



As bases neurobiológicas do transtorno obsessivo-compulsivo e da síndrome de Tourette

The neurobiological bases of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome

Marcos T. Mercadante¹, Maria C. Rosario-Campos^{2,3}, Lucas C. Quarantini³, Fabio P. Sato²

Resumo

Objetivo: Revisar as teorias e evidências das bases neurobiológicas do transtorno obsessivo-compulsivo e da síndrome de Tourette.

Fontes dos dados: Revisão dos estudos que investigam a neuroanatomia, neuroimagem, genética e imunologia desses transtornos.

Síntese dos dados: Os comportamentos ritualísticos e pensamentos repetitivos têm sido cada vez mais estudados em nosso meio. As definições dessas entidades formam um *continuum* espectral de sintomas com prevalência significativa na população.

Conclusões: Os avanços das neurociências possibilitaram a exploração dos aspectos genéticos do sistema nervoso central e seu funcionamento, fornecendo novas perspectivas para o tratamento de pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo e síndrome de Tourette.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S35-S44: Transtorno obsessivo-compulsivo, síndrome de Tourette, transtorno de tiques, neurociências.

Abstract

Objective: To describe and discuss evidence-based articles on the neurobiology of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome.

Sources of data: A review of the most relevant papers on the phenomenology, neuroanatomy, neuroimaging, genetic and immunological aspects of these two disorders was performed.

Summary of the findings: Ritualistic behaviors and repetitive thoughts have been extensively studied in the last years. The definitions of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome emphasize the existence of a continuum of symptoms, with high prevalence in the general population. Neurobiological findings have implicated genetic and immunological factors in the etiology of these two disorders.

Conclusions: Advances in neuroscience triggered genetic and immunological research studies, allowing new perspectives on the treatment of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome patients.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S35-S44: Obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome, tic disorders, neuroscience.

Introdução

Comportamentos ritualísticos fazem parte da vida de todos os integrantes da espécie humana. Esses comportamentos garantem uma complexa comunicação entre os indivíduos de um mesmo grupo, facilitando e normatizando as relações. Na realidade, rituais são a expressão de uma organização neuronal que otimiza condutas e vem sendo aprimorada na seleção das espécies. De certa maneira, usamos rituais para "aliviar o sistema cerebral", por exemplo, quando tomamos banho sempre de determinada maneira, ensaboando primeiro determinado lugar, seguido de outro, etc., "liberando" a mente para outros pensamentos.

O mesmo fazemos quando chegamos em casa e deixamos os objetos como carteira ou documentos sempre no mesmo local. Esses esquemas, rotinas ou rituais ocorrem pela existência de determinados circuitos cerebrais que hoje podemos reconhecer. É interessante que alguns desses rituais passam a ser acompanhados de superstições, delineando o aspecto cognitivo, isto é, do pensamento deixando de ser apenas um comportamento repetitivo.

Sendo assim, rituais e superstições fazem parte do desenvolvimento normal da criança. Por exemplo, crianças pré-escolares apresentam rituais principalmente nos horários de dormir, comer e tomar banho. Esses comportamentos repetitivos tendem a ser ainda mais frequentes entre os 2 e 4 anos¹. Na idade escolar, os rituais permeiam os jogos, que passam a ter regras rígidas, intensamente discutidas e negociadas, frequentemente consumindo mais tempo que a própria brincadeira. Também nessa idade, iniciam-se as

1. Programa de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, Universidade Presbiteriana Mackenzie.
2. Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
3. Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal da Bahia (UFBA).

coleções dos mais variados objetos, que nada mais são que a versão moderna do ritual de armazenagem.

As superstições podem ser divididas entre aquelas que trazem má sorte e as que trazem boa sorte, ou melhor, proteção contra acontecimentos ruins. Crianças entre 2 e 6 anos têm suas superstições carregadas de fantasia, característica do pensamento pré-lógico ou mágico. Com a aquisição do pensamento lógico ou concreto, a criança tende a modificar o conteúdo de seus comportamentos supersticiosos, direcionando-os para aspectos do seu próprio desempenho.

Em algumas pessoas, essa série de comportamentos sofre um processo de descontrole, e elas passam a exibir comportamentos repetitivos sem nenhuma funcionalidade e com prejuízo da capacidade adaptativa. A esses eventos damos o nome de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtornos de tiques (TT). É fundamental reconhecer quando os comportamentos da criança deixam de ser adaptativos e passam a ser disfuncionais, tornando-se patológicos e demandando ajuda. Geralmente, os rituais normais, além de trazer vantagens para o indivíduo relacionar-se com o meio, tendem a auxiliar no controle da ansiedade em fases de transição, sendo habitualmente fonte de prazer.

Neste artigo, estaremos apresentando dados sobre o TOC e sua associação com os tiques e a síndrome de Tourette (ST), enfatizando o conhecimento acerca das bases neurobiológicas na patofisiologia desses dois transtornos.

Transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de tiques

O TOC (ver critérios diagnósticos na Tabela 1) é um quadro crônico, caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões. Os estudos sugerem a existência de diferentes subtipos, sendo, portanto, considerado um transtorno heterogêneo. Entre os possíveis subtipos, um tem sido melhor delimitado, o TOC associado a tiques ou à ST (Tabela 2).

Estima-se atualmente que 2 a 3% dos adolescentes apresentem TOC², sendo possivelmente menos freqüente em crianças. Já as taxas de prevalência para a ST são de 1 em cada 1.000 homens e 1 em cada 10.000 mulheres. Porém, quando se considera os TT, admite-se freqüências de até 20% das crianças em idade escolar apresentando tiques transitórios em algum período do seu desenvolvimento.

O TOC apresenta uma preponderância de meninos, que têm início mais precoce da sintomatologia. Na adolescência, observa-se um aumento no número de casos afetando as meninas, implicando numa proporção de 1:1, que é a proporção observada na idade adulta.

Os TT são mais freqüentes no sexo masculino, com relações de até 9:1, especialmente em idades precoces. Seguindo a mesma tendência observada no TOC, essa diferença parece diminuir na adolescência, chegando a uma relação de 3:1, a taxa observada na idade adulta. Os

estudos epidemiológicos sugerem que 5% dos pacientes com TOC também apresentam ST, e 20% apresentam associação com TT³.

