Maria Conceição do Rosário-Campos

Estudo genético familiar de crianças e adolescentes com
transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Eurípedes
Constantino Miguel Filho

São Paulo
2004

“A constituição do indivíduo é universalmente conhecida como determinante essencial da doença obsessiva: todo o resto é apenas a forma com que ela se manifesta. Constituição, contudo, é um termo amplo que usamos para descrever o produto mais ou menos estável da interação entre o hereditário e o ambiente, durante o desenvolvimento do indivíduo. Seria, portanto, mais acurado dizer que o determinante da doença obsessiva é a hereditariedade”. Lewis, 1935

1.1 - O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é um transtorno crônico, freqüente, caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões. Apesar de descrito há mais de um século (Del Porto, 1994), foi apenas recentemente que se reconheceu que o TOC não era uma doença rara. O diagnóstico do TOC é firmado de acordo com as características clínicas dos pacientes. Ainda não existe nenhum exame laboratorial ou radiológico que seja patognomônico da doença.

De acordo com o Manual Diagnóstico de Doenças Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, 4ª edição (DSM-IV), para o diagnóstico de TOC é necessária a presença de obsessões e/ou compulsões, que causem acentuado sofrimento, consumam tempo (ao menos uma hora por dia) ou interfiram significativamente na rotina, funcionamento ocupacional (ou acadêmico), atividades ou relacionamentos sociais habituais do indivíduo (APA, 1994).

O Código Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde, 10ª edição (CID-10), acrescenta o critério de que as obsessões e/ou compulsões devem estar presentes na maioria dos dias por um período

mínimo de duas semanas. Além disto, agrupa os pacientes em quadros predominantemente obsessivos, predominantemente compulsivos, quadros mistos, outros transtornos obsessivo-compulsivos e uma categoria residual, não especificada.

Tanto o DSM-IV quanto a CID-10 utilizam os mesmos critérios diagnósticos para crianças, adolescentes e adultos, ressaltando-se apenas algumas características peculiares da infância.

Obsessões podem ser definidas como pensamentos, idéias, impulsos ou representações mentais recorrentes, experienciadas como intrusivas, e sem significado particular para o indivíduo. Esses pensamentos são freqüentemente acompanhados por sensações de incômodo, desconforto, ansiedade e/ou sofrimento e geralmente levam a pessoa a tentar ignorá-las ou suprimi-las por meio de um outro pensamento ou ação (APA, 1994). Obsessões podem ser criadas a partir de quaisquer substratos da mente, tais como palavras, pensamentos, medos, preocupações, memórias, imagens, músicas ou cenas.

Compulsões são definidas pelo DSM-IV como comportamentos repetitivos e intencionais, realizados mentalmente ou por meio de ações motoras. São geralmente realizadas com o objetivo de reduzir o incômodo ou a ansiedade causados pelas obsessões, de acordo com certa padronização e/ou de forma estereotipada (APA, 1994). Podem, contudo, ocorrer sem a presença de obsessões, especialmente em crianças.

Não existem limites para a variedade possível das obsessões (Rosário-Campos, 1998). No entanto, vários temas têm sido reconhecidos como mais freqüentes. Entre as obsessões mais freqüentes podemos citar o medo de contaminação, de agressão, de conteúdo sexual ou religioso, a preocupação com simetria ou o medo de perder coisas. Algumas das compulsões mais comuns envolvem rituais de limpeza ou lavagem, verificação, ordenação ou arranjo, colecionismo ou compulsões “tic-like”.

Apesar da maioria das compulsões envolverem comportamentos visíveis, outro sintoma comum, tanto em adultos quanto em crianças, são os rituais mentais. Correspondem a atos mentais, tais como contar ou rezar em

silêncio, fazer divisões mentais de palavras, frases ou objetos, ter que pensar um pensamento “bom” para anular um pensamento “ruim”. Por seu caráter repetitivo e imperioso podem causar grande interferência na capacidade de concentração do paciente.

Outro tipo de sintoma de difícil investigação é o comportamento de evitação. Por exemplo, na tentativa de evitar a ansiedade ou o desconforto causado pelo medo de contaminação, os pacientes podem usar luvas, exigir que familiares lhes dêem banho, evitar tocar em pessoas ou maçanetas. Alguns estudos sugerem que comportamentos de evitação são comumente relatados por pacientes com TOC e devem fazer parte de toda investigação clínica (Woody et al., 1995).

O curso do TOC, na maioria dos casos, é crônico e flutuante. Os sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) tendem a variar bastante, tanto entre pacientes diferentes quanto em momentos distintos da evolução do quadro de um mesmo paciente.

O TOC representa uma preocupação de saúde pública significativa, pois comumente interfere no funcionamento social e vocacional (Leon et al., 1995), estando associado a um risco até quatro vezes maior de desemprego (Koran et al., 1996). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que até o ano de 2020 o TOC estará entre as dez causas mais importantes de comprometimento por doença (Murray & Lopez, 1996).

Apesar dos estudos avaliando a qualidade de vida dos pacientes com TOC serem escassos, sabe-se que esta é bastante afetada pelo caráter crônico e o nível de gravidade dos sintomas. Por exemplo, Hollander (1997) avaliou 701 pacientes e analisou a interferência do TOC em relação a três aspectos psicossociais. Ele relatou que 66% da sua amostra havia diminuído suas aspirações profissionais e 40% estava incapacitada para trabalhar devido à doença. Nos relacionamentos interpessoais, 70% relataram que o TOC interferia nas suas relações familiares. Em relação à interferência do TOC a nível pessoal, 92% dos pacientes referiram baixa auto-estima. É interessante ressaltar que 63% dos pacientes referiram melhora significativa da qualidade de vida com o tratamento adequado.

1.2 - Epidemiologia do TOC

O TOC afeta cerca de 2.5% da população mundial (Karno et al., 1988) e se manifesta independentemente de sexo, raça, inteligência, estado civil, nível sócio-econômico, religião e nacionalidade. Estima-se atualmente que o TOC seja o quarto transtorno psiquiátrico mais freqüente, superado apenas pelas fobias, depressão e dependências químicas (Karno &Golding, 1991).

As taxas de prevalência do TOC podem ser afetadas por vários fatores, tais como os critérios diagnósticos utilizados, a metodologia empregada para obtenção dos dados (quais os instrumentos empregados e o nível de treinamento dos entrevistadores), e a inclusão ou não do critério diagnóstico sobre interferência dos sintomas na vida do paciente e/ou de sua família.

Apesar dos diversos estudos apresentarem variações entre eles, as taxas de prevalência obtidas a partir da população em geral têm sido relativamente constantes nos diversos países, variando de 0.5% a 4%.

Por exemplo, em adultos, a prevalência do TOC ao longo da vida em estudos realizados nos EUA foi de 2 a 3% (Robins et al., 1984; Karno et al., 1988). Em outros países, as taxas de prevalência variaram entre 2.1% na Alemanha a 2,3% no Canadá. Apenas Taiwan apresentou uma taxa de prevalência inferior a 1% (Weissman et al., 1994).

No Brasil, Almeida-Filho et al. (1992) encontraram prevalências estimadas para TOC de 1,7% para homens e 0,7% para mulheres em Porto Alegre e de 0,5% para homens e 0,4% para mulheres em Brasília.

Em estudos epidemiológicos realizados com crianças e adolescentes, as taxas variaram entre 1.9% (Flament et al., 1989) e 2.9% (Valleni-Basili et al., 1994) nos Estados Unidos, e entre 2.3% (Zohar et al., 1992) e 4% (Douglass et al., 1995) nos outros países. Apenas um estudo mostrou taxa inferior, de 0.7% (Wittchen et al., 1998).

É interessante ressaltar que um dos dados mais importantes revelados pelos estudos epidemiológicos foi a existência de uma divergência grande entre o número de pessoas na comunidade que preenchem critérios

diagnósticos para TOC e o número de pacientes que realmente procuram tratamento para seus sintomas (Zohar, 1999).

A prevalência do TOC nos diferentes sexos tem um perfil bimodal de acordo com a idade de início do quadro. Ou seja, início precoce da sintomatologia está mais freqüentemente associado ao sexo masculino e à presença de tiques. Por exemplo, estudos em crianças com TOC relataram que mais de 70% da amostra era composta por meninos (Swedo et al., 1989). Durante a adolescência, há um aumento da incidência em meninas, chegando a uma proporção de 1:1 na idade adulta (Riddle et al., 1990; Leckman et al., 1997).

Ainda não existe um consenso sobre como determinar a idade de início no TOC. A maioria dos estudos considera o surgimento dos sintomas como a idade de início do transtorno. Outros consideram a idade de início do TOC como sendo o início do incômodo causado pelos sintomas ou a primeira vez em que o paciente procurou ajuda profissional (Rosário-Campos, 1998).

1.3 - Fatores Genéticos no Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)

Sabe-se atualmente que a grande maioria dos transtornos psiquiátricos não obedecem às leis de transmissão genética postuladas por Mendel. Na verdade, os genes responsáveis pelos transtornos psiquiátricos sofrem influências mútuas, e têm sua expressividade modificada por fatores ambientais. Isto torna a herança genética não-mendeliana ou “complexa” (Hounie, 2003). Acredita-se, portanto, que o TOC seja um transtorno “complexo” do ponto de vista genético.

A psiquiatria genético-epidemiológica, ou psiquiatria genética, de forma resumida, é uma ciência recente que lida com “causas, distribuições e controle de doenças em grupos de familiares e com as causas genéticas de doenças nas populações” (Faraone et al., 1999). Ou seja, mais que uma ciência, é na verdade uma “caixa de ferramentas” científicas utilizadas para tentar compreender porque os transtornos ocorrem em alguns familiares e

não em outros. É importante ressaltar que a psiquiatria genética não exclui nem fatores biológicos nem ambientais. Ao contrário, tenta entender como esses fatores interagem para causar um transtorno psiquiátrico específico (Faraone et al., 1999).

Antes de se iniciar a pesquisa por genes utilizando métodos sofisticados e dispendiosos de genética molecular ou estatística, a psiquiatria genética tenta responder a uma seqüência de perguntas, em uma progressão lógica, chamada por Faraone e colaboradores (1999) de “cadeia de pesquisas em psiquiatria genética” (Tabela 1). Dependendo da pergunta, escolhe-se a metodologia que deve ser empregada para melhor respondê-la.

Tabela 1: Cadeia de pesquisas em psiquiatria genética

Perguntas	Metodologias
O transtorno é familiar?	Estudos de famílias
Quais as contribuições relativas dos genes e do ambiente?	Estudos de gêmeos e de adoção
Os transtornos psiquiátricos são geneticamente heterogêneos?	Estudos de família, de gêmeos e de adoção
Qual o modo de transmissão?	Análises de segregação
Onde os genes estão localizados?	Estudos de ligação, de associação e de alteração cromossômica
Quais são os genes?	
Quais os genes e como eles se expressam?	Estudos com modelos animais
Quais os mecanismos para a prevenção de doença?	Estudos epidemiológicos e de tratamento

Adaptado de Faraone et al., 1999

1.3.1 - Estudos genético-epidemiológicos

A epidemiologia genética tenta responder as quatro primeiras perguntas descritas na tabela acima, utilizando como metodologia os estudos de famílias, de gêmeos, de adoção ou de análises de segregação.

Apesar da etiologia do TOC ainda ser desconhecida, a importância de fatores genéticos tem sido enfatizada desde as primeiras descrições do

quadro (Pitman, 1987). A seguir apresentaremos uma breve descrição dos estudos genético-epidemiológicos do TOC.

1.3.1.1 - Estudos de famílias

O primeiro passo para a investigação da existência de um componente genético ou hereditário numa enfermidade é a demonstração de familiaridade. Os estudos genético-familiares verificam de um lado a frequência da doença em familiares de portadores da enfermidade e, de outro lado, a frequência dessa mesma doença em familiares de indivíduos controles, sem aquela patologia, e representativos da população geral. Se a frequência da enfermidade for significativamente maior no grupo de familiares dos portadores do transtorno, em relação ao grupo controle, podemos afirmar que o transtorno tem um caráter familiar.

Para a psiquiatria genética, o indivíduo a partir do qual toda a família é estudada é chamado de “probando” e as famílias dos indivíduos que apresentam o transtorno estudado em questão são chamadas “famílias-caso”.

Dois métodos podem ser utilizados na coleta de dados para estimar as frequências entre os familiares, o método de “história familiar” e o método de “estudo de famílias”. No método de “história familiar”, questiona-se um ou mais familiares sobre sintomas que seus parentes podem ou não apresentar. Em contrapartida, no método de “estudo familiar”, tenta-se entrevistar de forma direta todos os familiares de cada uma das famílias. O método de “história familiar” é menos dispendioso que o “estudo de famílias” mas apresenta um grande risco de obter frequências subestimadas do transtorno avaliado. Na verdade, a metodologia ideal deve utilizar, tanto entrevistas diretas dos probandos e familiares, quanto coletar a história familiar de vários informantes, pois alguns indivíduos podem não reconhecer seus sintomas ou ter vergonha de falar sobre eles.

Na Tabela 2 apresentamos algumas características dos estudos de famílias publicados até o momento. Para permitir ao leitor uma visão

histórico-evolutiva e ao mesmo tempo crítica destes diversos estudos, optamos por apresentá-los em ordem cronológica e descrevê-los de acordo com as metodologias utilizadas.

Tabela 2: Estudos de famílias com TOC

Autores	Ano	Pacientes com TOC	Parentes de 1ª grau	Critério diagnóstico	Controle	Entrevistador cego	% de TOC *
Lewis	1935	50	306	Não	Não	Não	37
Brown	1942	20	96	Não	Sim	Não	7,3
Rudin	1953	130	580	Não	Não	Não	3,2
Kringlen	1965	91	182	Não	Não	Não	10
Lo	1967	88	485	Não	Não	Não	6,5
Rosenberg	1967	144	547	Não	Não	Não	0,5
Insel et al.	1983	27	54	DSM-III	Não	Não	0
Rasmussen & Tsuang	1986	44	88	DSM-III	Não	Não	4,5
McKeon & Murray	1987	50	149	RDC	Sim	Não	0,6
Lenane et al.	1990	46	145	DSM-III	Não	Sim	17
Riddle et al.	1990	21	42	DSM-III	Não	Sim	16,2
Richter et al.	1991	12	43	RDC	Não	Não	21
Leonard et al.	1992	54	171	DSM-III	Não	Sim**	13
Black et al.	1992	32	120	DSM-III	Sim	Sim	2,6
Bellodi et al.	1992	92	281	DSM-III	Não	Sim	3,4
Fyer et al.	1993	50	148	DSM-III	Sim	Sim	7
Nicolini et al.	1993	27	268	DSM-III-R	Não	Não	4,9
Thomsen	1995	20	36	DSM-III-R	Sim	Não	8,4
Pauls et al.	1995	100	571	DSM-III-R	Sim	Sim	10,3
Sciuto et al.	1995	172	774	DSM-III-R	Não	Não	4,9
Nestadt et al.	2000	80	343	DSM-IV	Sim	Sim	11,7
Reddy et al.	2001	35	122	DSM-III-R	Sim	Não	4,9
Gonzales	2003	30	173	DSM-IV	Sim	Não	8,1

Adaptado de Black (1996) RDC = Research Diagnostic Criteria

* em parentes de 1ª grau ** Apenas nos familiares não entrevistados diretamente

Lewis (1935) foi um pioneiro na realização de estudos genético-familiares de pacientes com TOC. Avaliou 50 pacientes com neurose obsessiva, seus 100 pais e 206 irmãos, e encontrou que 37% destes

familiares apresentavam traços obsessivos. Seis anos após sua descrição, Brown (1942) relatou que 7,3% dos familiares de primeiro grau de 20 probandos estudados também apresentavam “neurose” obsessiva. Rudin (apud Rosenberg, 1967) avaliou 130 probandos com neurose obsessiva e relatou que 4,6% dos pais e 2,3% dos irmãos apresentavam sintomas semelhantes aos probandos. Kringlen (1965) analisou a evolução de 91 pacientes obsessivos e relatou que 10% dos seus pais apresentavam traços obsessivos. Lo (1967) avaliou 485 familiares de 88 probandos obsessivos provenientes de Hong Kong, China, e encontrou que 8,6% dos pais e 4,6% dos irmãos apresentavam traços obsessivos significativos. Em 1986, Rasmussen e Tsuang avaliaram 44 famílias com diagnóstico de TOC de acordo com o DSM-III e encontraram que 4,5% dos pais preenchia critérios diagnósticos para TOC e 11,4% apresentavam SOC pronunciados, mas que não eram vivenciados como ego-distônicos. Em contraste com esses resultados, dois estudos apresentaram baixas taxas de TOC nos familiares (Rosenberg, 1967; Insel et al., 1983). No entanto, Rosenberg avaliou apenas familiares de pacientes hospitalizados e, no estudo de Insel e colaboradores, três dos 20 pais relataram presença de pensamentos obsessivos no Inventário Obsessivo de Leyton, *Leyton Obsessional Inventory* (LOI).

É importante ressaltar que as metodologias utilizadas nestes estudos iniciais eram bem diferentes, tornando a interpretação dos resultados bastante difícil. Por exemplo, alguns eram apenas revisões de prontuários e apenas os estudos de Insel e colaboradores e de Rasmussen & Tsuang utilizaram critérios diagnósticos específicos, de acordo com o DSM-III, para o diagnóstico de TOC. Além dessas limitações, todos esses estudos utilizaram apenas o método de “história familiar” para obtenção dos dados e, com exceção do estudo de Brown (1942) e do estudo de Lo, nenhum dos estudos acima usou grupo controle. Mesmo, com todas estas limitações metodológicas, é impressionante o fato de que apenas dois estudos apresentaram taxas baixas de TOC entre os familiares (Rosenberg, 1967; Insel et al., 1983).

McKeon e Murray (1987) utilizaram um artifício para avaliar os familiares de 50 pacientes com TOC e 50 controles. Estes autores solicitaram aos familiares que preenchessem o questionário de saúde geral (General Health Questionnaire, GHQ) e o LOI. Subseqüentemente, entrevistaram de forma direta apenas os familiares que tiveram escore de gravidade superior a “4” no GHQ. Encontraram que 36% dos familiares “caso” apresentaram algum tipo de transtorno mental, comparado com 17% dos familiares do grupo controle. Apesar destas altas taxas, apenas um familiar de cada grupo (0,7%) recebeu o diagnóstico de neurose obsessivo-compulsiva. Uma possível explicação para esta baixa freqüência seria o fato de que os instrumentos de triagem não foram sensíveis o suficiente para pacientes com TOC. O LOI, por exemplo, determina escores baixos quando o paciente relata poucos SOC, mesmo que estes sintomas sejam graves.

Tentando superar algumas das limitações desses estudos iniciais, alguns autores realizaram investigações utilizando entrevistas diretas, instrumentos estruturados e critérios diagnósticos específicos.

Por exemplo, Lenane et al. (1990) entrevistaram diretamente, utilizando instrumentos estruturados, 145 parentes de 46 crianças e adolescentes com TOC. Encontraram que 30% dos pacientes tinham ao menos um parente de primeiro grau afetado, sendo que 9% das mães, 25% dos pais e 5% dos irmãos apresentavam TOC, com uma freqüência total de 17%. Leonard e colaboradores acrescentaram mais oito famílias a essa amostra e encontraram que 13% dos familiares de primeiro grau desses probandos preenchiam critérios diagnósticos para TOC. Considerando que a estimativa de prevalência para TOC na população de Baltimore, cidade onde esses estudos foram realizados, era de 2,3% $\pm$ 0,3% (Karno et al., 1988), o risco relativo (λ) (Risch, 1990) para estes dois estudos foi de 7,4 e 5,7, respectivamente.

Em 1990, Riddle e colaboradores realizaram um estudo clínico no qual investigaram também a freqüência de TOC e SOC nos familiares de 21 pacientes com TOC. Encontraram que 19% dos pais preenchiam critérios para TOC e 71% apresentavam SOC que não eram graves o suficiente para

preencher os critérios diagnósticos do DSM-III-R. Relataram também que 24% dos probandos apresentavam tiques, apesar do diagnóstico de Síndrome de Tourette ser um critério de exclusão e que 9,5% dos pais também apresentavam tiques.

Bellodi e colaboradores (1992) avaliaram 92 famílias e relataram que 3,4% dos familiares tinham TOC. De forma interessante, quando os probandos foram divididos de acordo com a idade de início dos SOC, encontraram que o risco mórbido de TOC era de 8,8% entre os familiares dos probandos com início precoce dos SOC (antes dos 14 anos de idade) e de 3,2% entre os familiares dos probandos com início mais tardio do quadro. Considerando que não havia dados epidemiológicos para a população estudada na Itália, não foi possível determinar o risco relativo (λ) para esse estudo.

Em 1993, Nicolini e colaboradores avaliaram 268 familiares de primeiro grau e 187 familiares de segundo grau de 27 probandos adultos com TOC. Entrevistaram todos os familiares disponíveis e coletaram história familiar daqueles que não foram entrevistados. Relataram que 4,9% dos familiares de primeiro grau e 2,1% dos familiares de segundo grau preenchiam critérios do DSM-III R para TOC. De forma interessante, os autores observaram que 30% dos probandos apresentavam história familiar positiva para TOC e que nestes probandos a idade de início dos SOC era menor que nos probandos sem história familiar.

Resumindo, nos estudos descritos acima, as avaliações foram feitas de forma direta, utilizando entrevistas estruturadas e critérios diagnósticos específicos. Um dos estudos realizou também as estimativas de diagnóstico de forma “cega”, para os familiares que não foram entrevistados diretamente (Bellodi et al., 1992). É importante ressaltar que os três primeiros estudos relataram que formas subclínicas do TOC também foram transmitidas, reforçando a importância de incluir sua investigação nos estudos genéticos (Lenane et al., 1990; Leonard et al., 1992; Riddle et al., 1990). Outro achado importante é o fato de as frequências de TOC entre familiares apresentaram correlação negativa em relação à idade de início dos SOC.

O primeiro estudo de famílias com critérios diagnósticos específicos a utilizar grupo controle foi publicado por Black e colaboradores em 1992. Os autores estudaram 120 familiares de primeiro grau de 32 pacientes com TOC, comparados a 129 familiares de 33 probandos controle. Todos os familiares foram avaliados com entrevistas diretas, por entrevistadores “cegos” em relação ao grupo que a família pertencia, e utilizando critérios diagnósticos do DSM-III. Os riscos para TOC corrigidos para a idade entre os familiares do grupo caso e do grupo controle foram 2,6% e 2,4%, respectivamente. Entretanto, os autores relataram que 15,6% dos familiares “caso” apresentaram SOC, relatados por apenas 2,9% dos familiares “controle”. É importante ressaltar que alguns fatores podem ter contribuído para a ausência de diferenças nas taxas de TOC entre os dois grupos. Em primeiro lugar, os autores não coletaram dados sobre a “história familiar”. Considerando que pacientes com TOC tendem a ser sigilosos em relação aos seus sintomas, é possível que os familiares “caso” tenham tentado esconder a sua sintomatologia.

