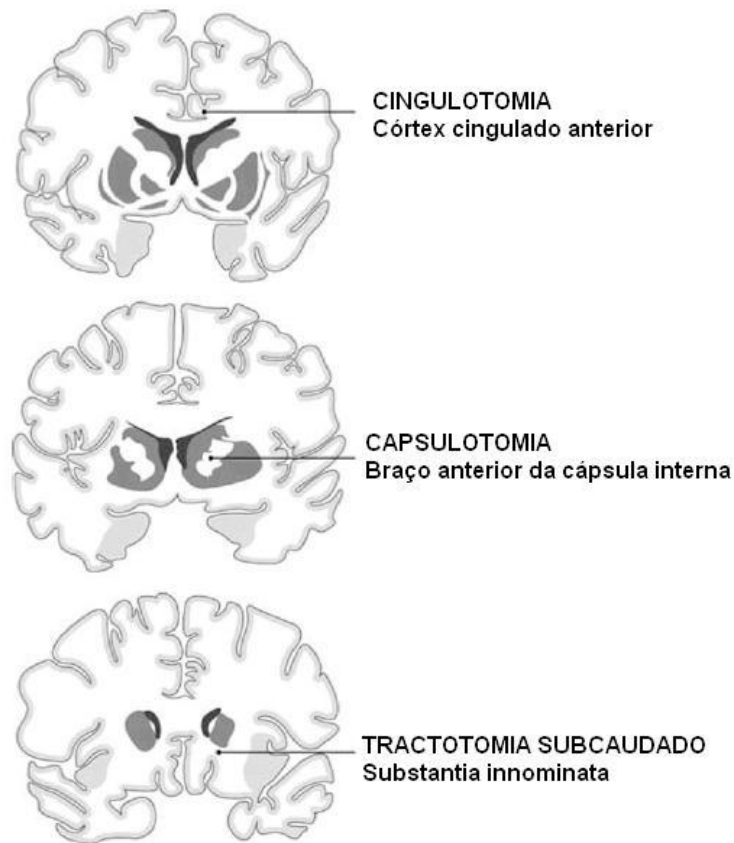


Fig. 27. Alvos psicocirúrgicos mais importantes no tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva (adaptado de Lipsman et al., 2007). A leucotomia límbica combina a cingulotomia e a tractotomia subcaudado.

**Capsulotomia anterior.** Desenvolvida na Suécia, tem como alvo os feixes de fibras no braço anterior da cápsula interna que ligam o núcleo dorsomedial do tálamo e o lobo frontal. Duas técnicas têm sido utilizadas: termocapsulotomia por radiofrequência e, mais recentemente, capsulotomia por radiação gama («*gamma knife*») (Binder & Iskandar, 2000; Greenberg, et al., 2003). 50-70% dos doentes com POC respondem favoravelmente à capsulotomia (Mindus et al., 1994). Um estudo recente mostrou excelentes resultados, a curto e longo prazo, da capsulotomia anterior bilateral, na POC refractária, com diminuição significativa dos sintomas obsessivo-compulsivos, ansiosos e depressivos (Liu, et al., 2008).

57% dos doentes obtiveram remissão completa e apenas 14% não apresentaram melhoria significativa.

**Cingulotomia anterior.** Desenvolvida nos Estados Unidos e Canadá, é a abordagem neurocirúrgica mais utilizado nas perturbações de ansiedade refractárias. São realizadas termolesões bilaterais no CCA (áreas de Broadmann 24 e 32) (Binder & Iskandar, 2000; Greenberg, et al., 2003). Num *follow-up* de 9 anos, 25% dos doentes melhoraram ligeiramente, 31,3% melhoraram claramente, 12,5% eram funcionalmente normais sob manutenção de medicação e/ou psicoterapia e 12,5% encontravam-se essencialmente bem sem qualquer tratamento (Ballantine Jr et al., 1987). Jenike et al. (1991), descreveram uma redução  $\geq 50\%$  na pontuação Y-BOCS, em 57% dos casos. No mais recente estudo prospectivo, observaram-se efeitos mais modestos da cingulotomia anterior na POC refractária: 32% e 14% foram considerados como respondedores e respondedores parciais, respectivamente (Dougherty et al., 2002).

**Tractotomia subcaudado.** Desenvolvida no Reino Unido, consiste em lesões bilaterais efectuadas através de implantes de ítrio-90 radioactivo colocadas na substancia innominata, que se localiza perto da parte ventral da cápsula anterior, sob a cabeça do núcleo caudado. O objectivo é interromper as ligações do COF às regiões subcorticais, nomeadamente caudado ventral e núcleo accumbens (Binder & Iskandar, 2000; Greenberg, et al., 2003). Segundo estudos iniciais, 50-70% dos doentes com POC refractária beneficia

da intervenção a longo prazo (Goktepe et al., 1975). Contudo, num estudo mais recente, houve benefício em apenas 33% dos casos (Hodgkiss et al., 1995).

**Leucotomia límbica.** Desenvolvida no Reino Unido, baseia-se em adicionar as lesões bilaterais da cingulotomia às da tractotomia subcaudado (Binder & Iskandar, 2000; Greenberg, et al., 2003). Observa-se uma melhoria clínica em 76% dos doentes nas 6 semanas após a intervenção (Kelly & Mitchell-Heggs, 1973), que persiste, pelo menos, durante 16-17 meses (Mitchell-Heggs et al., 1976).

Um caso recentemente publicado sugere que lesões no striatum podem induzir a remissão dos sintomas obsessivo-compulsivos (Lambrecq et al., 2009). Numa doente com POC grave e refractária, de longa duração, os sintomas melhoraram dramaticamente, permitindo suspender a medicação relacionada com a POC, após uma lesão estriatal isquémica bilateral (Fig. 28). A doente manteve-se estável (Y-BOCS = 9). Mais estudos serão necessários para avaliar os efeitos de lesões nesta área.

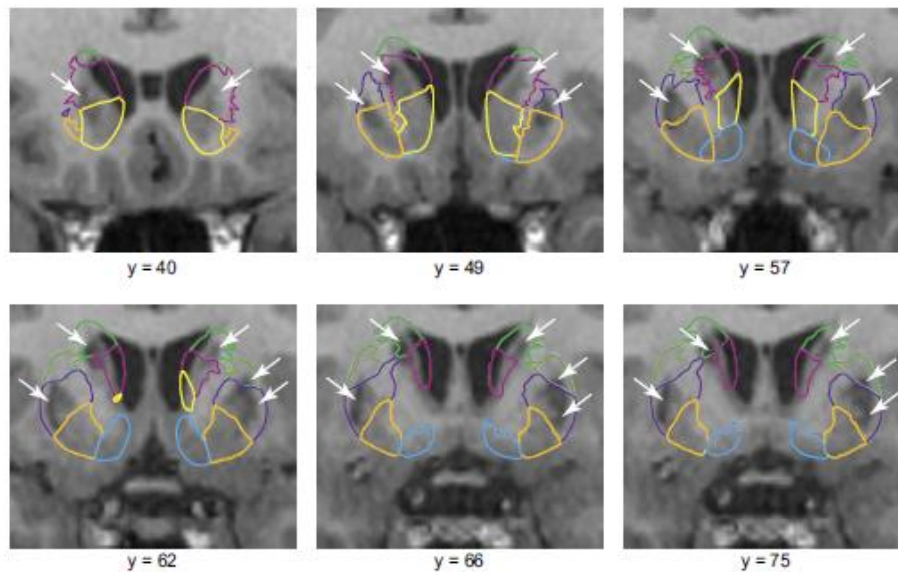


Fig. 28. Distribuição das lesões no striatum da doente, numa imagem de ressonância magnética, incluindo o núcleo accumbens (azul) e as subdivisões límbica (amarelo), associativa (roxo) e motora (verde) do núcleo caudado e putamen. As setas indicam a extensão da lesão, que se limita às subdivisões associativa e motora do núcleo caudado e putamen. As coordenadas y correspondem à distância ântero-posterior (Lambrecq et al., 2009).

## ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA

Nos últimos 10 anos, tem sido dedicada uma crescente atenção à potencial eficácia da estimulação cerebral no tratamento de doenças neuropsiquiátricas resistentes. A estimulação eléctrica de estruturas corticais e subcorticais, directa ou indirectamente, influencia processos cognitivos e afectivos superiores (Lisanby, 2004). Para a estimulação cerebral profunda (ECP), são implantados eléctrodos no cérebro, que estimulam directamente regiões cerebrais específicas e estão ligados a um pequeno gerador eléctrico, tipicamente colocado subcutaneamente no tórax (Fig. 29). A localização anatómica precisa dos eléctrodos é obtida por estereotaxia (Rezai et al., 1997).

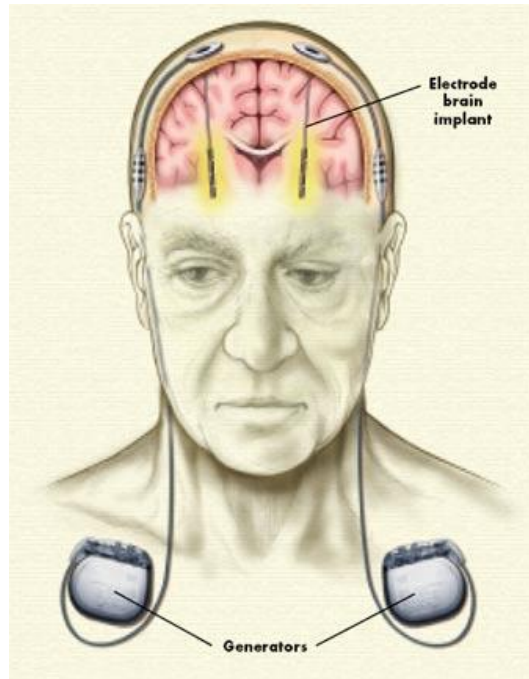


Fig. 29. Ilustração do dispositivo de estimulação cerebral profunda bilateral. Estão representados os eléctrodos cerebrais e os geradores eléctricos. ©Society for Neuroscience

A base racional da ECP no tratamento da POC é a documentada hiperactividade no COF, CCA e núcleo caudado e a demonstrada eficácia das técnicas lesionais. A ECP mimetiza, através da modulação eléctrica da neurotransmissão central, o efeito lesional das técnicas ablativas, sem as desvantagens destas (Blond et al., 1992). A ECP interrompe estes circuitos hiperactivos através duma «lesão funcional». Permanece obscuro o exacto mecanismo da eficácia da ECP, e ainda não há consenso sobre os melhores alvos para o tratamento da POC. Em altas frequências (>100 Hz), a ECP inibe a actividade neuronal, através de bloqueio da despolarização, fadiga sináptica, *neural jamming*, entre outros fenómenos (Greenberg, 2004). Alternativamente, a ECP pode activar redes neurais, dependendo dos parâmetros de estimulação. A intensidade do campo eléctrico diminui

exponencialmente com a distância ao eléctrodo, sendo possível que a ECP iniba a actividade neuronal no centro da área de estimulação e active os terminais axonais na periferia.

Em comparação com as técnicas ablativas, as vantagens da ECP são a sua *versatilidade* – os parâmetros de estimulação podem ser ajustados a cada doente, em função dos efeitos terapêuticos e/ou adversos observados – e a *reversibilidade*, com a remoção do dispositivo. Estas características resultam numa menor incidência de efeitos adversos, na possibilidade de personalizar o tratamento e, portanto, numa relação risco-benefício mais favorável (Catafau et al., 2001).

Os estudos publicados até à data apresentam resultados promissores e consistentes sobre a eficácia da ECP na POC refractária, com um perfil risco-benefício favorável (Tabela VI). Os alvos estudados incluem: o braço anterior da cápsula interna, o núcleo caudado ventral, o núcleo accumbens, o núcleo subtalâmico (NST), a junção da cápsula anterior ventral com o striatum ventral posterior e a comissura anterior (CA/SV).



Tabela VI. Eficácia da estimulação cerebral profunda no tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva. Resumo dos estudos cegos e não-cegos e dos relatórios de caso publicados até à data. DC, duplamente cego; CP, controlado por placebo; NC, não cego; NP, não controlado por placebo. Y-BOCS, *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*; GAF, *Global assessment of function*. CA/SV, junção da cápsula anterior ventral com o striatum ventral posterior. NA, não aplicável. ‘≈’, médio(a).

Estudo	Amostra <sup>a</sup>	Alvo	Duração	Taxa de resposta <sup>b</sup>	Resultados	Efeitos adversos
Nuttin et al., 2003 (DC, CP <sup>c</sup> )	n inicial = 6 n final = 4 Y-BOCS ≥30 GAF < 45	Braço anterior da cápsula interna, bilateral	21 meses	75%	3 doentes reduziram ≥35% na Y-BOCS. Melhoria significativa na 1ª semana. Efeito terapêutico mantido. Agravamento dos sintomas poucos dias após transição para a condição placebo.	Fadiga, perturbações mnésicas (sem tradução em testes cognitivos), variações de peso, desinibição cognitiva e comportamental <sup>e</sup> .
Gabriëls et al., 2003 (NC, NP)	n = 3		33-39 meses	NA	a) 2 doentes melhoraram significativamente: ↓12 e 23 pontos (Y-BOCS). Melhoria sustentada b) ↓Sintomas depressivos e ansiosos com ↑amplitude ECP c) Melhoria significativa do funcionamento global	Nenhum.
Cosyns et al., 2003 (NC, NP)	n = 4		NA		<b>Efeitos agudos:</b> melhoria imediata do discurso, humor, contacto visual, função motora. <b>Efeitos crónicos:</b> 3 doentes melhoraram significativamente dos sintomas obsessivo-compulsivos.	Nenhum significativo.
Anderson et al., 2003 (NC, NP)	n = 1(internado) Y-BOCS = 34		10 meses	NA	<b>3º mês:</b> Y-BOCS = 7 <b>10º mês:</b> Melhoria dramática (segundo o doente), retoma da actividade profissional, todas as compulsões mitigadas.	Nenhum.