Quadro clínico

Diagnosticar o TOC na infância nem sempre é tarefa fácil. Frequentemente a criança esconde seus sintomas, sendo que os pais podem levar bastante tempo para notar a presença do problema. Não raro, os sintomas só são percebidos quando surgem ferimentos na pele ou lacerações na gengiva, decorrentes de rituais de limpeza, ou então pelo aumento do tempo gasto no banheiro, diminuição do desempenho escolar, tempo excessivo para adormecer ou comer.

Além do caráter sigiloso do TOC, a imaturidade cognitiva da criança acaba dificultando que a mesma defina o conteúdo dos seus pensamentos de forma clara. Já os tiques são facilmente reconhecidos. Habitualmente começam na região da face, com tiques simples como piscar os olhos, comportamento muitas vezes interpretado como apenas uma irritação dos olhos. Os tiques vocais tendem a iniciar mais tardiamente e, assim como os motores, habitualmente são confundidos com algum quadro inflamatório de vias aéreas superiores.

Sintomas obsessivo-compulsivos

Obsessões são pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes, experimentadas como intrusivas e que geram ansiedade e/ou sofrimento ao paciente, o qual tenta ignorá-las ou suprimi-las através de um outro pensamento ou ação⁴. O conteúdo e a forma das obsessões apresentam uma enorme variabilidade, podendo corresponder a qualquer uma das funções mentais, representadas por palavras, pensamentos, medos, preocupações, memórias, imagens, músicas ou cenas. Algumas das obsessões mais freqüentemente relatadas pelas crianças são:

- a) Idéias de contaminação: a criança fica ansiosa, preocupada e com medo que germes, secreções corporais (urina, fezes, saliva), poluentes ambientais (radiação, poeira), ou simplesmente o contato com substâncias pegajosas ou "nojentas", possam fazer mal a ela ou a alguém de sua família.
- b) Pensamentos e/ou imagens de conteúdo agressivo: a criança tem medo de ferir a si mesma ou aos outros (às vezes deixa de comer pois não suporta o medo de chegar perto da faca), medo de dizer involuntariamente algo obsceno ou xingamentos, medo de ser responsável por algo terrível, como incêndios e inundações).

Compulsões são comportamentos repetitivos ou atos mentais executados que habitualmente têm o objetivo de prevenir ou reduzir o sofrimento e/ou ansiedade causados pelas obsessões ou por sensações desconfortáveis⁴. Na criança, as compulsões tendem a começar antes das obsessões⁵, não estando ainda claro se isso está relacionado à imaturidade cognitiva da criança, que não conseguiria relatar a presença de uma obsessão, ou se o TOC da infância seria um quadro distinto do observado nos adultos.

Algumas das compulsões mais freqüentemente observadas em crianças incluem:

a) Rituais de limpeza e lavagem: podem envolver partes do corpo ou objetos (algumas vezes, estes sintomas só são percebidos quando o paciente começa a apresentar irritações, rachaduras ou até sangramento na pele).

b) Comportamentos de verificação: repetidamente verificar portas, fechaduras, fogão e janelas, checar se não se feriu ou se não feriu outras pessoas, verificar se nada de terrível vai acontecer, checar se não cometeu erros (a criança levanta da cama várias vezes para verificar se a porta da casa está trancada).

c) Comportamentos de simetria e ordenação: necessidade de ter objetos em um determinado lugar ou que os fatos aconteçam de acordo com uma ordem específica e precisa; os objetos precisam estar simetricamente alinhados ou pareados (as crianças contam que a maneira como a arrumação é realizada é mais importante que o fato de o ambiente estar arrumado, pois se não fazem o comportamento de uma maneira "correta", surgem sensações de desconforto, mal-estar ou ansiedade).

d) Coleccionismo: comportamento de colecionar e guardar coisas, geralmente objetos sem valor (por exemplo, jornais, revistas, papéis de bala), de forma exagerada.

e) Compulsões "tic-like": comportamentos semelhantes a tiques, porém realizados com o objetivo de diminuir a ansiedade, medo ou preocupação causados por uma obsessão (exemplos de compulsões "tic-like": tocar, esfregar, dar pancadinhas, piscar os olhos ou olhar fixamente). Essas compulsões de certa maneira reforçam a associação entre TOC e tiques.

Se, por um lado, a maioria das compulsões é visível, um sintoma que pode causar dificuldade de reconhecimento são os rituais mentais. Esses rituais são verdadeiros "comportamentos" mentais que se impõem à criança, exigindo que sejam realizados repetidamente (exemplos de rituais mentais são contar ou rezar em silêncio, fazer divisões mentais de palavras, frases ou objetos, ter que se concentrar em um pensamento "bom" para anular um pensamento "ruim"). Como são repetitivos e imperiosos, os rituais tendem a causar grande interferência na capacidade de concentração da criança.

Tiques e ST

Tiques são movimentos ou vocalizações súbitas, rápidas, breves e repetitivas, realizadas de forma estereotipada, não rítmica, sem motivo aparente, ocorrendo em geral em acessos ou surtos. Os tiques motores têm sido classificados de acordo com o envolvimento de maior ou menor quantidade de grupamentos musculares. Assim, temos os tiques motores simples, como piscar os olhos, e os tiques motores complexos, como saltitar. Os tiques podem se organizar em uma seqüência definida, sugerindo uma orquestração dos sintomas. Sua natureza pode ser transitória ou crônica, embora os casos crônicos sempre apresentem uma variação da localização dos sintomas com o passar do tempo. Os tiques vocais ou, mais adequadamente, sonoros

(pois muitos não envolvem as cordas vocais) também podem ser simples (fungar, pigarrear) ou complexos (assoviar, falar palavras, repetir frases). Os tiques são nosograficamente classificados em tiques transitórios (com duração inferior a 1 ano), tiques crônicos motores e tiques crônicos vocais (com duração superior a 1 ano) e ST (quando existem tiques motores e vocais por mais de 1 ano). A coprolalia (quando a vocalização é de palavra obscena), talvez o sintoma que mais esteve associado, no passado, à ST, não é um sintoma freqüentemente observado.

Apesar da singularidade que o quadro apresenta, os tiques geralmente iniciam aos 7 anos como tiques motores simples, tais como piscar os olhos ou balançar a cabeça, e têm uma evolução rostro-caudal. Os tiques complexos e vocais tendem a surgir 1 ou 2 anos após o início do quadro. Com o amadurecimento cognitivo, as crianças passam a relatar que alguns estímulos ou sensações tendem a anteceder os tiques. Esses estímulos são desagradáveis, freqüentemente uma sensação esquisita (geral ou localizada em alguma parte do corpo), uma irritação, coceira, pressão interna, energia, etc. que precisam ser descarregados. O tique garante o alívio a essa sensação.