Em 1995, Thomsen publicou o primeiro estudo controlado realizado com crianças e adolescentes comparando os pais de 20 pacientes com TOC aos pais de 20 probandos “controle”. Thomsen entrevistou diretamente os pais e solicitou que eles preenchessem o LOI. Encontrou três pais que preenchiam critérios para TOC e, ao todo, oito pais que apresentavam SOC. No grupo controle, apenas um dos pais relatou SOC. Três pais do grupo “caso” também relataram tiques.

Ainda em 1995, Pauls e colaboradores realizaram um estudo extremamente elegante do ponto de vista metodológico. Avaliaram os 466 familiares de primeiro grau de 100 pacientes com TOC, e 113 familiares de 33 probandos controle. Utilizaram entrevistadores “cegos” em relação ao diagnóstico das famílias e os diagnósticos foram determinados por clínicos experientes, de acordo com os critérios do DSM-III-R, por meio do método de “melhor estimativa de diagnóstico”, *best-estimate diagnosis* (Leckman et al., 1982). Encontraram que as taxas de TOC e TOC subclínico eram de 10,9% e 7,9%, comparadas a 1,9% e 2% no grupo controle. Quando

avaliaram apenas os irmãos dos probandos, encontraram que o risco para TOC era de $12,5 \pm 1,4$ nos irmãos dos probandos “caso” e $1,9 \pm 1,4$ nos irmãos dos probandos “controle”, o que apontou um $\lambda_{\text{irmãos}}$ de 6,6, com variação de 3,4 a 27,8. Esses autores relataram também que o risco para tiques estava aumentado nos grupo “caso” (4,6%), em relação ao grupo controle (1%), e que os familiares dos probandos do sexo feminino tinham maior probabilidade de ter tiques. Outro dado importante foi que o risco para apresentar SOC e tiques estava significativamente elevado nos familiares dos probandos com início precoce da sintomatologia.

Recentemente, Reddy e colaboradores (2001) realizaram o segundo estudo incluindo um grupo controle realizado com crianças e adolescentes. Entrevistaram 35 famílias “caso” comparadas a 34 famílias “controle”. O risco mórbido de TOC corrigido para a idade foi de 5% nos familiares dos probandos com TOC, comparado a 0% no grupo controle. Estes autores investigaram também a presença de tiques nos familiares e não encontraram nenhum familiar que apresentasse Síndrome de Tourette (ST).

Nestadt e colaboradores (2000) elaboraram um estudo com extremo rigor metodológico, chamado “Estudo Johns Hopkins de famílias com TOC”. As famílias “caso” foram recrutadas a partir de cinco clínicas de atendimento especializado nas regiões de Baltimore e Washington, nos Estados Unidos. Avaliaram 343 familiares de primeiro grau de 80 pacientes com TOC, e 300 familiares de primeiro grau de 73 probandos controle recrutados de forma aleatória a partir de uma lista de tele-marketing. Realizaram entrevistas diretas dos probandos e familiares, além de solicitar que ao menos um familiar fornecesse informações adicionais sobre os demais familiares. Os entrevistadores eram psiquiatras ou psicólogos, com treinamento para confiabilidade na aplicação das entrevistas. Além dos questionários para diagnóstico, entrevistaram os participantes com escalas para avaliação de gravidade dos SOC (YBOCS/CYBOCS e o LOI) e traços de personalidade (*Structured Instrument for the Diagnosis of Personality Disorders* e o *Revised NEO Personality Disorder*). Todo o material coletado foi revisto e os diagnósticos foram determinados de acordo com o DSM-IV, com o método

de “melhor estimativa de diagnóstico”. Esses autores relataram que 11,7% dos familiares “caso” apresentavam TOC, comparado com 2,7% dos familiares “controle”. É importante enfatizar que todos os familiares com diagnósticos de TOC pertenciam às famílias dos probandos com idade de início dos SOC antes do 18 anos de idade. Outro achado importante foi que os riscos relatados por Nestadt et al. (2000) eram bastante similares aos relatados por Pauls et al. (1995).

A partir desse estudo inicial, o mesmo grupo realizou análises adicionais dos dados. Bienvenu et al. (2000) avaliaram as frequências de transtornos do espectro obsessivo-compulsivo (TEOC) e relataram razões de chance (*odds ratios*) entre familiares “caso” e “controle” de 2,7 para todos os TEOC, sendo 5,4 para transtorno dismórfico corporal (TDC), 3,9 para transtornos somatoformes, 1,8 para transtornos de “grooming”. A definição de transtornos de “grooming” abrangia roer unhas (onicofagia), cutucar a pele (*skin-picking*) e tricotilomania. Samuels et al. (2000) investigaram características de personalidade e encontraram que o transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva era mais frequente tanto entre os probandos “caso” quanto em seus familiares de primeiro grau, quando comparados ao grupo controle. Relataram também que os escores na sub-escala de neuroticismo da entrevista revisada de personalidade NEO-PI estavam significativamente mais elevados nos probandos com TOC e em seus familiares. Apesar do diagnóstico de Síndrome de Tourette nos probandos ter sido um critério de exclusão do estudo, Grados e colaboradores (2001) avaliaram as frequências de tiques nos familiares de primeiro grau e encontraram taxas significativamente aumentadas de tiques nos familiares “caso” (6,2%), em relação aos familiares “controle” (1,7%). Relataram também que houve uma correlação negativa entre idade de início dos SOC nos probandos e risco aumentado de tiques nos familiares.

No Brasil, o primeiro estudo de famílias com TOC avaliou 30 pacientes adultos com TOC e 173 familiares de primeiro grau, comparados a 348 familiares de primeiro grau de 42 probandos “controle” (Gonzalez, 2003). Encontrou uma frequência para TOC de 6,9% entre os familiares

“caso” e 1,4% para os familiares “controle”. Após serem corrigidas para idade, as frequências para TOC e SOC aumentaram para 8,1% e 22,1%, respectivamente. No grupo controle, as taxas de TOC e SOC corresponderam a 1,8% e 3,9%. É interessante ressaltar que os riscos mórbidos corrigidos para TOC e SOC foram de 40,3% entre os familiares de probandos com início dos SOC antes dos 14 anos de idade (início precoce) e de 21,1% entre os familiares dos probandos com início do quadro após os 17 anos de idade. Nesse estudo, ainda, os transtornos de tiques, transtorno dismórfico corporal (TDC) e transtorno da compulsão alimentar periódica também foram mais prevalentes entre familiares-caso do que entre os controles. Além disso, familiares de pacientes com TOC de início precoce também apresentaram maior risco de desenvolver transtornos de tiques e a somatória dos transtornos do espectro obsessivo-compulsivo avaliados pela autora, do que os familiares de probandos com início dos SOC após os 17 anos de idade.

Resumindo, vários estudos de famílias têm fornecido evidências irrefutáveis de que o TOC é familiar. Uma meta-análise publicada recentemente, envolvendo cerca de 312 probandos e 1.209 familiares de primeiro grau de probandos com TOC, confirma esta hipótese (Hettema et al., 2001). Dentre todos os estudos de famílias publicados, estes autores incluíram em sua análise apenas os quatro estudos com o maior rigor metodológico (Black et al., 1992; Fyer et al., 1993; Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000), além de outro que não realizou entrevistas cegas (McKeon & Murray, 1987). Hettema et al. (2001) relataram um risco agregado de 8,2% entre os familiares “caso” e de 2% entre os familiares “controle”, com uma razão de chance (*odds ratio*) de 4 (95% IC=2,2-7,1).

Os estudos de famílias também têm fornecido outros resultados extremamente relevantes para o avanço dos estudos genéticos. Entre eles, o fato de que de modo semelhante ao TOC, formas subclínicas do transtorno (aqui chamadas de sub-TOC) também estão aumentadas, enfatizando-se assim a importância de sua inclusão nos estudos genéticos (Lenane et al.,

1990; Riddle et al., 1990; Leonard et al., 1992; Black et al., 1992; Thomsen, 1995; Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzalez, 2003).

Evidências adicionais da transmissão e expressão genética do TOC têm surgido a partir de trabalhos realizados com pacientes portadores da ST. Esses estudos têm revelado não apenas taxas aumentadas de tiques e/ou ST em parentes de pacientes com TOC (Leonard et al., 1992; Pauls et al., 1995; Grados et al., 2001), mas também aumento de SOC e TOC em familiares de pacientes com ST (Pauls et al., 1986, Robertson, 1988, Pauls & Leckman, 1986, Eapen et al., 1993). Portanto, os dados indicam que, ao menos para um subgrupo de pacientes, o TOC estaria geneticamente relacionado à ST, sendo que familiares do sexo masculino teriam uma probabilidade maior de apresentarem tiques e/ou ST enquanto os do sexo feminino apresentariam SOC e/ou TOC mais freqüentemente (Pauls et al., 1986; 1991; 1995).

Outro achado importante foi que quanto mais precoce é o início dos SOC nos pacientes, maior o risco de morbidade para TOC e SOC entre os familiares (Bellodi et al., 1992; Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzalez, 2003).

É importante ressaltar também que mesmo nos estudos com riscos mórbidos significativamente aumentados nos familiares de probandos com TOC em relação ao grupo controle, cerca de 50% das famílias não apresentavam história familiar (Nicolini et al., 1993; Pauls et al., 1995; Cavalini et al., 1999; Nestadt et al., 2000).

A partir destes resultados, pode-se concluir que o TOC é um transtorno heterogêneo do ponto de vista genético, com alguns casos sem história familiar, outros com história familiar, associada ou não a tiques.

Apesar dos estudos de famílias demonstrarem o caráter familiar do TOC, isto ainda não é suficiente para comprovar a transmissão genética, haja vista que esta agregação na família pode ser decorrência da mesma exposição ambiental. Assim, estudos de gêmeos são necessários para identificar a etiologia desta concentração familiar.

1.3.1.2 - Estudos de Gêmeos

Uma segunda estratégia para demonstrar o componente genético de uma doença é o estudo de gêmeos, no qual se compara a concordância para a doença entre gêmeos monozigóticos (MZ) à concordância observada entre gêmeos dizigóticos (DZ). Este tipo de estudo parte da premissa de que gêmeos MZ e DZ sofrem influência ambiental semelhante, mas os MZ são geneticamente idênticos, enquanto os DZ compartilham apenas a metade de sua carga genética (50% dos genes em comum). Desse modo, em enfermidades determinadas pelo ambiente, a concordância entre MZ e DZ seria próxima, ao passo que em enfermidades genéticas a concordância nos MZ seria significativamente maior que nos DZ. Estudos de gêmeos podem fornecer evidências importantes do papel de fatores genéticos em transtornos psiquiátricos complexos.

Em uma revisão dos trabalhos publicados até a década de 80 (Tabela 3), Rasmussen & Tsuang (1984) relataram que 51 pares de gêmeos MZ haviam sido estudados, sendo que daqueles, 32 eram concordantes para TOC (63%). Como não foi possível determinar a zigosidade de 31 dos pares estudados, a amostra final foi composta por apenas 21 pares. Apesar dessa diminuição, a taxa de concordância foi de 62%, pois 13 dos 21 pares eram concordantes para TOC.

Tabela 3: Estudos de gêmeos com TOC

Autores	Pares (N)	Zigosidade	Concordantes	Discordantes
Lewis	2	MZ	1	1
Rudin	10	?	6	4
Woodruff et al	1	MZ	1	-
Parker	1	MZ	-	1
Ihda	20	?	10	10
Inouye	10	MZ	8	2
Marks et al	1	MZ	1	-
Hoaken et al	1	MZ	-	1
McGuffin et al	2	MZ	2	-
Torgersen	3	MZ	-	3

Resumidos por Rasmussen & Tsuang (1984)

Para a obtenção de uma melhor estimativa da importância de fatores genéticos, é necessário que sejam incluídos tanto gêmeos MZ quanto DZ nas análises, o que não ocorreu nos estudos descritos na Tabela 3.

Carey & Gottesman (1981) estudaram 15 pares de gêmeos MZ e 15 pares de gêmeos DZ, encontrando taxas de concordância de 87% para “neurose obsessiva” entre os gêmeos MZ e 47% entre os gêmeos DZ.

Em outro estudo, Torgersen (1983) investigou a concordância para transtornos de ansiedade entre 32 gêmeos MZ e 53 gêmeos DZ. Seis transtornos de ansiedade distintos foram investigados: TOC, transtorno do pânico, agorafobia (com ou sem transtorno do pânico), fobia social, fobias simples e transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Quando o autor analisou a concordância de um espectro de ansiedade, no qual incluía os cinco transtornos de ansiedade, excluindo o TAG, encontrou uma taxa de concordância de 45% entre gêmeos MZ, comparada a 15% entre os gêmeos DZ ($p < 0,02$). A partir desses dados, sugeriu que fatores genéticos eram importantes na etiologia de transtornos de ansiedade, exceto o TAG.

Em um estudo mais recente, Andrews e colaboradores (1990a; b) avaliaram 186 pares de gêmeos MZ e 260 pares de gêmeos DZ recrutados a partir do Registro de Gêmeos da Austrália. De forma semelhante ao estudo de Torgersen, investigaram TOC, TAG, transtorno de pânico, fobia social e transtorno depressivo maior, encontrando aumento significativo das concordâncias para “neuroticismo” nos gêmeos MZ, em relação aos gêmeos DZ, com taxas de 58% vs. 31% entre gêmeos do sexo feminino, 44% vs. 27% entre os gêmeos do sexo masculino e 33% entre os gêmeos de sexos opostos.

Esses estudos apresentam algumas limitações importantes. Por exemplo, os estudos iniciais não utilizaram critérios diagnósticos específicos; a aglomeração de vários transtornos de ansiedade em um único grupo limita a interpretação dos resultados; e com exceção do estudo de Andrews et al. (1990), os entrevistadores não estavam cegos em relação ao diagnóstico do paciente ou sua zigosidade. Entretanto, apesar dessas limitações, esses estudos reforçam a hipótese de que fatores genéticos têm um papel

importante na expressão do TOC. No entanto, como a concordância entre os gêmeos MZ está abaixo dos 100%, esses estudos reforçam também a hipótese de que outros fatores (i.e. ambientais, socioculturais, pré e perinatais) também têm um papel importante na manifestação dos SOC.

1.3.1.3 - Estudos de adoção

Para destrinchar as contribuições genéticas e ambientais na agregação familiar de um transtorno complexo é importante realizar estudos de adoção. Esses estudos partem da premissa de que pessoas adotadas quando muito pequenas compartilham seu ambiente com os familiares adotivos, mas compartilham os seus genes com seus familiares biológicos. Caso o componente genético seja realmente o responsável pela agregação familiar de um transtorno, então devemos observar transmissão deste transtorno entre os pais biológicos para seus filhos e não dos pais adotivos para eles (Faraone et al., 1999). Infelizmente, até o momento ainda não foram publicados estudos de adoção em pacientes com TOC.

1.3.1.4 - Estudos de análises de segregação

Após a determinação de que existe um componente genético para a etiologia de um transtorno específico, a partir de estudos de famílias e de gêmeos, o próximo passo é investigar se algum modelo genético-estatístico poderia explicar os padrões de transmissão daquele transtorno nas famílias.

Análises de segregação são testes estatísticos que investigam padrões de transmissão genética entre familiares para determinar o modo de transmissão. Essas análises estatísticas testam várias hipóteses de modelos de transmissão genética (e modelo de transmissão não-genética) e tentam identificar se os padrões de agregação observados em um grupo de famílias com aquela patologia são compatíveis com algum modelo de transmissão genética conhecido (Faraone et al., 1999).

Até o momento, existem apenas seis estudos de análise de segregação testando possíveis padrões de transmissão do TOC em famílias. Quatro deles foram realizados a partir de probandos com TOC (Nicolini et al., 1991; Alsobrook et al., 1999; Cavalini et al., 1999; Nestadt et al., 2000), um foi realizado em famílias de probandos com transtornos alimentares (Cavalini et al., 2000) e o mais recente a partir de famílias de probandos com ST (Leckman et al., 2003).

Nicolini e colaboradores (1991) avaliaram 24 famílias e relataram que apesar de não conseguirem determinar hipóteses específicas de transmissão, seus resultados rejeitavam a hipótese de não-transmissão genética, o que indica que fatores genéticos estão envolvidos na etiologia do TOC.

Cavalini e colaboradores (1999) avaliaram, na Itália, 107 famílias de pacientes com TOC e relataram que o modelo de transmissão genética com melhor “goodness-of-fit”, ou seja, o modelo que melhor explicava o padrão de transmissão nessas famílias, era o autossômico dominante. Contudo, esses autores não conseguiram rejeitar outras hipóteses de modelos de transmissão. Esses resultados significam que apesar do modelo autossômico dominante ser o que obteve os melhores parâmetros estatísticos, outros modelos de transmissão genética também poderiam explicar os padrões observados nessas famílias.

O mesmo grupo da Itália realizou análises de segregação em um grupo de 141 famílias de probandos com transtornos alimentares, associados ou não ao TOC (Cavallini et al., 2000). Quando consideraram como afetadas apenas as famílias com diagnóstico de transtornos alimentares, não conseguiram descartar nem o modelo de “não-transmissão”. Os autores optaram então por investigar um fenótipo mais amplo, incluindo os diversos diagnósticos do espectro obsessivo-compulsivo (TOC, ST, tiques e transtornos alimentares) como o fenótipo estudado. Concluíram que o modelo que melhor explicava os padrões de transmissão nas famílias dos probandos sem TOC (N=114) era o modelo mendeliano

com locus dominante, enquanto que nas famílias de probandos com TOC (N=27) o modelo com melhor “goodness-of-fit” era um modelo aditivo.

O grupo da Universidade de Yale realizou análises de segregação de todos os dados coletados a partir do estudo de famílias de Pauls e colaboradores (1995). Alsobrook e colaboradores (1999) realizaram as análises de segregação de três formas diferentes, ou seja: incluindo todas as famílias; considerando apenas as famílias dos pacientes com história familiar positiva para TOC (ou seja, ao menos duas pessoas na mesma família apresentavam diagnóstico de TOC); e analisando subgrupos divididos de acordo com escores em dimensões de SOC. Essas dimensões correspondem às mesmas obtidas na análise fatorial realizada Leckman e colaboradores (1997), discutida mais adiante na seção “Abordagem dimensional do TOC”. Os resultados obtidos nas análises de segregação também variaram. Por exemplo, a inclusão da amostra como um todo permitiu apenas a rejeição do modelo de “não-transmissão” genética. A análise incluindo apenas as famílias com pelo menos dois afetados conseguiu rejeitar todos os modelos de transmissão, exceto o modelo misto (*mixed model*), caracterizado por um gene de maior efeito associado a um *background* multigênico. Por fim, as análises incluindo apenas os familiares dos probandos com escores altos nas dimensões “simetria/ordenação” conseguiram rejeitar tanto os modelos de “não-transmissão” quanto o modelo poligênico, reforçando, portanto, a hipótese da existência de um gene de maior efeito nessas famílias. Os resultados dessas análises demonstraram que o TOC é geneticamente heterogêneo e que nas famílias em que o TOC apresenta um padrão claramente familiar o modelo de transmissão mais provável seria o multigênico, com ao menos um gene maior efeito mendeliano (*major effect gene*) (Alsobrook et al., 1999).

Utilizando as famílias do “Estudo Johns Hopkins de famílias com TOC”, com 80 famílias caso e 73 famílias controle, Nestadt e colaboradores (2000) conseguiram descartar os modelos de transmissão esporádica, transmissão ambiental e autossômico recessivo. Concluíram que os modelos que melhor explicavam os padrões de transmissão eram o autossômico

dominante, seguido pelo modelo de co-dominância. Relataram também que havia diferenças nos resultados obtidos de acordo com o sexo do probando, além da influência de fatores familiares na transmissão.

Mais recentemente, Leckman e colaboradores (2003) analisaram 54 famílias de probandos com ST, avaliadas pelo Consórcio Internacional de Genética da Associação de Síndrome de Tourette, o Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics Affected Sibling Pair Study (TSAICG). De forma interessante, mais de 50% dos probandos, 30% das mães e 10% dos pais tiveram diagnóstico associado de TOC. Estes autores obtiveram escores nas quatro dimensões propostas por Leckman et al. (1997) para todos os indivíduos com SOC e relataram que escores nas dimensões “agressão/sexual/religioso” e na dimensão “simetria/ordenação” apresentavam correlações positivas entre pares de irmãos concordantes para ST e entre mães e filhos. Além desses achados interessantes, os resultados das análises de segregação forneceram evidências significativas de transmissão genética para todas as dimensões, sendo que o modelo dominante com um gene de maior efeito era o que melhor explicava a transmissão para as dimensões “agressão/sexual/religioso” e “simetria/ordenação”, enquanto que para as dimensões “contaminação/limpeza” e “coleccionismo” o modelo que melhor explicava a transmissão era o recessivo.

Resumindo, as análises de segregação do TOC publicadas até o momento indicam que genes diferentes influenciam a expressão do TOC, e que deve haver ao menos alguns genes de maior efeito importantes para a transmissão da susceptibilidade genética ao TOC. Algumas explicações possíveis para esses resultados pouco conclusivos são os números pequenos das amostras e a heterogeneidade fenotípica dos probandos (Pato et al., 2002). Portanto, novas análises de segregação, com número maior de pacientes e utilizando subgrupos mais homogêneos, são necessárias. É importante saber o modelo de transmissão do TOC, pois esta informação facilita a realização de estudos genético-moleculares, exigindo um número menor de pacientes e fornecendo resultados mais acurados.

1.3.2 - Estudos genético-moleculares

Os estudos genético-moleculares tentam responder à quinta pergunta da Tabela 1. Os tipos de estudos mais utilizados na busca dos genes são os estudos de ligação e os estudos de associação.

1.3.2.1 - Estudos de ligação (*linkage*)

As análises de ligação tentam determinar se certas regiões cromossômicas polimórficas co-segregam nos familiares portadores do transtorno estudado. Utilizam preferencialmente várias gerações de famílias para obter uma amostra mais homogênea e com poder estatístico maior. Os estudos de ligação se desenvolveram bastante a partir da expansão dos mapas genéticos e do aumento do número de marcadores genéticos disponíveis (Kruglyak & Lander, 1995). Outro aperfeiçoamento foi a utilização de métodos estatísticos específicos, tais como o método de pares de irmãos afetados (*sib-pair method*), capazes de detectar ligação (*linkage*) mesmo na presença de heterogeneidade genética, herança genética complexa, ou ausência do modelo de transmissão específico. Para atingir valores ideais, os resultados dos estudos de ligação devem alcançar um valor de logaritmo do *odds ratio* (*LOD score*) superior a 3, que representa um nível de significância (*p*) igual a 0.0001 (Lander & Kruglyak, 1995).

