

Transtorno obsessivo-compulsivo

Christina Hajaj Gonzalez¹

Resumo

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um quadro psiquiátrico caracterizado pela presença de obsessões e compulsões. Sua prevalência é de aproximadamente 2% a 3% na população geral. Os fatores genéticos estão provavelmente implicados na etiologia do transtorno. Os estudos realizados sugerem que há diferentes subtipos de TOC: TOC com história familiar positiva para TOC, TOC “esporádico” e TOC associado com a tiques. Os estudos de gêmeos mostram uma alta concordância de TOC entre gêmeos monozigóticos. Em alguns estudos de famílias observou-se um maior risco para TOC entre os familiares de pacientes com TOC. Os estudos de análise de segregação sugerem o envolvimento de um gene de efeito maior na etiologia do transtorno. Através de estudos moleculares, diferentes grupos de pesquisadores vêm tentando a localizar um possível gene envolvido na etiologia do TOC.

Descritores

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC); genética; transtorno de Tourette; tiques

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a psychiatric condition characterized by the presence of obsessions and compulsions. Its prevalence in the general population is around 2 to 3%. Genetic factors are probably involved in its etiology. Studies suggest there are different subtypes of OCD: OCD with a positive family history of OCD, sporadic OCD, and OCD related to tics. Twin studies show a high concordance rate for monozygotic twins. Some of the family studies observed a higher risk for OCD among relatives of OCD patients. Segregation analysis studies suggest the possible role of a major gene effect in the etiology of the disorder. By means of molecular studies, several investigators have been trying to find a gene involved in the etiology of OCD.

Keywords

Obsessive-compulsive disorder (OCD); genetics; Tourette's syndrome; tics

Introdução

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é caracterizado pela presença de obsessões e compulsões. Obsessões são idéias, pensamentos, imagens ou impulsos repetitivos e persistentes que são vivenciados como intrusivos e provocam ansiedade. Não são apenas preocupações excessivas em relação a problemas cotidianos. A pessoa tenta ignorá-los, suprimi-los ou neutralizá-los através de um outro pensamento ou ação. Compulsões são comportamentos repetitivos ou atos mentais que visam reduzir a ansiedade e afastar as obsessões. Esses rituais freqüentemente são percebidos como algo sem sentido e o indivíduo reconhece que seu comportamento é irracional. Geralmente a pessoa realiza uma compulsão para reduzir o sofrimento causado por uma obsessão. As obsessões mais comuns são: preocupação com sujeira ou secreções corporais, medo de que algo terrível possa acontecer a si mesmo ou a alguém querido, preocupação com simetria e escrupulosidade. As principais compulsões são: lavagem de mãos, verificação de portas, ordenação e arrumação, contagem e colecionismo.¹ Para se fa-

zer um diagnóstico de TOC é necessário que o nível da sintomatologia interfira no funcionamento social, interpessoal, ocupacional ou acadêmico do indivíduo e que os sintomas ocupem mais de uma hora por dia.²

A prevalência do TOC ao longo da vida na população geral varia de 2% a 3%^{3,4} e a prevalência anual é de 1,5%. Os sintomas têm início na infância ou na adolescência em um terço a metade dos casos. A distribuição entre os sexos é semelhante, sendo discretamente maior entre as mulheres.

Um dos principais fatores associado à etiologia do TOC é a hereditariedade. São propostos três fenótipos possíveis para o TOC: TOC “esporádico”, TOC com história familiar positiva e TOC associado a tiques.⁵

O transtorno de Tourette (TT) é caracterizado pela presença de múltiplos tiques motores crônicos e ao menos um tique vocal, com duração mínima de um ano e aparecimento antes dos 18 anos. Vários estudos demonstraram que o TT tem etiologia genética, com padrão de transmissão familiar autossômico dominante e penetrância variável de acordo com o sexo: 99% no

1. Pós-graduanda do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina

sexo masculino e 70% no sexo feminino. Dos pacientes com TOC, até 15% têm transtorno de Tourette e dos pacientes com Transtorno de Tourette, 20% a 60% têm sintomas obsessivos e compulsivos.^{6,7}