Os tiques tendem a exacerbar-se com ansiedade e cansaço. Podem ser suprimidos por um certo período de tempo, o que normalmente leva a um aumento do desconforto, mas o paciente não chega a ter um controle total sobre os mesmos. A maioria das crianças, depois que toma consciência dos tiques, tende a disfarçá-los utilizando movimentos que pareçam ter uma função definida, tais como ajustar os óculos, passar a mão no cabelo ou ajeitar a roupa.

Associação entre TOC e tiques

O TOC com início antes da puberdade tende a ocorrer mais em meninos, e freqüentemente está associado a tiques motores. Esse quadro é diferente do observado no TOC de início mais tardio, em torno do início da segunda década de vida, que é mais freqüente em mulheres e tende a apresentar melhor resposta terapêutica⁶. As evidências sugerem que o TOC e a ST apresentam relações genéticas e patofisiológicas. Nesse sentido, as disfunções dos gânglios da base e dos circuitos cortico-estriatais relacionados podem ser comuns aos dois quadros⁷.

Compulsões "tic-like" estão presentes em 70 a 80% dos pacientes com TOC e ST e em 20 a 40% dos pacientes com TOC associado a tiques⁸⁻¹¹. Além disso, existe uma diferença nas experiências subjetivas que precedem ou acompanham os comportamentos repetitivos (compulsões ou tiques)¹²⁻¹⁴. Os casos de TOC sem comorbidade com tiques apresentam, mais freqüentemente, pensamentos, idéias ou imagens (fenômenos cognitivos) e sintomas somáticos de ansiedade (fenômenos de ansiedade autonômica) precedendo seus comportamentos. Os casos de TOC associado a ST ou de ST isolada, no entanto, relatam sensações desconfortáveis, físicas e/ou mentais (fenômenos sensoriais), precedendo os comportamentos repetitivos¹⁴. Essas diferenças psicopatológicas têm sido úteis para o clínico poder identificar possíveis subgrupos, que parecem ter respostas diferenciadas aos tratamentos (ver discussão adiante).

No entanto, o profissional habituado a trabalhar com esses pacientes percebe que a divisão dos comportamentos em categorias estanques reflete nossa limitação na capacidade de entender a dinâmica do processo neurobiológico responsável por esses comportamentos. Desta maneira, admitir um *continuum* de manifestações que iria de um pólo motor para outro cognitivo (Figura 1) permite hipotetizar-mos que diferentes regiões da circuitaria cerebral estariam sendo afetadas nas apresentações dos diversos comportamentos.

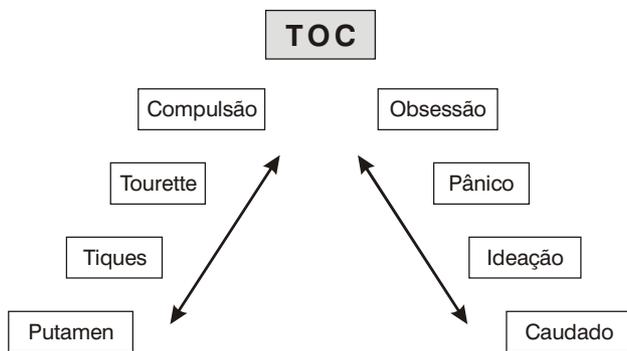


Figura 1 - Modelo esquemático do espectro do transtorno obsessivo-compulsivo

Os estudos atuais procuram identificar maneiras mais vantajosas para a investigação clínica e psicopatológica. Uma tendência tem sido agrupar obsessões e compulsões segundo determinadas dimensões (ou fatores) obtidas pelos métodos estatísticos de análise fatorial e análise de *clusters*^{6,15,16}. As seguintes dimensões sintomatológicas estão sendo propostas: obsessões de agressão/compulsões de verificação, obsessões sexuais, religiosas e somáticas/compulsões de verificação, obsessões de simetria e compulsões de ordenação/arranjo, obsessões de contaminação e compulsões de limpeza, e obsessões e compulsões de colecionismo.

A grande vantagem dessa abordagem, além de otimizar a investigação clínica, é verificada nos estudos de genética. Por exemplo, Alsobrook et al. relataram que, quando os probandos apresentaram altos escores nos fatores obsessões de agressão, sexuais, religiosas e somáticas/compulsões de verificação e obsessões de simetria /compulsões de ordenação, seus familiares de primeiro grau apresentaram um risco duas vezes maior de desenvolver TOC, tiques e ST¹⁷. Mataix-Cols et al. relataram que pacientes que apresentavam sintomas no fator colecionismo apresentavam uma pior resposta ao tratamento com psicofármacos¹⁶.

O mesmo tipo de procedimento pode ser observado na investigação da ST, na qual quatro fatores ou dimensões têm sido propostas: fenômenos agressivos (chutar, brigar,

explodir), sintomas puramente motores e fônicos, fenômenos compulsivos (tocar, repetir falas, limpar a garganta) e uma dimensão complexa que reúne uma série de comportamentos¹⁸.

Critérios diagnósticos

Não existem marcadores biológicos para o diagnóstico de TOC e ST. Os critérios utilizados são os propostos pelo DSM-IV⁴ e a Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10)¹⁹. Tanto o DSM-IV quanto a CID-10 utilizam os mesmos critérios para o diagnóstico em crianças, adolescentes e adultos, ressaltando-se apenas que, na infância, não é imprescindível o reconhecimento de que os sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) sejam excessivos ou irracionais (Tabela 1). O transtorno crônico de tique motor ou vocal difere da ST pela presença não concomitante de tique motor ou vocal. O TT transitório é diagnosticado de acordo com a duração dos tiques, que deve ser igual ou superior a 1 mês, porém inferior a 1 ano. O diagnóstico atual de ST é dado quando o paciente apresenta múltiplos tiques motores e pelo menos um tique vocal (não sendo necessário que os tiques motores e vocais ocorram concomitantemente) por um período mínimo de 1 ano, no qual os tiques não tenham estado ausentes por mais de 3 meses consecutivos (Tabela 2).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos do transtorno obsessivo-compulsivo segundo o DSM-IV

| |
|--|
| Presença de obsessões ou compulsões |
| Reconhecimento de que os sintomas são excessivos ou sem sentido* |
| Sintomas causam importante sofrimento, consomem tempo (mais de 1 hora/dia) ou interferem no funcionamento |
| Sintomas não podem ser explicados apenas pela presença de um outro diagnóstico no eixo I (exemplo: transtorno alimentar) |