Até o momento, existem apenas três estudos de ligação realizados em famílias com TOC. Weissbecker et al., (1989) realizaram um estudo de ligação em uma família com três gerações afetadas com TOC e tiques, alcançando um *lod score* de apenas 1,3 na região cromossômica 4p13. Brett et al. (1995) também não encontraram evidências de *linkage* em regiões candidatas dos genes dos sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos, em uma família portadora de TOC, tiques crônicos e ST. Um estudo de varredura de genoma (*genome-wide scan*) realizado em 56 indivíduos de sete famílias avaliadas a partir de crianças e adolescentes com TOC, relatou

evidências para *linkage* no cromossomo 9p, com um LOD score de 2.25 (Hanna et al., 2002).

Apesar das vantagens metodológicas, ainda não existem estudos de ligação realizados a partir de pares de irmãos afetados com TOC.

1.3.2.2 - Estudos de associação

Estudos de associação têm a finalidade de detectar componentes genéticos e identificar genes específicos envolvidos em um transtorno. Utiliza-se o desenho de caso-controle e tenta-se investigar se um gene ou polimorfismo específico encontra-se em frequência aumentada nos indivíduos afetados, em relação a um grupo controle (Cantor & Rotter, 1992). Estes estudos têm um risco grande de falso positivo como consequência de estratificação da população ou da falta de um grupo controle pareado ao grupo “caso” de forma apropriada.

Para tentar corrigir esses problemas, mais recentemente têm-se usado metodologias específicas, tais como o risco relativo de haplótipo (*haplotype relative risk* - HRR) (Falk & Rubinstein, 1989) e o teste de desequilíbrio de transmissão (*transmission disequilibrium test* - TDT) (Spielman et al., 1993). O HRR e o TDT usam “trios”, compostos pelo probando e seus pais, para avaliar alelos transmitidos versus alelos não-transmitidos. Os alelos não-transmitidos dos pais atuam como controles populacionais ideais e podem, portanto, diminuir os riscos de estratificação populacional decorrentes das variações entre grupos étnicos distintos (Pato et al., 2002).

A escolha dos genes ou polimorfismos a serem pesquisados é baseada no método do “gene candidato”. Este método identifica possíveis genes a partir de características clínicas ou respostas terapêuticas. Sendo assim, os genes candidatos para TOC que têm sido preferencialmente escolhidos para avaliação envolvem genes do sistema serotoninérgico, tais como 5HT1D β , 5HT2A, 5HT2C e 5HTT, devido à eficácia dos inibidores

seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) no tratamento dos pacientes com TOC.

A freqüente associação entre a ST e o TOC, e a eficácia dos neurolépticos no tratamento de pacientes com TOC resistentes ao tratamento, levantaram hipóteses de que genes do sistema dopaminérgico estariam envolvidos na etiologia do TOC. Os genes relacionados à dopamina estudados até o momento incluem o DAT1, o transportador de dopamina, e os receptores DRD2, DRD3 e DRD4.

Os resultados dessas pesquisas têm sido controversos, sendo que alguns estudos sugeriram associação genética entre o TOC e alguns genes serotoninérgicos ou dopaminérgicos, enquanto outros estudos não conseguiram replicar esses achados. Outrossim, considerando a complexidade dos fenótipos de TOC, seria pouco provável que apenas um gene conseguisse explicar toda a etiologia do quadro. Portanto, os estudos moleculares também têm reforçado a idéia de que a heterogeneidade do TOC interfere na busca de genes de susceptibilidade. Apesar de fugir dos objetivos principais dessa tese, alguns resultados de estudos genético-moleculares serão apresentados abaixo, como resultado das tentativas de identificação de fenótipos mais homogêneos de pacientes com TOC.

1.4 - Heterogeneidade do TOC

Apesar dos atuais manuais de classificação diagnóstica, o DSM-IV e a CID-10, descreverem o TOC como uma única entidade nosológica, estudos clínicos, epidemiológicos, de resposta ao tratamento e genéticos têm enfatizado que o TOC é um transtorno heterogêneo (Miguel et al., 2001; Rosario-Campos et al., 2001; Leckman et al., *in press*).

Essa heterogeneidade reduz o poder e dificulta a interpretação dos resultados das pesquisas. Portanto, apesar dos avanços das técnicas em genética com o projeto genoma, tanto os estudos genético-epidemiológicos quanto moleculares têm reforçado que o estabelecimento de subgrupos mais homogêneos de pacientes e a correta identificação de fenótipos que sejam

hereditários, e válidos do ponto de vista genético, são etapas fundamentais para se conseguir localizar e caracterizar os genes de susceptibilidade do TOC.

A identificação de subtipos é importante não apenas porque através da descrição de fenótipos mais homogêneos será possível alcançar uma melhor compreensão de como fatores genéticos e ambientais interagem para o surgimento do TOC, mas também porque subgrupos específicos de pacientes podem beneficiar-se de estratégias de tratamento diferentes.

1.4.1 - Estratégias para melhorar a caracterização fenotípica

De acordo com Leboyer et al (1998), a identificação de fenótipos clínicos mais homogêneos para os quais fatores etiológicos mais específicos possam ser estabelecidos, pode ser alcançada através da utilização de dois métodos complementares: o "método dos sintomas candidatos" (*candidate symptom approach*), e a identificação de endofenotipos (*endophenotypes*). Esses dois métodos são descritos a seguir.

1.4.1.1 - Endofenotipos

Endofenotipos são traços de vulnerabilidade genética em familiares não-afetados de probandos afetados (Gottesman & Gould, 2003). Ou seja, são traços biológicos associados com a expressão de uma patologia e que representem a vulnerabilidade genética para o transtorno entre os familiares não afetados (Leboyer et al., 1998). Precisam ser hereditários e estar presente antes da instalação do transtorno. Esses marcadores podem ser bioquímicos, endocrinológicos, neurofisiológicos, neuroanatômicos, cognitivos ou neuropsicológicos. No presente projeto pretendemos nos concentrar na utilização do método dos sintomas candidatos e não na busca de endofenotipos.

1.4.1.2 - O Método dos Sintomas Candidatos

O método dos sintomas candidatos busca descrever minuciosamente as características fenotípicas dos probandos e seus familiares. Este método propõe que as características clínicas e fenomenológicas principais de um transtorno devem ser avaliadas com o objetivo de identificar quais características ou sintomas têm maior probabilidade de estarem associados a um genótipo específico e de apresentarem um padrão mais simples de herança genética (Leboyer et al., 1998). Os sintomas candidatos devem apresentar também taxas satisfatórias de concordância entre gêmeos monozigóticos afetados e correlação entre pares de irmãos com TOC. A identificação desses subgrupos específicos conduziria então à identificação de famílias mais homogêneas e, portanto mais apropriadas para estudos genético-moleculares.

1.4.2 - Fenótipos mais homogêneos de pacientes com TOC

Tanto abordagens categóricas quanto dimensionais têm sido utilizadas na tentativa de determinar subgrupos mais homogêneos de pacientes com TOC. Abordagens categóricas tentam determinar subgrupos específicos de pacientes, para os quais os fenótipos e os fatores etiológicos sejam mais homogêneos do que para a totalidade dos pacientes com TOC. Por outro lado, abordagens dimensionais compreendem o TOC como composto por dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos. Estas dimensões têm sido identificadas a partir de estudos de análise fatorial, e podem ser usadas como traços quantitativos nos estudos genéticos.

Em relação às abordagens categóricas, a comorbidade com tiques e/ou ST e a idade de início precoce dos SOC têm-se mostrado características clínicas bastante promissoras na tentativa de determinar fenótipos mais homogêneos de pacientes com TOC. Esses fenótipos serão descritos a seguir.

1.4.2.1 - TOC associado a transtornos de tiques (TT)

Até o momento, o subgrupo de pacientes com TOC mais estudado é o composto por pacientes com TOC associado a tiques e/ou Síndrome de Tourette (ST). Além de perfil de sintomas, maior proporção entre o sexo masculino, menor idade de início dos SOC e padrões distintos de história familiar, este subgrupo apresenta também achados neuroquímicos e neuroendocrinológicos, além de padrões de resposta ao tratamento bem característicos (Pauls & Leckman, 1986; George et al., 1993; Holzer et al., 1994; Pauls et al., 1995; Miguel et al., 1995; 1997; 2000; Leckman et al., 1995; 1997).

A ST caracteriza-se pela presença de tiques motores e vocais, com duração mínima de um ano, e aparecimento anterior aos 18 anos de idade. É descrita pelo DSM-IV como um dos quadros dos transtornos de tiques (TT) (APA, 1994). Além da ST, o DSM-IV descreve como parte dos TT os quadros de transtorno de tique motor ou vocal crônico (TTMVC), transtorno de tiques transitório (TTT) e o transtorno de tiques sem outra especificação (TTSOE).

A associação entre TOC e ST foi apontada desde a descrição inicial de Gilles de la Tourette, em seu tratado de 1885 (Tourette, 1885). Estudos clínicos têm demonstrado uma incidência aumentada de SOC e TOC em pacientes com ST, variando de 13% a 85% (Coffey et al., 1994). De forma semelhante, freqüências de até 37% de tiques e/ou ST em pacientes com TOC têm sido relatadas (Leonard et al., 1992).

Embora não costume haver diferenças significativas quanto à gravidade dos sintomas, alguns tipos de obsessões e compulsões podem diferir entre pacientes com TOC e tiques, em relação aos que não apresentam esta associação. Por exemplo, 70% a 80% dos pacientes com TOC e ST e 20% a 40% dos pacientes com TOC associado a tiques apresentaram compulsões “tic-like” (George et al., 1993; Leckman et al., 1994; Holzer et al., 1994; Leckman et al., 1995). Essas compulsões são parecidas com tiques complexos, mas, no entanto, são realizadas com o objetivo de aliviar o incômodo causado por uma obsessão. São exemplos de

compulsões "tic-like": tocar, esfregar, dar pancadinhas, piscar os olhos ou olhar fixamente.

Outra forma de investigar as características psicopatológicas dos SOC consiste na observação das experiências subjetivas que precedem ou acompanham os comportamentos repetitivos (compulsões ou tiques) (Miguel et al., 1995, 1997, 2000). Nosso grupo tem estudado estas experiências subjetivas relatadas pelos pacientes e encontrou que pacientes com TOC isolado apresentam, mais freqüentemente, pensamentos, idéias ou imagens (obsessões) e sintomas somáticos de ansiedade precedendo seus comportamentos. Já os pacientes com TOC associado à ST ou com ST isolada relataram, mais freqüentemente, fenômenos sensoriais precedendo seus comportamentos repetitivos (Miguel et al., 2000).

Fenômenos sensoriais podem ser definidos como sensações ou sentimentos desconfortáveis, incômodos ou perturbadores, que podem ser sentidos como físicos ou mentais. Fenômenos sensoriais físicos são sensações físicas desconfortáveis na pele ou nos músculos, tais como coceira, formigamento ou pressão interna. Fenômenos sensoriais mentais são mais subjetivos e incluem: sentimentos de incompletude ou necessidade de realizar os comportamentos até sentir que se está "legal" ou "em ordem"; sensação de energia interna que cresce e precisa ser descarregada através da realização de comportamentos repetitivos (Rosário-Campos, 1998).

A associação entre o TOC e a ST tem sido enfatizada por estudos que têm revelado, não apenas taxas aumentadas de SOC e TOC em familiares de pacientes com ST (Pauls et al., 1986; 1991; Comings & Comings, 1987; Robertson, 1988; Pauls & Leckman, 1986; Eapen et al., 1993; van de Wetering, 1993), mas também aumento de tiques e/ou ST em parentes de pacientes com TOC (Leonard et al., 1992; Pauls et al., 1995; Grados et al., 2001).

A maioria dos estudos de famílias de probandos com ST sugere que o modo de herança é autossômico dominante com penetrância incompleta (Eapen et al., 1993; Pauls & Leckman, 1986). O estudo de pares de irmãos com ST, realizado nos últimos três anos pelo consórcio internacional de

genética da Tourette Syndrome Association (TSAICG), 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 região encontra-se no cromossomo 8 (“lod score”=2,1) (TSAICG, 1999).

O estudo de famílias de ST mais recente foi realizado no Japão, envolvendo 52 probandos com ST e 165 familiares de primeiro grau (Kano et al., 2001). Neste estudo, os riscos mórbidos corrigidos para a idade foram 2% para ST, 12% para TTC, 1,6% para TOC e 7% para TOC subclínico. Considerando que essas taxas foram inferiores às observadas nos estudos americanos e europeus, os autores levantaram a hipótese de que diferenças genéticas ligadas à população japonesa poderiam explicá-las. Um achado extremamente interessante desse estudo foi o fato de que os riscos para TOC e ST estavam aumentados nos familiares dos probandos que não tiveram problemas peri-natais sérios, tais como uso de fórceps, sofrimento fetal ou parto prematuro (Kano et al., 2001).

Analizando os dados do “Estudo Johns Hopkins de famílias com TOC”, Grados et al. (2001) encontraram que 6,2% dos familiares de primeiro grau dos probandos com TOC apresentavam TT, comparado com apenas 1,7% dos familiares no grupo controle. É importante ressaltar que a presença de ST foi critério de exclusão de probandos nesse estudo.

No Brasil, Gonzales (2002) encontrou riscos significativamente elevados para tiques nos familiares dos probandos com TOC (12,7%), comparados ao grupo controle (4%).

Concluindo, os estudos de famílias sugerem que alguns casos de TOC são familiares e relacionados à presença de tiques, alguns casos são familiares, mas não relacionados à presença de tiques e outros, ainda, sem história familiar para tiques ou TOC (Pauls et al., 1995).

Poucos estudos genético-moleculares em pacientes com TOC têm analisado seus dados de acordo com a presença de tiques. Contudo, resultados positivos foram relatados por estudos investigando os genes dos receptores dopaminérgico DRD2 e DRD4, especialmente quando as

amostras foram subdividas de acordo com a presença de tiques (Nicolini et al., 1996; 1998; Cruz et al., 1997).

Por exemplo, o gene receptor de dopamina 4, DRD4, apresenta uma região com número variável de repetições de pares de bases (*variable number tandem repeat* - VNTR). Os tamanhos diferentes dos alelos representam propriedades de ligação diferentes com as medicações, sendo, portanto um polimorfismo funcional (Pato et al., 2002).

Cruz et al. (1997) avaliaram 61 pacientes com TOC (49 sem tiques e 12 com tiques) e 35 controles e relataram freqüência aumentada do alelo 7 do VNTR do DRD4 nos pacientes com TOC associado a tiques. Em 1998, outro estudo também relatou uma tendência para freqüência aumentada do alelo 7 em uma amostra de pacientes com TOC associado a tiques (Billet et al., 1998).

Nicolini et al. (1998) também encontraram freqüências aumentadas do alelo 7 do DRD4 nos pacientes com TOC associado a tiques. Os mesmos autores já haviam enfatizado que pacientes com TOC + tiques poderiam representar um subgrupo mais homogêneo de pacientes ao analisarem o polimorfismo TaqI-A do gene DRD2 (Nicolini et al., 1996; 1998). Estes autores só encontraram resultados significativos quando subdividiram a amostra de acordo com a presença de tiques, sendo que os pacientes com TOC + tiques tinham freqüências aumentadas do genótipo A2A2 do polimorfismo TaqI-A do DRD2.

Apesar de relevantes, esses resultados positivos precisam ser replicados em novos estudos de associação, com maior número de pacientes.

1.4.2.2 - TOC de Início Precoce

Até a década de 80, os relatos de casos de TOC na infância e adolescência eram escassos e limitados pelo pequeno número das amostras (Swedo & Rapoport, 1989). Foi apenas em 1989 que o Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH), nos Estados Unidos, publicou o primeiro trabalho

prospectivo de crianças e adolescentes com TOC utilizando critérios diagnósticos específicos, definidos pelo DSM-III (Flament et al., 1989). Esses pesquisadores encontraram taxas de prevalência de 0,35% para seis meses e 0,4% para toda a vida. Valleni-Basili et al. (1994) encontraram taxas ainda mais altas de prevalência, com 3% para TOC e 19% para SOC.

Acredita-se que a prevalência do TOC nos diferentes sexos tenha um perfil bimodal de acordo com a idade de início do quadro: início precoce da sintomatologia estaria mais freqüentemente associado ao sexo masculino e à presença de tiques, enquanto início mais tardio tenderia a ocorrer mais em mulheres (Riddle et al., 1990, Leckman et al., 1997). Esses achados reforçam a hipótese de que os pacientes com início precoce dos SOC poderiam representar um subgrupo específico dentro do universo do TOC ou até mesmo uma patologia diferente (Geller et al., 1998).

Crianças com TOC apresentam também outras características que as diferenciam dos adultos, tais como a maior freqüência de tiques. Swedo e Rapoport (1989) descreveram que 20% das crianças estudadas no NIMH desenvolveram tiques, apesar da ST ter sido critério de exclusão da amostra. De forma semelhante, Zohar et al. (1997), encontraram tiques em 35% dos adolescentes com TOC estudados.

Recentemente, o nosso grupo investigou a hipótese de que a idade de início dos SOC, independente da idade atual e/ou da presença de tiques, seria um fator importante na determinação de subgrupos de pacientes com TOC (Rosário-Campos, 1998). Para tanto, avaliamos características clínicas e psicopatológicas de 42 pacientes ambulatoriais, adultos, divididos em dois grupos de acordo com a idade de início dos seus sintomas. Encontramos que os pacientes com início dos sintomas até os dez anos de idade (grupo de início precoce - GIP), e os pacientes com início dos sintomas a partir dos dezessete anos (grupo de início tardio - GIT) apresentavam diferenças clínicas significativas entre eles. Algumas dessas diferenças foram:

→ Idade média do início das compulsões menor que a idade média do início das obsessões ($7,8 \pm 1,6$, comparado com $9,3 \pm 3,6$). Já no GIT, os

pacientes tiveram praticamente a mesma idade média de início tanto para obsessões quanto para compulsões (23,9 e 24,0),

- média de pontos obtidos na Y-BOCS mais elevada no GIP do que no GIT (30,3 e 26,6, respectivamente, com $p=0,01$), sendo que esta diferença foi um reflexo da média dos pontos para as compulsões, que foi significativamente mais elevada no GIP do que no GIT ($15,5 \pm 2,2$ e $12,9 \pm 3,3$, respectivamente, com $p=0,006$),
- diferenças significativas entre os dois grupos para obsessões e compulsões de colecionismo ($p=0,05$), compulsões de repetição ($p=0,05$) e compulsões “tic-like” ($p=0,00001$),
- frequência significativamente aumentada de fenômenos sensoriais precedendo ou acompanhando as compulsões no GIP ($p=0,008$),
- frequência aumentada de tiques e/ou ST entre os pacientes do GIP (48%) em relação ao GIT (10%) ($p=0,01$),
- número médio de comorbidades mais elevado no GIP que no GIT (3,0 e 1,8, com $p=0,04$),
- resposta significativamente pior ao tratamento de curto prazo com clomipramina, em relação ao GIT ($p=0,01$).

Outro estudo do nosso grupo avaliou a associação entre idade de início e duração dos SOC com padrões de comorbidade. Diniz et al (2004) encontraram que idade de início precoce dos SOC estava associada a tiques, enquanto a duração dos SOC estava associada a comorbidade com transtorno depressivo e fobia social.

Esses achados adicionam evidências para a hipótese de que pacientes com TOC de início precoce apresentam características fenotípicas distintas daqueles que começam seus sintomas mais tardiamente, podendo corresponder a um subgrupo específico de pacientes (Geller et al., 1998; Rosário-Campos, 1998; Rosário-Campos et al., 2001; Diniz et al., 2004).

Como mencionado anteriormente, outra característica da apresentação do TOC na infância, em relação aos adultos, é o aumento da frequência de história familiar nos parentes de primeiro grau dessas

crianças. Por exemplo, Bellodi e colaboradores (1992) relataram que o risco de morbidade familiar aumentou de 3,4% para 8,8% quando avaliaram apenas os pacientes com início do quadro até os 14 anos de idade. Pauls e colaboradores (1995) encontraram taxas duas vezes mais elevadas de TOC e principalmente de SOC, nos pacientes com início dos sintomas antes dos 18 anos. Nestadt et al., (2000) relataram que todos os familiares afetados com TOC eram provenientes de famílias com probandos menores de 18 anos de idade. Gonzales (2003) encontrou taxas quatro vezes maiores de TOC entre os familiares de probandos com início dos SOC antes dos 15 anos de idade. Na Tabela 4 apresentamos alguns desses resultados de forma resumida.

Acredita-se também que quanto mais precoce é o início do quadro, maior o risco de familiares de primeiro grau desenvolverem tiques e/ou ST (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Grados et al., 2001).

Tabela 4 (§): Diferenças entre os riscos mórbidos para TOC e TOC-subclínico em pacientes com início precoce e início tardio dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC)

ESTUDOS	Início precoce (idade em anos)	Início precoce %	Início tardio (idade em anos)	Início tardio %
Bellodi et al, 1992	<14	8,8*	>14	3,4
Pauls et al, 1995 (apenas TOC)	<18	10,7	>18	8,7
Pauls et al, 1995 (TOC+TOC-sub)	<18	20,1*	>18	10,9
Nestadt et al, 2000 (apenas TOC)	<18	13,8*	>18	0,0
Gonzales, 2003 (apenas TOC)	≤14	12*	≥17	2,3
Gonzales, 2003 (TOC+TOC-sub)	≤14	35*	≥17	18,4

§ Tabela adaptada de Gonzales, 2003

TOC-sub= Transtorno Obsessivo-Compulsivo subclínico

*Diferença significativa

Existe uma escassez de estudos genético-moleculares avaliando TOC de início precoce. Um estudo de associação realizado com 55 crianças e adolescentes comparados a 223 controles relatou diferenças significativas nas frequências de transmissão do alelo A do gene do receptor 5-HT_{2A} entre os pacientes com TOC e os controles (Walitza et al., 2002). Um estudo de varredura de genoma realizado em 56 indivíduos de sete famílias de crianças e adolescentes com TOC encontrou sugestão de ligação (*linkage*) no cromossomo 9p, com um escore LOD de 2.25 (Hanna et al., 2002). Um dos genes nesta região é o SLC1A1, o qual codifica o transportador de glutamato epitelial e neuronal EAAC1. O mesmo grupo seqüenciou esta região de pico do escore de LOD da varredura de genoma descrita acima e relatou a presença de mutação funcional no gene SLC1A1. (Veenstra-VanderWeele et al., 2001).