Estudos de gêmeos

O método de estudo de gêmeos consiste em comparar o número de pares de gêmeos monozigóticos (MZ) nos quais os dois indivíduos são afetados pela mesma doença com o número de pares de gêmeos dizigóticos (DZ) em que os dois indivíduos são afetados. O material genético dos gêmeos MZ é idêntico. Portanto diferenças entre os indivíduos são devidas a mutações genéticas ou a diferentes influências ambientais ou de desenvolvimento. Gêmeos DZ têm a mesma proximidade genética apresentada por irmãos nascidos em épocas diferentes. As diferenças entre esses indivíduos são atribuídas tanto a fatores genéticos quanto a fatores ambientais. Numa revisão da literatura realizada por Rasmussen e Tsuang,⁸ foi encontrada uma concordância de 63% de TOC em 51 pares de gêmeos MZ. A taxa de concordância de TOC entre gêmeos DZ é de aproximadamente 22%.⁹ Em um estudo onde se ampliou o diagnóstico englobando-se TOC e pacientes com sintomas obsessivos e compulsivos que não preenchiam critérios diagnósticos para TOC, foi observada uma taxa de concordância de 87% para gêmeos MZ contra 47% para gêmeos DZ.⁹

Até o presente, não foram relatados estudos de adoção.

Estudos de famílias

Nos estudos de famílias são comparadas as taxas de frequência de uma doença entre os familiares de um indivíduo afetado pela doença (probando) com as taxas de frequência desta doença entre os familiares de indivíduos não afetados (controles). Os dados dos trabalhos realizados nesta área sugerem que há uma maior prevalência de TOC, sintomas obsessivo-compulsivos, TT e Transtorno de Tique Motor ou Vocal Crônico entre os familiares de pacientes com TOC.

Estudando os parentes de 1º grau de 46 crianças e adolescentes com TOC, Lenane et al.¹⁰ encontraram um risco mórbido de TOC e TOC subclínico (indivíduos com sintomas obsessivos e compulsivos que não preenchiam critérios diagnósticos de TOC) de 35%, sendo que 25% dos pais, 9% das mães e 5% dos irmãos apresentavam TOC. Entrevistando os pais de 21 crianças e adolescentes com TOC, Riddle et al.¹¹ observaram a presença de TOC e TOC subclínico em 35,7% destes. Bellodi et al.¹² observaram apenas 3,4% de TOC entre os parentes de 1º grau de 92 pacientes com TOC, mas o risco mórbido foi de 8,8% quando se consideraram apenas os pacientes com idade de início do TOC inferior a 14 anos. Treze por cento dos parentes de 1º grau de probandos com TOC de início na infância preenchiam critérios diagnósticos para TOC em estudo realizado por Leonard et al.¹³ Black et al.¹⁴ estudaram os familiares de 32 probandos com TOC e de 33 controles sadios. Não foi encontrado maior risco mórbido para TOC entre os familiares dos probandos (2,6%) quando comparado com o grupo controle (2,4%). Quando foram incluídos parentes que tinham sintomas obsessivos e compulsivos e que não preenchiam critérios diagnósticos para TOC, o risco

foi maior nos parentes dos probandos do que nos parentes dos controles sadios (16% versus 3%, respectivamente). Pauls et al.⁵ estudaram com entrevistas psiquiátricas estruturadas parentes de 1º grau de 100 probandos com TOC (n = 466) e 133 parentes (controles) de 1º grau de 33 indivíduos sadios. Observaram 10,9% de TOC e 7,9% de TOC subclínico nos parentes de 1º grau dos probandos. Entre os controles, as taxas foram de 1,9% de TOC e 2,0% de TOC subclínico. Os autores também observaram uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de Transtornos de Tiques (transtorno de Tourette e transtorno de tique motor ou vocal crônico) nos parentes dos probandos quando comparados aos controles: 4,6% e 1,0%, respectivamente.

Em nosso meio,¹⁵ observamos uma prevalência de 6,9% de TOC entre 173 parentes de 1º grau de 30 probandos com TOC e 1,4% de TOC entre os controles (n = 348). Observamos também prevalência de 19,1% de sintomas obsessivos e compulsivos entre os parentes dos pacientes com TOC e 3,2% desses sintomas entre os controles.