Estudo	Amostra <sup>a</sup>	Alvo	Duração	Taxa de resposta <sup>b</sup>	Resultados	Efeitos adversos
Abelson et al., 2005 (DC, CP <sup>c</sup> e NC, NP <sup>d</sup> )	<i>n</i> = 4 Y-BOCS >30 GAF <44		12 meses	50%	<b>Início da resposta:</b> entre 3 <sup>a</sup> semana e 12 <sup>o</sup> mês <b>Fase DC</b> (3 meses): 2 doentes melhoraram. <b>Fase NC:</b> a) 2 doentes responderam; b) melhoria do humor num doente; c) ↓actividade orbitofrontal nos respondedores	Parestesias, náuseas, diarreia. Maioria transitórios e apenas sob elevadas amplitudes de estimulação.
Aouizerate et al., 2004 (NC, NP)	<i>n</i> = 1(internado)	Núcleo caudado ventral, bilateral	15 meses	NA	<b>3<sup>o</sup> mês:</b> ↓gravidade da depressão e ↓ansiedade <b>12<sup>o</sup> mês:</b> remissão dos sintomas da POC: Y-BOCS <16	Nenhum. Sem deterioração cognitiva em testes neuropsicológicos.
Sturm et al., 2003 (NC, NP)	<i>n</i> = 4	Núcleo accumbens direito	24-30 meses	NA	3 doentes com remissão sintomática quase total (melhoria clínica não foi medida). Resposta rápida (início nos primeiros dias/semanas).  1 doente sem resposta por deslocamento do eléctrodo	Nenhum.  1 grave recidiva ao 30 <sup>o</sup> mês, revertida 3 dias após substituição do <i>pacemaker</i> .
Huff et al., 2009 (DC, CP <sup>c</sup> )	<i>n</i> = 10 Y-BOCS ≈ 32.2 (grave)		12 meses	10% (parcial: 40%)	Y-BOCS final ≈ 25.4 ±6.7 (moderado) a) 5 doentes reduziram >25% Y-BOCS (1 reduziu >35%) b) Redução da compulsões > redução de obsessões c) ↓ depressão, ↑qualidade de vida e ↑funcionamento global d) Sem alterações no nível de ansiedade ou função cognitiva	Parestesia transitória, agitação <sup>e</sup> , hipomania transitória, dificuldades cognitivas <sup>e</sup> , cefaleias, ↓duração do sono.
Mallet et al., 2002 (NC, NP)	<i>n</i> = 2 Morbus Parkinson	Núcleo subtalâmico, bilateral	6 meses	NA	Tratamento incidental da POC. Redução 58%-64% na Y-BOCS.	

Estudo	Amostra <sup>a</sup>	Alvo	Duração	Taxa de resposta <sup>b</sup>	Resultados	Efeitos adversos
Fontaine et al., 2004 (NC, NP)	<i>n</i> = 1(internado) Morbus Parkinson Y-BOCS = 32		12 meses	NA	Y-BOCS final = 1 <b>2ª semana:</b> início da resposta. <b>6º mês:</b> remissão completa. <b>1º ano:</b> efeito terapêutico mantido	
Mallet et al., 2008 (DC, CP <sup>c</sup> )	<i>n</i> = 16 Y-BOCS ≈ 28±7 GAF ≈ 43 ±8		10 meses	75%	Y-BOCS final ≈ 19 ± 8 (reduziu 1/3) GAF melhorou significativamente (GAF final ≈ 56 ±14)	15 graves, incluindo 1 hemorragia intra-cerebral e 2 infecções; 23 não graves.
Greenberg et al., 2006 (NC, NP)	<i>n</i> = 8 Y-BOCS ≈ 34.6 GAF ≈ 36.6		36 meses	50%	Y-BOCS final ≈ 22.3 ±2 (passou de grave a moderado) GAF final ≈ 53.8 ±2.5 a) 4 doentes reduziram ≥35% Y-BOCS b) Melhoria de sintomas depressivos e ansiosos, autonomia, funcionamento profissional e social	1 hemorragia assintomática, 1 convulsão, 1 infecção superficial. Hipomania transitória, ideação suicida <sup>f</sup> .
Greenberg et al., 2008 (NC, NP)	<i>n</i> = 26 Sintomas graves	Junção CA/SV, bilateral	36 meses	66%	a) Redução dos sintomas para moderadamente graves Y-BOCS: redução ≈ 12.5 pontos. b) Melhoria do funcionamento global. c) Redução do nível de ansiedade (≈ 53%) e depressão (≈40%)  O alvo foi progressivamente mais posterior ao longo do tempo. À medida que a técnica foi refinada, uma maior proporção de doentes beneficiou (de 1/3 a 70% dos doentes).	Majoria transitórios. Elevada tolerabilidade.

Estudo	Amostra <sup>a</sup>	Alvo	Duração	Taxa de resposta <sup>b</sup>	Resultados	Efeitos adversos
Goodman et al, 2010 (DC, CP <sup>c</sup> )	n = 6 Y-BOCS ≥ 28		12 meses	67%	a) 4 respondedores: Y-BOCS final ≤ 16 e aumento do GAF b) Melhoria significativa dos sintomas depressivos em todos os doentes  Ausência de melhoria na condição placebo	Geralmente ligeiros e modificáveis por alterações dos parâmetros de estimulação.  Interrupção da estimulação, em 2 casos, induziu sintomas depressivos reversíveis.

<sup>a</sup> As amostras eram constituídas por doentes com perturbação obsessivo-compulsiva (POC) refractária, i.e. altamente resistente aos tratamentos convencionais, tendo já experimentado várias estratégias terapêuticas sem sucesso.

<sup>b</sup> A resposta é definida como uma redução ≥ 35% na pontuação Y-BOCS.

<sup>c</sup> A condição placebo (o controlo) consistiu no estado *off* do neuroestimulador.

<sup>d</sup> A fase aberta do estudo consistiu na optimização terapêutica associando fármacos e/ou TCC à estimulação cerebral.

<sup>e</sup> Revertido/a por alteração dos parâmetros de estimulação.

<sup>f</sup> Revertido/a por alteração da medicação.

### Cápsula interna anterior

Um grupo de investigadores belgas (Nuttin et al., 1999; Nuttin et al., 2003; Gabriëls et al., 2003) mostrou que a ECP bilateral dos braços anteriores das cápsulas internas pode ser eficaz na POC refractária, com uma taxa de resposta de 75%. Após 3 meses de estimulação, observou-se uma diminuição do metabolismo frontal, comparativamente ao estado prévio. Em relação aos dois pacientes que não completaram o estudo: o doente 5 recebeu ECP bilateral no núcleo dorsomedial do tálamo e na cápsula interna, sem benefício; o doente 6, na condição *on*, experienciou uma extraordinária redução (>50%) dos sintomas obsessivos, e a remissão completa de uma depressão grave. Após a transição cega para a condição *off*, os sintomas ressurgiram com intensidade superior à pré-tratamento, associados a ideação suicida, pelo que os investigadores, desconhecendo a condição de estimulação, retiraram o doente do estudo.

A eficácia da ECP da cápsula interna foi consubstanciada noutros estudos (Fig. 31) (Abelson, et al., 2005; Anderson & Ahmed, 2003). Abelson (2005) conduziu um estudo que incluiu uma fase duplamente cega, durante quatro períodos de 3 semanas (alternância *on-off*), seguida duma fase aberta para otimizar a terapêutica. Os resultados obtidos são comparáveis aos da capsulotomia anterior. Observou-se uma redução da actividade no COF, nos respondedores e não nos outros.

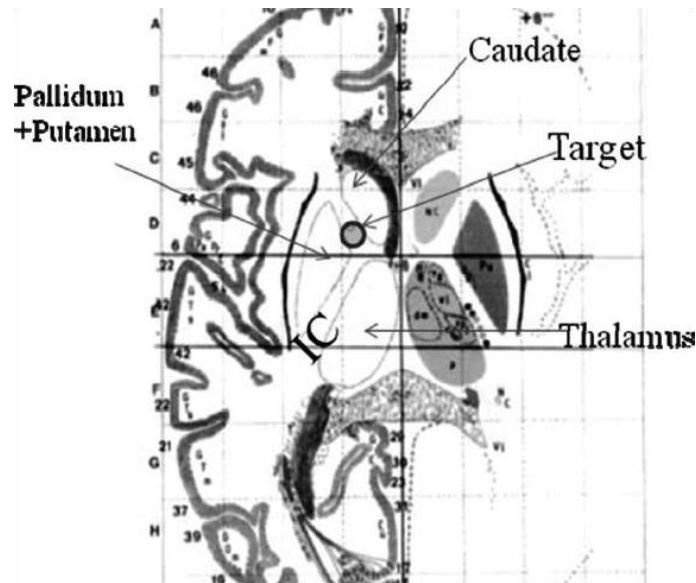


Fig. 30. Braço anterior da cápsula interna: alvo de estimulação ou psicocirurgia. Fonte: Talairach stereotactic atlas©.

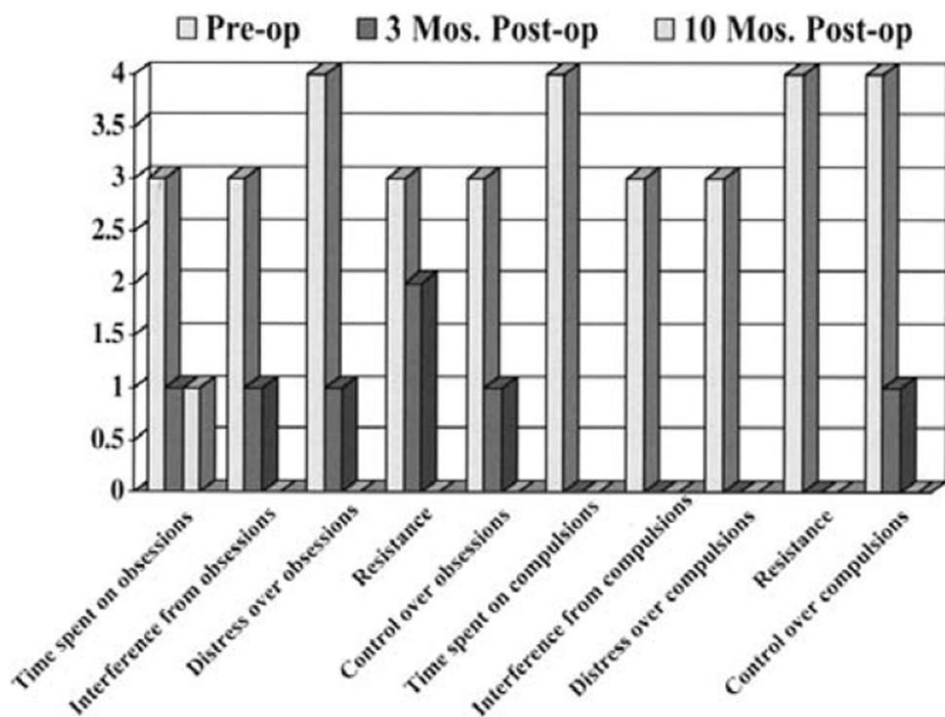


Fig. 31. Gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos na escala de Yale-Brown, pré-operatoriamente e 3 e 10 meses após estimulação cerebral profunda do braço anterior da cápsula interna (Anderson & Ahmed, 2003). Da esquerda para a direita: tempo dispendido nas obsessões, interferência causada pelas obsessões, perturbação causada pelas obsessões, resistência das obsessões, controlo sobre as obsessões, tempo dispendido nas compulsões, interferência causada pelas compulsões, perturbação causada pelas compulsões, resistência das compulsões, controlo sobre as compulsões.

### Núcleo subtalâmico

Foi descrita uma redução dramática nos sintomas obsessivo-compulsivos em três doentes com doença de Parkinson e POC, em resposta à ECP do núcleo subtalâmico (Mallet, et al., 2002; Fontaine, et al., 2004). A estimulação do núcleo subtalâmico pode reduzir os sintomas de POC grave, mas associa-se a um risco considerável de efeitos secundários graves (Mallet et al., 2008).

### Núcleo accumbens e núcleo caudado

O núcleo accumbens e o núcleo caudado ventral parecem ser úteis como alvos de ECP na POC refractária, possibilitando a melhoria não só dos sintomas obsessivo-compulsivos, como, até mais precocemente, dos sintomas depressivos (Aouizerate, et al., 2004; Huff, et al., 2009; Sturm, et al., 2003). A estimulação do núcleo accumbens direito é eficaz (Fig. 32), sem benefício adicional numa estimulação bilateral (Huff, et al., 2009).

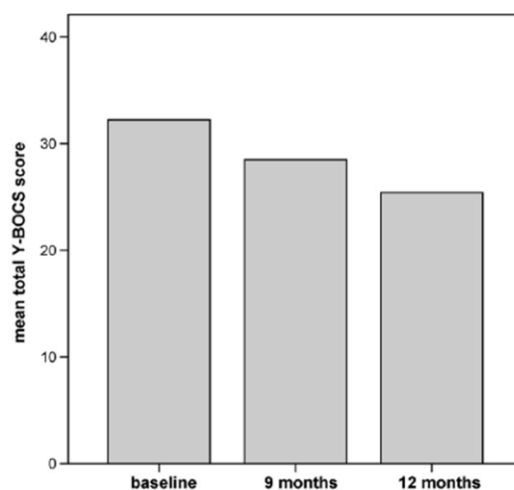


Fig. 32. Redução na pontuação total média na Y-BOCS ao longo de 12 meses de estimulação do núcleo accumbens direito (Huff, et al., 2009).

### Junção da cápsula anterior com o striatum ventral

Um alvo de ECP que tem mostrado bons resultados a longo prazo na POC é a junção CA/SV (Greenberg, et al., 2008; Greenberg, et al., 2006) (Fig. 33, Fig. 34). Embora os resultados não sejam controlados, é possível argumentar contra um efeito placebo com base na magnitude e duração do efeito terapêutico, num grupo de doentes extremamente resistentes, com recaída após interrupção da estimulação e com aumento da eficácia com o aperfeiçoamento da técnica.

A decisão de estudar esta localização baseou-se na eficácia da capsulotomia anterior na POC. As fibras de circuitos cortico-estriato-tálamo-corticais tornam-se mais compactas à medida que seguem posteriormente para o tálamo. Os efeitos agudos da ECP da junção CA/SV relacionam-se com a activação do circuito envolvido na POC (Rauch et al., 2006).

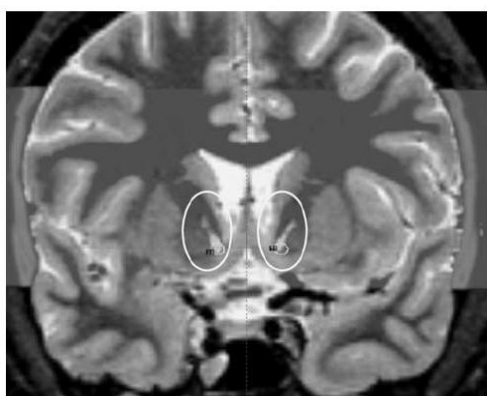


Fig. 34. Localização dos eléctrodos de estimulação cerebral profunda na junção da cápsula anterior com o striatum ventral (Greenberg, et al., 2006).