Resumindo, o fenótipo de início precoce é caracterizado por predominância do sexo masculino (Zohar et al., 1997); aumento da frequência de compulsões sem obsessões (Geller et al., 1998; Rosário-Campos et al., 2001); maior comorbidade com tiques e/ou ST (Leonard et al., 1992; Eichstedt & Arnold, 2001); e pior resposta ao tratamento com clomipramina ou ISRS (Ackerman et al., 1994; Rosário-Campos et al., 2001). O fenótipo de início precoce é caracterizado também pelo risco aumentado entre seus familiares destes desenvolverem SOC, TOC, tiques e ST (Lenane et al., 1990; Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000). Estes resultados reforçam a hipótese de que o TOC de início precoce pode representar um subgrupo mais homogêneo de pacientes, com maior carga genética (Pauls et al., 1995; Geller et al., 1998; Nestadt et al., 2000; Grados et al., 2001).

Apesar das estratégias de subdividir os pacientes com TOC de acordo com a presença de tiques e de acordo com a idade de início dos SOC terem valor heurístico, o uso de abordagens quantitativas, desenvolvidas a partir de análises fatoriais dos SOC, podem mostrar-se ainda mais promissoras.

1.4.2.3 - Abordagem dimensional do TOC

O uso da abordagem dimensional tem auxiliado no aprofundamento do conhecimento de outros transtornos heterogêneos, tais como esquizofrenia (Andreasen e cols., 1995; Liddle e cols., 1992), transtorno bipolar (Cassidy e cols., 1998), Síndrome de Tourette (Alsobrook & Pauls, 2002), transtornos alimentares (Williamson e cols., 2002) e transtornos do aprendizado (Gricorenko e cols., 1997).

Também no TOC, diversos autores têm proposto uma nova maneira de investigação clínica e psicopatológica, baseada na avaliação dimensional dos SOC e reduzindo-os através de análise fatorial a dimensões de sintomas consistentes e válidas do ponto de vista clínico e etiopatogênico.

A partir da avaliação das diversas combinações dos sintomas listados por 107 pacientes na escala Yale-Brown para sintomas obsessivo-compulsivos (Y-BOCS), Baer (1994) encontrou três dimensões independentes de sintomas, que foram: “simetria/coleccionismo”; “contaminação/verificação” e “obsessões puras”. Este autor relatou que pacientes com escores altos no Fator “simetria/coleccionismo” tinham maior comorbidade com tiques crônicos e transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva, e levantou a hipótese de que esses fatores seriam úteis para guiar pesquisas futuras em neurobiologia, genética e resposta ao tratamento do TOC.

Dando seqüência ao trabalho de Baer, Leckman et al. (1997) avaliaram 306 pacientes, de três locais diferentes. Esses autores computaram as somas para cada uma das 13 categorias de sintomas do YBOCS (Goodman et al., 1989) e realizaram análise fatorial com o método de análise dos componentes principais (*principal components analysis*), com rotação Varimax. Encontraram quatro fatores ou dimensões sintomatológicas, responsáveis por mais de 60% de variância da amostra. As dimensões de SOC foram: (Dimensão 1) obsessões de agressão, sexuais e religiosas e compulsões relacionadas; (Dimensão 2) obsessões de simetria e compulsões de contagem e ordenação/arranjo; (Dimensão 3)

obsessões de contaminação e compulsões de limpeza e lavagem; (Dimensão 4) obsessões e compulsões de colecionismo. Encontraram também que os pacientes com escores altos na Dimensão 1 e na Dimensão 2 tinham maior probabilidade de apresentarem comorbidade com tiques (Leckman et al., 1997).

Em 1999, Summerfeldt et al. usaram análise fatorial confirmatória para testar quatro modelos diferentes em uma amostra de 203 pacientes: um modelo único (i.e. o TOC como uma única dimensão); um modelo bi-dimensional (i.e. obsessões e compulsões); um modelo com as três dimensões propostas por Baer et al (1994); e um modelo com as quatro dimensões propostas por Leckman et al. (1997). Relataram que o ajuste estatístico adequado foi alcançado apenas para o modelo com as quatro dimensões propostas por Leckman et al. (1997).

A partir desses estudos iniciais, outras análises fatoriais foram realizadas. Atualmente, encontram-se publicados cerca de 12 estudos com análises fatoriais dos SOC em pacientes com TOC ou ST, envolvendo um total de mais de 2.000 pacientes (Baer, 1994; Hantouche & Lancrenon, 1996; Leckman e cols., 1997; Summerfeldt e cols., 1997; 1999; Mataix-Cols e cols., 1999, 2002; Tek & Ulug, 2001; Cavallini e cols., 2002; Foa e cols., 2002; Feinstein e cols., 2003; Leckman e cols., 2003). Apesar desses estudos terem utilizado métodos diferentes, surpreendentemente seus resultados apresentaram mais semelhanças que diferenças. Esses estudos identificaram de três a cinco fatores ou dimensões de SOC, conseguindo explicar mais de 70% da variância total (Leckman et al., *in press*).

É importante ressaltar que além dessas análises fatoriais, vários outros estudos têm demonstrado a relevância dessas dimensões de SOC e que eles são construtos válidos. Por exemplo, os estudos têm relatado que essas dimensões são consistentes (Leckman et al., 1997; Mataix-Cols et al., 1999; Summerfeldt et al., 1999), estáveis do ponto de vista temporal (Mataix-Cols et al., 2002), apresentam correlações significativas com resposta ao tratamento (Black et al., 1998; Mataix-Cols et al., 1999; Alonso et al., 2001; Mataix-Cols et al., 2002; Saxena et al., 2002) e com variáveis biológicas

(Mataix-Cols et al., 2003; Mataix-Cols et al., *in press*; Alsobrook et al., 1999; Leckman et al., 2003; Zhang et al., 2002; Cavallini et al., 2002).

Estudos genéticos também têm confirmado a importância dessa abordagem dimensional em pacientes com TOC. Alsobrook et al. (1999) foram os primeiros a usar dimensões de SOC em um estudo genético. Relataram que dois destes fatores, o Fator “obsessões de agressão, sexuais, religiosas e compulsões relacionadas” e o Fator “obsessões de simetria e compulsões de contagem e ordenação/arranjo” estavam associados a frequências de TOC entre os familiares de primeiro grau dos probandos avaliados. Mais especificamente, os pacientes que apresentaram escores altos nestes dois fatores tinham uma probabilidade duas vezes maior de terem um familiar com TOC do que os que apresentaram escores baixos.

Outra estratégia promissora é a investigação destas dimensões de SOC em pacientes com ST (Leckman et al., 2003). Estes autores avaliaram pares de irmãos afetados com ST coletados pelo TSAICG, e geraram escores nas dimensões de SOC propostas por Leckman et al. (1997) para cada probando e seus pais. Estes autores encontraram concordâncias significativas entre os pares de irmãos e entre a díade mãe-filho para a Dimensão 1 (obsessões de agressão, sexuais, religiosa e compulsões relacionadas) e para a Dimensão 2 (obsessões de simetria e compulsões de contagem e ordenação/arranjo). Além desses resultados, as análises de segregação nesta amostra foram consistentes com a hipótese de genes dominantes de maior efeito para Dimensão 1 e Dimensão 2, e com a hipótese de genes recessivos de maior efeito para as Dimensão 3 e Dimensão 4. É importante ressaltar o valor heurístico deste estudo ao utilizar pacientes com ST, pois os SOC observados nessas famílias têm preferencialmente início precoce e portanto tendência a serem mais homogêneos (Leckman et al., 2003).

Usando a mesma amostra de pacientes do TSAICG, Zhang et al (2002) realizaram uma varredura de genoma para a dimensão “coleccionismo”. Análises de ligação (*linkage*) foram realizadas usando os

métodos de *GENEHUNTER* e Haselman-Elston, além do método de “recursive partitioning”. Estes autores observaram compartilhamento significativo de alelos para nas regiões 4q34-35, pelo método *GENEHUNTER* e nas regiões 5q35.2-35.3 e 17q25, pelo método de Haselman-Elston (Elston et al., 2000). É importante ressaltar que a região 4q está próxima de uma região cromossômica associada ao fenótipo da ST em um estudo anterior (TSAICG, 1999).

Em uma amostra independente, Cavallini et al. (2002) realizaram um estudo de gene-candidato na região promotora do gene transportador de serotonina (5HTTLPR) no locus 17q11 em duas etapas. Inicialmente, os autores não encontraram nenhuma diferença significativa no genótipo ou nas distribuições dos alelos entre os pacientes com TOC (N=180) e os controles (N=112). Também não encontraram nenhuma associação entre o 5HTTLPR e as categorias de sintomas do YBOCS. Na segunda etapa, realizaram análise fatorial dos SOC e encontraram cinco dimensões. Nesta segunda etapa, os autores encontraram associação significativa entre os pacientes com tiques e com escores altos no Fator “repetição/contagem” e o haplótipo L/L.

Estes resultados sugerem que alguns dos determinantes genéticos do TOC podem estar associados com dimensões específicas de SOC e que esta abordagem dimensional pode oferecer novas e importantes perspectivas na busca de subgrupos mais homogêneos de pacientes que possam auxiliar na determinação de fatores etiopatogênicos do TOC.

Uma limitação importante destes estudos dimensionais é o fato de que as análises fatoriais foram realizadas a partir do YBOCS, uma escala categórica. Até o momento, ainda não existe na literatura nenhuma escala de avaliação dos SOC capaz de fornecer escores para cada uma dessas dimensões. Na tentativa de superar essa limitação, nosso grupo desenvolveu um projeto em colaboração com outros três centros de pesquisa (Universidade de Yale, Institute of Living e Universidade de Vancouver) para a elaboração e validação de um novo instrumento, capaz de avaliar presença e gravidade de dimensões de sintomas obsessivo-

compulsivos, a Escala Dimensional de Avaliação da Gravidade de Sintomas Obsessivo-Compulsivos, DY-BOCS (*Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*).

1.5 - Síntese

Tanto os estudos de famílias quanto os estudos com gêmeos têm fornecido evidências importantes de que ao menos algumas formas de TOC são familiares e genéticas. Contudo, os resultados destes estudos dependem intrinsecamente das definições dos fenótipos clínicos, reforçando as hipóteses de que os padrões de transmissão nas famílias com TOC são complexos e de que vários genes contribuem para a manifestação deste transtorno.

Infelizmente, a maioria dos estudos genéticos até o momento se baseia apenas na diferença dicotômica entre pacientes afetados e pacientes não afetados. Tendências mais recentes de análise reforçam a importância da busca de subgrupos mais homogêneos e do exame separado das diversas partes do espectro fenotípico para facilitar a identificação de genes envolvidos na manifestação do TOC (Pauls, 1999).

Além das evidências de que o TOC é familiar, os estudos genético-epidemiológicos têm revelado três outros achados de forma consistente. O primeiro é que assim como o TOC, formas subclínicas também têm sido transmitidas (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzalez, 2001). O segundo é que, ao menos para um subgrupo de pacientes, o TOC estaria geneticamente relacionado à ST. Essas evidências surgiram a partir de estudos relatando não apenas taxas aumentadas de tiques e/ou ST em parentes de pacientes com TOC (Leonard et al., 1992; Pauls et al., 1995; Grados et al., 2001), mas também aumento de SOC e TOC em familiares de pacientes com ST (Pauls et al., 1986; Robertson, 1988; Pauls & Leckman, 1986; Eapen et al., 1993). O terceiro achado importante foi que quanto mais precoce é o início dos SOC nos pacientes, maior o risco de morbidade para

TOC e TOC subclínico entre os familiares (Bellodi et al., 1992; Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzalez, 2001).

Esses resultados reforçam a hipótese de que pacientes com início precoce dos SOC representam um subgrupo específico de pacientes, com maior vulnerabilidade genética. Portanto, famílias de probandos com início precoce dos SOC seriam ideais para a realização de estudos de famílias.

Apesar dessas vantagens metodológicas, existem apenas cinco estudos de famílias realizados com crianças e adolescentes com TOC (Lenane et al., 1990; Riddle et al., 1990; Leonard et al., 1992; Thomsen, 1995; Reddy et al., 2001). Todos esse estudos têm limitações metodológicas importantes, tais como: (1) todos apresentam amostras pequenas. O maior número de famílias estudadas até o momento foi 54 (Leonard et al., 1992), sendo que 46 dessas famílias já haviam sido avaliadas anteriormente e seus resultados incluídos nas análises do estudo de Lenane et al. (1990); (2) nenhum desses estudos utilizou entrevistadores cegos em relação ao diagnóstico dos probandos e familiares; (3) apenas os estudos de Thomsen (1995) e Reddy et al. (2001) avaliaram grupos controle; (4) apenas o estudo de Reddy et al (2001) determinou os diagnósticos através de consenso entre clínicos; (5) nenhum utilizou testes estatísticos que levassem em consideração a relação de familiaridade entre membros da mesma família.

Na tentativa de superar as limitações desses estudos anteriores realizados com crianças e adolescentes com TOC, este projeto foi desenvolvido. A amostra atual representa o maior número de famílias com TOC de início precoce avaliadas até o momento, e cuidados especiais foram tomados no sentido de manter o maior rigor metodológico possível.

O objetivo principal desta tese foi verificar se familiares de probandos com início precoce dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) apresentam maior risco mórbido para TOC e transtornos de tiques (TT) do que familiares do grupo controle. Partiu-se da premissa que a idade de início dos SOC é um fator importante na identificação de fenótipos mais homogêneos e válidos do ponto de vista genético.

Desta forma, foi coletada uma amostra grande de famílias com TOC de início precoce e tomou-se cuidado especial na avaliação da idade de início dos SOC. Os riscos mórbidos para TOC, TOC subclínico e tiques entre os familiares de primeiro grau destes pacientes foram calculados e comparados aos riscos encontrados em famílias controle.

Mais especificamente, esta tese objetivou pesquisar e aprofundar as seguintes hipóteses:

1. Os familiares de primeiro grau (FPG) dos probandos com TOC apresentam frequências aumentadas de TOC e TOC subclínico, quando comparados aos familiares de primeiro grau do grupo controle;
2. Os familiares de primeiro grau (FPG) dos probandos com TOC apresentam frequências aumentadas de tiques e ST, quando comparados aos familiares de primeiro grau do grupo controle.

“À medida em que as leis da matemática se referem à realidade, elas não são exatas, e à medida em que elas são exatas, elas não se referem à realidade”. Albert Einstein

3.1 - Aspectos éticos

Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Normas Éticas e Regulamentares da Universidade de Yale. Todos os participantes e seus responsáveis legais assinaram um termo de consentimento contendo as informações necessárias acerca do estudo e caracterizando a natureza voluntária da participação. Quando o participante era menor de 18 anos, foi solicitado a assinar um termo de consentimento independente da autorização dos seus pais ou responsáveis legais. Este estudo não ofereceu riscos aos envolvidos, sejam eles psicológicos, econômicos ou legais.

3.2 - Amostra

A amostra, descrita a seguir, foi composta por famílias-caso, selecionadas a partir de probandos com TOC, e famílias-controle.

3.2.1 - Recrutamento

As famílias-caso foram recrutadas no período de 1991 a 2000, através da clínica de TOC e ST do Child Study Center da Universidade de Yale, em New Haven, CT, EUA, e do capítulo da Obsessive Compulsive Foundation (OCF) no estado de Connecticut, EUA.

As famílias-caso recrutadas através do Child Study Center, provenientes de atendimentos consecutivos, foram abordadas na sala de

espera, antes de suas consultas clínicas. Caso aceitassem participar deste projeto, era agendado um dia para a família ser entrevistada. Antes da realização da entrevista, o clínico responsável pelo tratamento do probando era contactado para confirmar o diagnóstico de TOC.

As famílias-caso recrutadas através da OCF eram famílias que haviam indicado à OCF que tinham interesse em participar de projetos de pesquisa, e dado autorização escrita à OCF para serem contactadas por centros de pesquisa. Para todas as famílias, os probandos já tinham recebido diagnóstico de TOC por algum clínico. Essas famílias foram contactadas por telefone e caso aceitassem participar deste projeto, era agendado um dia para a família ser entrevistada. Antes da realização da entrevista, o probando era entrevistado por um dos médicos da clínica de TOC e ST do Child Study Center (no período de 1991 a 1999) ou por MCR-C (no ano 2000), para confirmar o diagnóstico de TOC.

As famílias-controle foram recrutadas através de ligações telefônicas feitas para números de telefone fornecidos por uma empresa de telemarketing, contratada com o objetivo de parear os probandos-controle aos probandos-caso em relação à idade, sexo, nível sócio-econômico e região de residência.

Caso a família aceitasse participar deste projeto, era agendado um dia para o probando ser avaliado por um dos médicos da clínica de TOC e ST do Child Study Center (no período de 1991 a 1999) ou por MCR-C (no ano 2000), para excluir a possibilidade do probando-controle apresentar TOC, tiques, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e depressão.

3.2.2 - Critérios de inclusão

Para os probandos-caso, utilizou-se o seguinte critério de inclusão:

- Crianças e adolescentes, com idade igual ou inferior a 18 anos, com diagnóstico de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV e seus familiares de primeiro grau.

Para os probandos-controle, utilizou-se o seguinte critério de inclusão:

- Crianças e adolescentes, com idade igual ou inferior a 18 anos, que não apresentassem diagnóstico (presente ou passado) de TOC, tiques crônicos, ST, TDAH ou depressão.

3.2.3 - Critérios de exclusão

Para os probandos-caso, utilizaram-se os seguintes critérios de exclusão:

- História de dependência de álcool ou outras drogas;
- Antecedente de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática;
- Antecedente de outras doenças sistêmicas ou neurológicas, ou de medicamentos capazes de induzir manifestações psicopatológicas;
- Deficiência mental moderada ou grave;
- Transtornos invasivos do desenvolvimento;
- Crianças e adolescentes adotadas

Para os probandos-controle, além dos critérios de exclusão para os probandos-caso, descritos acima, os diagnósticos (no presente ou no passado) de TOC, tiques, TDAH ou depressão também foram critérios para a exclusão do projeto.

3.3 - Avaliação Psiquiátrica

3.3.1 - Anamnese

Os probandos e seus familiares de primeiro grau (FPG) foram entrevistados por um avaliador treinado na aplicação de instrumentos psiquiátricos. Para a anamnese de cada familiar foram utilizadas entrevistas diagnósticas semi-estruturadas, escalas de avaliação dos sintomas obsessivo-compulsivos e tiques, além de um questionário sobre história

familiar, descritos adiante. Assim, procurou-se colher dados de cada familiar de forma direta (i.e. com a própria pessoa entrevistada) e de forma indireta (i.e. informações colhidas com os demais membros da família).

3.3.2 - Escalas de avaliação

Para a avaliação de sintomas obsessivo-compulsivos, tiques e de TDAH foi utilizado o Questionário TS-OC para Avaliação da Síndrome de Tourette e do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (Yale Family/Genetic Study Self-report Questionnaire) (Pauls & Hearst, 1994). Este instrumento é na verdade uma adaptação de duas outras escalas, a Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos, Y-BOCS (Goodman et al., 1989a; b) e a Escala de Avaliação Global de Tiques do Yale Child Study Center, YGTSS (Leckman et al., 1989), acrescidos de exemplos didáticos para cada um dos sintomas apresentados. O TS-OC documenta a natureza dos sintomas, idade de início e gravidade dos mesmos. Ele foi desenvolvido pela equipe do Yale Child Study Center com o objetivo de facilitar o autopreenchimento por parte do paciente e seus familiares, e sua validade e confiabilidade para os diagnósticos de TOC, ST e TDAH tem sido demonstrada (Pauls et al., 1995). É composta por quatro partes, descritas a seguir:

- Primeira parte: corresponde a uma lista detalhada de tiques motores e vocais, seguida pela escala de gravidade de tiques da YGTSS (Leckman et al., 1989). Esta escala de gravidade é composta por questões sobre número, frequência, intensidade, complexidade, interferência e comprometimento causado pela presença dos tiques motores e vocais. Sua pontuação máxima é 100, sendo 25 pontos para tiques motores, 25 para tiques vocais e 50 para comprometimento geral.
- Segunda parte: investiga os SOC, e abrange todas as questões da Y-BOCS com exemplos citados após cada item para facilitar a compreensão por parte do paciente. Por exemplo: na Y-BOCS original o primeiro item sobre obsessão de agressão é “medo de se ferir”. No TS-OC, este mesmo item é descrito como: “medo de se ferir: medo de

comer com faca ou garfo, medo de segurar objetos pontiagudos, medo de andar próximo a janelas de vidro”. A lista de sintomas introduz, ainda, itens sobre a idade de início dos SOC e sobre outros comportamentos do espectro obsessivo-compulsivo tais como transtorno dismórfico corporal (TDC) e tricotilomania.

A lista de sintomas é seguida pela escala de gravidade do YBOCS. Esta escala é composta por dez questões, com variação de 0 a 4, e pontuação máxima de 20 pontos para obsessões e 20 pontos para compulsões. Investiga a duração dos sintomas, interferência nas atividades, angústia ou incômodo causado pelos SOC, tentativa de resistência e controle que o paciente tem sobre as obsessões e compulsões. No TS-OC foram excluídos os itens que avaliam a tentativa de resistência e o controle que o paciente tem sobre as obsessões e compulsões. Portanto, o escore total no TS-OC é 12.

- Terceira parte: corresponde a uma descrição detalhada dos sintomas de TDAH descritos pelo DSM-IV.
- Quarta parte: corresponde a investigação de história médica geral, incluindo questões sobre uso passado e atual de medicamentos, patologias clínicas, cirurgias e internações hospitalares.

Para todos os itens do TS-OC codificou-se se os sintomas ocorreram apenas no passado ou ainda permaneciam no presente e quais as idades de início de cada sintoma. Apesar de ter sido desenvolvida para ser auto-aplicável, os avaliadores foram treinados para checar todas as respostas dadas pelos pacientes, para aumentar a confiabilidade das informações.

3.3.3 - Outros diagnósticos psiquiátricos

Os critérios diagnósticos utilizados foram os do DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (APA, 1994). Para obter os diagnósticos de outros transtornos psiquiátricos foram utilizadas duas entrevistas semi-estruturadas, aplicadas de acordo com a idade:

- Adultos (sujeitos com 17 anos ou mais): entrevistados através da *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - patient edition*, SCID-I/P (versão 2.0 para pacientes) (First et al., 1995). A SCID é uma entrevista diagnóstica semi-estruturada, desenvolvida para ser utilizada por avaliadores treinados. A SCID investiga os principais transtornos descritos no Eixo I do DSM-IV, presentes no último mês e/ou ao longo da vida dos pacientes. As questões podem ser respondidas como positivas (número 3), negativas (número 1) ou positivas subcl clinicamente (número 2) e dependendo das respostas obtidas, o diagnóstico é estabelecido.
- Crianças e adolescentes: avaliados através da *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*, K-SADS (Chambers et al., 1985). A K-SADS é uma entrevista diagnóstica semi-estruturada desenvolvida para crianças e adolescentes com comprovada confiabilidade entre entrevistadores (Chambers et al., 1985). A K-SADS foi revisada de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV (Kaufman et al., 1995).