* Especificar como *poor insight*; não considerar em crianças.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos da síndrome de Tourette segundo o DSM-IV

| |
|---|
| Múltiplos tiques motores e um ou mais tiques vocais em algum momento da doença (não necessariamente ao mesmo tempo) |
| Os tiques ocorrem várias vezes ao dia, quase todo dia ou intermitentemente ao longo de mais de 1 ano (nunca sem tiques por mais de 3 meses) |
| Tiques causam importante sofrimento, prejuízo do funcionamento em nível social, ocupacional ou outro |
| Início antes dos 18 anos |
| Sintomas não são secundários ao uso de drogas ou qualquer outra doença médica (exemplo: doença de Huntington) |

Diagnóstico diferencial

O diferencial entre TOC e outros transtornos de ansiedade é matéria de extremo interesse para o avanço de um modelo de *continuum* psicopatológico. Por exemplo, a ansiedade de separação pode ser semelhante ao TOC quando a criança, além de sofrer pela ausência dos pais, ainda fica preenchida por pensamentos de que algo ruim possa acontecer a eles. Pacientes com quadro de pânico podem parecer obsessivos com idéias repetitivas de que vão adoecer, ou mesmo apresentar um comportamento compulsivo de verificação do seu estado de saúde. Além disso, pacientes com TOC freqüentemente experimentam episódios de intensa ansiedade, manifestando verdadeiros episódios de pânico. Crianças com obsessões somáticas (idéias obsessivas de doença) podem ter seus sintomas confundidos com sintomas do transtorno de pânico.

A comorbidade entre TOC e quadros depressivos é elevada (20 a 73% das crianças e adolescentes)^{20,21}. Idéias ruminativas de conteúdo depressivo podem ser confundidas com pensamentos obsessivos, sendo que a presença de comportamentos repetitivos é um dos fatores que pode auxiliar na distinção dos dois transtornos.

Além das idéias prevalentes relacionadas com a depressão, outro tipo de sintoma que pode gerar certa confusão com o TOC são as idéias delirantes. No adulto, essa distinção tende a ser facilitada pelo fato da idéia delirante ser admitida como parte do sujeito. No entanto, em crianças, esta diferença nem sempre é clara. Quando isso ocorre, pode-se especificar o TOC como tendo um *insight* pobre ou associado a um diagnóstico de transtorno delirante ou transtorno psicótico sem outra especificação⁴.

Por fim, alguns transtornos que na realidade têm sido considerados parte de um espectro obsessivo-compulsivo podem dificultar o diagnóstico. O transtorno dismórfico corporal (TDC), caracterizado por uma preocupação com um defeito na aparência que causa sofrimento significativo ou prejuízo social ou ocupacional⁴, é raro na infância. Este quadro tende a surgir na adolescência e apresenta uma prevalência aumentada em pacientes com TOC associado à ST²². Alguns dos transtornos classificados como transtornos do controle dos impulsos, entre eles o jogo patológico, a tricotilomania, as compulsões sexuais, a cleptomania e o "comprar compulsivo", também têm sido incluídos no conceito de espectro obsessivo-compulsivo. O mais comum na infância é a tricotilomania, comportamento repetitivo de arrancar os pêlos da cabeça ou do corpo, levando à perda perceptível de cabelo. Não raro, o hábito de arrancar os cabelos é observado como sintoma de outros transtornos, como esquizofrenia, deficiência mental, transtornos invasivos do desenvolvimento, transtornos de personalidade, transtornos do humor, transtornos de ansiedade e de abuso de substâncias.

Comumente, o diagnóstico diferencial dos tiques com os transtornos descritos acima não é difícil, uma vez que o padrão orquestrado, a capacidade da criança suprimir os movimentos, ao menos temporariamente, e a presença de sensações antecedendo os movimentos tendem a facilitar a definição do quadro. O diferencial deve ser feito em relação

aos distúrbios do movimento, tais como os quadros distônicos, mioclônicos, coreicos, certas ataxias, discinesias, acatisias e estereotípias. As epilepsias parciais também podem assemelhar-se aos tiques²³. Por vezes, é difícil reconhecer movimentos discinéticos em pacientes que fizeram uso crônico de neurolépticos para tratamento dos tiques.

O diagnóstico diferencial entre o TOC e a ST muitas vezes é difícil, principalmente quando se considera a semelhança entre compulsões e tiques complexos. Um ponto a ser considerado é a sobreposição entre esses dois quadros. Um critério que tem sido utilizado é classificar o movimento repetitivo como tique complexo quando a criança apresenta outros tiques, mas nenhum sintoma de TOC. Da mesma forma, quando a criança apresenta outros SOC, mas nenhum tique, o comportamento repetitivo é considerado como uma compulsão.

Etiopatogenia

Neuroanatomia e neuroimagem

Tem sido relatado que as fisiopatologias do TOC e da ST estão relacionadas. Uma série de circuitos paralelos envolvendo regiões corticais e subcorticais seriam as responsáveis pela modulação desses comportamentos repetitivos²⁴. Estudos de neuroimagem morfológicos e funcionais sugerem que pacientes com TOC apresentam atividade metabólica anormal no córtex órbito-frontal, na porção anterior do giro do cíngulo e no núcleo caudado²⁵⁻³³. No TOC, o modelo utilizado para o entendimento da fisiopatologia preconiza que gânglios da base não filtrariam adequadamente os impulsos corticais, acarretando uma certa liberação na atividade talâmica (Figura 2). Assim, os impulsos excitatórios originados no tálamo atingiriam o córtex órbito-frontal, criando um "reforço" que impediria o sujeito de retirar do foco de sua atenção certas preocupações que normalmente seriam consideradas irrelevantes³⁴. Uma maneira simplificada de entender o papel dos gânglios da base no TOC é considerar o circuito fronto-córtico-estriato-tálamo-cortical como um sistema elétrico fechado. Nessa idéia, o núcleo caudado (a porção estriatal da alça) deveria funcionar como um disjuntor elétrico e interromper o circuito toda vez que este apresentasse uma "sobrecarga". Na criança, contudo, teríamos uma falha desse disjuntor, que, não interrompendo o circuito, deixaria o comportamento acontecendo sem parar.