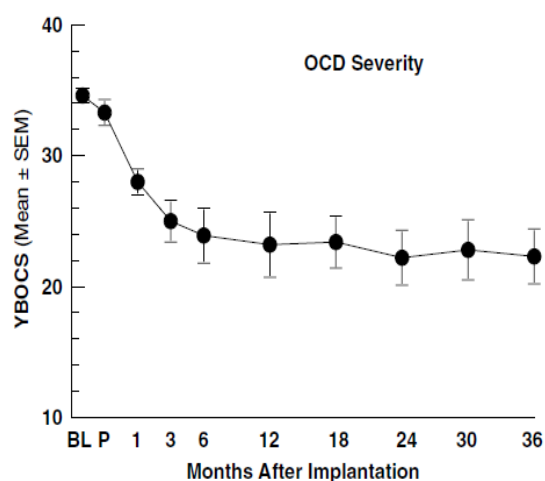


Fig. 33. Redução progressiva da gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos ao longo de 36 meses de estimulação da junção da cápsula anterior com o striatum ventral (Greenberg, et al., 2006).



### Perspectivas actuais e futuras

Em conclusão, existe um amplo corpo de evidência que consubstancia a eficácia da ECP na POC grave, permitindo entendê-la como opção terapêutica em doentes que resistiram a todas as outras terapêuticas e estão incapacitados pela doença ou em risco de suicídio (Bear et al., 2009). A ECP deve ser vista como um tratamento complementar, e não substitutivo, de estratégias farmacológicas e cognitivo-comportamentais. A norte-americana *Food and Drug Administration* aprovou a ECP, em Fevereiro de 2009, como dispositivo humanitário no tratamento da POC. Isto significa que se reconhece, actualmente, que os prováveis benefícios para a saúde ultrapassam os riscos da sua utilização e não há alternativas comparáveis disponíveis, autorizando-se a sua comercialização, sob regras estritas de supervisão.

A ECP não é isenta de riscos. Podem ocorrer complicações devidas ao procedimento cirúrgico, ao equipamento ou ao estímulo *per si*. Dados publicados sobre ECP em perturbações do movimento indicam uma baixa incidência de complicações devidas à introdução dos eléctrodos: convulsões (1-3%), hemorragia (1-5%) e infecção (2-25%) (Koller et al., 1997; Oh et al., 2002). As complicações relacionadas com o dispositivo ocorrem em 5-15% dos casos e incluem: fractura ou deslocamento dos eléctrodos, desconexão e problemas técnicos. Nos casos em que a ECP é eficaz, o esgotamento da bateria pode levar ao reaparecimento dos sintomas. Uma limitação dos neuroestimuladores

implantáveis é a necessidade de substituição a cada 10 meses, aproximadamente, exigindo uma re-intervenção (Blomstedt & Hariz, 2005). Os efeitos adversos devido ao estímulo *per si* são os mais frequentes, mas podem ser revertidos alterando os parâmetros de estimulação. Podem ocorrer alterações afectivas proeminentes em doentes com perturbações do movimento tratados com ECP (Landau & Perlmutter, 1999).

Na avaliação do potencial terapêutico da ECP na POC, afigura-se-nos importante compará-la à psicocirurgia tradicional. Não obstante a longa e controversa história da psicocirurgia, esta evoluiu e é, actualmente, uma cirurgia minimamente invasiva e altamente selectiva, realizada em doentes cuidadosamente seleccionados (Feldman & Goodrich, 2001). Portanto, os resultados alcançados pela ECP deverão ser contrapostos com os mais recentes dados publicados sobre a psicocirurgia. Aproximadamente um terço dos doentes respondem positivamente (redução sintomática >35% na Y-BOCS) após uma ou mais intervenções psicocirúrgicas (Oliver et al., 2003; Jung et al., 2006; Montoya et al., 2002). A ECP parece ter uma eficácia semelhante (Dell'Osso et al., 2005), ou superior – segundo alguns autores, a ECP beneficia aproximadamente 50% dos doentes com POC refractária (Bear et al., 2009). Sendo uma técnica mais segura e reversível, parece vir suplantar a psicocirurgia lesional.

Não é de estranhar que muitas análises da situação actual em psicocirurgia recordem a história da leucotomia. Contudo, a neuropsiquiatria mudou significativamente desde o

tempo de Moniz e Freeman. Várias ferramentas tecnológicas deram-nos uma compreensão mais sofisticada dos diferentes neurocircuitos e evoluções significativas na aplicação dos princípios éticos à investigação científica marcaram o último século. Por outro lado, esta área talvez não tenha avançado tanto quanto gostaríamos. A nossa compreensão da relação entre cérebro e comportamento está longe de ser satisfatória. O rigor ético na ciência continua a ser uma meta que exige atenção e energia constantes. São ainda pouco numerosos os estudos controlados sobre o benefício da ECP em perturbações psiquiátricas.

Encontra-se por definir o alvo de estimulação ideal, que optimize a relação risco-benefício. Segundo alguns autores, há evidências que apontam para o núcleo accumbens como substrato anatómico terapêutico mais eficaz (Bear et al., 2009). À medida que aprofundarmos o nosso conhecimento sobre a neurobiologia da POC, poderemos seleccionar os alvos de ECP que alcançarão os melhores resultados. É de realçar que os parâmetros eficazes de estimulação variam entre indivíduos. Mais estudos são necessários para investigar se os perfis neuroimagiológicos basais poderão ser úteis para prever a resposta de cada doente à ECP crónica. Por exemplo, o metabolismo pré-implantação no córtex cingulado subgenual correlaciona-se positiva e significativamente com o efeito da ECP da junção CA/SV nos sintomas da POC (Van Laere, et al., 2006). Serão necessários estudos futuros para replicar os resultados já obtidos e determinar os efeitos neuronais e clínicos da ECP a longo prazo. A investigação translacional em modelos animais pode

revelar-se útil para delinear com precisão os efeitos da ECP na função neuronal. Espera-se também avanços nas técnicas de ECP, permitindo tratamentos mais individualizados (Kringelbach et al., 2007). É de salientar que a POC resistente é uma condição potencialmente incapacitante e para a qual quaisquer avanços teóricos ou terapêuticos são particularmente bem-vindos. Perante uma técnica neuroinvasiva, não será supérfluo sublinhar a importância do rigor ético e científico na selecção dos candidatos.

## **OUTROS TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS**

**Electroconvulsivoterapia (ECT).** Esta técnica foi introduzida na psiquiatria há 70 anos, constituindo hoje um dos tratamentos mais eficazes para a depressão resistente grave. Contudo, a ECT não é amplamente aceite para o tratamento da POC. Os dados publicados nesta área são escassos, contraditórios, obtidos sobretudo de casos isolados e não padronizados (Thomas & Kellner, 2003; Lavin & Halligan, 1996; Mellman & Gorman; Strassnig et al., 2004). É plausível que a ECT produza uma resposta clínica na POC, não por actuar directamente nos sintomas obsessivo-compulsivos, mas sim nas comorbilidades: esquizofrenia (Tharyan & Adams, 2005), depressão (Husain et al., 2004) e síndrome de Tourette (Rapoport et al., 1998). Os resultados que sugerem uma eficácia terapêutica da ECT são inconclusivos – o possível viés de confundimento e a ausência de controlos impedem que se retire conclusões definitivas. Por um viés de publicação, muitos casos negativos poderão não ter sido publicados.

Uma vez que o valor da ECT na POC não tem sido tão convincentemente demonstrada como na depressão, os riscos inerentes ao procedimento não são claramente compensados pelos benefícios. Assim, a ECT ainda não pode ser recomendada para o tratamento da POC. A ECT poderá ter utilidade no tratamento de comorbilidades, as quais podem exacerbar os sintomas obsessivo-compulsivos. A magnetoconvulsivoterapia, que ainda não foi testada em doentes com POC, pode oferecer uma alternativa mais precisa, focalizada, segura e tolerável. Será interessante investigar o seu papel na POC.

**Estimulação magnética transcraniana (EMT).** É uma técnica baseada na indução de campos magnéticos no córtex por uma bobina aplicada directamente na cabeça (Schaeffer & Kosel, 2004). Ao contrário da ECT, os campos magnéticos passam através do crânio e do couro cabeludo, o que significa que menos energia é transferida para o cérebro, com menos efeitos colaterais. Quando os pulsos são gerados ciclicamente, denomina-se estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Os protocolos de EMT são de dois tipos: de baixa e alta frequência (<1 Hz e <20 Hz, respectivamente). Dependendo dos parâmetros de estimulação, a EMTr pode diminuir ou aumentar a excitabilidade das estruturas cerebrais (Pascual-Leone et al., 1994) e modificar o fluxo sanguíneo cerebral regional (Catafau et al., 2001). Uma vez que o poder de penetração da EMT não supera 2,5-3 cm, o principal alvo deste procedimento é o córtex cerebral (Ruffini et al., 2009). Este ponto suscita algum cepticismo sobre a possível eficácia na POC, dado o envolvimento de

circuitos subcorticais na patologia. No entanto, diversos estudos têm mostrado alterações funcionais em locais distantes do alvo estimulado (Bohning et al., 2000), i.e. uma estimulação cortical pode influenciar áreas subcorticais, por um mecanismo transsináptico. Adicionalmente, encontram-se sob investigação bobinas com maior poder de penetração.

Até à data, os poucos estudos publicados sobre a eficácia da EMTr na POC têm resultados ambíguos. O pequeno tamanho das amostras, a variabilidade dos parâmetros usados e a escassez de ensaios controlados duplamente cegos têm impedido conclusões definitivas. Contudo, há algumas evidências de redução dos sintomas obsessivo-compulsivos após a EMTr do córtex pré-frontal (Greenberg et al., 1997) e da área motora suplementar (Mantovani et al., 2006; Mantovani et al., 2009). Esta eficácia foi confirmada nalguns estudos controlados (Ruffini et al., 2009; Mantovani et al., 2009) e infirmada noutros (Prasko et al., 2006; Kang et al., 2009). A EMTr de baixa frequência do COF esquerdo, como método de potenciação terapêutica na POC, pode produzir um benefício significativo mas temporalmente limitado (Ruffini et al., 2009) (Fig. 35). Técnicas de neuronavegação funcional, que amplificam o efeito modulador da EMT, podem otimizar a sua eficácia na POC (Fig. 36) (Mantovani et al., 2009).

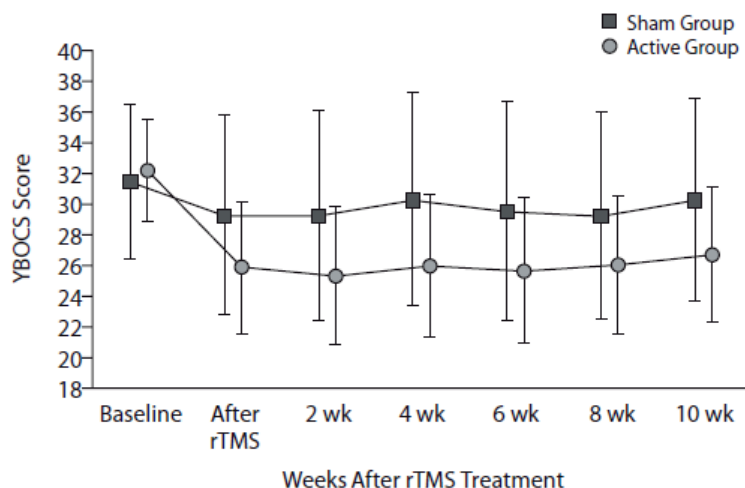


Fig. 35. Eficácia da estimulação magnética transcraniana do córtex orbitofrontal esquerdo, enquanto método de potenciação terapêutica (Ruffini et al., 2009). Comparação da gravidade dos sintomas, medidos pela escala de Yale-Brown (Y-BOCS), entre os grupos de tratamento activo (*Active group*) vs. controlo (*Sham group*). Observou-se uma redução significativa dos sintomas 10 semanas após o final do tratamento activo.

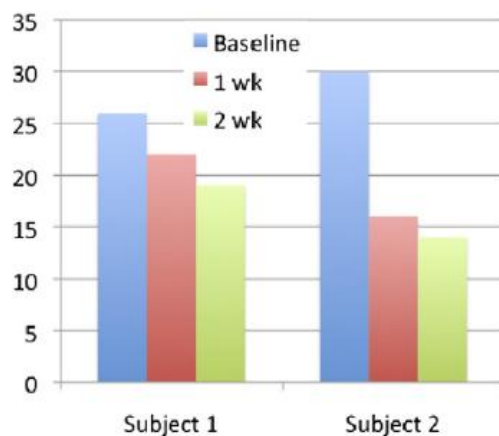


Fig. 36. Comparação da gravidade dos sintomas, medidos pela escala de Yale-Brown, em dois doentes (*Subject 1 e 2*), comparando o nível basal (*Baseline*), 1 e 2 semanas após estimulação magnética transcraniana da área motora suplementar, guiada por neuronavegação funcional. Observou-se uma redução de 26% e 54% na gravidade dos sintomas, após 10 sessões, sem efeitos secundários (Mantovani et al., 2009).

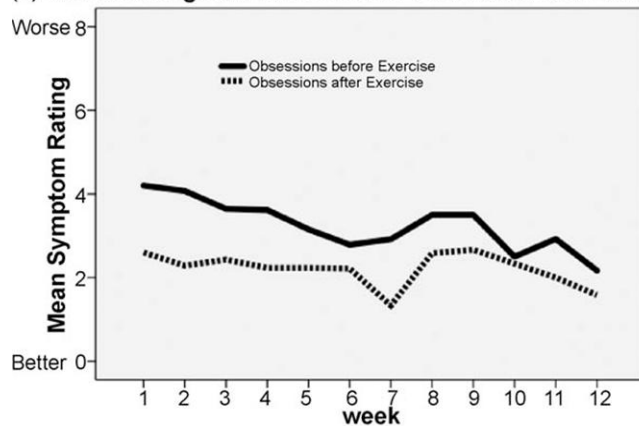
É de notar que a EMT não exige anestesia, é relativamente indolor, não invasiva e tem elevada tolerabilidade com efeitos secundários transitórios ligeiros (excepto o risco de convulsões, um efeito raro e grave). Em suma, embora não seja possível, neste ponto, recomendar o uso desta técnica na POC, alguns resultados positivos, aliados a um baixo

risco de complicações, justificam prosseguir os estudos. A segurança da técnica representa uma vantagem na investigação.

**Exercício aeróbio.** O exercício aeróbio influencia o grau de ansiedade e depressão em populações clínicas e não clínicas (Stathopoulou et al., 2006). Os estudos que examinaram os benefícios do exercício aeróbio na POC obtiveram resultados promissores (Brown, et al., 2007). Um estudo recente aponta para uma melhoria sintomática sustentada, provocada pelo exercício aeróbio regular, em doentes com POC (Abrantes et al., 2009) (Fig. 37). Os efeitos do exercício sobre o humor podem ser importantes na manutenção da melhoria clínica na POC; incorporar o exercício aeróbico como adjuvante do tratamento pode beneficiar a grande proporção de doentes que mantêm sintomas significativos sob tratamento.