Um módulo adicional foi acrescentado à SCID e à K-SADS. Este módulo era composto pela “Entrevista Modificada sobre Fatores de Risco e de Proteção no Desenvolvimento Precoce” (*Modified Schedule for Risk and Protective Factors in Early Development*), e pelo “Questionário sobre sintomas do transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva (TPOC)”, ambos desenvolvidos pela equipe do Yale Child Study Center.

A “Entrevista Modificada sobre Fatores de Risco e de Proteção no Desenvolvimento Precoce” é composta por questões relativas a dados demográficos (tais como sexo, idade, estado civil, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão) e história médica pessoal. A investigação dos antecedentes pessoais dos sujeitos abrangeu várias fases do desenvolvimento, incluindo perguntas sobre o período pré-natal (presença de náuseas e vômitos intensos, sangramentos, doenças infecto-contagiosas, uso de mais de dez cigarros por dia ou outras intercorrências durante a gestação); o parto (classificaram-se como problemas: prematuridade, uso de fórceps e peso abaixo de 2.500g); e o primeiro ano de vida do paciente (codificaram-se como problemas: mais de uma hospitalização no primeiro

ano, infecções repetidas e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor). Em relação à história psiquiátrica pregressa questionou-se: diagnósticos psiquiátricos anteriores; tipos de tratamentos; medicações e dosagens prescritas; hospitalizações psiquiátricas prévias.

O “Questionário sobre sintomas do transtorno de personalidade obsessivo-compulsiva (TPOC)” investiga traços de personalidade descritos nos critérios diagnósticos do DSM-IV para TPOC, tais como perfeccionismo, ser reservado, ser muito organizado, preocupado com detalhes, priorizar compromissos de trabalho em detrimento da vida pessoal e dificuldade em tomar decisões.

3.3.4 - História Familiar

Além dos instrumentos já descritos, utilizou-se também um roteiro elaborado especialmente para este estudo para a coleta de história familiar de transtornos psiquiátricos (Anexo 1). Este roteiro contém questões sobre sintomas psiquiátricos freqüentes, e cada participante foi solicitado a responder essas perguntas sobre cada membro familiar.

3.3.5 - Treinamento dos entrevistadores

Os entrevistadores tinham ao menos formatura no “college”, o que corresponde a quatro anos de educação universitária. Eles estavam cegos (isto é, sem o prévio conhecimento) em relação ao grupo ao qual os sujeitos pertenciam (caso ou controle) e em relação às hipóteses desse projeto. Durante os anos iniciais da coleta de dados (1991 a 1999), os entrevistadores foram treinados para aplicação dos instrumentos por Charles Hurst, um dos elaboradores do TS-OC. Nos anos finais da coleta, os entrevistadores foram treinados por Maria Conceição do Rosário-Campos (MCR-C), autora desta tese. O treinamento consistiu em várias etapas. Primeiro, os entrevistadores assistiam a vídeos com entrevistas de pacientes realizadas anteriormente e utilizando os instrumentos deste projeto. Durante

o segundo passo, os entrevistadores aplicavam os instrumentos sob a supervisão de Charles Hurst ou MCR-C, até que fossem considerados aptos a aplicar os instrumentos e realizar entrevistas sozinhos.

3.3.6 - Revisão dos prontuários e estimativa do melhor diagnóstico (*best-estimate diagnosis*)

No total, foram avaliados 130 probandos com TOC e 370 familiares de primeiro grau. Destes, 24 famílias foram excluídas por motivos que serão descritos abaixo. Portanto, a amostra final das famílias-caso foi composta por 106 probandos com TOC e 325 familiares de primeiro grau. Como grupo controle, foram incluídos 44 probandos e 140 familiares de primeiro grau.

Após a coleta dos dados, os 684 prontuários foram preparados para revisão e estabelecimento dos diagnósticos. Esse preparo envolveu duas etapas. Como esse estudo havia sido iniciado em 1991, algumas dessas famílias tinham participado de outros projetos de pesquisa e seus prontuários estavam alocados em locais diferentes do Yale Child Study Center. Portanto, a primeira etapa consistiu na recuperação e compilação de todos os dados disponíveis de todos os sujeitos envolvidos nesse projeto (entrevista, escalas e questionários de história familiar). MCR-C foi a responsável pela localização e compilação de todos os prontuários. Além do material coletado durante esse projeto, os prontuários clínicos dos probandos com TOC que estavam em tratamento no Yale Child Study Center também foram anexados aos prontuários. A segunda etapa consistiu no preparo dos prontuários para a realização do *best-estimate diagnosis*. Esse preparo consistiu em retirar ou cobrir todos os nomes ou possíveis identificadores sobre a qual família o indivíduo pertencia e misturar os prontuários de famílias-caso com os prontuários das famílias-controle.

Todos os 684 prontuários foram revisados e receberam diagnósticos psiquiátricos de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV, utilizando o método de “estimativa do melhor diagnóstico”, descrito por Leckman et al. (1982) e utilizado por Pauls et al. (1995).

Resumidamente, os prontuários foram revisados por dois clínicos experientes (MCR-C, e David Pauls - DP), que estavam “cegos” em relação ao diagnóstico do probando e à qual família o prontuário pertencia. Para diminuir ainda mais a possibilidade de viés, MCR-C e DP revisaram e deram os diagnósticos de todos os familiares (caso e controle) antes de revisarem e darem os diagnósticos dos probandos.

O método de “melhor estimativa de diagnóstico” utiliza três graus de certeza diagnóstica. Ou seja, quando os indivíduos preencheram todos os critérios diagnósticos necessários, receberam um diagnóstico “definitivo”; quando faltou algum dos critérios, receberam um diagnóstico “provável”; quando alguns sintomas estavam presentes, mas não de maneira suficiente para receberem diagnósticos definitivos ou prováveis, utilizou-se a categoria “possível”.

Os diagnósticos dos dois clínicos foram então comparados. Quando houve discordância entre MCR-C e DP, o prontuário foi revisto por outro pesquisador especializado (James F. Leckman, Paul Lombroso ou Robert King) e as diferenças foram revistas com o objetivo de se obter um consenso em relação ao diagnóstico. Caso ainda assim não se conseguisse chegar a um consenso diagnóstico, o participante seria recontactado e convidado a participar de uma nova avaliação. Caso não se conseguisse chegar a um consenso, o probando e seus familiares seriam excluídos da análise. Nenhum familiar precisou ser recontactado ou excluído da análise por falta de consenso diagnóstico entre os clínicos.

Para os cálculos estatísticos foram incluídos como positivos os casos definitivos e prováveis. No caso do TOC, por exemplo, os pacientes deveriam preencher três critérios: presença de SOC; SOC com duração igual ou superior a uma hora por dia, causando interferência nas atividades do cotidiano ou sofrimento acentuado; e reconhecimento de que os SOC eram ou tinham sido excessivos ou irracionais (este critério não foi aplicado em crianças).

Durante o processo de revisão dos prontuários e estimativa dos diagnósticos, 24 famílias-caso foram excluídas da amostra, pelas seguintes

razões: falta de informações suficientes sobre os familiares de primeiro grau (nove famílias); probandos que não preencheram critérios diagnósticos para TOC (oito famílias); probandos com mais de 18 anos (cinco famílias); probando com diagnóstico comórbido de transtorno global de desenvolvimento (uma família); probando adotado e não havia informações sobre os pais biológicos (uma família). Nenhuma família-controle precisou ser excluída da amostra.

3.4 - Confiabilidade entre os clínicos durante o método de “melhor estimativa de diagnóstico”

A confiabilidade entre os clínicos responsáveis pela “melhor estimativa de diagnóstico” (MCR-C e DP) foi calculada em um subgrupo de 124 indivíduos, escolhidos aleatoriamente, sendo 31 probandos e 93 familiares de primeiro grau (FPG). A concordância entre os dois clínicos foi excelente para TOC e ST ($k=0.98$ e $k=0.93$, respectivamente) e boa para tiques crônicos ($k=0.79$).

3.5 - Análise Estatística

O programa estatístico utilizado foi o SPSS, versão 10.0. Todos os testes foram bicaudados, e o nível de significância adotado nos testes estatísticos foi de 5% ($\alpha=.05$). Foi criado um banco de dados e todas as variáveis foram inseridas no computador por duas pessoas diferentes. Posteriormente, os dados foram comparados e os erros de digitação corrigidos.

Variáveis categóricas nas comparações entre as famílias-caso e as famílias-controle foram analisadas por tabelas de contingência, utilizando-se o teste qui-quadrado de homogeneidade ou o teste exato de Fischer. Para a análise de variáveis contínuas foi utilizado o teste “t” de Student.

Análises de confiabilidade entre os entrevistadores e os clínicos que realizaram as revisões dos prontuários e as estimativas de diagnósticos foram realizadas através do cálculo do coeficiente Kappa.

O efeito do status da entrevista (direta ou apenas por meio de história familiar) no diagnóstico de TOC foi analisado utilizando regressão logística. Ou seja, o diagnóstico de TOC (positivo ou negativo) foi a variável dependente e o status da entrevista (direta vs. história familiar) e o grupo (caso vs. controle) foram as variáveis independentes.

Os riscos mórbidos (probabilidade do familiar ter TOC, TOC subclínico ou tiques) entre os familiares-caso e familiares-controle foram calculados de três maneiras diferentes. Em primeiro lugar, utilizou-se o teste do qui-quadrado para comparar as frequências entre os dois grupos. Como este teste não leva em consideração o fato de que os riscos para desenvolver esses transtornos variam de acordo com a idade da pessoa, numa segunda etapa utilizou-se a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, para a correção para idade. Este método calcula o risco mórbido em função da idade dos indivíduos. Os riscos mórbidos apresentados nesse estudo correspondem às probabilidades do indivíduo ter o evento (diagnóstico de TOC, TOC subclínico ou tiques), utilizando para este cálculo o sujeito que apresentou o evento com a maior idade da amostra. Este método foi utilizado no estudo de Pauls et al. (1995). Por fim, utilizamos o método das “equações de estimativas generalizadas” (*generalized estimated equations - GEE*), que calcula as razões de chance (*odds ratio*) entre os dois grupos. Este método foi usado recentemente nos estudos de família de Nestadt et al. (2000) e Hounie (2003), e tem como vantagem o fato de calcular os riscos mórbidos levando em consideração a relação de familiaridade existente entre os membros de uma mesma família.

Para um familiar das famílias-caso o status diagnóstico em relação aos tiques era desconhecido. Portanto, esse familiar foi excluído das análises dos riscos de tiques.

Na tentativa de identificar fatores preditivos de agregação familiar, algumas características clínicas que anteriormente tinham sido hipotetizadas

como tendo associação com os riscos mórbidos nos familiares foram escolhidas para a realização de análises de regressão logística. Ou seja, o diagnóstico de TOC (positivo ou negativo) foi a variável dependente e as variáveis idade de início dos SOC nos probandos, sexo dos probandos, diagnóstico de tiques crônicos nos probandos, sexo do familiar e diagnóstico de tiques crônicos no familiar foram escolhidas como variáveis independentes.

Com o mesmo objetivo de identificar fatores preditivos de agregação familiar, o método do GEE também foi utilizado para realizar uma regressão logística que levasse em conta para a interdependência familiar.

“Todas as famílias felizes se parecem umas com as outras, mas cada família infeliz é infeliz da sua própria maneira”. Leo Tolstoy

Este estudo gerou uma imensidade de dados. No entanto, considerando que o objetivo principal desta tese foi avaliar a associação entre o início precoce dos SOC nos probandos e os riscos mórbidos de TOC, TOC subclínico e tiques nos seus familiares de primeiro grau, apresentaremos apenas os resultados relacionados a esse objetivo.

A seguir, apresentamos inicialmente os dados referentes aos probandos, seguidos dos resultados referentes aos familiares de primeiro grau. Um artigo com esses dados principais foi submetido para publicação e encontra-se no Anexo 2.

4.1 - Características demográficas e clínicas dos probandos

A amostra total incluiu 615 indivíduos. Destes, 150 eram probandos, sendo 106 probandos com TOC, chamados de probandos-caso, e 44 probandos controle. Todos os probandos (caso e controle) foram entrevistados diretamente.

A distribuição entre os sexos e as idades médias dos probandos (caso e controle) estão descritas na Tabela 5. É importante ressaltar que os probandos-caso tiveram uma idade média de início dos SOC muito precoce (6,7 anos, D.P.=3,03). Não houve diferenças significativas em relação a idade de início dos SOC entre probandos do sexo masculino ou feminino (t-test (df=104)= -0.87, p=0,4).

Não houve diferenças significativas em relação ao nível sócio-

econômico, raça ou religião adotada pela família entre os probandos com TOC e os probandos controle.

Tabela 5 - Características demográficas dos 150 probandos

	Probandos caso (N=106)	Probandos controle (N=44)	Testes estatísticos
Sexo (N, %)			
Masculino	70 (67.9)	26 (59.1)	$\chi^2=.65$, df=1, p= n.s.
Feminino	36 (32.1)	18 (40.9)	
Idade atual (anos, D.P.)	11.9 (3.03)	11.2 (2.06)	t-test (df=148) =9.9, p=n.s.
Idade de início dos SOC (anos, D.P.)	6.7 (2.8)	N/A	N/A
Entrevistas diretas N (%)	106 (100)	44 (100)	N/A

4.1.1 - Fatores de risco

Entre os probandos-caso, dados adicionais foram coletados por meio da Entrevista Modificada sobre Fatores de Risco e de Proteção no Desenvolvimento Precoce (*Modified Schedule for Risk and Protective Factors in Early Development*). Como descrito anteriormente na seção “Casuística e Métodos”, essa entrevista investiga várias fases do desenvolvimento, incluindo perguntas sobre o período pré-natal, o parto e atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor. Esses dados não foram coletados nos probandos-controle.

Em relação ao período gestacional, foi possível coletar informações sobre 83 (78,3%) probandos e codificaram-se como problemas: presença de náuseas e vômitos durante pelo menos dois trimestres; sangramentos; diagnóstico de anemia; doenças infecto-contagiosas; uso de mais de dez cigarros por dia; abuso constante de álcool ou drogas; necessidade de uso de medicações. Em relação ao parto, foi possível coletar informações sobre 83 probandos e codificaram-se como problemas: parto prematuro (menos de

36 semanas); uso de fórceps; diagnóstico de estresse fetal; apnéia; cianose; batimentos cardíacos lentificados. Em relação à investigação de atrasos do desenvolvimento, coletamos dados sobre 82 (77,3%) probandos e utilizamos as seguintes idades-limite: sentar até os 8 meses; andar até os 15 meses; controle dos esfíncteres até os 36 meses de idade.

Para todas essas análises, investigamos a presença desses problemas de acordo com o sexo dos probandos. Os resultados estão descritos na Tabela 6. Não houve diferenças significativas em relação a nenhuma dessas variáveis de acordo com o sexo dos probandos. É importante ressaltar que apesar de 22% dos probandos-caso apresentarem atrasos do desenvolvimento, nenhum deles tinha diagnóstico de deficiência mental.

Tabela 6 - Características clínicas de 106 crianças e adolescentes com TOC, de acordo com o sexo

	Total	Masculino	Feminino
Probandos caso	106	70 (66%)	36 (34%)
Problemas Gestacionais (1)	65 (78,3%)	41 (63%)	24 (37%)
Problemas Gestacionais (2)	40 (48%)	22 (55%)	18 (45%)
Problemas Gestacionais (3)	24 (29%)	12 (50%)	12 (50%)
Problemas no parto (1)	39 (47%)	24 (61,5%)	15 (38,5%)
Problemas no parto (2)	13 (15,7%)	09 (69%)	04 (31%)
Problemas no parto (3)	07 (8,4%)	05 (71%)	02 (29%)
Atrasos - desenvolvimento	18 (22%)	11 (61%)	07 (39%)

Notas:

- a. Problemas gestacionais = probandos cujas mães tiveram problemas durante suas gestações, sendo (1) = ao menos um problema; (2) ao menos dois problemas; (3) ao menos três problemas relatados
- b. Problemas no parto = probandos cujas mães tiveram problemas durante seus partos, sendo (1) = relato de ao menos um problema; (2) = ao menos dois problemas; (3) ao menos três problemas relatados
- c. Atrasos - desenvolvimento = atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor.

4.1.2 - Gravidade dos SOC

A gravidade dos SOC foi medida por meio dos itens da YBOCS relativos ao tempo gasto com os SOC (variação de 0 a 4), quanta interferência (variação de 0 a 4) e quanto incômodo (variação de 0 a 4) eles causavam aos pacientes. Foi possível coletar essa informação de 96 (90,6%) dos probandos. As médias obtidas foram 3,2 (D.P.=0,8) para tempo; 2,3 para interferência (D.P.=1); e 2,7 para incômodo (D.P.=0,9). A média da soma dos três itens de gravidade foi 8,2 (D.P.=2,2), com mediano de 8 e variação de 3 a 12. Não houve diferenças significativas entre as médias de gravidade nos probandos caso, em relação ao sexo do probando ou presença de problemas gestacionais, de parto ou atrasos do desenvolvimento.

4.1.3 - Comorbidade

Os probandos com TOC apresentaram altas taxas de comorbidade. Por exemplo, 51 (48,1%) probandos-caso apresentaram diagnóstico de qualquer tipo de tiques, sendo 33% para ST, e 13,2% para tiques motores e vocais crônicos. Os probandos do sexo masculino apresentaram taxas significativamente aumentadas de tiques crônicos (80%), quando comparados com os probandos do sexo feminino (20%), com $\chi^2=7,46$, $df=1$ ($p=0,006$).

As taxas de comorbidade para transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), tipo combinado, também variaram significativamente de acordo com o sexo do probando, sendo que dos 29 pacientes com TDAH, 25 (86,2%) eram do sexo masculino e 04 (13,8%) do sexo feminino. Essa diferença foi estatisticamente significativa, com $p=0,007$.

As taxas de comorbidade ao longo da vida com os outros transtornos avaliados nos probandos-caso, por meio da K-SADS, estão descritas na Tabela 7. Quatorze probandos-caso (13,2%) foram entrevistados com a SCID, pois tinham mais de 16 anos de idade na época da entrevista. É

preciso ressaltar que a SCID não investiga a presença de alguns transtornos mais frequentes na infância, tais como transtorno de ansiedade de separação, transtorno oposicional desafiante, enurese, encoprese, transtornos globais e transtornos específicos do desenvolvimento. Para esses transtornos, as análises foram realizadas com apenas 92 sujeitos (86,8%).

De acordo com a avaliação pela K-SADS (N=92), nenhum probando-caso apresentou comorbidade com os seguintes transtornos: transtornos globais do desenvolvimento, TGD (autismo, asperger ou TGD sem outra especificação); abuso ou dependência de álcool; abuso ou dependência de drogas.

De acordo com a avaliação pela SCID (N=14), nenhum probando-caso apresentou comorbidade com os seguintes transtornos: transtorno bipolar; transtorno de estresse pós-traumático; esquizofrenia; transtorno esquizofreniforme; transtorno esquizo-afetivo; transtorno delirante; abuso ou dependência de álcool; abuso ou dependência de drogas; transtorno somatoforme; transtorno hipocondríaco; transtorno dismórfico corporal.

Tabela 7 - Presença de comorbidade ao longo da vida, de acordo com a *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, K-SADS*

	Total		Masculino		Feminino		Pearson χ^2
	n	%	n	%	n	%	
Síndrome de Tourette	35	33	27	77,1	08	22,9	0,09
Tiques motores crônicos	12	11,3	10	83,3	02	16,7	0,18
Tiques vocais crônicos	02	1,9	02	100	0	0	0,31
ST+TMVC	49	46,2	39	79,6	10	20,4	0,006
Qualquer tipo de tique	51	48,1	40	78,4	11	21,6	0,009
TDAH - tipo combinado	29	27,4	25	86,2	04	13,8	0,007
TDAH - tipo inatento	11	10,4	06	54,5	05	45,5	0,39
TDAH - tipo hiper/impuls	0	0	0	0	0	0	---
Transt. oposicional desafiante *	19	21	16	84	03	16	0,05
Transtorno de conduta	2	1,9	2	100	0	0	0,31
Transt. ansiedade de separação *	27	29,3	14	52	13	48	0,08
Depressão	48	45,3	33	68,8	15	31,3	0,59
Mania	2	1,9	1	50	1	50	0,63
Transt. de ansiedade generalizada	34	32,1	19	56	15	44	0,13
Transtorno de pânico	12	11,3	10	83	2	17	0,18
Agorafobia	5	5,4	4	80	1	20	0,47
Fobia social	8	7,5	4	50	4	50	0,32
Fobia específica	25	23,6	14	56	11	44	0,22
Tricotilomania	6	5,7	5	83	1	17	0,36
Anorexia	4	3,8	2	50	2	50	0,5
Bulimia nervosa	1	0,9	0	0	1	100	0,16
Transt. comp. Alimentar periódica	1	0,9	0	0	1	100	0,16
Transtorno psicótico	3	3,2	3	100	0	0	0,2
Enurese *	15	16,3	13	87	2	13	0,06
Encoprese *	2	2,2	1	50	1	50	0,65
Transt. Espec. Desenvolvimento *	12	13	9	75	3	25	0,44
Gagueira	8	7,5	7	87,5	1	12,5	0,18

Notas:

* Taxas calculadas a partir dos dados obtidos para 92 pacientes apenas.

TMVC = tiques motores e vocais crônicos

TDAH = Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TAG = Transtorno de ansiedade generalizada

4.2 - Confiabilidade entre os clínicos durante o método de “melhor estimativa de diagnóstico”

A confiabilidade entre os clínicos responsáveis pela “melhor estimativa de diagnóstico” (MCR-C e DP) foi calculada em um subgrupo de 124 indivíduos, escolhidos aleatoriamente, sendo 31 probandos e 93 familiares de primeiro grau (FPG). A concordância entre os dois clínicos foi excelente para TOC e ST ($k=0.98$ and $k=0.93$, respectivamente) e boa para tiques crônicos ($k=0.79$).

4.3 - Características clínicas e demográficas dos familiares de primeiro grau (FPG)

Foram avaliados 325 FPG dos probandos com TOC (100 pais, 102 mães, 49 irmãos e 74 irmãs) e 140 FPG dos probandos controle (39 pais, 39 mães, 30 irmãos e 32 irmãs).