Já os tiques e a ST têm sido compreendidos como resultantes de alterações no circuito motor. Projeções do córtex motor, motor suplementar e somatossensorial para o putâmen e para a porção dorsolateral do núcleo caudado, respeitando uma distribuição somatotrópica, constituem esse circuito. Pacientes com ST apresentam alterações volumétricas no caudado, putâmen e globo pálido^{35,36}. Uma hipótese considerada para a manifestação dos tiques seria que a atividade inibitória exercida por projeções GABAérgicas do *striatum* para o globo pálido estaria reduzida nos pacientes com ST. Se o corpo estriado não inibe os neurônios glutaminérgicos situados no tálamo, isso implica uma liberação de projeções do tálamo para o córtex, as quais são

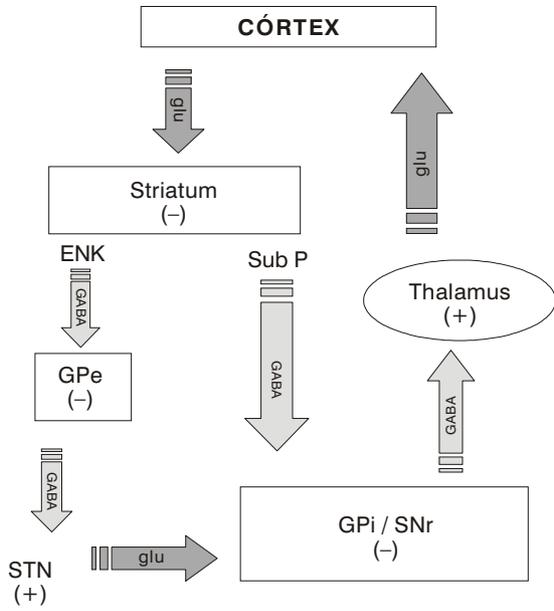


Figura 2 - Esquema da circuitaria córtico-estriato-tálamo-cortical

excitatórias³⁷. Considera-se que pacientes com ST seriam incapazes de inibir estímulos secundários a fenômenos sensoriais premonitórios, induzindo a ativação do circuito motor e o surgimento de comportamentos motores e fônicos³⁸.

Modelos animais têm permitido um aprofundamento do entendimento da patofisiologia dos tiques. Resumidamente, dois compartimentos com células diferenciadas, nomeados estriossomas e matriossomas, estariam interconectados por um tipo celular chamado neurônio tonicamente ativo. Uma maior ativação do compartimento dos estriossomas quando comparado ao dos matriossomas resultaria na produção de movimentos estereotipados³⁹ (Figura 3). É interessante notar que essa região apresenta uma maior vulnerabilidade no período pré- e pós-natal, sendo considerado que, se exposta a uma hipóxia, poderia determinar um desequilíbrio entre os compartimentos e ser uma das causas ambientais da ST⁴⁰.

Genética

A importância de fatores genéticos na etiologia do TOC e da ST tem sido enfatizada por estudos de família, estudos com gêmeos e, mais recentemente, estudos de genética molecular. Os estudos genéticos têm ressaltado também a heterogeneidade desses dois quadros.

Estudos genético-familiares recentes têm ressaltado que o TOC é um transtorno geneticamente heterogêneo e têm enfatizado a importância da idade de início dos SOC para as taxas de risco familiar. Existe um consenso de que quanto mais precoce é o início dos SOC, maior o risco de

morbidade para TOC e SOC entre os familiares. Por exemplo, o risco de morbidade familiar aumenta em mais de duas vezes quando se considera apenas pacientes com início dos sintomas anterior à puberdade⁴¹⁻⁴³.

Estudos com gêmeos revistos por Rasmussen & Tsuang⁴⁴ apresentam uma concordância para monozigóticos de 53 a 87% e para dizigóticos de 22 a 47%, reforçando a importância de fatores genéticos.

As análises de segregação para o TOC realizadas até o presente não conseguiram estabelecer o modelo de transmissão^{17,45,46}. Contudo, Alsobrook et al.¹⁷ conseguiram refutar a hipótese de “não-transmissão” genética ao avaliar os casos claramente familiares, isto é, com mais de uma pessoa portadora de TOC na família. Os autores concluem que o modo de herança é complexo, não seguindo um padrão mendeliano simples.

A maioria dos estudos com famílias portadoras de ST sugerem que o modo de herança é autossômico dominante com penetrância incompleta^{47,48}. O estudo de pares de irmãos com ST, realizado nos últimos 3 anos pelo consórcio internacional de ST, apontou duas regiões do genoma com *lod scores* maiores que 2.0. A primeira região encontra-se no cromossomo 4 (*lod score* = 2.3), e a segunda, no cromossomo 8 (*lod score* = 2.1)⁴⁹.

A associação entre o TOC e a ST tem sido enfatizada também por estudos genético-familiares. Esses estudos têm revelado não apenas taxas aumentadas de SOC e TOC em familiares de pacientes com ST^{47,50-52}, mas também aumento de tiques e/ou ST em parentes de pacientes com TOC⁵³. Concluindo, os estudos com famílias também sugerem que alguns casos são familiares com relação à presença de tiques, outros são familiares, mas não com relação à presença de tiques, e outros, ainda, não têm história familiar para tiques ou TOC⁴³.

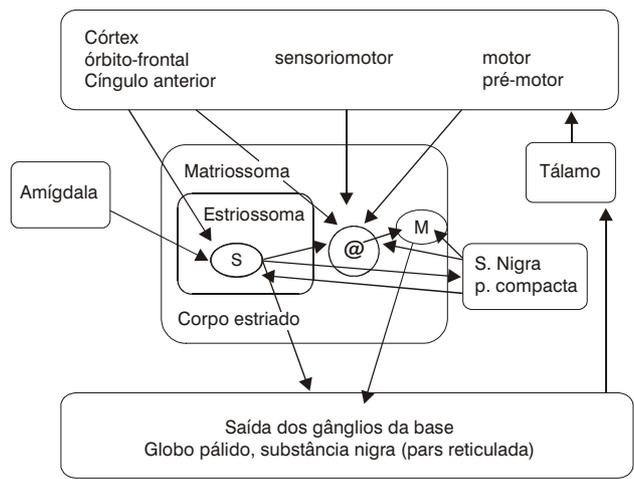


Figura 3 - Esquema da circuitaria envolvida na produção dos comportamentos repetitivos (adaptado de Leckman & Riddle³⁹)

Imunologia

Um campo de pesquisa recente na psiquiatria tem investigado o sistema imunológico e sua influência sobre o sistema nervoso central (SNC). Relatos de casos vêm sugerindo, desde o século XIX, uma relação ente coréia de Sydenham, a manifestação da febre reumática no SNC, obsessões e tiques. Mais recentemente, estudos sistematizados verificaram prevalências aumentadas de SOC e TOC em crianças com coréia de Sydenham⁵⁴⁻⁵⁶.