Estudos de análise de segregação

Nos estudos de análise de segregação, famílias de pacientes com uma doença são estudadas para se entender se ela transmite de uma geração para outra. O modo de transmissão da doença num determinado grupo de famílias é estudado e é comparado com modelos teóricos para se saber qual o modelo que melhor se ajusta aos dados obtidos.

Nicolini et al.¹⁶ realizaram um estudo com 24 famílias de pacientes com TOC em que 11 pacientes tinham história familiar positiva para TOC. Não foi possível se excluir um modelo de transmissão autossômica recessiva ou dominante, porém o modelo mais compatível e provável foi o de transmissão autossômica dominante com penetrância de 80%.

Os padrões de transmissão de 107 famílias de pacientes com TOC dos quais 29 também apresentavam TT ou Transtorno de Tiques Motores ou Vocais Crônico foram estudados por Cavalini et al.¹⁷ Concluíram que o modelo de transmissão mais compatível seria o autossômico dominante com penetrância maior nas mulheres.

Os estudos de segregação indicam o possível envolvimento de um gene de efeito maior na suscetibilidade ao TOC.

Estudos de associação

Nos estudos de associação observa-se a frequência de um gene ou de um determinado polimorfismo no grupo de afetados e compara-se com um grupo de controles não afetados. Nos últimos anos, alguns genes de receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos têm sido investigados, uma vez que esses neurotransmissores são os que apresentam uma provável implicação na fisiopatologia do TOC.

Pacientes tratados com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (clomipramina, fluoxetina e fluvoxamina) têm uma significativa redução nos sintomas quando comparados com aqueles tratados com outros antidepressivos que não têm efeito específico sobre a recaptação de serotonina (5HT).¹⁸

A dopamina também tem sido estudada no TOC, uma vez que

medicações neurolépticas (antagonistas de receptores dopaminérgicos), como a pimozida e o haloperidol, são eficazes no tratamento de tiques, frequentes entre os pacientes com TOC.

Genes do sistema serotoninérgico

Foram realizados alguns estudos para investigar a possível associação entre os genes ligados à transmissão serotoninérgica e o TOC.

O gene que codifica a proteína do transportador da 5HT (5HTT) é candidato à investigação molecular no TOC, uma vez que o 5HTT tem um papel importante na mediação do processo de recaptura de 5HT na terminação neural pré-sináptica. Uma alteração na estrutura do gene do 5HTT poderia explicar uma suscetibilidade ao TOC. Dois estudos investigaram o gene 5HTT e não foram observadas alterações na estrutura primária da região que codifica o gene e no polimorfismo, caracterizado por uma inserção ou deleção de 44 pares-de-base (pb), localizado na região promotora do gene.^{19,20}

McDougle et al.²¹ investigaram o polimorfismo SLC6A4 da região promotora do gene 5HTT que afeta a expressão da proteína e está associado com medidas de ansiedade e depressão e autismo. Foi utilizado o teste de desequilíbrio de ligação (TDT) em 34 trios de famílias (paciente, pai e mãe) para se testar o possível desequilíbrio de ligação entre TOC e os alelos no locus polimórfico SLC6A4. Os resultados desse estudo sugerem que há evidências da associação entre o desequilíbrio de ligação do alelo "1" do SLC6A4 e o TOC.

O polimorfismo T102C do gene do receptor 5HT2A foi estudado por Nicolini et al.²² Não foram encontradas diferenças entre os grupos de pacientes e controles.

Um outro polimorfismo do gene do receptor 5HT2A, o -1438G/A da região promotora do gene, foi investigado por Hino et al.²³ Observou-se um aumento não significativo da frequência do alelo -1438A no grupo de pacientes quando comparado com o grupo controle.

Cavalini et al.²⁴ estudaram a associação entre o polimorfismo caracterizado por uma mutação de 1bp Cys23-Ser23 no gene do receptor 5HT2C localizado no cromossomo X e o TOC. Não foi observada associação entre TOC e a frequência da mutação do 5HT2C.