A idade média dos FPG dos probandos com TOC foi 31,1 anos (D.P.=16,5), comparada à idade média de 28,2 anos (D.P.=15,5) para os FPG dos probandos controle ($t=1,77$, $df=463$, $p=0,07$).

Outros dados demográficos dos FPG caso e controle encontram-se na Tabela 8. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação ao sexo, raça, grau de instrução ou tamanho das famílias.

Entre os FPG, 316 (97%) dos familiares-caso e 106 (75,7%) dos familiares-controle foram entrevistados diretamente. Para todos os familiares que não foram entrevistados de forma direta, dados de história familiar sobre a pessoa foram coletados de ao menos outros dois familiares diferentes.

É importante ressaltar que não houve diferenças significativas entre o número de entrevistas diretas das mães-caso e das mães-controle. As mães estavam presentes durante a maioria das entrevistas das crianças (probandos e irmãos). Nos casos em que não estiveram presentes durante a realização das perguntas, eram consultadas posteriormente para averiguar a confiabilidade dos dados.

Apesar da diferença no número de entrevistas diretas ter sido significativa estatisticamente, os resultados da regressão logística em que a variável dependente foi o diagnóstico de TOC (presente ou ausente) nos FPG, e as variáveis independentes foram o tipo de entrevista (direta vs. indireta) e o grupo a que pertenciam (caso vs. controle), sugerem que apenas o grupo era um fator preditivo significativo do diagnóstico de TOC ($B=3.361$, $SE=1.02$, $Wald \chi^2=10.860$, $d.f.=1$, $p=0.001$).

Tabela 8 - Características demográficas dos familiares de primeiro grau (FPG) dos probandos com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e probandos controle.

	Familiares-caso (N=325)	Familiares-controle (N=140)	Testes estatísticos
Sexo (N, %)			
Masculino	149 (45,8)	69 (49,3)	$\chi^2=0,46$, $df=1$, $p= n.s.$
Feminino	176 (54,2)	71 (50,7)	
Idade atual (media, D.P.)	31.1 (16,47)	28.2 (15,46)	t-test ($df=463$)=1,77, $p=n.s.$
Entrevistas diretas			
Total	316 (97,2)	106 (75,7)	$\chi^2=53,97$, $df=1$, $p<0,0001$
Pais	94 (94)	32 (82,1)	$\chi^2= 4,72$, $df=1$, $p=0,03$
Mães	101 (99)	37 (95)	$\chi^2= 2,33$, $df=1$, $p=n.s.$
Irmãos	121 (98,4)	37 (59,7)	$\chi^2=49,52$, $df=1$, $p<0,0001$

4.4 - Riscos mórbidos de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), TOC subclínico e tiques nos familiares de primeiro grau (FPG)

Conforme mencionado na seção “análise estatística”, os cálculos dos riscos mórbidos entre os FPG foram realizados com três métodos diferentes. Inicialmente, utilizamos o teste do qui-quadrado para comparar as frequências entre os dois grupos. Em seguida, essas frequências foram corrigidas para a idade do familiar com o método de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier. Como os riscos mórbidos obtidos por meio

desses dois métodos foram semelhantes, nas Tabelas a seguir apresentaremos apenas os riscos mórbidos já corrigidos para a idade. Aachamos que seria interessante para o leitor conhecer os valores obtidos nos testes do qui-quadrado. Sendo assim, esses resultados foram relatados logo abaixo da próxima Tabela.

Tabela 9 - Riscos mórbidos de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), TOC subclínico, síndrome de Tourette (ST) e tiques entre os familiares de primeiro grau (FPG) dos probandos caso e probandos controle

Diagnósticos	Familiares-caso ^a				Familiares-controle ^a	“p” values
	Pais N (%)	Mães N (%)	Irmãos N (%)	Total N (%)	Total N (%)	
TOC ^b	18 (18)	26(25.5)	18 (20.1)	62 (22.7)	01 (0.9)	<0.0001
TOC-subclínico ^c	03 (3)	7 (7.3)	7 (8.7)	17 (6.5)	02 (1.5)	=0.057
TOC+TOC-sub ^d	21 (21)	33 (32.8)	25 (28.8)	79 (29.2)	03 (2.4)	<0.0001
SOC ^e	19 (19)	12 (11.8)	14 (20.6)	45 (17.4)	10 (8.6)	=0.04
Fenótipo TOC total ^f	40 (40)	45 (44.6)	39 (49.4)	124 (46.6)	13 (11)	<0.0001
Síndrome de Tourette ^h	5 (5)	4 (4)	8 (11)	17 (6%)	1 (0.8)	=0.02
TMVC ⁱ	8 (8)	3 (3)	5 (4.8)	16 (5.7)	1 (0.9)	=0.02
TS+tiques crônicos ^j	13 (13)	7 (7)	13 (15.8)	33 (11.7)	2 (1.7)	=0.001
Total tiques ^k	16(16)	9 (9)	18 (21.5)	43 (15.5)	3 (2.5)	<0.0001

Notas:

^a Taxas corrigidas para idade

^b Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle (*likelihood ratio* $\chi^2 = 28.17$, df=1, p<0.0001)

^c Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2 = 3.61$, df=1, p<0.05)

^d Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2 = 33.1$, df=1, p<0.0001)

^e Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2 = 4.261$, df=1, p=0.04)

^f Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2 = 39.23$, df=1, p<0.0001)

^g Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2 = 13.32$, df=1, p<0.0001)

^h Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2 = 5.38$, df=1, p=0.02)

ⁱ Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2=4.94$, $df=1$, $p=0.02$)

^j Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2=10.748$, $df=1$, $p=0.001$)

^k Diferença estatisticamente significativa entre FPG caso e controle ($\chi^2=13.55$, $df=1$, $p<0.0001$)

Por fim, utilizamos o método das “equações de estimativas generalizadas” (*generalized estimated equations* - GEE), para calcular as razões de chance (*odds ratio*) entre os dois grupos para um familiar apresentar TOC, TOC subclínico e tiques crônicos. É importante ressaltar que as chances de apresentar TOC foram 32 vezes maiores nos FPG dos probandos com TOC do que nos probandos controle (Tabela 10).

Tabela 10 - Riscos mórbidos e razões de chance para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), TOC + TOC subclínico e tiques crônicos entre 325 familiares de primeiro grau-caso e 140 FPG-controle.

	FPG casos afetados		FPG controle afetados		Razões de chance (<i>Odds Ratio</i>)‡ (95% CI)	P
	N	(%)*	N	(%)*		
TOC	62	(22.7)	1	(0.9)	32.5 (4.5-230.8)	.0005
TOC+TOC subclínico	79	(29.2)	3	(2.4)	15.4 (3.5-67.3)	.0003
Tiques crônicos § (ST+TMVC)	33	(11.7)	2	(1.7)	7.9 (1.9-33.1)	.005

Notas:

* Taxas corrigidas para idade

ST = Síndrome de Tourette

TMVC = tiques motores e vocais crônicos

§ Só foi possível coletar informações sobre diagnóstico de tiques em 324 FPG dos probandos com TOC

‡ Estimativas usando o método de “equações de estimativa generalizada” (GEE)

4.5 - Fatores preditivos de agregação familiar

Na tentativa de identificar fatores preditivos de agregação familiar, algumas características clínicas dos probandos e dos FPG foram analisadas para investigar possíveis associações com os riscos mórbidos para TOC, TOC subclínico e tiques.

A primeira característica analisada foi a idade de início dos SOC nos probandos.

4.5.1 - Idade de início dos SOC

A idade de início dos SOC foi definida como a idade mais precoce em que o indivíduo reconheceu a presença de obsessões e compulsões. A idade média de início dos SOC nos probandos foi 6,7 (D.P.=2,8), variando de 2 a 14, com idade mediana de sete.

Com o objetivo de explorar melhor a hipótese de que diferenças na idade de início dos SOC nos probandos influenciam os riscos mórbidos entre os FPG dos probandos com TOC, três tipos de análises foram realizadas.

Primeiramente, utilizamos a mesma metodologia proposta por Pauls et al. (1995). Sendo assim, dividimos os FPG em dois grupos de acordo com a idade de início dos SOC nos probandos. Ou seja, as idades de três aos 13 anos, em intervalos de um ano, foram consideradas como idades-limite. Os FPG foram divididos em dois grupos de acordo com cada uma dessas idades-limite em familiares dos probandos com início “mais precoce” (“mais precoce” sendo determinado nos casos em que a idade de início dos SOC no probando era anterior à idade limite) e com início “mais tardio” (“mais tardio” sendo determinado nos casos em que a idade de início dos SOC no probando era posterior à idade limite). Os riscos mórbidos entre os grupos “mais precoce” e “mais tardio” em relação a cada idade-limite foram comparados. Não houve diferenças significativas nos riscos mórbidos de TOC, TOC subclínico, SOC, tiques ou ST nos FPG de acordo com nenhuma das idades limites.

Posteriormente, os FPG foram divididos em três grupos de acordo com a idade de início dos SOC nos probandos. Grupo 1 foi composto por todos os FPG dos probandos que tiveram idade de início dos SOC dos 2 aos 5 anos (N=122). Grupo 2 foi composto por todos os FPG dos probandos com início dos SOC dos 6 aos 8 anos (N=127). Grupo 3 foi composto pelos FPG dos probandos com idade de início dos SOC dos 9 aos 14 anos (N=76). Não houve diferenças significativas entre os três grupos em relação aos riscos mórbidos para TOC, TOC subclínico, SOC, tiques ou ST (Tabela 11).

Tabela 11 - Riscos mórbidos para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), TOC subclínico, síndrome de Tourette (ST) e tiques nos familiares de primeiro grau-caso (FPG) de acordo com a idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) nos probandos

Idade de início	TOC N (%)	TOC-sub N (%)	ST N (%)	ST+TMVC N (%)	Tiques N (%)
Grupo 1 (2-5) (N=122)	25 (20.5)	5 (4.1)	9 (7.4)	16 (13.1)	19 (15.6)
Grupo 2 (6-9) (N=127)	20 (15.7)	9 (7.1)	4 (3.1)	10 (7.9)	14 (11)
Grupo 3(10-14) (N=76)	17 (22.4)	3 (3.9)	4 (5.3)	7 (9.3)	10 (13.3)

Por fim, para investigar a presença de associações entre as idades de início dos SOC nos probandos e nos FPG foram calculadas correlações bivariadas. Quando se incluiu apenas os FPG com diagnóstico de TOC (n=62), foi encontrada uma correlação positiva significativa entre a idade de início dos SOC nos probandos e a idade de início dos SOC nos FPG (Pearson $r=0,36$, $p=0,004$). Os coeficientes de correlação e níveis de significância para irmãos (N=18) e pais (N=44) foram 0,60 ($p=0,008$) e 0,32 ($p=0,04$), respectivamente.

É importante ressaltar que dentre os 18 irmãos com TOC, nove tiveram o início dos SOC antes do início dos SOC nos probandos e nove tiveram o início dos SOC depois do início dos SOC nos probandos.

Figura 1 - *Scatterplot* da correlação entre idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) nos probandos e nos seus irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

Decidimos, então, acrescentar os FPG com diagnóstico de TOC-subclínico à amostra inicial, para novos cálculos de correlações bivariadas. Quando se incluiu os FPG com diagnóstico de TOC+TOC subclínico (n=79), as correlações encontradas entre a idade de início dos SOC nos probandos e a idade de início dos SOC nos FPG também foram significativamente positivas, sendo Pearson $r=0,32$, $p=0,004$, para todos os FPG afetados. Os coeficientes de correlação e níveis de significância para irmãos (N=25) e pais (N=54) foram 0,60 ($p=0,001$) e 0,28 ($p=0,04$), respectivamente (Figura 2).

Figura 2 - Scatterplot da correlação entre idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) nos probandos e nos seus irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) + TOC subclínico

4.5.2 - Outras características dos probandos

Além da idade de início dos SOC, utilizamos o teste do qui-quadrado para analisar possíveis associações entre os riscos mórbidos de TOC, TOC subclínico e tiques nos FPG e as seguintes características clínicas dos probandos: sexo; problemas na gestação; problemas no parto; atrasos do desenvolvimento e diagnóstico de tiques.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os riscos mórbidos para TOC e tiques crônicos de acordo com o sexo do probando. Entretanto, as taxas de TOC subclínicos estavam significativamente elevadas entre os FPG dos probandos com TOC do sexo feminino, quando comparadas às taxas dos FPG dos probandos do sexo masculino ($\chi^2=10.59$, $df=1$, $p=0.001$).

Os FPG dos probandos com história positiva para ao menos três problemas gestacionais apresentaram risco significativamente aumentado para desenvolver tiques ($\chi^2=4.76$, $df=1$, $p=0.03$).

Os FPG dos probandos com história positiva de atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor apresentaram risco significativamente aumentado para desenvolver TOC ($\chi^2=4.59$, $df=1$, $p=0.03$), mas não TOC subclínico ou tiques (Tabela 12). Houve associação significativa entre atrasos do desenvolvimento nos probandos com risco da família ter ao menos duas pessoas com diagnóstico de TOC, exceto o probando ($\chi^2=23.20$, $df=1$, $p<0.0001$).

O diagnóstico de ST nos probandos-caso aumentou significativamente os riscos para ST ($\chi^2=3.83$, $df=1$, $p=0.05$), ST+TMVC ($\chi^2=4.92$, $df=1$, $p=0.03$) e qualquer tipo de tiques ($\chi^2=3.71$, $df=1$, $p=0.05$) nos seus respectivos FPG.

Interessantemente, o diagnóstico associado de ST+TMVC nos probandos-caso aumentou significativamente os riscos para TOC ($\chi^2=4.147$, $df=1$, $p=0.04$), ST+TMVC ($\chi^2=4.28$, $df=1$, $p=0.04$) e qualquer tipo de tiques nos seus respectivos FPG ($\chi^2=5.220$, $df=1$, $p=0.02$). Contudo, o risco para desenvolver ST não estava significativamente aumentado nos FPG dos probandos-caso com diagnósticos de ST+TMVC.

De forma semelhante, o diagnóstico de “qualquer tipo de tiques” nos probandos-caso aumentou significativamente os riscos para TOC ($\chi^2=5.17$, $df=1$, $p=0.02$), ST+TMVC ($\chi^2=4.87$, $df=1$, $p=0.03$) e qualquer tipo de tiques ($\chi^2=5.5$, $df=1$, $p=0.019$) nos seus respectivos FPG.

É importante ressaltar que os riscos mórbidos dos FPG dos probandos sem tiques foram significativamente mais elevados do que os riscos mórbidos dos FPG dos probandos controle para desenvolver TOC ($\chi^2=19.17$, $df=1$, $p<0.0001$), TOC+TOC subclínico ($\chi^2=24.72$, $df=1$, $p<0.0001$) e tiques crônicos ($\chi^2=5.49$, $df=1$, $p=0.02$).

Tabela 12 - Riscos mórbidos para os familiares de primeiro grau-caso (FPG) desenvolverem transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), TOC subclínico, síndrome de Tourette (ST) e tiques, de acordo com características dos probandos-caso

	TOC N (%)	TOC-sub N (%)	ST N (%)	ST+TMVC N (%)	Qualq. Tique N (%)
Sexo					
Masculino	42 (19.6)	05 (2.3)	11 (5.2)	23 (10.8)	28 (13.1)
Feminino	20 (18)	12 (10.8)*	06 (5.4)	10 (9.0)	15 (13.5)
Prob. Gest (3) (+) história	15 (20.3)	06 (8.1)	6 (8.1)	13 (17.6)	16(21.6)*
(-) história	34 (18.8)	09 (5.0)	8 (4.4)	15 (8.3)	20 (11.1)
Prob. Parto (3) (+) história	03 (14.3)	03 (14.3)	1 (4.8)	02 (9.5)	02 (9.5)
(-) história	46 (19.7)	12 (5.1)	13 (5.6)	26 (11.2)	34(14.6)
Atrasos desenv. (+) história	16 (28.6)	02 (3.6)	03 (5.4)	06 (10.7)	09 (16.1)
(-) história	31 (16)	13 (6.7)	11 (5.7)	22 (11.3)	26 (13.4)
ST no probando Presente	25 (24.5)	5 (4.9)	9 (8.8)*	16 (15.7) *	19 (18.6)*
Ausente	37 (16.6)	12 (5.4)	8 (3.6)	17 (7.7)	24 (10.8)
ST + TMVC Presente	36 (23.8)*	6 (4.0)	10 (6.6)	21 (14) *	27 (18)*
Ausente	26 (15)	11 (6.3)	7 (4.0)	12 (7)	16 (9.2)
Qualquer tique Presente	38 (24.2)*	7 (4.5)	11 (7.0)	22 (14) *	28(17.8)*
Ausente	24 (14.3)	10 (6.0)	06 (3.6)	11 (6.6)	15 (9.0)

a. * = diferença significativa entre os grupos

b. Prob. Gestacionais (3) - História positiva para ao menos três problemas durante a gestação.

c. ST = síndrome de Tourette

d. TMVC = tiques motores e vocais crônicos

e. Qualq. Tique = qualquer tipo de tiques

A seguir, utilizamos o método do GEE para investigar possíveis associações entre os riscos mórbidos para TOC e tiques crônicos (ST+TMVC) nos FPG e as características de sexo e diagnóstico de tiques nos probandos. Semelhante aos resultados encontrados por meio do teste do qui-quadrado, não houve diferenças significativas entre os riscos mórbidos para TOC e tiques crônicos de acordo com o sexo do probando (Tabela 13). Entretanto, as chances dos FPG apresentarem TOC subclínicos

estavam significativamente elevadas entre os FPG dos probandos-caso do sexo feminino, quando comparadas às chances dos FPG dos probandos-caso do sexo masculino (OR=0.2, 95%CI=0.06-0.7, $p=0.01$).

Tabela 13 - Razões de chance para familiares de primeiro grau (FPG) apresentarem transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), de acordo com características dos probandos, utilizando o método de estimativas generalizadas (*generalized estimating equations* - GEE)

Características dos Probandos	FPG com TOC N (%)	Razões de chance ‡ (<i>Odds Ratio</i>) (95% CI)	P
Sexo:			
Masculino (N=214)*	42 (19.6)		
Feminino (N=111)	20 (18)	1.1 (0.6-1.9)	n.s. (.72)
Comorbidade com tiques:			
Probandos com tiques* (N=151)	36 (23.8)		
Probandos sem tiques (N=174)	26 (14.9)	1.8 (1.0-3.0)	.03

* Grupo de referência

ST = Síndrome de Tourette; TMVC = tiques motores e vocais crônicos

‡ Estimativas utilizando o método de estimativas generalizadas (*generalized estimating equation* - GEE).

O diagnóstico de tiques crônicos nos probandos-caso aumentou significativamente as chances de seus FPG terem TOC (Tabela 13). As chances dos FPG dos probandos-caso com tiques crônicos apresentarem tiques estavam aumentadas em relação às chances dos FPG dos probandos-caso sem tiques. Contudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 14 - Razões de chance para familiares de primeiro grau (FPG) apresentarem tiques crônicos, de acordo com características dos probandos, utilizando o método de estimativas generalizadas (*generalized estimating equations* - GEE)

Características dos probandos	FPG com ST + TMVC N (%)	Razões de chance ‡ (<i>Odds Ratio</i>) (95% CI)	<i>P</i>
Sexo:			
Masculino (N=214)*	05 (2.3)	1.2 (0.5-2.9)	n.s. (.69)
Feminino (N=111)	12 (10.8)		
Comorbidade com tiques:			
Probandos com tiques* (N=151)	10 (6.6)	2.1 (0.9-5.1)	n.s. (.09)
Probandos sem tiques (N=174)	7 (4)		

* Grupo de referência

ST = síndrome de Tourette; TMVC = tiques motores e vocais crônicos

‡ Estimativas utilizando o método de estimativas generalizadas (*generalized estimating equation* - GEE).

4.5.3 - Riscos mórbidos de acordo com características dos FPG

Possíveis associações entre os riscos para TOC, TOC subclínico e SOC nos FPG e o sexo e diagnóstico de tiques nos mesmos FPG foram analisadas utilizando inicialmente o teste do qui-quadrado e posteriormente regressões logísticas. Conforme o apresentado na Tabela abaixo, o diagnóstico de tiques crônicos nos FPG aumentou significativamente o risco do mesmo FPG desenvolver TOC. O mesmo não aconteceu em relação ao risco para TOC subclínico ou SOC.

Tabela 15 - Riscos mórbidos para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), TOC subclínico e sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) nos familiares de primeiro grau (FPG) dos probandos-caso, de acordo com o diagnóstico de tiques crônicos nos mesmos FPG

Diagnósticos em FPG-caso	FPG – caso		
	Com tiques crônicos (N=33)	Sem tiques crônicos (N=291)	Teste estatístico
TOC (N=62)	19 (57.6)	42 (14.4)	$\chi^2=36.09$, df=1, $p<0.0001$
TOC-sub (N=17)	03 (9.1)	14 (4.8)	$\chi^2=1.09$, df=1, $p=n.s.$
SOC (N=45)	03 (9.1)	42 (14.4)	$\chi^2=.70$, df=1, $p=n.s.$

A seguir, foi realizada uma regressão logística para analisar a associação de variáveis dos probandos e FPG com os riscos de agregação familiar para TOC. Ou seja, o diagnóstico de TOC (positivo ou negativo) foi a variável dependente e as variáveis idade de início dos SOC nos probandos, sexo dos probandos, diagnóstico de tiques crônicos nos probandos, sexo do familiar e diagnóstico de tiques crônicos no familiar foram escolhidas como variáveis independentes. Os resultados dessa regressão logística indicaram que apenas o diagnóstico de tiques crônicos nos FPG era um fator significativo para o diagnóstico de TOC (beta=-2.08, S.E=.40; Wald $\chi^2=26.98$, df=1, $p<0.0001$),

Com o mesmo objetivo, utilizamos também o método GEE para realizar outra regressão logística que levasse em conta a interdependência familiar. Os resultados foram muito similares aos encontrados na regressão simples, com o diagnóstico de tiques crônicos sendo também o único fator preditivo de TOC nos FPG. Os familiares de primeiro grau com diagnóstico de tiques crônicos tiveram um risco oito vezes maior de apresentar TOC do que os FPG sem diagnóstico de tiques crônicos (SE=2.8, 95% CI=4.1-15.7,

p<0.0001).

4.5.4 - Riscos entre famílias

Apesar dos riscos mórbidos estarem elevados nos FPG dos probandos-caso, a análise da distribuição dos transtornos nas famílias-caso revelou que esses transtornos estavam concentrados em apenas 61 famílias (57,5%). O TOC foi diagnosticado em 51 famílias (48,1%), TOC+TOC subclínico estavam concentrados em 56 famílias (52,8%), ST estava presente em 15 famílias (14,2%) e tiques crônicos estavam presentes em 26 famílias (24,5%). Dentre essas 26 famílias, apenas cinco famílias não apresentavam ao menos uma pessoa (excluindo o probando) com TOC ou TOC subclínico.