Surge a proposta de um possível subgrupo de pacientes com TOC e/ou ST que teriam seus sintomas modulados pelo sistema imunológico. Esse grupo tem sido chamado pelo acrônimo PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*)⁵⁷. Na tentativa de verificar se esse grupo poderia representar uma nova categoria nosográfica, foram propostos os seguintes critérios diagnósticos: presença de TOC e/ou ST, início abrupto e pré-puberal, seguido de curso com dramáticas exacerbações e remissões, documentada relação com infecção estreptocócica anterior ao início do quadro e presença de alterações motoras, tais como movimentos coreiformes.

Acredita-se que se existe mesmo um subtipo de TOC imunológico, representado por aproximadamente 10% dos casos. O modelo, à semelhança do proposto para a coréia de Sydenham, considera que anticorpos gerados para combater uma infecção estreptocócica passariam por um mecanismo de mimetismo ao reconhecer elementos do próprio indivíduo – no caso, elementos dos gânglios da base. A presença desses auto-anticorpos no corpo estriado determinaria uma desregulação do circuito córtico-estriato-cortical, implicando a manifestação dos sintomas. Um certo avanço foi obtido nesse campo, porém muitas questões estão por ser respondidas. Cinco são os critérios a serem demonstrados para que de fato possamos admitir a existência de uma etiopatologia auto-imune: (1) presença de auto-anticorpos no plasma e/ou no fluido cerebral dos pacientes; (2) benefício terapêutico com a retirada desses auto-anticorpos; (3) injeção de auto-anticorpos em animal de experimentação reproduzindo os sintomas clínicos da doença em estudo; (4) auto-anticorpos encontrados no local da patologia; (5) indução do quadro clínico pela sensibilização de animais de experimentação com o antígeno responsável pela formação dos auto-anticorpos⁵⁸.

Uma série de estudos esteve dirigida ao primeiro dos critérios^{56,59-64}. A análise dos resultados sugere que possivelmente estamos frente a um auto-anticorpo do tipo IgM, bastante inespecífico. O segundo dos critérios, a remoção dos auto-anticorpos, foi demonstrado por apenas um estudo duplo-cego controlado, porém seu resultado surpreendente, com controle dos sintomas por até 1 ano; este estudo tem deixado os pesquisadores entusiasmados com a hipótese imunológica⁶⁵. Dois trabalhos foram dirigidos ao terceiro critério^{66,67}. Um relato de dados preliminares sugere que o quinto critério pode vir a ser atingido em breve⁶⁸. Nesse sentido, um estudo realizado em nosso meio tem procurado verificar a indução de *grooming* pela infusão intraperitoneal de lipopolis-

sacarídeos em ratos, porém com resultados ainda inconclusivos⁶⁹. A pesquisa de auto-anticorpos no local da patologia não foi realizada por questões óbvias. No entanto, um estudo realizado na Universidade de Yale demonstrou a presença de auto-anticorpos de pacientes com ST no tecido cerebral de ratos que tiveram o soro desses pacientes infundido na região ventro-lateral do *striatum*, sendo que esses ratos tinham apresentado estereotípias orofaciais após a infusão desse soro (Mercadante MT, comunicação pessoal, 2001).

Recentemente essa hipótese ganhou interessante reforço. Um grupo de pesquisadores conseguiu imortalizar célula B de um paciente com coréia de Sydenham e produzir um anticorpo do tipo IgM. Esses anticorpos monoclonais reconheceram uma porção antigênica da proteína M, a glicosamina. Na seqüência, foi possível identificar que esses anticorpos também reconheciam lisogangliosídeos, um antígeno humano expresso no SNC. Além disso, demonstraram que esse anticorpo ativava elementos de sinalização intracelulares⁷⁰. Com base nesses estudos, é tentador considerar que auto-anticorpos poderiam estar reagindo com elementos expressos em membranas de neurônios das regiões estriatais, ativando disfuncionalmente alguns circuitos que implicariam na manifestação de comportamentos repetitivos⁷¹.

Apesar de todas essas evidências, ainda é prematuro afirmar a existência de uma etiologia auto-imune para alguns casos de TOC e ST. Com indiscutível valor heurístico, essa linha de pesquisa tem resultado em novas propostas terapêuticas dirigidas à resposta imune⁷³, porém nem sempre com resultados positivos.

Tratamento

Crianças com TOC e/ou ST terão que conviver com esses sintomas ao longo de seu crescimento. Tratá-las significa, mais do que tudo, garantir o melhor desenvolvimento possível. O planejamento terapêutico deve considerar a influência dos sintomas no desenvolvimento da criança, o suporte familiar e a intervenção no processo de aprendizado. Por exemplo, pacientes que apresentam quadros leves podem beneficiar-se de orientações, mais do que de medicamentos. De qualquer maneira, deve-se iniciar o tratamento informando os pais e a criança acerca do quadro, sua origem, prognóstico, etc.

A abordagem psicofarmacológica do TOC tem sido realizada com drogas que inibem a recaptação de serotonina (IRS)⁷⁴. As drogas liberadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para uso em crianças são a clomipramina, a fluvoxamina, a sertralina e a fluoxetina. No caso da clomipramina, como ocorre com todos os tricíclicos, deve-se proceder a um monitoramento cardíaco criterioso. As interações medicamentosas devem ser consideradas, pela influência que essas drogas têm no sistema do citocromo P450. No caso de crianças, o uso freqüente de antibióticos pode determinar variações nos níveis séricos dos IRS. Quando o TOC apresenta comorbidade com o TT ou quando se observa uma resposta inadequada aos IRS, deve-se considerar a potencialização com neurolépticos⁷⁵.

O seguimento pode ser ajudado pela utilização de escalas de avaliação de sintomas, como a *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS)⁷⁶ e sua versão para crianças, a *Children Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (CY-BOCS)⁷⁷.