Genes do sistema dopaminérgico

Evidências baseadas em estudos clínicos, de imagem e genéticos sugerem a ligação entre TOC e tiques. Os tiques e o TT têm na sua fisiopatologia uma provável disfunção dopaminérgica. Com a recente identificação de diversos genes de receptores dopaminérgicos, estudos moleculares têm sido realizados para se conhecer a participação desses genes na suscetibilidade ao TOC.

Novelli et al.²⁵ estudaram três exons (4, 5 e 6) do gene do receptor dopaminérgico D2 (DRD2) e não observaram alterações na estrutura molecular dos exons, sugerindo não haver relação entre alterações no DRD2 e TOC.

Após o relato de associação entre TT e homozigose para o polimorfismo localizado no primeiro exon do gene do receptor

dopaminérgico D3 (DRD3),²⁶ Catalano et al.²⁷ investigaram a possível associação entre esse polimorfismo e TOC. Os resultados indicam que a homozigose no locus polimórfico MscI do DRD3 não confere suscetibilidade ao TOC.

Uma mutação nula no primeiro exon do receptor dopaminérgico D4 (DRD4), caracterizada pela deleção de 13 bp e que codifica um receptor truncado, não funcionando, foi estudada por Di Bella et al.²⁸ Os resultados observados excluíram a participação desta mutação na patogenia do TOC.

Nicolini et al.²² estudaram os polimorfismos TaqI-A do gene DRD2 e MscI do gene DRD3 em pacientes com TOC e controles. Não observaram diferenças estatisticamente significantes nas frequências genótípicas ou alélicas dos polimorfismos entre os grupos. Porém, quando compararam os pacientes com TOC mais tiques crônicos com o grupo controle, encontraram uma tendência à homozigose para o genótipo A2A2 do locus polimórfico TaqI-A do DRD2 entre os pacientes com TOC mais tiques. Esses dados sugerem que o grupo de indivíduos afetado por TOC e tiques deve representar um subtipo genético diferente do transtorno.

Outros dois trabalhos também relataram diferenças entre pacientes com TOC e tiques e pacientes com TOC sem tiques. Cruz et al.²⁹ estudaram uma região hipervariável no terceiro exon do gene DRD4, polimorfismo caracterizado por um número variável de repetições de 48bp (VNTR - *Variable Number of Tandem Repeats*), em 61 pacientes com TOC (12 com tiques e 49 sem tiques) e 35 controles sem TOC. Os resultados sugerem que as variações genótípicas do DRD4 poderiam contribuir para uma variabilidade no fenótipo do TOC com e sem tiques. Nicolini et al.³⁰ relataram diferenças entre pacientes com e sem tiques em estudo de associação entre TOC e os polimorfismos TaqI-A do DRD2 e VNTR do DRD4. Esses resultados reforçam a hipótese de subtipo genéticos diferentes nos afetados por TOC com e sem tiques.

Indivíduos com microdeleções 22q11 podem manifestar alguns transtornos psiquiátricos, incluindo Esquizofrenia e TOC. Portanto, é provável que o locus 22q11 contenha algum gene que confere susceptibilidade ao TOC. O gene que codifica a enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) localiza-se na região 22q11 e uma vez que esta enzima está envolvida na inativação das catecolaminas, incluindo a dopamina, o gene da COMT torna-se um candidato para estudos moleculares do TOC. Karayiorgou et al.³¹ genotiparam 73 pacientes com TOC (42 do sexo masculino e 31 do sexo feminino) e 148 controles pareados quanto ao gene da COMT. Foi utilizado o *PCR* para identificar um polimorfismo caracterizado por uma substituição de uma valina por uma metionina no códon 158. Esse polimorfismo do gene da COMT leva a uma variação de 3 a 4 vezes na atividade da enzima, sendo que a presença de uma valina determina alta atividade (alelo H) e a presença de uma metionina leva à baixa atividade (alelo L). Os autores concluíram que existe associação entre a atividade da COMT em indivíduos do sexo masculino com TOC, o mesmo não ocorrendo nas mulheres. Observaram também associação entre o genótipo L/L e TOC, indicando ser esse um fator de risco para o desenvolvimento do transtorno.