(a) Acute Changes in Obsessions Before and After Exercise



(b) Acute Changes in Compulsions Before and After Exercise

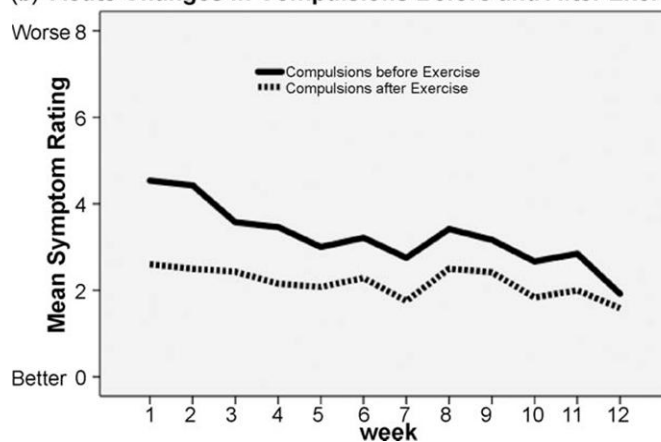


Fig. 37. Alterações agudas nas obsessões (a) e nas compulsões (b) antes e após o exercício. Os participantes descreveram reduções nos sintomas obsessivo-compulsivos no final de cada sessão de exercício em relação ao início; ao longo da intervenção (12 semanas), a magnitude deste efeito permaneceu estável e a gravidade auto-avaliada das obsessões e compulsões diminuiu progressivamente (Abrantes et al., 2009).

## Conclusão

---

A POC representa uma patologia neuropsiquiátrica cujos mecanismos são, actualmente, relativamente bem compreendidos (Aouizerate et al., 2007). Isto deve-se, por um lado, aos progressos no conhecimento da fisiologia dos gânglios basais, e por outro lado, a avanços técnicos consideráveis. Os modelos actuais da POC explicam a doença com base na hiperactividade desregulada dos circuitos cortico-subcorticiais envolvendo os córtices orbitofrontal e cíngulo anterior, bem como o núcleo caudado. Várias linhas de evidência sugerem um componente familiar da POC e que determinados polimorfismos genéticos de receptores de serotonina podem desempenhar um papel na patogénese da doença. Modelos animais e estudos em humanos apontam não só para a importância da serotonina na POC, como também para um possível papel dos sistemas glutamatérgico e dopaminérgico.

Não obstante o apreciável progresso científico das últimas décadas, muitas incógnitas subsistem sobre a neurobiologia da POC. Possivelmente, ainda não terão sido descritas todas as alterações estruturais e funcionais que explicam cabalmente as manifestações cognitivas e comportamentais da POC porque a maioria dos estudos baseia-se na análise de regiões cerebrais de interesse, uma abordagem relativamente restritiva. Provavelmente, as anomalias cerebrais responsáveis pela POC encontram-se representadas

ao nível de um sistema ou rede (Menzies et al., 2008). Para esclarecer esta questão, serão úteis mais estudos em que todo o cérebro seja analisado – com recurso a análises de conectividade e métodos de multivariáveis, como, por exemplo, *whole-brain voxel-based morphometry* – seguidos pelo estudo aprofundado das regiões envolvidas. A análise de resultados inesperados no plano teórico pode fornecer um quadro de investigações necessárias para (i) compreender as bases neurobiológicas do TOC e (ii) identificar marcadores cognitivos e imagiológicos da doença (Menzies et al., 2008).

É controversa na literatura a questão da origem da doença. Continua por esclarecer a se as alterações neurobiológicas observadas nos doentes serão causa ou consequência da doença i.e. serão elas o *primum movens* ou meros epifenómenos? A favor do argumento de que as alterações neurobiológicas estão na origem da doença, contam-se os seguintes dados:

1) a eficácia terapêutica de fármacos e técnicas neurocirúrgicas, que se acompanha da «normalização» das alterações funcionais cerebrais; 2) a correlação entre a magnitude das alterações e a gravidade dos sintomas; 3) a demonstrada hereditabilidade e o componente genético da doença; 4) a existência de anomalias cerebrais e cognitivas em familiares saudáveis de doentes, sugestivas, portanto, de precederem e predisporerem para o desenvolvimento da POC. Em contrapartida, a favor da predominância de factores sociais e/ou psicológicos na etiopatogenia da doença, incluem-se os seguintes argumentos: 1) a eficácia da terapia cognitivo-comportamental, sendo equivalente à farmacoterapia na

redução sintomática e mesmo superior na manutenção da remissão; 2) a associação observada entre a POC e factores psicossociais, quer em termos de risco, quer em termos de prognóstico.

Assim, há questões que permanecem em aberto (Aouizerate, et al., 2004). Primeiro, não se sabe se a POC é primariamente determinada por alguma disfunção de uma ligação específica nos circuitos disfuncionais e/ou pelo desequilíbrio dos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico. Segundo, quais os mecanismos causadores da disfunção destes circuitos – serão o resultado de algum defeito estrutural em regiões específicas do cérebro, ou a consequência de uma sinaptogénese patológica influenciada por factores psicogénicos e ambientais?

É actualmente impossível determinar umnexo de causalidade entre estrutura cerebral, actividade neuronal, cognição e um diagnóstico clínico de POC. Neste momento, são especulativos os factores ambientais que poderão precipitar a doença em indivíduos com risco genético. É provável que, tratando-se a POC de um síndrome multidimensional e clinicamente heterogéneo, haja diversidade na sua etiopatogenia (Menzies et al., 2008). É de considerar também o cenário de uma etiologia multifactorial, e de a doença resultar da interacção biunívoca entre psique e soma.

Para averiguar o tipo de relação entre as alterações neurobiológicas observadas e a etiopatogénese da POC, consideramos necessário realizar mais estudos prospectivos,

longitudinais e controlados e reunir evidência de estudos lesionais, procurando testar hipóteses relevantes, como, por exemplo: a) se as alterações neurobiológicas estão presentes nos indivíduos previamente ao início dos sintomas e quais os factores desencadeantes; b) se a normalização da actividade cerebral nas regiões de interesse ocorre antes ou depois da melhoria clínica; c) se lesões em regiões específicas podem causar os sintomas, quer em modelos animais, quer em humanos, por acidente ou doença. Outras questões em aberto que poderiam ser levantadas incluem: a) quais os mecanismos subjacentes à diferença neurobiológica entre as dimensões sintomáticas; b) qual a causa da hiperactividade nas regiões de interesse; c) qual a cronologia das anomalias cerebrais i.e. qual (se existe) a região primariamente disfuncional no circuito da POC.

」 」 」 」

A terapia cognitivo-comportamental e a farmacoterapia com inibidores da recaptação da serotonina, eventualmente, potenciada com antipsicóticos, constituem os pilares fundamentais do tratamento da POC. Contudo, as opções terapêuticas actualmente disponíveis são ainda insuficientes para assegurar uma boa qualidade de vida a um número significativo de doentes.

A demonstração de substratos anatómicos funcionais, na POC, envolvendo circuitos cortico-subcorticais relativamente semelhantes aos que controlam a função motora levanta a questão do regresso à psicocirurgia funcional, com o objectivo de alterar especificamente o

funcionamento desses circuitos. Vários procedimentos de neurocirurgia estereotáxica estão descritos na literatura para o tratamento de POC grave e refractária e parecem ser comparáveis em eficácia. A estimulação cerebral profunda (ECP) afirmou-se recentemente como uma promissora alternativa às técnicas ablativas, mostrando beneficiar cerca de 50% dos doentes com POC refractária (Bear et al., 2009). A ECP deve ser vista como um tratamento complementar, e não um substituto, de estratégias farmacológicas e cognitivo-comportamentais; representa uma opção de tratamento em doentes com POC que resistiram a todas as outras terapêuticas e estão incapacitados pela sua condição ou em risco de suicídio. É uma técnica minimamente invasiva, relativamente segura e reversível, vindo suplantar, provavelmente, a psicocirurgia lesional.

Persistem ainda várias interrogações sobre a ECP. Encontra-se por definir o(s) alvo(s) de estimulação ideal(is), i.e. que optimize a relação risco-benefício. Será provavelmente vantajosa a determinação racional de alvos potenciais, com base na evidência disponível sobre a fisiopatologia da doença. Segundo alguns autores, a evidência aponta para o núcleo accumbens como substrato anatómico terapêutico mais eficaz (Bear et al., 2009). É insuficientemente compreendida a potencial resposta dos alvos a uma estimulação de alta frequência, em função das suas características electrofisiológicas intrínsecas. Será necessário realizar estudos longitudinais, com catamneses mais longas e maior número de casos, de modo a aumentar o conhecimento e a experiência sobre a

estimulação cerebral a longo prazo. Finalmente, não será supérfluo sublinhar a importância de manter a observação dos princípios éticos, ao longo do processo de desenvolvimento destas terapêuticas invasivas.

」 』 』 』

Tanto o estudo como o tratamento da POC são dificultados pela grande heterogeneidade fenotípica e pela elevada frequência de comorbilidades nestes doentes. É cada vez mais claro que a POC não é uma doença unitária e que consiste numa perturbação heterogénea, caracterizada por múltiplas dimensões sintomáticas (van den Heuvel et al., 2009). A abordagem quantitativa dos traços fenotípicos pode ajudar a identificar endofenótipos robustos e a desenvolver uma necessária escala de avaliação dimensional (Mataix-Cols et al., 2005). A identificação recente de substratos neuronais específicos para cada dimensão sintomática não só indica a necessidade de uma revisão substancial do modelo neuropsiquiátrico da POC, como pode ter implicações nas decisões terapêuticas. Serão necessários protocolos de imagiologia multimodal para compreender a complexa relação entre bioquímica, estrutura e função em relação a cada uma das grandes dimensões dos sintomas da POC (van den Heuvel et al., 2009). Da mesma forma que os doentes diferem entre si na dimensão sintomática, também a concomitância de comorbilidades levanta problemas metodológicos e terapêuticos. O cuidado na selecção das amostras

adquire especial relevo para evitar as variáveis de confundimento supracitadas e para identificar os aspectos que unem e que separam os diversos subgrupos de doentes.

」 」 」 」

O estudo de doenças neuropsiquiátricas, como a POC, tem aproximado a neurologia e a psiquiatria, duas especialidades que se mantiveram, tradicionalmente, demasiado distanciadas entre si. Parece-nos pertinente uma investigação neurofisiológica que permita trazer uma nova luz sobre os mecanismos da POC, relacionando-os com as manifestações clínicas. Assim, será possível desenvolver racionalmente estratégias terapêuticas mais eficazes. Em suma, não obstante muitas questões permaneçam sem resposta e sejam ainda diversos os obstáculos a superar, a compreensão e o tratamento da POC tem avançado a passos largos por caminhos promissores.

## **Agradecimentos**

---

Gostava de manifestar a minha gratidão para com o Prof. Doutor João Santos Relvas, pela oportunidade que me proporcionou de desenvolver um trabalho na minha área de interesse, bem como pela confiança que depositou em mim, demonstrada desde o primeiro momento. Estou-lhe verdadeiramente agradecida pela sua disponibilidade e excelência na orientação científica deste trabalho.

Agradeço muito ao Luís Paixão, cuja visão criativa, experiente e inspiradora valorizou este trabalho. Estou igualmente grata aos meus pais, Raquel e João Pina, pelo constante apoio e pela crítica pertinente e construtiva do manuscrito.

Por fim, agradeço à equipa da revista *CNS Spectrums*, em particular ao editor executivo, Dr. Andrew Nierenberg, e à editora Lisa Arrington, pelo fornecimento de fontes bibliográficas para a realização deste trabalho.



## Bibliografia

---

Abelson, J. L., Curtis, G. C., Sagher, O., Albucher, R. C., Harrigan, M., Taylor, S. F., et al. (2005). Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *57* (5), pp. 510-6.

Abrantes, A. M., Strong, D. R., Cohn, A., Cameron, A. Y., Greenberg, B. D., et al. (2009). Acute changes in obsessions and compulsions following moderate-intensity aerobic exercise among patients with obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*, *23* (7), pp. 923-7.

Adams, K. H., Hansen, E. S., Pinborg, L. H., et al. (2005). Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding in the caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol*, *8*, pp. 391-401.

Adler, C. M., McDonough-Ryan, P., Sax, K. W., Holland, S. K., Arndt, S., & Strakowski, S. M. (Julho-Outubro de 2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *34* (4-5), pp. 317-24.

Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1995). The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci*, *18*, pp. 63-64.

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, *9*, pp. 357-381.

Alonso, P., Menchon, J. M., Pifarre, J., Mataix-Cols, D., Torres, L., Salgado, P., et al. (2001). Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry*, *62* (7), pp. 535-40.

Alptekin, K., Degirmenci, B., Kivircik, B., Durak, H., Yemez, B., Derebek, E., et al. (1 de Julho de 2001). Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *107* (1), pp. 51-6.

Alsobrook II, J. P., Zohar, A. H., Leboyer, M., Chabane, N., Ebstein, R. P., & Pauls, D. L. (2002). Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males. *Am J Med Genet*, *114*, pp. 116-120.

Amargos-Bosch, M., Bortolozzi, A., Puig, M. V., et al. (2004). Co-expression and in vivo interaction of serotonin<sub>1A</sub> and serotonin<sub>2A</sub> receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, *14*, pp. 281-299.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR* (Quarta Edição, Revisão do texto). Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington, Va: American Psychiatric Association.

Anderson, D., & Ahmed, A. (2003). Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg*, *98* (5), pp. 1104-8.

Antony, M. M., Downie, F., & Swinson, R. P. (1998). Diagnostic issues and epidemiology in obsessive-compulsive disorder. In R. P. Swinson, M. M. Antony, S. Rachman, & M. A. Richter, *Obsessive-Compulsive Disorder: Theory, Research, and Treatment* (pp. 3-32). New York: Guilford Press.

Aouizerate, B., Cuny, E., Martin-Guehl, C., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., et al. (2004). Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg*, *101* (4), pp. 682-6.

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., et al. (2004). Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in Neurobiology*, *72*, 195-221.

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Burbaud, P., Tignol, J., et al. (2005). Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *1* (3), pp. 231-43.

Aouizerate, B., Pujol, H., Grabot, D., Faytout, M., Suire, K., Braud, C., et al. (2003). Body dysmorphic disorder in a sample of cosmetic surgery applicants. *Eur Psychiatry*, *18*, pp. 365-368.

Aouizerate, B., Rotgé, J.-Y., Bioulac, B., & Tignol, J. (2007). Apport actuel des neurosciences à travers une nouvelle lecture clinique du trouble obsessionnel compulsif. *L'Encéphale*, *33*, 203-10.

Apicella, P. (2002). Tonically active neurons in the primate striatum and their role in the processing of information about motivationally relevant events. *Eur J Neurosci*, *16*, pp. 2017-2026.

Azmitia, E. C., & Whitaker-Azmitia, P. M. (1995). Anatomy, cell biology, and plasticity of the serotonergic system: neuropsychopharmacological implications for the actions of psychotropic drugs. In F. E. Bloom, & D. J. Kupfer, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (pp. 443-49). Nova Iorque: Raven Press.