A partir desses resultados, analisamos possíveis associações entre algumas das características dos probandos avaliadas anteriormente e os riscos de TOC+TOC subclínico nas famílias (Tabela 16).

Tabela 16 - Risco de ter familiares com diagnóstico de TOC+TOC subclínico em famílias-caso, de acordo com características dos probandos com TOC.

Características dos probandos	Qualquer FPG com TOC § N (%)	Qualquer FPG com TOC+TOC sub § N (%)	Ao menos 2 FPG com TOC § N (%)	Ao menos 2 FPG com TOC+TOC sub § N (%)
Sexo				
Male	111 (51.9)	116 (54.2)	22 (10.3)	29 (13.6)
Female	53 (47.7)	65 (58.6)	13 (11.7)	43 (38.7) *
Prob. Gestacion.				
(+) history	41 (55.4)	46 (62.2)	07 (9.5)	22 (29.7)
(-) history	87 (48.1)	94 (51.9)	23 (12.7)	40 (22.1)
Prob. Parto Prob.				
(+) history	08 (38.1)	13 (61.9)	05 (23.8)	08 (38.1)
(-) history	120 (51.3)	127 (54.3)	25 (10.7)	54 (23.1)
Atrasos desenv				
(+) history	40 (61.8) *	43 (76.8) *	17 (30.4) *	21 (37.5) *
(-) history	81 (41.5)	90 (46.2)	13 (6.7)	41 (21)
ST no probando				
With	57 (55.9)	57 (55.9)	21 (20.6)*	34 (33.3)*
Without	107 (48)	124 (68.6)	14 (6.3)	38 (17)
ST+TMVC				
With	91 (60.3)*	91 (60.3)	23 (15.2) *	41 (27.2) *
Without	73 (42.0)	90 (51.7)	12 (6.9)	31 (17.8)
Qualquer tique				
With	97 (61.8) *	97 (61.8) *	23 (14.6) *	44 (28) *
Without	67 (39.9)	84 (50)	12 (7.1)	28 (16.7)

Notas: § Além do probando

* = Diferença significativa entre os grupos

Essas análises revelaram que probandos do sexo masculino tiveram risco significativamente aumentado de terem ao menos dois FPG com diagnóstico de TOC e/ou TOC subclínico ($\chi^2=26.88$, $df=1$, $p<0.0001$).

Os probandos com história positiva de atrasos do desenvolvimento apresentaram riscos significativamente aumentados para terem ao menos um FPG com TOC ($\chi^2=15.56$, $df=1$, $p<0.0001$) ou ao menos um FPG com TOC e/ou TOC subclínico ($\chi^2=16.38$, $df=1$, $p<0.0001$). A mesma tendência foi obtida em relação aos riscos para ao menos dois FPG com TOC ($\chi^2=23.20$, $df=1$, $p<0.0001$) e ao menos dois FPG com TOC e/ou TOC subclínico ($\chi^2=6.34$, $df=1$, $p=0.012$).

O diagnóstico de ST no probando aumentou significativamente os riscos para ter ao menos dois FPG afetados com TOC ($\chi^2=14.91$, $df=1$, $p<0.0001$) e TOC e/ou TOC subclínico ($\chi^2=10.773$, $df=1$, $p=0.001$).

De forma semelhante, os diagnósticos de ST+TMVC nos probandos também aumentaram significativamente os riscos de ter ao menos um FPG com TOC ($\chi^2=10.84$, $df=1$, $p=0.001$), e ao menos dois FPG com TOC ($\chi^2=5.84$, $df=1$, $p=0.016$) e com TOC e/ou TOC subclínico ($\chi^2=4.08$, $df=1$, $p=0.043$).

Por fim, o diagnóstico de tiques (qualquer tipo) nos probandos, aumentou significativamente os riscos das famílias terem ao menos um FPG com TOC ($\chi^2=15.57$, $df=1$, $p<0.0001$); ao menos um FPG com TOC e /ou TOC subclínico ($\chi^2=4.56$, $df=1$, $p=0.03$); ao menos dois FPG com TOC ($\chi^2=4.75$, $df=1$, $p=0.03$); e ao menos dois FPG com TOC e/ou TOC subclínico ($\chi^2=6.07$, $df=1$, $p=0.014$).

“Não existe um único mecanismo genético que quando ativado cause um transtorno psiquiátrico. As causas dos transtornos mentais são complexas, e incluem a interação de vários genes e fatores ambientais”.
Stephen Faraone

5.1 - Considerações gerais

A importância de fatores genéticos na manifestação do TOC tem sido descrita desde a década de 30 através de estudos familiares, estudos com gêmeos e mais recentemente através de análises de segregação, estudos de ligação e de associação.

Com os resultados heurísticos do projeto genoma, a grande maioria dos pesquisadores tinha esperança de que seria possível identificar o(s) gene(s) envolvido(s) na etiologia dos transtornos psiquiátricos em um curto espaço de tempo. No entanto, apesar dos avanços nessa área, os dados das pesquisas nos permitem concluir apenas que o modo de herança do TOC é complexo, que a transmissão na maioria das famílias não segue um padrão mendeliano simples e que efeitos de fatores variados parecem exercer papéis diferentes na susceptibilidade para a o TOC.

Uma das possíveis explicações para os genes ainda não terem sido encontrados é que os transtornos complexos levantam desafios adicionais às pesquisas, tais como penetrância incompleta, a possibilidade de fenocópias e a dificuldade em precisar os fenótipos a serem investigados (Lander & Schork, 1994). Segundo Pauls (2003), uma das questões mais importantes a serem consideradas em qualquer tipo de estudo genético é a identificação adequada e precisa do(s) fenótipo(s) hereditário(s), ou seja, a

identificação de subgrupos de pacientes mais homogêneos do ponto de vista genético. Acredita-se que apenas a partir da correta identificação de fenótipos com maior vulnerabilidade genética será possível elucidar os papéis dos fatores genéticos e ambientais na etiologia do TOC.

Conforme mencionado na “introdução” dessa tese, um dos achados mais reproduzidos dos estudos de famílias é que quanto mais precoce for o início dos SOC nos probandos, maior o risco dos seus FPG apresentarem TOC, TOC subclínico e tiques. Apesar destes achados serem bastante consistentes, existem apenas cinco estudos genético-familiares realizados a partir de probandos crianças e adolescentes com TOC publicados até o momento (Lenane et al., 1990; Riddle et al., 1990; Leonard et al., Thomsen, 1995; Reddy et al., 2001). Todos esses estudos apresentam limitações metodológicas.

Portanto, o presente estudo foi desenvolvido na tentativa de superar as limitações desses estudos de famílias anteriores. Por exemplo, todos esses cinco estudos apresentaram amostras pequenas. Dentre eles, o que envolveu o maior número de famílias estudadas avaliou apenas 54 probandos com TOC e 171 familiares (Leonard et al., 1992). É importante ressaltar que 46 dessas famílias já haviam sido avaliadas anteriormente e seus resultados incluídos nas análises do estudo de Lenane et al. (1990) que avaliou 46 probandos com TOC e 145 familiares. A amostra atual representa o maior número de famílias com TOC de início precoce avaliadas até o momento, com 106 probandos e 325 familiares de primeiro grau.

Outro cuidado na realização desse estudo foi a tentativa de entrevistar de forma direta o maior número possível de familiares. Sendo assim, 97% dos familiares de primeiro grau foram entrevistados de forma direta. Essa é a maior taxa de entrevistas diretas relatada até o momento em estudos genético-familiares de TOC, o que torna os presentes dados bastante confiáveis.

Outra limitação importante dos estudos anteriores foi o fato de que nenhum utilizou entrevistadores “cegos” em relação ao diagnóstico dos probandos e familiares. No presente estudo, além dos entrevistadores

estarem “cegos” em relação ao diagnóstico do probando e às principais hipóteses deste projeto, todos tinham completado ao menos quatro anos de faculdade (o que corresponde à formatura no “college” americano) e foram treinados extensivamente antes de aplicação dos instrumentos usados para entrevistar os probandos e seus familiares.

O mesmo cuidado foi tomado em relação ao estabelecimento dos diagnósticos. Ou seja, os responsáveis pela revisão dos prontuários e determinação dos diagnósticos eram dois clínicos com experiência em TOC e ST (MCR-C e DP). Os diagnósticos foram estabelecidos de forma “cega”, utilizando o método de “melhor estimativa de diagnóstico”, e a análise de confiabilidade entre os clínicos revelou Kappa maiores que 0,9 para TOC e ST, considerados excelentes.

Apesar de alguns estudos de famílias terem comparado as freqüências do TOC nos familiares “caso” com as estimativas de prevalência existentes para a população geral, a inclusão de um grupo controle torna-se importante, pois evita a ocorrência de viés metodológico. Ou seja, qualquer viés que possa interferir no recrutamento, avaliação ou diagnóstico do grupo “caso”, deverá afetar também os mesmos procedimentos no grupo controle. Portanto, é extremamente importante que os estudos de famílias utilizem um desenho metodológico tipo “caso-controle”, e que os probandos dos grupos “caso” e “controle” não apresentem diferenças em relação à idade, sexo, nível sócio-econômico ou qualquer outra variável que possa interferir no surgimento do transtorno estudado.

Apesar dessa relevância, foram poucos os estudos de famílias mais recentes que incluíram grupos controle (Black et al., 1992; Fyer et al., 1992; Thomsen, 1995; Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Reddy et al., 2001; Gonzales, 2003). Dentre esses, apenas os estudos de Thomsen (1995) e Reddy et al. (2001) foram realizados com crianças e adolescentes como probandos. O presente estudo não apenas incluiu famílias-controle, como essas foram selecionadas a partir da população geral de forma aleatória por meio de uma lista gerada por uma empresa de telemarketing. Os probandos

desse grupo controle foram cuidadosamente pareados aos probandos com TOC em relação à idade, sexo e área de residência.

Outros cuidados adotados nesse estudo com o objetivo de manter o maior rigor metodológico possível incluem: a idade de início dos SOC foi investigada em todos os probandos e seus familiares; os instrumentos utilizados para a avaliação têm confiabilidade e validade estabelecidas; análises estatísticas mais elaboradas foram incluídas, tais como o método de “equações de estimativa generalizadas (GEE), que leva em conta a relação de familiaridade entre os indivíduos; além do TOC, os riscos mórbidos de TOC subclínico, tiques e ST também foram investigados nos familiares.

A seguir, comentaremos outros resultados desse estudo.

5.2 - Os probandos

5.2.1 - Idade de início dos SOC

O objetivo principal desse estudo foi testar a hipótese de que familiares de primeiro grau (FPG) de probandos com início precoce dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) apresentam maior risco mórbido para TOC e transtornos de tiques (TT) do que FPG do grupo controle. Consideramos que as famílias avaliadas no estudo atual são ideais para testar essa hipótese. Primeiro porque os probandos tinham uma idade média de início dos SOC muito precoce (6,7 anos) e segundo porque apresentaram altas taxas de comorbidade com ST (33%) e tiques (48,1%).

Confirmando nossas hipóteses, FPG dos pacientes com TOC apresentaram risco mórbido significativamente aumentado para TOC, TOC subclínico, ST e tiques, quando comparados aos FPG dos probandos controle.

Os resultados dessa tese estão de acordo com estudos anteriores indicando que a agregação familiar de TOC é bastante concentrada em famílias com início precoce dos SOC (Lenane et al., 1990; Bellodi et al.,

1992; Leonard et al., 1992; Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzales, 2003).

Estudos recentes de famílias com TOC, realizados a partir de probandos adultos, têm relatado riscos relativos entre FPG-caso e FPG-controle para desenvolver TOC+TOC subclínico de 4,5 (Pauls et al., 1995), 3,1 (Nestadt et al., 2000) e 5,6 (Gonzales, 2003). Apesar de serem menores que os encontrados no estudo atual, esses riscos já eram estatisticamente significativos. De forma interessante, esses riscos aumentaram para 5 (Pauls et al., 1995), 4,6 (Nestadt et al., 2000) e 7,6 (Gonzales, 2003) quando as análises foram realizadas apenas com FPG dos probandos com início precoce dos SOC. Nos estudos de Thomsen (1995) e Reddy et al., (2001) os riscos relativos para TOC+TOC subclínico entre os FPG caso e controle foram de 8 e 5, respectivamente.

No estudo atual, a idade de início mais tardio dos SOC nos probandos foi aos 14 anos de idade e os riscos mórbidos para TOC são os mais altos relatados até o momento. Por exemplo, o risco relativo entre FPG caso e controle para apresentarem TOC (λ estimado) foi 25,2. De forma semelhante ao estudo de Nestadt et al (2000), esse risco relativo aumentou ainda mais quando as análises estatísticas foram feitas utilizando o método GEE. Com o GEE, a razão de chances para desenvolver TOC foi 32,5 vezes maior nos FPG dos probandos-caso do que nos familiares-controle.

O atual estudo também apresentou dois outros resultados importantes relacionados com a idade de início dos SOC. Primeiro, houve uma forte correlação positiva entre as idades de início dos SOC nos probandos e em seus FPG com diagnóstico de TOC ou diagnóstico de TOC + TOC subclínico. De forma interessante, nas famílias avaliadas no estudo de Pauls et al (1995), as correlações entre idade de início dos SOC nos probandos e nos FPG foram similares às encontradas no estudo atual (Pearson $r = 0.33$, $p = 0.06$), quando foram incluídas apenas as famílias dos probandos com início dos SOC antes dos 15 anos de idade (Pauls, comunicação pessoal).

As razões para essa correlação ainda não estão claras. Uma

explicação possível seria a presença de viés na avaliação, ou seja, de que pelo fato dos probandos terem sido diagnosticados com TOC inicialmente, isso levaria à identificação de outros SOC na família, principalmente nos irmãos dos probandos. Outra hipótese seria a de que outros fatores, tais como a presença de um substrato genético compartilhado nos FPG estariam predispondo a essa correlação. As correlações semelhantes encontradas por Pauls et al (1995) e o fato de que em metade dos casos incluídos nas análises de correlação os irmãos tiveram início dos SOC antes do início dos SOC nos probandos reforçam a segunda hipótese.

Outra hipótese para idades de início mais precoces em diferentes gerações de famílias com indivíduos com TOC seria o fenômeno de “antecipação” (Cavalini et al, 2002). A antecipação é a observação de manifestações mais precoces e/ou mais graves nas gerações mais recentes de uma genealogia para uma determinada doença genética (Gonzales, 2003).

O terceiro achado desse estudo em relação à idade de início dos SOC foi que não houve diferenças significativas nos riscos mórbidos dos FPG-caso desenvolverem TOC de acordo com as diferentes idades de início dos SOC nos probandos-caso. Esse resultado reforça a hipótese de que os probandos representam um subgrupo mais homogêneo de pacientes com TOC. Outrossim, esse achado também tem repercussões importantes para a clínica e para a pesquisa, pois sugere que a vulnerabilidade para apresentar TOC seja relativamente constante nas idades de 2 a 14 anos (variação das idades de início dos SOC nesse estudo atual).

Estudos anteriores relataram que pacientes com início precoce dos SOC apresentam características distintas do ponto de vista clínico (Geller et al., 1998, 2001), fenomenológico (Rosário-Campos et al., 2001), e de vulnerabilidade genética (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzales, 2003). Entretanto, diferentes estudos têm utilizado diferentes idades-limite (Black et al., 1992; Valleni-Basile et al., 1994; Swedo et al., 1989). No atual estudo, 95% dos probandos teve início dos SOC antes dos 11 anos de idade, sugerindo que esse deve ser provavelmente uma idade-limite

importante para a determinação de um subgrupo de pacientes com início precoce.

Por fim, o estudo atual não encontrou diferenças significativas entre as idades de início dos SOC nos probandos dos sexos masculino e feminino. Apesar de alguns estudos relatarem que o início precoce dos SOC é mais freqüente em meninos (Swedo et al., 1989; Riddle et al., 1990), outros estudos não encontraram freqüências aumentadas de mulheres entre pacientes adultos (Rosário-Campos et al., 2001; Nestadt et al., 2000). Uma possível explicação seja que pacientes do sexo feminino tenham um intervalo maior entre o início dos SOC e a interferência causada por eles, e por isso procurem atendimento mais tardiamente.

5.2.2 - Comorbidade nos probandos-caso

Ao considerarmos apenas os probandos-caso, foram encontradas altas taxas de comorbidade com ST (33%) e tiques em geral (48,1%). Outros estudos clínicos também têm demonstrado que crianças com TOC apresentam maior comorbidade com tiques e ST, com taxas variando de 20% (Rapoport, 1989) a 35% (Zohar et al., 1997).

Os probandos-caso também apresentaram altas taxas de comorbidade com outros transtornos do Eixo I. Os transtornos psiquiátricos mais freqüentes nos probandos-caso foram: depressão (45,3%), transtorno de ansiedade generalizada (32,1%), transtorno de ansiedade de separação (29,3%), transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, TDAH, tipo combinado (27,4%), fobias simples (23,6%), transtorno oposicional desafiante (21%), enurese (16,3%), transtorno de pânico (11,3%) e transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, TDAH, tipo inatento (10,4%).

Vários estudos têm relatado que o TOC está geralmente associado a altas taxas de comorbidade (Karno et al., 1988; Rasmussen e Eisen, 1992; Gonzales, 2003; Diniz et al., 2004). Por exemplo, Rosário-Campos (1998) encontrou que 83,3% de 42 pacientes adultos estudados apresentavam ao

menos um outro diagnóstico no Eixo I. Em um recente estudo de famílias, Gonzales (2003), relatou que 93,3% dos probandos adultos apresentaram ao menos um diagnóstico comórbido.

As taxas para os diferentes transtornos variam de estudo para estudo, mas em geral os transtornos mais freqüentes são: depressão, com relatos de comorbidade em até 70% (Gonzales, 2003) ou 80% (Black, 1998) dos pacientes; fobias, com relatos de 46,5% para todos os tipos de fobias, de acordo com o *Epidemiological Catchment Area*, ECA (Karno & Golding, 1990).

Os resultados do atual estudo reforçam a hipótese de que as taxas de comorbidade também estão elevadas em crianças e adolescentes (Geller et al., 2000), e que além dos quadros comórbidos comumente relatados em adultos, outros diagnósticos tais como o TDAH, transtorno de ansiedade de separação e enurese são freqüentes nessa faixa etária. Considerando que a maioria dos estudos avalia a presença de diagnóstico ao longo da vida, seria importante incluir a avaliação desses transtornos nos estudos realizados com adultos.

5.3 - Os familiares de primeiro grau (FPG)

5.3.1 - Características demográficas dos FPG

Não houve diferenças significativas entre as famílias-caso e famílias-controle em relação ao sexo, raça, grau de instrução dos pais ou tamanho das famílias. Essas semelhanças entre os dois grupos diminuem bastante o risco dos resultados atuais serem decorrentes de viés metodológico, reforçando, portanto, a confiabilidade dos achados desse estudo.

Alguns estudos de famílias têm apresentado diferenças entre as idades dos FPG-caso e FPG-controle (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzales, 2003). Apesar de não ter alcançado significância estatística ($p=0,07$), os FPG-caso eram mais velhos do que os FPG do grupo controle.

5.3.2 - Riscos mórbidos para TOC e TOC subclínico nos FPG

Os riscos mórbidos para TOC, TOC subclínico e tiques entre os FPG caso e controle foram calculados de três maneiras diferentes. Independente do método estatístico utilizado, as diferenças entre os dois grupos foram estatisticamente significativas.

No estudo atual, os FPG apresentaram riscos para TOC e TOC+TOC-subclínico corrigidos para a idade de 22,7% e 29,2%, respectivamente, comparados aos riscos de 0,9% e 2,4% encontrados nos FPG do grupo controle. Esses riscos mórbidos são bem mais elevados que os relatados em estudos anteriores, tais como o de Pauls et al. (1995) que encontraram riscos de 10,3% para TOC e 18,2% para TOC+TOC subclínico, e o de Nestadt et al. (2000) que relataram riscos de 11,7% para TOC e 16,3% para TOC+TOC subclínico.

No Brasil, os FPG-caso do estudo de Gonzales (2003) apresentaram riscos para TOC corrigidos para a idade de 8,1% e para TOC+TOC subclínico de 30,2%. Essas taxas altas de TOC subclínico provavelmente são decorrentes de variações nos conceitos empregados para definir TOC subclínico e SOC nos diversos estudos. Por exemplo, Gonzales (2003) utilizou um conceito bastante amplo, incluindo desde pessoas com SOC ocasionais até indivíduos com SOC mais freqüentes. Nos estudos de Pauls et al. (1995) e Nestadt et al. (2000) os conceitos de TOC subclínico e TOC “provável” são similares e correspondem a pacientes que preencheram os critérios do DSM-IV para TOC, exceto o critério de duração ou interferência nas atividades de vida diária. A definição de TOC subclínico do estudo atual foi a mesma utilizada nesses dois estudos anteriores.

Apesar de um pouco mais baixos, os riscos mórbidos encontrados nos FPG do grupo controle do estudo atual foram semelhantes aos encontrados em outros estudos de famílias (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzales, 2003) e em estudos epidemiológicos (Karno et al, 1988).

Outro achado interessante foi que para o fenótipo TOC, quanto mais rígidos foram os critérios diagnósticos utilizados para o fenótipo TOC (ou seja, incluindo apenas familiares com TOC e não os que apresentam quadros subclínicos), mais significativa foi a diferença entre os riscos mórbidos dos FPG-caso e FPG do grupo controle.

5.3.3 - Riscos mórbidos para tiques nos FPG

Os FPG-caso tiveram um risco oito vezes maior de apresentar tiques crônicos do que os FPG-controle. Esses resultados são similares aos de estudos anteriores relatando altas taxas de tiques nos FPG de probandos com início precoce dos SOC (Leonard et al., 1992; Pauls et al., 1995; Grados et al., 2001; Gonzales, 2003).

Outro resultado importante foi que os riscos para TOC, TOC subclínico e tiques continuaram significativamente aumentados nos FPG dos probandos sem tiques, quando comparados aos riscos nos FPG-controle. Esses achados reforçam a hipótese de que existe uma associação familiar, e provavelmente uma mesma vulnerabilidade genética entre TOC e TT, ao menos para um subgrupo de pacientes.

Diferente do fenótipo TOC, as diferenças entre os riscos mórbidos nos FPG-caso e PFG do grupo controle estavam mais aumentadas significativamente para as definições menos rígidas dos critérios diagnósticos (ou seja, qualquer tipo de tiques) do que para ST.