Habitualmente, mantém-se a medicação por pelo menos 3 meses em dose máxima, e, depois que os sintomas estão controlados, pode-se começar a redução para uma dosagem de manutenção, mantida por 6 meses. Pode-se tentar a suspensão do tratamento após 18 meses.

Para o tratamento da ST, têm sido utilizados os agonistas alfa-adrenérgicos e os neurolépticos. Os neurolépticos são as drogas com maior eficácia para o controle dos tiques. Entre eles, o haloperidol é a droga aprovada pelo FDA para o tratamento de ST. O pimozide atualmente é aprovado pelo FDA apenas para o tratamento de casos refratários. Recentemente, a risperidona tem sido avaliada, mostrando bons resultados iniciais. Os efeitos extrapiramidais, principalmente a discinesia tardia, são os principais inconvenientes desse tipo de abordagem. Além disso, é discutível a influência que esses medicamentos teriam sobre a capacidade de concentração, podendo implicar prejuízos acadêmicos.

Os agonistas alfa-adrenérgicos também têm sido utilizados, tendo mostrado resultados positivos em estudos controlados⁷⁸. A dose deve ser fracionada, o que pode diminuir o principal efeito colateral, que é a sonolência. A guanfacina, um agonista mais seletivo para receptor alfa-2, tem sido considerada eficaz no tratamento da ST, principalmente quando esse quadro apresenta comorbidade com o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. A vantagem desse tipo de medicamento sobre a clonidina seria um perfil menor de efeitos colaterais.

Outras abordagens, principalmente para casos refratários, têm sido relatadas com nicotina, tetrabenazina, benzodiazepínicos e flutamina. Além disso, quando um grupamento muscular pode ser identificado, a injeção de toxina botulínica pode ser uma boa opção.

Além da abordagem farmacológica, a terapia cognitivo-comportamental tem demonstrado boa eficácia. As distorções cognitivas do TOC revelam uma avaliação exagerada dos riscos, uma hipervalorização dos pensamentos intrusivos e/ou uma preocupação excessiva com o controle dos pensamentos e, finalmente, uma responsabilidade pessoal exacerbada⁷⁹. Essa abordagem procura, então, identificar o(s) pensamento(s) atual(is) do paciente e seus comportamentos problemáticos, os fatores precipitantes e os pensamentos associados a seu afeto angustiante. Daí são avaliadas e formuladas respostas mais adaptativas aos pensamentos e comportamentos.

Conclusão

Pode-se admitir que houve um grande avanço na última década quanto ao entendimento da neurobiologia das alterações de comportamentos repetitivos. Esse avanço vem acompanhando as conquistas das neurociências, que hoje ampliam nossa possibilidade de explorar aspectos genéti-

cos e moleculares do SNC e seu funcionamento. Para garantir a continuidade desse avanço, é necessária a identificação de subgrupos homogêneos de pacientes. Frente a esses grupos, será possível delinear endofenótipos confiáveis que permitam explorar a transmissão familiar de padrões específicos. De posse desses traços, conseguiremos avançar na determinação dos genes envolvidos na patogênese do TOC e dos TT. O próximo passo seria o desenvolvimento de modelos animais e o avanço proteômico, que permitirá o estabelecimento de abordagens terapêuticas muito mais eficazes.

Agradecimentos

Ao MackPesquisa, por suporte parcial ao trabalho de pesquisa do Dr. Mercadante; à *Obsessive Compulsive Foundation* e à *Tourette Syndrome Association*, por suporte fornecido à Dra. Maria Conceição do Rosario-Campos.

Referências

1. Evans DW, Leckman JF, Carter A, Reznick JS, Henshaw D, King RA, et al. Ritual, habit and perfectionism: the prevalence and development of compulsive-like behavior in normal young children. *Child Dev.* 1997;68:58-68.
2. Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 1999;8(3):445-60.
3. Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL, Apter A, Bleich A, Kron S, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(6):1057-61.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994. 886p.
5. Rosario-Campos MC. Transtorno obsessivo-compulsivo de início precoce e de início tardio: características clínicas, psicopatológicas e de comorbidade [dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: São Paulo; 1998. 99p.
6. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154:911-17.
7. Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron.* 2000;28:343-7.
8. George MS, Trimble MR, Ring HA, Sallee FR, Robertson MM. Obsessions in obsessive-compulsive disorder with and without Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry.* 1993;150(1):93-7.
9. Holzer JC, Goodman WK, McDougle CJ, Baer L, Boyarsky BK, Leckman JF, et al. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder: a comparison of symptoms in 70 patients. *Br J Psychiatry.* 1994;164:469-73.
10. Leckman JF, Cohen DJ. Tic disorders. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L. *Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches.* 3rd ed. London: Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 455-466.
11. Leckman JF, Grice DE, Barr LC, de Vries AL, Martin C, Cohen DJ, et al. Tic-related vs. non-tic-related obsessive-compulsive disorder. *Anxiety.* 1995;1:208-15.
12. Miguel EC, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, Rauch SL, Jenike MA. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:246-55.