Azzam, A., & Mathews, C. A. (2003). Meta-analysis of the association between the catecholamine-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *123*, pp. 64-69.

Baker, S. C., Dolan, R., & Frith, C. D. (1996). The functional anatomy of logic: a PET study of inferential reasoning. *Neuroimage*, *3*, p. S218.

Ballantine Jr, H. T., Bouckoms, A. J., Thomas, E. K., & Giriunas, I. E. (1987). Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry*, *22*, pp. 807-819.

Bar-Gad, I., & Bergman, H. (2001). Stepping out of the box: information processing in the neural networks of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, *11*, pp. 689-695.

Barsky, A. J. (2001). Clinical practice. The patient with hypochondriasis. *N Engl J Med*, *345*, pp. 1395-1399.

Barsky, A. J., Wyshak, G., & Klerman, G. L. (1992). Psychiatric comorbidity in DSM-III-R hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry*, *49*, pp. 101-108.

Bartha, S., Stein, M. B., Williamson, P. C., Drost, D. J., Neufeld, R. W., Carr, T. J., et al. (1998). A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry*, *155*, pp. 1584-1591.

Baxter Jr, L. R., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Schwartz, J. M., & Selin, C. E. (Março de 1987). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, *44* (3), pp. 211-8.

Baxter Jr, L. R., Schwartz, J. M., Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., Pahl, J. J., Guze, B. H., et al. (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *145*, pp. 1560-3.

Baxter, L. R. (1999). Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In D. S. Charney, E. J. Nestler, & B. S. Bunney, *Neurobiology of Mental Illness* (pp. 534-47). Nova Iorque: Oxford University Press.

Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C., et al. (1 de Setembro de 1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *49* (9), pp. 681-9.

Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci*, *3*, pp. 563-573.

Bear, R. E., Fitzgerald, P., Rosenfeld, J. V., & Bittar, R. G. (2009). Neurosurgery for obsessive-compulsive disorder: Contemporary approaches. *Journal of Clinical Neuroscience*, doi:10.1016/j.jocn.2009.02.043.

Belger, A., Puce, A., Krystal, J. H., Gore, J. C., Goldman-Rakic, P., & McCarthy, G. (1998). Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Hum Brain Mapp*, *6*, pp. 14-32.

Bengel, D., Greenberg, B. D., Cora-Locatelli, G., Altemus, M., Heils, A., Li, Q., et al. (1999). Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, *4*, pp. 463-466.

Benkelfat, C., Nordahl, T. E., Semple, W. E., King, A. C., Murphy, D. L., & Cohen, R. M. (1990). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry*, *47* (9), pp. 840-8.

Bergqvist, P. B., Bouchard, C., & Blier, P. (1999). Effect of long-term administration of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *45*, pp. 164-174.

Berney, A., Sookman, D., Leyton, M., et al. (2006). Lack of effects on core obsessive-compulsive symptoms of tryptophan depletion during symptom provocation in remitted obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry*, *59*, pp. 853-857.

Bienvenu, O. J., Samuels, J. F., Riddle, M. A., Hoehn-Saric, R., Liang, K. Y., Cullen, B. A., et al. (2000). The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biol Psychiatry*, *48*, pp. 287-293.

Billiet, E. A., Richter, M. A., & Kennedy, J. L. (1998a). Genetics of obsessive-compulsive disorder. In R. P. Swinson, M. M. Antony, S. Rachman, & M. A. Richter, *Obsessive-Compulsive Disorder. Theory, Research, and Treatment* (pp. 181-206). Nova Iorque: Guilford Press.

Billiet, E. A., Richter, M. A., Sam, F., Swinson, R., Dai, X. Y., King, N., et al. (1998b). Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet*, *8*, pp. 163-169.

Binder, D. K., & Iskandar, B. J. (2000). Modern neurosurgery for psychiatric disorders. *Neurosurgery*, *47*, pp. 9-21 (discussão 21-23).

Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., et al. (2001). A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, *11*, pp. 622-632.

Blomstedt, P., & Hariz, M. I. (2005). Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta Neurochir (Wien)*, *147* (10), pp. 1061-4, discussão 1064.

Blond, S., Caparros-Lefebvre, D., Parker, R., et al. (1992). Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg*, *77*, pp. 62-68.

Bohning, D. E., Shastry, A., Wassermann, E. M., et al. (2000). BOLD-fMRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *J Magn Reson Imaging*, *11*, pp. 569-574.

Bornstein, R. A., & Baker, G. B. (1992). Urinary indoleamines in Tourette syndrome patients with obsessive-compulsive characteristics. *Psychiatry Res*, *41*, pp. 267-274.

Bortolozzi, A., Diaz-Mataix, L., Scorza, M. C., et al. (2005). The activation of 5-HT receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *J Neurochem*, *95*, pp. 1597-1607.

Boshuisen, M. L., & den Boer, J. A. (2000). Zolmitriptan (a 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist with central action) does not increase symptoms in obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, *152*, pp. 74-79.

Brambilla, F., Bellodi, L., Perna, G., et al. (1997). Dopamine function in obsessive-compulsive disorder: growth hormone response to apomorphine stimulation. *Biol Psychiatry*, *42*, pp. 889-897.

Brandes, M., Soares, C. N., & Cohen, L. S. (2004). Postpartum onset obsessive-compulsive disorder: diagnosis and management. *Arch Womens Ment Health*, *7* (2), pp. 99-110.

Brawman-Mintzer, O., Lydiard, R. B., Phillips, K. A., Morton, A., Czepowicz, V., Emmanuel, N., et al. (1995). *Am J Psychiatry*. *152*, pp. 1665-1667.

Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., et al. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *53* (7), pp. 595-606.

Briggs, E. S., & Price, I. R. (2009). The relationship between adverse childhood experience and obsessive-compulsive symptoms and beliefs: The role of anxiety, depression, and experiential avoidance. *Journal of Anxiety Disorders*, *23*, pp. 1037-1046.

Brody, A. L., Saxena, S., Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Maidment, K., Phelps, M. E., et al. (1998). FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *84*, pp. 1-6.

Brown, R. A., Abrantes, A. M., Strong, D. R., Mancebo, M. C., Menard, J., Rasmussen, S. A., et al. (2007). A pilot study of moderate-intensity aerobic exercise for obsessive-compulsive disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *195* (6), pp. 514-520.

Busatto, G. F., Zamignani, D. R., Buchpiguel, C. A., Garrido, G. E., Rocha, E. T., Maia, A. F., et al. (2000). A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res*, *99*, pp. 15-27.

Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (Junho de 2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (6).

Camarena, B., Rinetti, G., Cruz, C., Gomez, A., de La Fuente, J. R., & Nicolini, H. (2001). Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet*, 105, pp. 279–282.

Campbell, K. M., de Lecea, L., Severynse, D. M., et al. (1999). OCD-Like behaviors caused by a neuropotentiating transgene targeted to cortical and limbic D1+ neurons. *J Neurosci*, 19, pp. 5044-5053.

Cannistraro, P. A., Makris, N., Howard, J. D., Wedig, M. M., Hodge, S. M., Wilhelm, S., et al. (2007). A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*, 24 (6), pp. 440-6.

Carter, R. (1998). *Mapping the Mind*. London: University of California Press.

Castle, D. J., Deale, A., Marks, I. M., Cutts, F., Chadhoury, Y., & Stewart, A. (1994). Obsessive-compulsive disorder: prediction of outcome from behavioural psychotherapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89 (6), pp. 393-8.

Catafau, A., Perez, V., Gironell, A., et al. (2001). SPECT mapping of cerebral activity changes induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. A pilot study. *Psychiatry Res*, 106, pp. 151-160.

Cath, D. C., van Grootheest, D. S., Willemsen, G., van Oppen, P., & Boomsma, D. I. (2008). Environmental Factors in Obsessive-Compulsive Behavior: Evidence from Discordant and Concordant Monozygotic Twins. *Behav Genet*, 38, pp. 108–120.

Cavallini, M. C., Di Bella, D., Pasquale, L., Henin, M., & Bellodi, L. (1998). 5HT2C CYS23/SER23 polymorphism is not associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 77, pp. 97–104.

Ceccherini-Nelli, A., & Guazzelli, M. (1994). Treatment of refractory OCD with the dopamine agonist bromocriptine. *J Clin Psychiatry*, 55, pp. 415-416.

Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R., & Khanna, S. (2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 30 (9), pp. 1735–1740.

Chou-Green, J. M., Holscher, T. D., Dallman, M. F., et al. (2003). Compulsive behavior in the 5-HT2C receptor knockout mouse. *Physiol Behav*, 78, pp. 641-649.

Christensen, K. J., Kim, S. W., Dysken, M. W., & Hoover, K. M. (1992). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 31, pp. 4–18.

Christenson, G. A., & Crow, S. J. (1996). The characterization and treatment of trichotillomania. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl. 8), pp. 42–7 (discussão 48-9).

Cohen, L. J., Stein, D. J., Simeon, D., Spadaccini, E., Rosen, J., Aronowitz, B., et al. (1995). Clinical profile, comorbidity, and treatment history in 123 hair pullers: a survey study. *J Clin Psychiatry*, 56, pp. 319–326.

Cosyns, P., Gabriels, L., & Nuttin, B. (2003). Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. *Verh K Acad Geneesk Belg*, 65 (6), pp. 385-99; discussão 399-400.

Cottraux, J., Gérard, D., Cinotti, L., Froment, J.-C., Deiber, M.-P., Le Bars, D., et al. (29 de Março de 1996). A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Research*, *60* (2-3), pp. 101-12.

Cottraux, J., Mollard, E., Bouvard, M., & Marks, I. (1993). Exposure therapy, fluvoxamine, or combination treatment in obsessive-compulsive disorder: one-year followup. *Psychiatry research*, *49* (1), pp. 63-75.

Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, *50*, pp. 873-80.

Davidson, R. J., & Irwin, W. (1 de Janeiro de 1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, *3* (1), pp. 11-21.

de Leeuw, A. S., & Westenberg, H. G. (2008). Hypersensitivity of 5-HT<sub>2</sub> receptors in OCD patients: An increased prolactin response after a challenge with meta-chlorophenylpiperazine and pre-treatment with ritanserin and placebo. *J Psychiatr Res*, *42* (11), pp. 894-901.

Dell'Osso, B., Altamura, A. C., Allen, A., & Hollander, E. (2005). Brain stimulation techniques in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current and future directions. *CNS Spectr*, *10* (12), pp. 966-79, 983.

Denys, D., de Geus, F., van Megen, H. J., & al, e. (2004). Use of factor analysis to detect potential phenotypes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *128*, pp. 273-280.

Denys, D., Klomp makers, A. A., & Westenberg, H. G. (2004c). Synergistic dopamine increase in the rat prefrontal cortex with the combination of quetiapine and fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)*, *176*, pp. 195-203.

Denys, D., van der Wee, N., Janssen, J., et al. (2004a). Low level of dopaminergic D<sub>2</sub> receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *55*, pp. 1041-1045.

Denys, D., van der Wee, N., van Megen, H. J., et al. (2003). A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, *23*, pp. 568-575.

Denys, D., van Megen, H., & Westenberg, H. (2002). The adequacy of pharmacotherapy in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, *17*, pp. 109-114.

Denys, D., Van Nieuwerburgh, F., Deforce, D., et al. (2006a). Association between serotonergic candidate genes and specific phenotypes of obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord*, *91*, pp. 39-44.

Denys, D., Van Nieuwerburgh, F., Deforce, D., et al. (2006b). Association between the dopamine D<sub>2</sub> receptor TaqI A<sub>2</sub> allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol*, *16*, pp. 446-450.

Denys, D., Zohar, J., & Westenberg, H. G. (2004b). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*, *65* (Suppl 14), pp. 11-7.

Derisley, J., Libby, S., Clark, S., & Reynolds, S. (2005). Mental health, coping and family-functioning in parents of young people with obsessive-compulsive disorder and with anxiety disorders. *Br J Clin Psychol*, *44*, pp. 439-444.

Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118* (Pt 1), pp. 279-306.

Dewey, S. L., Smith, G. S., Logan, J., Alexoff, D., Ding, Y. S., et al. (1995). Serotonergic modulation of striatal dopamine measured with positron emission tomography (PET) and in vivo microdialysis. *J Neurosci*, *15* (1 Pt 2), pp. 821-9.

Dougherty, D. D., Baer, L., Cosgrove, G. R., Cassem, E. H., et al. (2002). Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *159*, pp. 269-275.

Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*, *11*, pp. 240-249.

Du Toit, P. L., van Kradenburg, J., Niehaus, D., & Stein, J. (2001). Comparison of obsessive-compulsive disorder patients with and without comorbid putative obsessive-compulsive spectrum disorders using a structured clinical interview. *Compr Psychiatry*, *42*, pp. 291-300.

Dubois, B., Verin, M., Teixeira-Ferreira, C., et al. (1994). How to study frontal lobe functions in humans. In A. -M. Thierry, J. Glowinsky, P. S. Goldman-Rakic, & e. al, *Motor and Cognitive Functions of the Prefrontal Cortex* (pp. 1-16). Berlin: Springer-Verlag.

Ebert, D., Speck, O., Konig, A., Berger, M., Hennig, J., & Hohagen, F. (1997). 1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Res*, *74*, pp. 173-176.

Eblen, F., & Graybiel, A. M. (1995). Highly restricted origin of prefrontal cortical inputs to striosomes in the macaque monkey. *J Neurosci*, *15*, pp. 5999-6013.

Eilam, D., & Szechtman, H. (2005). Psychostimulant-induced behavior as an animal model of obsessive-compulsive disorder: an ethological approach to the form of compulsive rituals. *CNS Spectr*, *10*, pp. 191-202.

El Mansari, M., & Blier, P. (2006). Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *30* (3), pp. 362-73.

Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, *31*, pp. 17-28.

Fairfax, H. (2008). The use of mindfulness in obsessive compulsive disorder: suggestions for its application and integration in existing treatment. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, *15* (1), pp. 53-9.

Fals-Stewart, W., & Lucente, S. (1993). An MCMI cluster typology of obsessive-compulsives: A measure of personality characteristics and its relationship to treatment participation, compliance and outcome in behavior therapy. *Journal of Psychiatric Research*, *27* (2), pp. 139-154.

Feldman, R. P., & Goodrich, J. T. (2001). Psychosurgery: a historical overview. *Neurosurgery*, *48* (3), pp. 647-57; discussão 657-9.

Fernandez-Cordoba, E., & Lopez-Ibor, A. J. (1967). La monoclormipramina en enfermos psiquiatricos resistentes a otros tratamientos. *Acta Luso-Esp Neurol Psiquiatr Ciene Afines*, *26*, pp. 119-147.

Fitzgerald, K. D., Moore, G. J., Paulson, L. A., Stewart, C. M., & Rosenberg, D. R. (2000). Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naive pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *47*, pp. 174-182.

Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Gehring, W. J., Abelson, J. L., Himle, J. A., Liberzon, I., et al. (Fevereiro de 2005). Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 57 (3).

Flaisher-Grinberg, S., Albelda, N., Gitter, L., Weltman, K., et al. (2009). Ovarian hormones modulate 'compulsive' lever-pressing in female rats. *Hormones and Behavior*, 55, pp. 356–365.

Flament, M. F., Whitaker, A., Rapoport, J. L., Davies, M., Kalikow, K., Sceery, W., et al. (1988). Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27 (6), pp. 764-71.

Flor-Henry, P., Yeudall, L. T., Koles, Z. J., & Howart, B. G. (1979). Neuropsychological and power spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biol Psychiatry*, 14, pp. 119–130.

Foa, E. B., Franklin, M. E., & Kozac, M. J. (1998). Psychosocial treatments for obsessive-compulsive disorder. Literature review. In R. P. Swinson, M. M. Antony, S. Rachman, & M. A. Richter, *Obsessive-Compulsive Disorder. Theory, Research, and Treatment* (pp. 258–276). Nova Iorque: Guilford Press.

Foa, E. B., Liebowitz, M. R., Kozak, M. J., Davies, S., Campeas, R., et al. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 162 (1), pp. 151-61.

Fontaine, D., Mattei, V., Borg, M., von Langsdorff, D., Magnie, M. N., Chanalet, S., et al. (2004). Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *J Neurosurg*, 100 (6), pp. 1084-6.

Fornaro, M., Gabrielli, F., Albano, C., Fornaro, S., et al. (2009). Obsessive-compulsive disorder and related disorders: a comprehensive survey. *Annals of General Psychiatry*, 8, p. 13.

Fornaro, M., Gabrielli, F., Mattei, C., Vinciguerra, V., & Fornaro, P. (2008). Aripiprazole augmentation in poor insight obsessive-compulsive disorder: a case report. *Ann Gen Psychiatry*, 7, p. 26.

Friedlander, L., & Desrocher, M. (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev*, 26, pp. 32-49.

Frye, M. A., Ketter, T. A., Leverich, G. S., et al. (2000). The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry*, 61, pp. 9–15.

Gabriëls, L., Cosyns, P., Nuttin, B., Demeulemeester, H., & Gybels, J. (2003). Deep brain stimulation for treatment refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and psychopathological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand*, 107 (4), pp. 275-82.

Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Garvey, M. A., Perlmutter, S., & Swedo, S. E. (2000). MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry*, 157, pp. 281–283.

Goktepe, E. O., Young, L. B., & Bridges, P. K. (1975). A further review of the results of stereotactic subcaudate tractotomy. *Br J Psychiatry*, 126, pp. 270–280.

Goodman, W. K. (1999). Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry*, 60 (Suppl. 18), pp. 27–32.



Goodman W.K., Foote K.D., Greenberg B.D., Ricciuti N., Bauer R., Ward H., Shapira N.A., Wu S.S., Hill C.L., Rasmussen S.A., Okun M.S. (2010). Deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry* [Epub ahead of print]

Goodman, W. K., McDougle, C. J., Price, L. H., et al. (1995). m-Chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder: absence of symptom exacerbation. *Biol Psychiatry*, 38, pp. 138-149.

Grabli, D., McCairn, K., Hirsch, E. C., Agid, Y., Féger, J., François, C., et al. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*, 127, pp. 2039-54.

Gray, H. (1918). *Anatomy of the Human Body* (20<sup>th</sup> ed.). Philadelphia: Lea & Febiger.

Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, 265, pp. 1826–1831.

Greenberg, B. D. (2004). Deep Brain Stimulation in Psychiatry. In S. H. Lisanby, *Brain Stimulation in Psychiatric Treatment* (pp. 53-65). Arlington, Va: American Psychiatric Publishing, Inc.

Greenberg, B. D., Gabriels, L. A., Malone, D. A., Rezaei, A. R., Friehs, G. M., Okun, M. S., et al. (Maio de 2008). Deep Brain Stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Molecular Psychiatry*, p. [Epub ahead of print].

Greenberg, B. D., George, M. S., Martin, J. D., et al. (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry*, 154, pp. 867-869.

Greenberg, B. D., Malone, D. A., Friehs, G. M., Rezaei, A. R., Kubu, C. S., Malloy, P. F., et al. (2006). Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31, pp. 2384–2393.

Greenberg, B. D., Price, L. H., Rauch, S. L., Friehs, G., Noren, G., Malone, D., et al. (2003). Neurosurgery for intractable obsessive-compulsive disorder and depression: critical issues. *Neurosurg Clin N Am*, 14, pp. 199–212.

Greist, J. H. (1994). Behavioural therapy for obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 (Suppl), pp. 60-8.

Gross-Isseroff, R., Cohen, R., Sasson, Y., et al. (2004). Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. *Neuropsychobiology*, 50, pp. 200-205.

Guehl, D., Benazzouz, A., Aouizerate, B., Cuny, E., Rotgé, J.-Y., et al. (2008). Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biol Psychiatry*, 63, pp. 557–562.

Han, L., Nielsen, D., Rosenthal, N. E., Jefferson, K., Kaye, W., Murphy, D., et al. (1999). No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry*, 45, pp. 615–619.

Harvard Medical School Health Publications Group. (Fevereiro de 2009). Cytochrome P450 enzymes and psychiatric drugs. How a patient's genetic profile and other medications can alter drug response. *Harvard Mental Health Letter*, 25 (8), pp. 4-5.

Harvard Medical School Health Publications Group. (Março de 2009). Treating obsessive-compulsive disorder. Options include medication, psychotherapy, surgery, and deep brain stimulation. *Harv Ment Health Lett*, 25 (9), pp. 4-5.

Hassani, O. K., Cromwell, H. C., & Schultz, W. (Junho de 2001). Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 85 (6), pp. 2477-89.

Head, D., Bolton, D., & Hymas, N. (1989). Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 25, pp. 929-937.

Hemmings, S. M., Kinnear, C. J., Niehaus, D. J., et al. (2003). Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13, pp. 93-98.

Henseler, I., Gruber, O., Kraft, S., Krick, C., Reith, W., & Falkai, P. (2008). Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *J Psychiatry Neurosci*, 33 (3), pp. 209-15.

Hesse, S., Muller, U., Lincke, T., et al. (2005). Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 140, pp. 63-72.

Ho Pian, K. L., van Megen, H. J., Ramsey, N. F., Mandl, R., van Rijk, P. P., Wynne, H. J., et al. (2005). Decreased thalamic blood flow in obsessive-compulsive disorder patients responding to fluvoxamine. *Psychiatry Res*, 138 (2), pp. 89-97.

Hodgkiss, A. D., Malizia, A. L., Bartlett, J. R., & Bridges, P. K. (1995). Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy 1979-1991. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7, pp. 230-234.

Hoehn-Saric, R., Ninan, P., Black, D. W., Stahl, S., Greist, J. H., Lydiard, B., et al. (2000). Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57, pp. 76-82.

Hoehn-Saric, R., Pearlson, G. D., Harris, G. J., Machlin, S. R., & Camargo, E. E. (1991). Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry*, 148 (9), pp. 1243-5.

Hoehn-Saric, R., Schlaepfer, T. E., Greenberg, B. D., McLeod, D. R., Pearlson, G. D., & Wong, S. H. (2001). Cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with major depression: effect of treatment with sertraline or desipramine on treatment responders and non-responders. *Psychiatry Res*, 108, pp. 89-100.

Hohagen, F., Winkelmann, G., Rasche-Ruchle, H., Hand, I., Konig, A., Munchau, N., et al. (1998). Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl*, pp. 71-78.

Hollander, E., & Wong, C. M. (1995a). Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*, 56 (Suppl. 4), pp. 3-6 (discussão 53-55).

Hollander, E., DeCaria, C. M., Nitsescu, A., et al. (1992a). Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 49, pp. 21-28.

Hollander, E., Prohovnik, I., & Stein, D. J. (1995b). Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7, pp. 485–490.

Hollander, E., Stein, D. J., Saoud, J. B., et al. (1992b). Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry Res*, 42, pp. 185–188.

Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Nystrom, L., Mars, R. B., Coles, M. G., et al. (2004). Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nature Neuroscience*, 7, pp. 497–8.

Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, 96, pp. 651–656.

Hudziak, J. J., van Beijsterveldt, C. M., Althoff, R. R., Stanger, C., et al. (2004). Genetic and environmental contributions to the child behavior checklist obsessive-compulsive scale. A cross-cultural twin study. *Archives of general psychiatry*, 61 (6), pp. 608–616.

Huff, W., Lenartz, D., Schormann, M., Lee, S. H., Kuhn, J., Koulousakis, A., et al. (2009). Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*, In press [Epub ahead of print].

Husain, S. S., Kevan, I. M., Linnell, R., & Scott, A. I. (2004). Electroconvulsive therapy in depressive illness that has not responded to drug treatment. *J Affect Disord*, 83, pp. 121–126.

Insel, T. R., & Winslow, J. T. (1990). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder. In M. A. Jenike, L. Baer, & W. E. Minichiello, *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management* (2<sup>a</sup> Edição ed., pp. 116–131). Chicago: Year Book Medical Publishers.

Insel, T. R., Mueller, E. A., Alterman, I., et al. (1985). Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry*, 20, pp. 1174–1188.

Iyo, M., Sekine, Y., Matsunaga, T., et al. (1999). Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective risperidone treatment: a case report. *J Clin Psychiatry*, 60, pp. 337–338.

Jagger, J., Prusoff, B. A., Cohen, D. J., Kidd, K. K., Carbonari, C. M., & John, K. (1982). The epidemiology of Tourette's syndrome: a pilot study. *Schizophr Bull*, 8, pp. 267–278.

Jaisooriya, T. S., Reddy, Y. C., & Srinath, S. (2003). The relationship of obsessive-compulsive disorder to putative spectrum disorders: results from an Indian study. *Compr Psychiatry*, 44, pp. 317–323.

Janet, P (1903). *Les obsessions et la psychasthénie* (2<sup>nd</sup> ed). Paris, Alcan.

Jenike, M. A., Baer, L., Ballantine, T., Martuza, R. L., Tynes, S., Giriunas, I., et al. (1991). Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry*, 48, pp. 548–555.

Jenike, M. A., Baer, L., Minichiello, W. E., Schwartz, C. E., & Carey Jr, R. J. (1986). Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*, 143, pp. 530–532.

Joel, D., Doljansky, J., & Schiller, D. (2005). 'Compulsive' lever pressing in rats is enhanced following lesions to the orbital cortex, but not to the basolateral nucleus of the amygdala or to the dorsal medial prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, 21, pp. 2252–2262.

Jog, M. S., Kubota, Y., Connolly, C. I., Hillegaart, V., & Graybiel, A. M. (26 de Novembro de 1999). Building neural representations of habits. *Science*, 286 (5545), pp. 1745–9.

Jonnal, A. H., Gardner, C. O., Prescott, C. A., & Kendler, K. S. (2000). Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *Am J Med Genet*, *96* (6), pp. 791-6.

Jung, H. H., Kim, C. H., Chang, J. H., Park, Y. G., Chung, S. S., & Chang, J. W. (2006). Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results. *Stereotact Funct Neurosurg*, *84* (4), pp. 184-9.

Kang, D. H., Kim, J. J., Choi, J. S., et al. (2004). Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *16*, pp. 342-349.

Kang, J. I., Kim, C. H., Namkoong, K., Lee, C. I., & Kim, S. J. (25 de Ago de 2009). A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*.

Kaplan, H. I., & Sadock, B. J. (1998). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry* (8th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Kapur, S., & Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *153*, pp. 466-476.

Karayiorou, M., Sobin, C., Blundell, M. L., Galke, B. L., Malinova, L., Goldberg, P., et al. (1999). Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *45*, pp. 1178-1189.

Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B., & Burnam, M. A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*, *45*, pp. 1094-9.

Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (1998). Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nat Neurosci*, *1*, pp. 411-416.

Kelly, D., & Mitchell-Heggs, N. (1973). Stereotactic limbic leucotomy—a follow-up study of thirty patients. *Postgrad Med J*, *49*, pp. 865-882.

Kent, J. M., Coplan, J. D., Lombardo, I., et al. (2002). Occupancy of brain serotonin transporters during treatment with paroxetine in patients with social phobia: a positron emission tomography study with 11C McN 5652. *Psychopharmacology (Berl)*, *164*, pp. 341-348.

Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. C., Stenger, A., & Carter, C. S. (13 de Fevereiro de 2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, *303*, pp. 1023-6.

Kim, S. J., Lee, H. S., & Kim, C. H. (2005). Obsessive-compulsive disorder, factor-analyzed symptom dimensions and serotonin transporter polymorphism. *Neuropsychobiology*, *52*, pp. 176-182.

Koller, W., Pahwa, R., Busenbark, K., Hubble, J., Wilkinson, S., Lang, A., et al. (1997). High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*, *42* (3), pp. 292-9.

Koran, L. M., Hanna, G. L., Hollander, E., Nestadt, G., & Simpson, H. B. (2007). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *164* (7), pp. Suppl. 5-53.

Kotsopoulos, S., & Spivak, M. (2001). Obsessive-compulsive symptoms secondary to methylphenidate treatment. *Can J Psychiatry*, *46*, p. 89.

- Kouris, S. (1998). Methylphenidate-induced obsessive-compulsiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37, p. 135.
- Krawczyk, D. C. (Outubro de 2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26 (6), pp. 631-64.
- Kringelbach, M. L., Jenkinson, N., Owen, S. L., & Aziz, T. Z. (2007). Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci*, 8, pp. 623–635.
- Kwon, J. S., Kim, J. J., Lee, D. W., Lee, J. S., Lee, D. S., Kim, M. S., et al. (2003). Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 122, pp. 37–47.
- Lacerda, A. L., Dalgalarondo, P., Caetano, D., Camargo, E. E., Etchebehere, E. C., & Soares, J. C. (Junho de 2003a). Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive–compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 123 (2), pp. 125-134.
- Lacerda, A. L., Dalgalarondo, P., Caetano, D., Haas, G. L., Camargo, E. E., & Keshavan, M. S. (Junho de 2003b). Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive–compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27 (4), pp. 657-665.
- Lambrecq, V., Rotgé, J.-Y., Guehl, D., Bardinnet, E., Machado, S., et al. (2009). Lesions in the associative striatum improve obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 65 (5), pp. e11-3.
- Landau, W. M., & Perlmutter, J. S. (1999). Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med*, 341 (13), p. 1004.
- Lavin, M. R., & Halligan, P. (1996). ECT for obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153, pp. 1652-1653.
- Le Moal, M. (1995). Mesocorticolimbic dopaminergic neurons. Functional and regulatory roles. In F. E. Bloom, & D. J. Kupfer, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (pp. 283–294). Nova Iorque: Raven Press.
- Leckman, J. F., & Riddle, M. A. (2000). Tourette’s syndrome: when habit-forming systems form habits of their own? *Neuron*, 28, pp. 349–354.
- Leckman, J. F., Goodman, W. K., Anderson, G. M., et al. (1995). Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive compulsive disorder, Tourette’s syndrome, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*, 12, pp. 73-86.
- Leckman, J. F., Rauch, S. L., & Mataix-Cols, D. (2007). Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: implications for the DSM-V. *CNS Spectr*, 12, pp. 376–400.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23, pp. 155–184.
- Lenane, M. C., Swedo, S. E., Leonard, H., Pauls, D. L., Sceery, W., & Rapoport, J. L. (1990). Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29 (3), pp. 407-12.
- Leonard, H. L., Lenane, M. C., Swedo, S. E., Rettew, D. C., Gershon, E. S., & Rapoport, J. L. (1992). Tics and Tourette’s disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive–compulsive children. *Am J Psychiatry*, 149, pp. 1244–1251.