Billiett et al.³² genotiparam pacientes com TOC e controles

pareados para 4 diferentes loci: uma repetição de 40bp no gene do transportador da dopamina, o polimorfismo TaqI-A do DRD2, o polimorfismo MscI do DRD3 e a repetição de 48bp do DRD4. A única diferença observada pelos autores foi na frequência dos alelos do DRD4, comparando pacientes e controles.

Diferentes grupos de pesquisadores vêm se dedicando a es

tudos de genética no TOC para uma melhor compreensão da contribuição genética na etiologia do transtorno. Até o momento, poucos são os achados positivos e mais avanços são necessários para um melhor entendimento dos diferentes mecanismos na patogênese da doença.

Agradecimentos

Trabalho realizado com apoio da Fapesp (processo nº 97/2553-2).

Referências bibliográficas

- Rapoport J. The neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *JAMA* 1988;260:2888.
- DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
- Robins LN, Helver JE, Weissman MM. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:958-67.
- Karno M, Golding J, Sorensen S, Burnam A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-99.
- Pauls DL, Alsobrook II JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
- Coffey BJ, Miguel EC, Savage CR, Ranch SL. Tourette's disorder and related problems: a review and update. *Harvard Rev Psychiatry* 1994;2:121-32.
- Robertson M. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Brit J Psychiatry* 1989;154:147-69.
- Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143: 317-22.
- Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: Klien DF, Rabkin J, editors. *Anxiety: new research and changing concepts*. New York: Raven Press; 1981. p.117-36.
- Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport J. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children and adolescent with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:407-12.
- Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, et al. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:766-72.
- Bellodi L, Sciuoto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992;42:111-20.
- 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.
- Black DW, Noyes R, Goldstein LB, Blum N. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:362-8.
- Gonzalez CH, Miranda MA, Del Porto JA: Estudo Familiar do Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Pesquisa em andamento.
- Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbacker K, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and related disorders. Preliminary results. *Ursus Med* 1991;1:25-8.
- Cavalini 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.
- Rapoport J. Recent development in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1991;59:1-10.
- Altemus M, Murphy DL, Greenberg B, Lesch KP. Intact coding region of the serotonin transporter gene in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 1996;67:409-11.
- Billiet EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive-compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997;2:403-6.
- McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:270-3.
- Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:461-5.
- Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1998;351:1785-6.
- Cavalini MC, Di Bella D, Pasquale L, Henin M, Bellodi L. 5HT2C CYS23/SER23 polymorphism is not associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998;77:97-104.
- Novelli E, Nobile M, Diaferia G, Sciuoto G, Catalano M. A molecular investigation suggests no relationship between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D2 receptor. *Neurophychobiology* 1994;29:61-3.
- Comings DE, Muhleman D, Dietz G, Dino M, LeGro R, Gade R. Association between Tourette's syndrome and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *Lancet* 1993;341:906.
- Catalano M, Sciuoto G, Di Bella D, Novelli E, Nobile M, Bellodi L. Lack of association between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D3 receptor gene: some preliminary considerations. *Am J Med Genet* 1994;54:253-5.
- Di Bella D, Catalano M, Cichon S, Nothen MM. Association study of a null mutation in the dopamine D4 receptor gene in Italian patients with obsessive-compulsive disorder, bipolar mood disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996;6:119-21.
- Cruz C, Camarena B, King N, Páez F, Sidenberg D, Fuente JR, et al. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett* 1997;231:1-4.
- Nicolini H, Cruz C, Páez F, Camarena B. Los genes de los receptores a dopamina D2 y D4 distinguen la presencia clínica de tics en el trastorno obsesivo-compulsivo. *Gac Med Mex* 1998;134:521-7.
- Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4572-5.
- Billiet EA, Richter MA, Sam F, Swinson RP, Dai XY, King N, et al. Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998;8:163-9.

Correspondência: Christina Hajaj Gonzalez

Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina
Rua Botucatu, 740 - 3º andar 04023-900 Vila Clementino São Paulo, SP