13. Miguel EC, Baer L, Coffey BJ, Rauch SL, Savage CR, O'Sullivan RL, et al. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette syndrome. *Br J Psychiatry*. 1997;170:140-5.
14. Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Prado HS, do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, et al. Sensory phenomena in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and/or Gilles de la Tourette syndrome (TS). *J Clin Psychiatry*. 2000;61:150-6.
15. Baer L. Factor analysis of subtypes of symptoms of obsessive-compulsive disorder and relation to personality and tic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:18-23.
16. Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1409-16.
17. Alsobrook II JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Gen*. 1999;88:669-75.
18. Alsobrook II JP, Pauls DL. A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):291-6.
19. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Organization. Geneva, 1992.
20. Flament MF, Koby E, Rapoport JL. Childhood Obsessive-Compulsive Disorder: a prospective follow up study. *J Child Psychol Psychiatry*. 1990;31:363-80.
21. Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, et al. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(4):420-7.
22. Coffey BJ, Miguel EC, Biederman J, Baer L, Rauch SL, O'Sullivan RL, et al. Tourette's disorder with and without Obsessive-Compulsive Disorder: are they different? *J Nerv Ment Dis*. 1998;186(4):201-6.
23. Towbin KE, Bradley PS, Cohen DJ, Leckman JF. Differential diagnosis. In: Tourette's Syndrome: tics, obsessions, compulsions, developmental psychopathology and clinical care. Leckman JF, Cohen DJ, editors. New York: Wiley & Sons; 1999. p. 118-139.
24. Sheppard DM, Bradshaw JL, Purcell R, Pantelis C. Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology? *Clin Psychol Rev*. 1999;19(5):531-52.
25. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1560-3.
26. Jenike MA, Breiter HC, Baer L, Kennedy DN, Savage CR, Olivares MJ, et al. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:625-32.
27. Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD, Hoehn-Saric R, Jeffery P, Camargo EE. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1240-2.
28. Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-Demare F, et al. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;82:233-42.
29. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry*. 1994;164:459-68.
30. Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen RM. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol*. 1989;2:23-8.
31. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:62-70.
32. Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I. Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m-HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:695-702.
33. Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ, Frackowiak RS. Obsessional slowness: functional studies with positron emission tomography. *Brain*. 1991;114:2191-202.
34. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:681-9.
35. Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, Katz LD, Smith JC, Hardin MT, et al. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology*. 1993;43:941-9.
36. Singer HS, Reiss AL, Brown JE, Aylward EH, Shih B, Chee E, et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology*. 1993;43:950-6.
37. Peterson BS, Leckman JF, Arnsten A, Anderson GM, Staib LH, Gore JC, et al. Neuroanatomical circuitry. In: Leckman JF, Cohen DJ, editors. Tourette's syndrome: tics, obsessions, compulsions, developmental psychopathology and clinical care. New York: Wiley & Sons; 1999. p. 230-260.
38. Leckman JF, Cohen DJ. Causes and determinants. In: Leckman JF, Cohen DJ, editors. Tourette's syndrome: tics, obsessions, compulsions, developmental psychopathology and clinical care. New York: Wiley & Sons; 1999. p. 155-175.
39. Leckman JF, Riddle MA. Tourette's syndrome: when habit-forming systems form habits of their own? *Neuron*. 2000;28(2):349-54.
40. Leckman JF, Herman AE. Maternal behavior and developmental psychopathology. *Biol Psychiatry*. 2002;51(1):27-43.
41. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1992;42:111-20.
42. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu JO, Liang KY, LaBuda M, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:358-63.
43. Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:76-84.
44. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1986;143:317-22.
45. Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet*. 1999;88:38-43.
46. Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbacker K, Spence MA. Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Med*. 1991;1:25-8.
47. Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome - United Kingdom cohort study. *Br J Psychiatry*. 1993;162:593-6.
48. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*. 1991;48:154-63.
49. Tourette Syndrome Association International consortium for genetics. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1428-36.
50. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder - evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:1180-2.
51. Pauls DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med*. 1986;315:993-7.
52. Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. The Psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome - A phenomenological analysis. *Br J Psychiatry*. 1988;152:383-90.
53. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2-to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1244-51.
54. Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DM, da Paz JA, Marques-Dias MJ, et al. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *Am J Psychiatry*. 1998;155(8):1122-4.
55. Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario-Campos MC, do Valle R, et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry*. 2000;157:2036-8.

56. Swedo SE, Rapoport JL. Phenomenology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. In: Rapoport JL, editor. *Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescent*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1989. 355p.
57. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):264-71.
58. Archelos JJ, Hartung HP. Pathogenetic autoantibodies in neurological diseases. *Trends Neurosci*. 2000;23(7):317-27.
59. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antitelencephalic antibodies in movement disorders. *Pediatrics*. 1993;92:39-43.
60. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antitelencephalic antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms. *J Dev Behav Pediatr*. 1994;15:421-42.
61. Morshed SA, Parveen S, Leckman JF, Mercadante MT, Bittencourt Kiss MH, Miguel EC, et al. Antibodies against striatal, nuclear, cytoskeletal and streptococcal epitopes in children and adults with Tourette's Syndrome, Sydenham's Chorea and autoimmune disorders. *Biol Psych*. 2001; 50(8):566-77.
62. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette Syndrome. *Neurology*. 1998;50:1618-24.
63. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, et al. Antibodies against a neuron-like (HTB-10 neuroblastoma) cell in children with Tourette syndrome. *Biol Psychiatry*. 1999;46:775-80.
64. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, et al. Sydenham's chorea: Physical and psychological symptoms of St. Vitu's dance. *Pediatrics*. 1993;91(4):706-13.
65. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tics disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354:1153-8.
66. Hallett JJ, Harling-Berg CJ, Knopf PM, Stopa EG, Kiessling LS. Anti-striatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J Neuroimmunol*. 2000;111(1-2):195-202.
67. Taylor JR, Moshed SA, Parveen S, Mercadante MT, Scahill L, Peterson BS, et al. Animal model of Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):657-60.
68. Hoffman KL, Lipkin WI. Murine model of autoimmune neuropsychiatric disorders. Proceeding of the 30th Annual meeting of the Society for Neuroscience, November 4-9, New Orleans, Louisiana. Society for Neuroscience; 2000.
69. Luongo J. Indução de *grooming* pela infusão intraperitoneal de lipopolissacarídeo em ratos [dissertação]. São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie; 2003.
70. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med*. 2003;9(7):914-20.
71. Mercadante MT. Transtorno obsessivo-compulsivo: aspectos neuroimunológicos: existiriam evidências suficientes para a proposição de um subtipo imunológico? *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(SII):31-4.
72. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1564-71.
73. Walkup J. PANDAS and PITANDS. *Medical Letter. Tourette Syndrome Association*. 1998;1:1-4.
74. Mercadante MT, Miguel EC, Gentil V. Abordagem farmacológica do transtorno obsessivo-compulsivo. In: Miguel EC. *Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo. Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 86-97.
75. McDougale CJ, Goodman WK, Rasmussen SA. Tic-related vs non-tic-related obsessive-compulsive disorder. *Anxiety*. 1994/1995;1:208-215.
76. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development use and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-11.
77. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, et al. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:844-52.
78. Carter LL, Leckman JF, Scahill L, McDougale CJ. Pharmacological and other somatic approaches to treatment. In: Leckman JF, Cohen DJ, editors. *Tourette's Syndrome: tics, obsessions, compulsions, developmental psychopathology and clinical care*. New York: Wiley & Sons; 1999. p. 370-398.
79. Torres AR. Aspectos cognitivos do transtorno obsessivo-compulsivo. *J Bras Psiquiatr*. 1998;47(8):401-8.

Correspondência:
 Marcos Mercadante
 Rua Baltazar Veiga, 24
 CEP 04510-000 - São Paulo, SP
 E-mail: mt.mercadante@uol.com.br