Lesch, K. P., Hoh, A., Schulte, H. M., et al. (1991). Long-term fluoxetine treatment decreases 5-HT<sub>1A</sub> receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, *105*, pp. 415-420.

Lindsay, M., Crino, R., & Andrews, G. (1997). Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, *171*, pp. 135-139.

Lipsman, N., Neimat, J. S., & Lozano, A. M. (2007). Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery*, *61* (1), pp. 1-11.

Lisanby, S. H. (2004). *Brain Stimulation in Psychiatric Treatment*. Arlington, Va: American Psychiatric Publishing, Inc.

Little, K. Y., Zhang, L., Desmond, T., et al. (1999). Striatal dopaminergic abnormalities in human cocaine users. *Am J Psychiatry*, *156*, pp. 238-245.

Liu, K., Zhang, H., Liu, C., Guan, Y., Lang, L., Cheng, Y., et al. (2008). Stereotactic treatment of refractory obsessive compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up. *J Clin Neurosci*, *15* (6), pp. 622-9.

Lochner, C., du Toit, P. L., Zungu-Dirwayi, N., Marais, A., van Kradenburg, J., et al. (2002). Childhood trauma in obsessive-compulsive disorder, trichotillomania, and controls. *Depress Anxiety*, *15*, pp. 66-68.

Lucey, J. V., Burness, C. E., Costa, D. C., Gacinovic, S., Pilowsky, L. S., Ell, P. J., et al. (1997). Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Br J Med Psychol*, *70* (Pt 4), pp. 403-411.

Lucki, I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, *44*, pp. 151-162.

Lykouras, L., Alevizos, B., Michalopoulou, P., et al. (2003). Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *27*, pp. 333-346.

Machlin, S. R., Harris, G. J., Pearlson, G. D., Hoehn-Saric, R., Jeffery, P., & Camargo, E. E. (1991). Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry*, *148*, pp. 1240-1242.

Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J. L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C., et al. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*, *360* (9342), pp. 1302-4.

Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., et al. (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*, *359*, pp. 2121-2134.

Maltby, N., Tolin, D. F., Worhunsky, P., O'Keefe, T. M., & Kiehl, K. A. (15 de Janeiro de 2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, *24* (2), pp. 493-503.

Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., et al. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychoph*, *9* (1), pp. 95-100.

Mantovani, A., Simpson, H. B., Fallon, B. A., Rossi, S., & Lisanby, S. H. (2009). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, *20*, pp. 1-11.

Mantovani, A., Westin, G., Hirsch, J., & Lisanby, S. H. (Set de 2009). Functional magnetic resonance imaging guided transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*.

Marazziti, D., Hollander, E., Lensi, P., et al. (1992). Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *42*, pp. 41-51.

Marazziti, D., Rossi, A., Gemignani, A., et al. (1996). Decreased platelet 3H-paroxetine binding in obsessive-compulsive patients. *Neuropsychobiology*, *34*, pp. 184-187.

Martin, A., Pigott, T. A., Lalonde, F. M., Dalton, I., Dubbert, B., & Murphy, D. L. (1993). Lack of evidence for Huntington's disease-like cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *33*, pp. 345-353.

Martinot, J. L., Allilaire, J. F., Mazoyer, B. M., Hantouche, E., Huret, J. D., Legaut-Demare, F., et al. (1990). Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand*, *82*, pp. 233-242.

Mataix-Cols, D., Cullen, S., Lange, K., Zelaya, F., Andrew, C., Amaro, E., et al. (2003). Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol Psychiatry*, *53* (6), pp. 482-93.

Mataix-Cols, D., Cullen, S., Lange, K., Zelaya, F., Andrew, C., Amaro, E., et al. (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *156*, pp. 1409-16.

Mataix-Cols, D., do Rosario-Campos, M. C., & Leckman, J. f. (2005). A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*, *162*, pp. 228-238.

Mataix-Cols, D., Rauch, S. L., Baer, L., Eisen, J. L., Shera, D. M., Goodman, W. K., et al. (2002). Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry*, *159* (2), pp. 263-8.

Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M. J., Speckens, A., & Phillips, M. L. (Junho de 2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *51* (6), pp. 564-76.

Matsunaga, H., Maebayashi, K., Hayashida, K., Okino, K., Matsui, T., Iketani, T., et al. (2008). Symptom structure in Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *165*, pp. 251-3.

Mavissakalian, M., Jones, B., Olson, S., & Perel, J. M. (1990). The relationship of plasma clomipramine and N-desmethylclomipramine to response in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull*, *26*, pp. 119-122.

McDougle, C. J. (1999). The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. In D. S. Charney, E. J. Nestler, & B. S. Bunney, *Neurobiology of Mental Illness* (pp. 518-533). Nova Iorque: Oxford University Press.

McDougle, C. J., Barr, L. C., Goodman, W. K., et al. (1995). Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *152*, pp. 1812-1814.

- McDougle, C. J., Epperson, C. N., Pelton, G. H., Wasyluk, S., & Price, L. H. (2000). A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *57*, pp. 794–801.
- McDougle, C. J., Goodman, W. K., & Price, L. H. (1994). Dopamine antagonists in tic-related and psychotic spectrum obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, *55* (Suppl.), pp. 24–31.
- McElroy, S. L., Phillips, K. A., & Keck Jr., P. E. (1994). Obsessive compulsive spectrum disorder. *J Clin Psychiatry*, *55* (Suppl.), pp. 33–51 (discussão 52–53).
- McFarland, N. R., & Haber, S. N. (2002). Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas. *J Neurosci*, *22*, pp. 8117–8132.
- McGuire, P. K., Bench, C. J., Frith, C. D., Marks, I. M., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry*, *164*, pp. 459–468.
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Salloway, S., & Malloy, P. (1997). The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *9*, pp. 315–330.
- Mellet, E., Tzourio, N., Crivello, F., Joliot, M., Denis, M., & Mazoyer, B. (1996). Functional anatomy of spatial mental imagery generated from verbal instructions. *J Neurosci*, *16*, pp. 6504–6512.
- Mellman, L. A., & Gorman, J. M. (s.d.). Successful treatment of obsessive-compulsive disorder with ECT. *Am J Psychiatry*, *141*, pp. 596–597.
- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*, pp. 525–549.
- Metin, O., Yazici, K., Tot, S., et al. (2003). Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol*, *18*, pp. 463–467.
- Meyer, V. (1966). Modification of expectations in cases with obsessional rituals. *Behav Res Ther*, *4*, pp. 273–280.
- Miller, E. K. (1999). The prefrontal cortex: complex neural properties for complex behavior. *Neuron*, *22*, pp. 15–17.
- Millet, B., Chabane, N., Delorme, R., Leboyer, M., Leroy, S., Poirier, M. F., et al. (2003). Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet*, *116B*, pp. 55–59.
- Miman O., Mutlu E. A., Ozcan O., Atambay M., Karlidag R., Unal S. (2010). Is there any role of *Toxoplasma gondii* in the etiology of obsessive-compulsive disorder? *Psychiatry Res*. [Epub ahead of print]
- Mindus, P., Rasmussen, S. A., & Lindquist, C. (1994). Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *6*, pp. 467–477.
- Mink, J. W. (2001). Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol*, *25*, pp. 190–198.
- Mitchell-Heggs, N., Kelly, D., & Richardson, A. (1976). Stereotactic limbic leucotomy—a follow-up at 16 months. *Br J Psychiatry*, *128*, pp. 226–240.



Modell, J. G., Mountz, J. M., Curtis, G. C., & Greden, J. F. (1989). Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *1*, pp. 27–36.

Molina, V., Montz, R., Martin-Loeches, M., Jimenez-Vicioso, A., Carreras, J. L., & Rubia, F. J. (1995). Drug therapy and cerebral perfusion in obsessive-compulsive disorder. *J Nucl Med*, *36*, pp. 2234–2238.

Montoya, A., Weiss, A. P., Price, B. H., Cassem, E. H., Dougherty, D. D., Nierenberg, A. A., et al. (2002). Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease. *Neurosurgery*, *50* (5), pp. 1043-9; discussão 1049-52.

Moresco, R. M., Pietra, L., Henin, M., Panzacchi, A., Locatelli, M., et al. (2007). Fluvoxamine treatment and D2 receptors: a pet study on OCD drug-naïve patients. *Neuropsychopharmacology*, *32* (1), pp. 197-205.

Mundo, E., Richter, M. A., Sam, F., Macciardi, F., & Kennedy, J. L. (2000). Is the 5-HT(1D)beta receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry*, *157*, pp. 1160–1161.

Mundo, E., Richter, M. A., Zai, G., et al. (2002). 5HT1Dbeta Receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry*, *7*, pp. 805-809.

Murphy, T. K., Goodman, W. K., Fudge, M. W., Williams Jr., R. C., Ayoub, E. M., Dalal, M., et al. (1997). B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry*, *154*, pp. 402–407.

Nestadt G., Grados M., Samuels J. F. (2010). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, *33* (1), pp. 141-158.

Neumeister, A. (2003). Tryptophan depletion, serotonin, and depression: where do we stand? *Psychopharmacol Bull*, *37*, pp. 99-115.

Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol*, *67*, pp. 53–83.

Nordstrom, E. J., & Burton, F. H. (2002). A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry*, *7* (6), pp. 617–625.

Nuttin, B. J., Gabriels, L. A., Cosyns, P. R., Meyerson, B. A., Andréewitch, S., Sunaert, S. G., et al. (2003). Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*, *52* (6), pp. 1263-1274.

Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J., & Meyerson, B. (1999). Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorders. *Lancet*, *354* (9189), p. 1526.

O'Dell, L. E., & Parsons, L. H. (2004). Serotonin1B receptors in the ventral tegmental area modulate cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine levels. *J Pharmacol Exp Ther*, *311*, pp. 711-719.

Oades, R. D., Röpcke, B., & Eggers, C. (1994). Monoamine activity reflected in urine of young patients with obsessive compulsive disorder, psychosis with and without reality distortion and healthy subjects: an explorative analysis. *J Neural Transm Gen Sect*, *96* (2), pp. 143-59.

Oh, M. Y., Abosch, A., Kim, S. H., Lang, A. E., & Lozano, A. M. (2002). Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery*, *50* (6), pp. 1268-74; discussão 1274-6.

Oliver, B., Gascón, J., Aparicio, A., Ayats, E., Rodriguez, R., et al. (2003). Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorders. *Stereotact Funct Neurosurg*, *81* (1-4), pp. 90-5.

Olver, J. S., O'Keefe, G., Jones, G. R., Burrows, G. D., Tochon-Danguy, H. J., et al. (2009). Dopamine D1 receptor binding in the striatum of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*, *114* (1-3), pp. 321-6.

Oulis, P., Masdrakis, V. G., Karapoulios, E., Karakatsanis, N. A., et al. (2008). Pregabalin augmentation to sertraline-risperidone combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, *10* (3), p. 249.

Pallanti, S., Quercioli, L., & Bruscoli, M. (2004). Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, *65*, pp. 1394-1399.

Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, *117* (pt 4), pp. 847-858.

Passingham, R. E. (1993). *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford: Oxford University Press.

Pauls, D. L., Alsobrook II, J. P., Goodman, W., Rasmussen, S., & Leckman, J. F. (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *152*, pp. 76-84.

Perani, D., Colombo, C., Bressi, S., Bonfanti, A., & Grass, F. (Fevereiro de 1995). [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *The British Journal of Psychiatry*, *166* (2), pp. 244-50.

Phillips, K. A., Grant, J., Siniscalchi, J., & Albertini, R. S. (2001). Surgical and nonpsychiatric medical treatment of patients with body dysmorphic disorder. *Psychosomatics*, *42*, pp. 504-510.

Phillips, M. L., Drevets, W. C., & Scott, L. R. (1 de Setembro de 2003). Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, *54* (5), pp. 504-14.

Pigott, T. A., & Seay, S. M. (1999). A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, *60*, pp. 101-106.

Pigott, T. A., L'Heureux, F., Dubbert, B., Bernstein, S., & Murphy, D. L. (Outubro de 1994). Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *J Clin Psychiatry*, *55 Suppl*, pp. 15-27.

Pitchot, W., Hansenne, M., Moreno, A. G., et al. (1996). Growth hormone response to apomorphine in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, *21*, pp. 343-345.

Pittenger, C., Krystal, J. H., & Coric, V. (2006). Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx*, *3* (1), pp. 69-81.

Pogarell, O., Hamann, C., Popperl, G., et al. (2003). Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *54*, pp. 1406-1413.

Potenza, M. N., Steinberg, M. A., Skudlarski, P., Fulbright, R. K., Lacadie, C. M., et al. (2003). Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, *60*, pp. 828–836.

Prasko, J., Pasková, B., Záleský, R., Novák, T., Kopecek, M., et al. (2006). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinol Lett*, *27* (3), pp. 327-32.

Procyk, E., Tanaka, Y. L., & Joseph, J. P. (2000). Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nature Neuroscience*, *3* (5), pp. 502-8.

Pujol, J., Torres, L., Deus, J., Cardoner, N., Pifarre, J., Capdevila, A., et al. (1999). Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive–compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *45*, pp. 891–897.

Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998). Cognitive deficits in obsessive–compulsive disorder on tests of frontal–striatal function. *Biol Psychiatry*, *43*, pp. 348–357.

Ramasubbu, R., Ravindran, A., & Lapiere, Y. (2000). Serotonin and dopamine antagonism in obsessive-compulsive disorder: effect of atypical antipsychotic drugs. *Pharmacopsychiatry*, *33*, pp. 236-238.

Rapoport, J. (1989). *The Boy Who Couldn't Stop Washing: The Experience and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder*. New York: E.P. Dutton.

Rapoport, M., Feder, V., & Sandor, P. (1998). Response of major depression and Tourette's syndrome to ECT: a case report. *Psychosom Med*, *60*, pp. 528-529.

Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1990). Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, *51* (Suppl.), pp. 10–13 (discussion 14).

Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1994). The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, *55* (Suppl), pp. 5-10; discussion 11-4.

Rasmussen, S. A., & Tsuang, M. T. (1986). Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, *143* (3), pp. 317-22.

Rasmussen, S. A., & Tsuang, M. T. (1984). The epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, *45*, pp. 450–7.

Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1992). The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clinical Psychiatry*, *53* (Suppl), pp. 4-10.

Rauch, S. L., Dougherty, D. D., Malone, D., Rezai, A., Friehs, G., et al. (2006). A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive–compulsive disorder. *J Neurosurg*, *104* (4), pp. 558-65.

Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H., Savage, C. R., et al. (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, *51* (1).

Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Dougherty, D., Kendrick, A., Curran, T., et al. (1997). Probing striatal function in obsessive–compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *9*, pp. 568–573.

Rauch, S. L., Shin, L. M., Dougherty, D. D., Alpert, N. M., Fischman, A. J., & Jenike, M. A. (2002). Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*, *27*, pp. 782–791.

Ravel, S., Sardo, P., Legallet, E., & Apicella, P. (2001). Reward unpredictability inside and outside of a task context as a determinant of the responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *J Neurosci*, *21*, pp. 5730–5739.

Rezai, A. R., Mogilner, A. Y., Cappell, J., Hund, M., Llinas, R. R., & Kelly, P. J. (1997). Integration of functional brain mapping in image-guided neurosurgery. *Acta Neurochir Suppl*, *68*, pp. 85-89.

Robertson, M. M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, *123* (Pt 3), pp. 425–462.

Robertson, W. C. (Jan de 2009). *Tourette Syndrome and Other Tic Disorders*. Obtido em Jan de 2010, de Emedicine - Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/1182258-media>

Robins, L. N., Helzer, J. E., Weissman, M. M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke Jr., J. D., et al. (1984). Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*, *41*, pp. 949–58.

Robinson, D., Wu, H., Munne, R. A., et al. (1995). Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *52*, pp. 393-398.

Rosenberg, D. R., MacMaster, F. P., Keshavan, M. S., Fitzgerald, K. D., Stewart, C. M., & Moore, G. J. (2000). Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *39*, pp. 1096–1103.

Rosenkilde, C. E., Bauer, R. H., & Fuster, J. M. (30 de Março de 1981). Single cell activity in ventral prefrontal cortex of behaving monkeys. *Brain Research*, *209* (2), pp. 949-58.

Rosse, R. B., Fay-McCarthy, M., Collins Jr, J. P., et al. (1994a). The relationship between cocaine-induced paranoia and compulsive foraging: a preliminary report. *Addiction*, *89*, pp. 1097-1104.

Rotge, J.-Y., Dilharreguy, B., Aouizerate, B., Martin-Guehl, C., et al. (2009a). Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *33*, pp. 682–687.

Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., et al. (2008). Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*, *33* (5), pp. 405–12.

Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., et al. (2009b). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *65*, pp. 75–83.

Rubin, R. T., Ananth, J., Villanueva-Meyer, J., Trajmar, P. G., & Mena, I. (1995). Regional <sup>133</sup>xenon cerebral blood flow and cerebral <sup>99m</sup>Tc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and during treatment. *Biol Psychiatry*, *38*, pp. 429–437.

Rubin, R. T., Villanueva-Meyer, J., Ananth, J., Trajmar, P. G., & Mena, I. (Setembro de 1992). Regional xenon <sup>133</sup> cerebral blood flow and cerebral technetium <sup>99m</sup> HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry*, *49* (9), pp. 695-702.

Rufer, M., Grothusen, A., Mass, R., Peter, H., & Hand, I. (2005). Temporal stability of symptom dimensions in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*, *88*, pp. 99–102.

Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C., & Smeraldi, E. (2009). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, *11* (5), pp. 226-30.

Ryding, E., Lindstrom, M., Bradvik, B., et al. (2004). A new model for separation between brain dopamine and serotonin transporters in 123I-beta-CIT SPECT measurements: normal values and sex and age dependence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *31*, pp. 1114-1118.

Sachdev, P. S., & Malhi, G. S. (2005). Obsessive-compulsive behaviour: a disorder of decision-making. *Aust N Z J Psychiatry*, *39*, pp. 757-763.

Salamone, J. D., & Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behav Brain Res*, *137*, pp. 3–25.

Salkovskis, P. M., Shafran, R., Rachman, S., & Freeston, M. H. (1999). Multiple pathways to inflated responsibility beliefs in obsessional problems: possible origins and implications for therapy and research. *Behavior Research and Therapy*, *37*, pp. 1055–1072.

Sasson, Y., Zohar, J., Chopra, M., Lustig, M., Iancu, I., & Hendler, T. (1997). Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry*, *58* (Suppl. 12), pp. 7–10.

Satel, S. L., & McDougle, C. J. (1991). Obsessions and compulsions associated with cocaine abuse. *Am J Psychiatry*, *148*, p. 947.

Saxena, S., Brody, A. L., Ho, M. L., Alborzian, S., Ho, M. K., Maidment, K. M., et al. (1 de Agosto de 2001). Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biological Psychiatry*, *50* (3), pp. 159-70.

Saxena, S., Brody, A. L., Ho, M. L., Alborzian, S., Maidment, K. M., Zohrabi, N., et al. (Março de 2002). Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry*, *59* (3), pp. 250-61.

Saxena, S., Brody, A. L., Maidment, K. M., Dunkin, J. J., Colgan, M., Alborzian, S., et al. (1999). Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *21*, pp. 683–693.

Saxena, S., Brody, A. L., Maidment, K. M., Smith, E. C., Zohrabi, N., Katz, E., et al. (Junho de 2004). Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry*, *161* (6), pp. 1038-48.

Schaeffer, T. E., & Kosel, M. (2004). Transcranial magnetic stimulation in depression. In S. H. Lisanby, *Brain Stimulation in Psychiatric Treatment* (pp. 1-22). Arlington, Va: American Psychiatric Publishing, Inc.

Schindler, K. M., Richter, M. A., Kennedy, J. L., Pato, M. T., & Pato, C. N. (2000). Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder. *Am J Med Genet*, *96*, pp. 721–724.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*, *80*, pp. 1–27.

Schwartz, J. M. (1999). A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *J Conscious Studies*, 6, pp. 115-42.

Sevincok, L., & Topuz, A. (2003). Lack of efficacy of low doses of quetiapine addition in refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 23, pp. 448-450.

Shah, D. B., Pesiridou, A., Baltuch, G. H., Malone, D. A., & O'Reardon, J. P. (2008). Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression: overview of disease circuits and therapeutic targeting for the clinician. *Psychiatry*, 5 (9), pp. 24-33.

Shapira, N. A., Ward, H. E., Mandoki, M., Murphy, T. K., Yang, M. C., Blier, P., et al. (Março de 2004). A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 55 (5), pp. 553-5.

Shim, G., Jung, W. H., Choi, J.-S., et al. (2009). Reduced cortical folding of the anterior cingulate cortex in OCD. *J Psychiatry Neurosci*, 34 (6), pp. 443-9.

Simeon, D., Hollander, E., Stein, D. J., Cohen, L., & Aronowitz, B. (1995). Body dysmorphic disorder in the DSM-IV field trial for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152, pp. 1207-1209.

Simpson, H. B., Gorfinkle, K. S., & Liebowitz, M. R. (1999). Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiatry*, 60, pp. 584-590.

Simpson, H. B., Lombardo, I., Slifstein, M., et al. (2003). Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [(11)C]McN 5652. *Biol Psychiatry*, 54, pp. 1414-1421.

Simpson, S., & Baldwin, B. (1995). Neuropsychiatry and SPECT of an acute obsessive-compulsive syndrome patient. *The British Journal of Psychiatry*, 166, pp. 390-2.

Skoog, G., & Skoog, I. (1999). A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (2), pp. 121-7.

Slaght, S. J., Paz, T., Mahon, S., Maurice, N., Charpier, S., & Deniau, J. M. (2002). Functional organization of the circuits connecting the cerebral cortex and the basal ganglia: implications for the role of the basal ganglia in epilepsy. *Epileptic Disord*, 4 (Suppl. 3), pp. 9-22.

Snell, R. S. (2006). *Clinical Neuroanatomy* (6<sup>th</sup> ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Squire, L. R. (1987). *Memory and Brain*. Nova Iorque: Oxford University Press.

Stahl, S. M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord*, 51, pp. 215-235.

Stathopoulou, G., Powers, M. B., Berry, A. C., Smits, J. A., & Otto, M. W. (2006). Exercise interventions for mental health: a quantitative and qualitative review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 13, pp. 179-191.

Stein, D. J., Van Heerden, B., Wessels, C. J., et al. (1999). Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-99m HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23, pp. 1079-1099.

Stein, M. B., Forde, D. R., Anderson, G., & Walker, J. R. (Agosto de 1997). Obsessive compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with critical appraisal. *Am J Psychiatry*, 154 (8), pp. 1120-1126.

Steketee, G., Eisen, J., Dyck, I., Warshaw, M., & Rasmussen, S. (1999). Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 89 (3), pp. 229-38.

Stengler-Wenzke, K., Muller, U., Angermeyer, M. C., et al. (2004). Reduced serotonin transporter-availability in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254, pp. 252-255.

Stern, E., Silbersweig, D. A., Chee, K. Y., Holmes, A., Robertson, M. M., Trimble, M., et al. (2000). A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 57, pp. 741-748.

Stewart, S. E., Yen, C. H., Stack, D. E., & Jenike, M. A. (2006). Outcome predictors for severe obsessive-compulsive patients in intensive residential treatment. *J Psychiatr Res*, 40 (6), pp. 511-9.

Strassnig, M., Riedel, M., & Muller, N. (2004). Electroconvulsive therapy in a patient with Tourette's syndrome and co-morbid obsessive compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry*, 5, pp. 164-166.

Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J. C., et al. (2003). The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26 (4), pp. 293-299.

Sullivan, R. M., Talangbayan, H., Einat, H., et al. (1998). Effects of quinpirole on central dopamine systems in sensitized and non-sensitized rats. *Neuroscience*, 83, pp. 781-789.

Sutton, R. S., & Barto, A. G. (1998). *Reinforcement learning: an introduction*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.

Swedo, S. E., Pietrini, P., Leonard, H. L., Schapiro, M. B., et al. (Setembro de 1992). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: Revisualization during pharmacotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 49 (9), pp. 690-4.

Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Ayoub, E. M., Hosier, D. M., et al. (1989b). High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry*, 146, pp. 246-249.

Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Leonard, H., Lenane, M., & Cheslow, D. (1989a). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (4), pp. 335-41.

Swedo, S. E., Schapiro, M. B., Grady, C. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Kumar, A., et al. (Junho de 1989c). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (6), pp. 518-23.

Szeszko, P. R., Robinson, D., Alvir, J. M., et al. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56, pp. 913-919.

Tharyan, P., & Adams, C. E. (2005). Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 18 (2), p. CD000076.

The Clomipramine Collaborative Study Group. (1991). Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48, pp. 730-738.

Thomas, S. G., & Kellner, C. H. (2003). Remission of major depression and obsessive-compulsive disorder after a single unilateral ECT. *J ECT*, *19*, pp. 50-51.

Thoren, P., Asberg, M., Bertilsson, L., et al. (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*, *37*, pp. 1289-1294.

Tsaltas, E., Kontis, D., Chrysikakou, S., et al. (2005). Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD): investigation of 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry*, *57*, pp. 1176-1185.

Uguz, F., Gezginc, K., Zeytinci, I. E., Karatayli, S., et al. (2007). Course of obsessive-compulsive disorder during early postpartum period: a prospective analysis of 16 cases. *Compr Psychiatry*, *48* (6), pp. 558-561.

Ursu, S., & Carter, C. S. (2009). An initial investigation of the orbitofrontal cortex hyperactivity in OCD: Exaggerated representations of anticipated aversive events? *Neuropsychologia*, *47*, pp. 2145-2148.

Vallone, D., Picetti, R., & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev*, *24*, pp. 125-132.

van Balkom, A. L., van Oppen, P., Vermeulen, A. A., et al. (1994). A meta-analysis on the treatment of obsessive-compulsive disorder: a comparison of antidepressants, behavior, and cognitive therapy. *Clin Psychol Rev*, *14*, pp. 359-81.

van den Heuvel, O. A., Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., et al. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, *132*, pp. 853-868.

van der Wee, N. J., Stevens, H., Hardeman, J. A., et al. (2004). Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [<sup>123</sup>I]-β-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*, *161*, pp. 2201-2206.

Van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2007). Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive symptoms in adults: a population-based twin-family study. *Psychol Med*, *37* (11), pp. 1635-44.

Van Laere, K., Nuttin, B., Gabriels, L., Dupont, P., Rasmussen, S., Greenberg, B. D., et al. (2006). Metabolic imaging of anterior capsular stimulation in refractory obsessive compulsive disorder: a key role for the subgenual anterior cingulate and ventral striatum. *J Nuc Med*, *47* (5), pp. 740-747.

Vasconcelos, M. S., Sampaio, A. S., Hounie, A. G., Akkerman, F., Curi, M., et al. (2007). Prenatal, perinatal, and postnatal risk factors in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, *61*, pp. 301-307.

Vaz Serra, A. (1999). A Neurose Obsessivo-Compulsiva revisitada: do contexto biológico aos meandros terapêuticos. *Psiquiatria Clínica*, *20* (1), pp. 5-19.

Wendland, J. R., Moya, P. R., Timpano, K. R., Anavitarte, A. P., et al. (2009). A haplotype containing quantitative trait loci for SLC1A1 gene expression and its association with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *66* (4), pp. 408-416.

Westenberg, H., Fineberg, N. A., & Damiaan, D. (2007). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectrums*, *12* (2 (Suppl 3)), pp. 14-27.



Wobrock T., Gruber O., McIntosh A. M., Kraft S., Klinghardt A., Scherk H., et al. (2010). Reduced prefrontal gyrification in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. [Epub ahead of print]

World Health Organization. (2004). *ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: tenth revision* (2<sup>nd</sup> ed.). Geneva: World Health Organization.

Yoo, S. Y., Roh, M. S., Choi, J. S., Kang, D. H., Ha, T. H., Lee, J. M., et al. (2008). Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci*, 23 (1), pp. 24-30.

Zhang, W., Perry, K. W., Wong, D. T., et al. (2000). Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 23, pp. 250-262.

Zhou, F. C., Lesch, K. P., & Murphy, D. L. (2002). Serotonin uptake into dopamine neurons via dopamine transporters: a compensatory alternative. *Brain Res*, 942, pp. 109-119.

Zhou, F. M., Liang, Y., Salas, R., et al. (2005). Corelease of dopamine and serotonin from striatal dopamine terminals. *Neuron*, 46, pp. 65-74.

Zohar, J., Insel, T. R., Zohar-Kadouch, R. C., et al. (1988). Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Effects of chronic clomipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 45, pp. 167-172.