Os efeitos da comorbidade com tiques nos probandos nos riscos mórbidos dos FPG foram analisados em duas etapas. Inicialmente, avaliamos o efeito do diagnóstico de ST no probando. Sendo assim, encontramos que FPG dos probandos com TOC+ST tiveram maior probabilidade de apresentarem ST e tiques crônicos do que os FPG dos probandos sem ST.

Posteriormente, expandimos a análise para incluir probandos com ST+TMVC, e encontramos que FPG dos probandos com TOC+tiques crônicos (ST e TMVC) tiveram um risco significativamente aumentado para

ter diagnóstico de TOC e tiques crônicos. Entretanto, não houve diferenças significativas nos riscos para ST entre os FPG dos probandos com TOC+tiques crônicos, comparados aos FPG dos probandos com TOC sem tiques crônicos.

É importante ressaltar também que o diagnóstico de tiques nos FPG foi o melhor fator preditivo do mesmo FPG ter diagnóstico de TOC, tanto por meio do teste do qui-quadrado, quando por meio das regressões logísticas simples e utilizando o método de equações de estimativas generalizadas (GEE).

5.3.4 - Gênero do probando ou FPG

O sexo do probando não afetou significativamente os riscos para TOC ou tiques nos FPG. De forma semelhante, estudos de famílias com TOC anteriores também não encontraram diferenças significativas nas taxas de TOC de acordo com o sexo do probando (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Gonzales, 2003).

Entretanto, as taxas de TOC subclínico foram significativamente maiores nos FPG de probandos do sexo feminino do que nos FPG do sexo masculino. Como estudos anteriores não relataram essa diferença, é preciso que estudos futuros repliquem esses resultados para entendermos melhor esse achado. Contudo, é possível especular a possibilidade de aspectos hormonais interferirem na expressão dos SOC.

Apesar de ter havido uma diferença significativa das taxas de comorbidade com tiques entre probandos-caso dos sexos masculino e feminino, nem o sexo do probando, nem o sexo do FPG, afetou significativamente as taxas de ST e tiques nos FPG. Apesar de alguns estudos de famílias com probandos com ST terem relatado que FPG do sexo feminino têm risco significativamente aumentado para desenvolver TOC sem tiques (Pauls et al., 1986; 1991), e de um estudo de famílias com TOC relatando aumento não significativo das taxas de tiques nos FPG dos

probandos do sexo feminino (Pauls et al., 1995), o estudo atual, assim como outros não conseguiram replicar esses achados (Gonzales, 2003).

Em resumo, a grande maioria dos estudos de famílias não encontrou diferenças nas frequências de TOC de acordo com o sexo do probando ou familiar. No entanto, mais recentemente, alguns estudos genético-moleculares têm relatado padrões diferenciais de transmissão de acordo com o sexo dos indivíduos avaliados. Esses relatos de possível dimorfismo sexual têm sido relatados principalmente nos estudos de associação do gene da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) e da enzima monoaminoxidase (MAO). Alguns desses estudos estão descritos com mais detalhes abaixo.

O gene da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) contém um polimorfismo funcional na posição 158 da proteína (Lachman et al., 1996). O polimorfismo nesta região está associado a alterações na atividade enzimática, e as duas formas alélicas deste polimorfismo correspondem a níveis enzimáticos altos (H) ou baixos (L), que irão codificar valina ou metionina, respectivamente (Niehaus et al., 2001). Existe uma redução na atividade enzimática na ordem de 3 a 4 vezes entre os polimorfismos H/H e o L/L.

Em 1997, Karayiorgou et al. encontraram associação entre TOC e o genótipo “LL” para baixa atividade da COMT, preferencialmente nos probandos do sexo masculino. Os mesmos autores reproduziram esses achados em uma amostra maior, incluindo 110 trios, sendo que 63 probandos eram do sexo feminino e 47 do sexo masculino. Relataram transmissão preferencial do alelo de baixa atividade da COMT nas famílias de probandos do sexo masculino (Karayiorgou et al., 1999).

Outros estudos têm apresentado resultados divergentes. Por exemplo, um estudo realizado no Japão não encontrou associação entre as variantes funcionais da COMT e o TOC (Ohara et al., 1998). Schindler et al. (2000) usaram o HRR e o TDT para avaliar 72 trios com TOC e não identificaram associação entre os diferentes alelos da COMT e o TOC. Esse estudo relatou, entretanto, uma tendência à associação entre

homozigotidade das variantes do COMT e o TOC. Niehaus et al. (2001) realizaram um estudo com a população *Afrikaner* da África do Sul e encontraram que o genótipo heterozigoto (H/L) era mais freqüente nos pacientes com TOC, independente do sexo.

Mais recentemente, Alsobrook et al. (2002) utilizaram os testes de HRR e o TDT para avaliar 56 trios em duas etapas. Na primeira etapa realizaram as análises incluindo todos os sujeitos e não encontraram associação ou indícios de *linkage*. Na segunda etapa, dividiram a amostra de acordo com o sexo do probando e encontraram associação entre o alelo de baixa atividade do COMT e TOC apenas nos probandos do sexo feminino.

Achados de dimorfismo sexual foram relatados também em estudos envolvendo a enzima monoaminoxidase (MAO). O gene da MAO-A apresenta uma mutação silenciosa no exon 14 (EcoRV), que está associada a diferenças na atividade da MAO. Camarena et al. (2001) duplicaram um estudo anterior (Camarena et al., 1998) no qual encontraram que o alelo de baixa atividade da MAO-A (EcoRV/MAOA-A) estava associado a TOC apenas nos probandos do sexo feminino. Em contrapartida, Karayiorgu et al. (1999) encontraram associação entre o alelo de alta atividade da enzima (*Fnu4H1*) e o TOC apenas nos sujeitos do sexo masculino, preferencialmente nos que tinham comorbidade com depressão.

Concluindo, estes achados de dimorfismo sexual podem indicar padrões de transmissão específicos de acordo com o sexo do probando. Por outro lado, outra explicação possível seria que os resultados apresentados acima sejam decorrentes de um viés no recrutamento dos pacientes, considerando que pacientes do sexo masculino freqüentemente têm início mais precoce dos SOC, o que tem sido associado a uma carga genética aumentada. Portanto, esses resultados necessitam ser melhor investigados em amostras maiores, e com a realização de estudos de duplicação.

5.4 - Riscos de TOC, TOC subclínico e tiques nas famílias-caso

Um dos achados mais intrigantes dessa tese foi o fato de que apesar dos riscos mórbidos para TOC e tiques estarem bastante elevados nos FPG dos probandos-caso, em comparação com os FPG dos probandos-controle, os diagnósticos de TOC, TOC subclínico e tiques estavam concentrados em apenas 61 famílias-caso (57,5%). Mais especificamente, o TOC foi diagnosticado em 51 famílias (48,1%), TOC+TOC subclínico estavam concentrados em 56 famílias (52,8%), ST estava presente em 15 famílias (14,2%) e tiques crônicos estavam presentes em 26 famílias (24,5%).

As análises de possíveis associações entre características dos probandos e o risco de concentração dos diagnósticos nas famílias revelou que probandos do sexo feminino, com história positiva para atrasos do desenvolvimento, e diagnóstico de tiques e/ou ST apresentavam risco significativamente aumentado para terem ao menos dois FPG afetados com TOC + TOC subclínico.

É importante ressaltar que nos estudos de famílias anteriores, cerca de 50% das famílias também não apresentavam história familiar (Nicolini et al., 1993; Pauls et al., 1995; Cavallini et al., 1999; Nestadt et al., 2000). Esses resultados reforçam a hipótese de que o TOC é um transtorno heterogêneo do ponto de vista genético, com alguns casos com história familiar, associada ou não a tiques, e outros sem história familiar (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000).

Esses resultados também reforçam a importância de investigar a existência de fatores ambientais que influenciem na manifestação do TOC. Alguns estudos de famílias com ST têm apresentado achados promissores em relação à associação de história pré-natal do probando e risco familiar (Santangelo et al., 1996; Kano et al., 2001). Por exemplo, Kano et al (2001) encontraram riscos aumentados para TOC e ST nos familiares dos probandos que não tiveram problemas peri-natais sérios, tais como uso de fórceps, sofrimento fetal ou parto prematuro (Kano et al., 2001).

No estudo atual, além de altas taxas de problemas gestacionais e durante o parto, foram relatados também problemas no desenvolvimento neuropsicomotor dos probandos. Mesmo adotando critérios mais rígidos,

essas taxas continuaram altas. Por exemplo, 29% das mães relatou ao menos três problemas gestacionais; 8,4% relatou ao menos três problemas durante o parto; e 22% dos probandos tiveram relatos positivos de atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor, mesmo quando utilizamos idades-limite altas (consideramos como atraso pacientes com relato de não conseguir sentar até os 8 meses, andar até os 15 meses e ter controle dos esfíncteres até os 36 meses de idade).

Na amostra atual, a presença de ao menos três problemas durante a gestação do probando aumentou significativamente o risco mórbido dos FPG apresentarem tiques. Por outro lado, histórias positivas de atrasos do desenvolvimento do probando aumentaram significativamente os riscos mórbidos de TOC nos FPG, assim como as chances das famílias terem ao menos dois familiares afetados com TOC ou TOC+TOC subclínico. Como nenhum dos probandos tinha diagnóstico de deficiência mental (critério de exclusão para o estudo), as razões para essa associação são desconhecidas no momento. Outro problema potencial desses dados é o fato de que eles foram coletados de forma retrospectiva, por meio de questionário de autopreenchimento por parte das mães. Pode-se, contudo, hipotetizar que probandos com TOC de início precoce poderiam ter um processo de amadurecimento diferenciado do sistema nervoso central, em relação a outros indivíduos. Esse amadurecimento diferencial causaria um atraso do desenvolvimento neuropsicomotor nos primeiros anos de vida, que posteriormente seria compensado de alguma forma.

5.5 - Limitações desse estudo

Algumas das limitações do presente estudo incluem o fato de que as famílias foram coletadas a partir de uma clínica especializada no tratamento de pacientes com TOC e ST, e, portanto podem não ser representativas da comunidade em geral.

Outra limitação foi o fato de que uma porcentagem significativamente menor de FPG do grupo controle (75,7%) foi avaliada de forma direta,

comparada a porcentagem de entrevistas diretas realizadas nos FPG do grupo caso (97,2%). Essa diferença poderia ter contribuído para as razões de chance tão significativas entre os dois grupos. Entretanto, é importante mencionar que cuidado especial foi tomado para que todos os FPG que não foram entrevistados de forma direta, questionários de história familiar foram preenchidos por pelo menos dois outros familiares de primeiro grau. Além disso, análises de regressão logística foram realizadas e seus resultados indicaram que o “status” da entrevista não interferiu significativamente nas taxas de TOC entre os FPG. Outro dado importante foi que os riscos mórbidos para TOC e tiques nos FPG do grupo controle foram semelhantes às estimativas de prevalência de TOC e ST/tiques na população geral (Karno & Golding, 1991).

Apesar de ter sido adotado cuidado especial na identificação da idade de início dos SOC, qualquer estudo retrospectivo está sujeito a falhas de memória do paciente e de seus familiares.

5.6 - Perspectivas Futuras

A partir do banco de dados gerado por este estudo pretende-se reconvocar os pacientes para uma nova avaliação, com o objetivo de realizar um estudo longitudinal. Como a coleta dos dados foi realizada no período de 1991 a 1999, a avaliação de “follow-up” será realizada entre 6 a 14 anos após a entrevista inicial.

Durante esse estudo longitudinal, pretendemos coletar DNA dos probandos e FPG para os quais não temos o DNA armazenado (cerca de 70% da amostra). Após essa coleta, pretendemos realizar estudos de varredura de genoma com o DNA desses pacientes.

Até o momento, nenhuma análise de segregação foi realizada a partir de famílias de probandos com início precoce dos SOC. Pretendemos utilizar os dados coletados para realizar análises de segregação, considerando como fenótipos afetados tanto o diagnóstico restrito de TOC, quanto a inclusão de TOC subclínico e tiques como parte dos fenótipos afetados.

Pretendemos, ainda, realizar análises fatoriais dos SOC dos probandos e seus familiares, para que seus escores possam ser usados em estudos de análises de segregação quantitativos.

5.7 - Considerações Finais

“É possível acreditar que todo o passado nada mais é do que o começo do começo, e tudo o que existe e tem existido nada mais é do que o alvorecer da madrugada. É possível acreditar que tudo que a mente humana tem alcançado nada mais é do que o sonho antes do despertar”. H G Wells

O perfil bimodal em relação às distribuições entre os sexos de acordo com a idade de início dos SOC e o aumento da frequência de tiques em crianças levantou a hipótese de que o TOC é um transtorno heterogêneo e que os pacientes com início precoce dos SOC poderiam representar um subgrupo específico de pacientes com TOC (Swedo e Rapoport, 1989; Geller et al., 1998; Rosario-Campos, 1998; 2001).

Os estudos genéticos também têm enfatizado essa heterogeneidade. Apesar do progresso alcançado na última década em biologia molecular e epidemiologia genética, tem se tornado cada vez mais claro que estes avanços tecnológicos não são suficientes para a total compreensão da etiologia dos transtornos complexos e que o conhecimento dos fatores genéticos nas patologias psiquiátricas só será possível através da identificação de fenótipos clínicos mais homogêneos e válidos do ponto de vista genético (Alsobrook & Pauls, 1997; Leboyer et al., 1998; Pauls, 1999). O sucesso na determinação desses subgrupos e uma descrição detalhada destes fenótipos clínicos conduzirá à uma maior clareza em relação ao curso e prognóstico do TOC, além de facilitar a realização de estudos futuros.

A idade de início do quadro tem sido relatada como uma característica importante na determinação de subgrupos dos transtornos genéticos complexos, tais como câncer de mama (Hall et al., 1990), síndrome de Alzheimer (Pericak-Vance et al., 1988), e distrofia muscular de

Duchenne (Koenig et al., 1989). Também tem sido relatado que a idade de início pode influenciar os resultados de estudos de associação e ligação (Li and Hsu, 2000). Os resultados do estudo atual reforçam a importância de avaliação cuidadosa da idade de início dos SOC em estudos genéticos futuros.

Além disso, levando em consideração os altos riscos mórbidos nos FPG dos probandos com TOC, a correlação entre as idades de início dos probandos-caso e seus FPG, e a sobreposição entre o início precoce dos SOC e o risco aumentado dos probandos e seus FPG apresentarem transtornos de tiques, nossos resultados sugerem que idade de início dos SOC deve ser considerada como uma forma heurística de caracterização de pacientes em estudos genéticos, neurobiológicos e de resposta ao tratamento.

Resumindo, os dados do estudo atual mostraram não apenas que TOC, TOC subclínico, ST e tiques tinham frequências significativamente aumentadas nos FPG de crianças e adolescentes com TOC, em comparação com os FPG do grupo controle, mas também que essas taxas estavam entre as mais altas já relatadas na literatura. Os cuidados tomados na elaboração do estudo no sentido de avaliar o maior número de famílias de crianças e adolescentes com TOC até o momento, utilizando metodologia extremamente cuidadosa, aumentaram a confiabilidade dos resultados. Portanto, nossos resultados reforçam a idéia de que ao menos algumas formas de TOC são familiares, podendo estar ou não associadas a tiques, e que pacientes com início precoce dos SOC provavelmente representam um subgrupo distinto de pacientes, com maior vulnerabilidade genética.

1. Os familiares de primeiro grau dos probandos com TOC apresentaram freqüências aumentadas de TOC e TOC subclínico, quando comparados aos familiares de primeiro grau do grupo controle;
2. Os familiares de primeiro grau dos probandos com TOC apresentaram freqüências aumentadas de ST e tiques, quando comparados aos familiares de primeiro grau do grupo controle;
3. Os familiares de primeiro grau dos probandos com TOC apresentaram riscos mórbidos mais elevados de TOC, TOC subclínico, tiques e ST, quando comparadas aos riscos mórbidos relatados em estudos de famílias anteriores que utilizaram probandos adultos e como decorrência maior número de pacientes com início mais tardio dos SOC;
4. As idades de início dos SOC nos probandos com TOC apresentaram correlações significativamente positivas as idades de início dos SOC nos seus FPG afetados com TOC e/ou TOC+TOC subclínico;
5. O diagnóstico de tiques nos FPG foi independente do diagnóstico de tiques nos probandos;
6. O diagnóstico de tiques nos FPG foi o melhor fator preditivo do diagnóstico de TOC nos mesmos FPG.

FAMILY MEMBER DESCRIPTIVE HISTORY

/__/_/_/_/_/_/ /__/_/_/_/_/_/ /__/_/_/_/_/_/
 Family Person being **interviewed** Person being **described**

Name of person being described **Relationship** to person being interviewed

[Record respondent's descriptive terms. Be attentive to psychiatric / behavioral / social / emotional details]. First, tell me about _____. What type of work s/he do? What's important to him/her? In general, What kind of person is s/he? [If deceased, get age and cause of death].

AGE: _____

Has _____ ever had, or does s/he now have any motor tics? NO /__/_/

YES /__/_/

If "YES", describe. [Age of onset, types of tics, severity, etc.]

Has _____ ever had, or does s/he now have any vocal tics? NO /__/

YES /__/

If "YES", describe sounds. [Age of onset, severity, etc.]

If "YES" to BOTH motor and vocal tics, has _____
ever been diagnosed as having Tourette Syndrome?

NO /__/

YES /__/

If "YES", When and by whom?

Has _____ ever had a habit of pulling his/her hair? NO /__/

YES /__/

[Inquire if the person has pulled on hair to the point of creating bald spots. If so, ask about locations. Age of onset, age last present, ever seek help, etc]

Has _____ ever been a stutterer?

NO /__/

If "YES", describe stuttering, age of onset, age last present

YES /__/

Has _____ ever exhibited behaviors which you would consider to be OC?

NO /__/

YES /__/

If "YES", describe even suspected obsessional thoughts (beliefs)

And compulsive behaviors. [Age of onset, severity, etc].

If "YES", has _____ ever been diagnosed as having

NO /__/

Obsessive-Compulsive Disorder? [When & by Whom?]

YES /__/

Has _____ ever had any bothersome sexual thoughts
or inappropriate sexual behaviors??

NO /__/

YES /__/

[Age of onset, age last present, ever seek help, etc].

Has _____ ever had any eating disorders?

NO /__/

[Person has an intense fear of becoming fat, refuses
to maintain reasonable body weight, binges and purges.
Age of onset, age last present, ever seek help, etc].

YES /__/

Has _____ ever had any attention problems?

NO /__/

Unable to focus on task, concentrate. Describe. Was hyper-
activity present as well? Age of onset, and age last present].

YES /__/

Has _____ ever had any school problems? NO /__/

If "YES", describe. [Academic? Behavioral? Both? Ages?] YES /__/

Has _____ ever experienced a period lasting at least two weeks NO /__/

When s/he was depressed, sad, blue, for the entire two weeks?

YES /__/

If "YES", describe. [Was professional help sought? # episodes]

Has _____ ever experienced a period lasting at least two days NO /__/

When s/he was extremely excited, agitated, high (manic)
for the entire time?

YES /__/

If "YES", describe. [Was professional help sought? # episodes]

Has _____ ever had any phobias? NO /__/

[Person is aware that they have an unreasonable fear of
something or some situation. Age of onset, age last
present, ever seek help, etc]

YES /__/

Has _____ ever experienced panic attacks in which they were frightened, anxious, and afraid that something bad was going to happen for no apparent reason? NO /__/
YES /__/

If "YES", describe. [Was professional help sought? # episodes
Try to differentiate from anxiety, phobias]

Has _____ ever had any trouble with alcohol? NO /__/
If "YES", describe. YES /__/

Has _____ ever had any trouble abusing drugs? NO /__/
If "YES", describe. YES /__/

Is there anything else you would like to mention about this person?
[Write notes on backside]

Submitted in June 4th, 2003

4,250 words excluding abstract, 1 Figure, 5 Tables and references

A Family Study of Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder

Maria Conceição do Rosario-Campos, M.D., M.Sc.^{1,2}, James F. Leckman, M.D.¹, Mariana Curi, M.Sc.², Susan Quatrano, B.S.¹, Lylia Katsovitch, M.Sc.¹, Euripedes C. Miguel, M.D., Ph.D.², David L. Pauls, Ph.D.³

¹Child Study Center, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ²Department of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil; ³Psychiatric and Neurodevelopmental Genetics Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School.

Acknowledgements: This work was supported by grants from the Obsessive-Compulsive Foundation (OCF), the Tourette Syndrome Association (TSA) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), grant 03/07451-6 to Dr. Rosario-Campos, and from the National Institutes of Health (NS16648, MH00508 (an RSA to Dr. Pauls), NS40024).

Address for correspondence and reprints: David L. Pauls, Ph.D., Psychiatric and Neurodevelopmental Genetics Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 149 13th Street, Charlestown, MA 02129. Tel: (617) 726-0793. FAX: (617) 726-0830. E-mail address: dpauls@partners.org

Abstract

Background: Genetic family studies have suggested that obsessive-compulsive disorder (OCD) is a genetically heterogeneous disorder and have emphasized the importance of identifying valid subgroups of patients. The current study focused on early-onset OCD probands and examined the recurrence risks of OCD and tics among first-degree family members.

Method: 106 children and adolescents with OCD, recruited from a specialty clinic, were the case probands. Forty-four control probands were identified by random-digit dialing. These 150 probands and their 465 first-degree relatives were assessed by trained interviewers, using standardized semi-structured interviews. Diagnoses were assigned according to DSM-IV criteria by two experts blind to the proband's diagnosis, through the best-estimate process. The data were analyzed by using chi-square, t-tests, logistic regression and generalized estimating equations.

Results: Case probands had a mean age of onset of obsessive-compulsive symptoms of 6.7 years (S.D.=2.8), and high comorbid rates with Tourette syndrome (33%) and chronic tics (13.2%). Compared to control relatives, case relatives had higher age-corrected recurrence risks of OCD (22.7% vs. 0.9%, odds ratio (OR)=32.5, 95% confidence interval (CI)=4.5-230.8, $p=0.0005$) and chronic tics (11.6% vs. 1.7%, OR=7.9, 95%CI=1.9-33.1, $p=0.005$). A comorbid diagnosis of tics in the relatives was the best predictor of their diagnosis of OCD (OR=7.35, 95%CI=3.79-14.25, $p<0.0001$). There was a significant correlation between the ages of onset of OCD in probands and their affected relatives.

Conclusions: Childhood onset OCD is a highly familial disorder. Some early-onset cases may represent a valid subgroup, with higher genetic loading and shared vulnerability with chronic tic disorders.

Background

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a common psychiatric disorder, affecting 1 to 3% of the population (Karno et al., 1988). It is considered to be one of the 10 most disabling of all medical conditions (Murray and Lopez, 1996).

Although the familial transmission of OCD has been suggested since the earliest descriptions of the disorder (Lewis, 1936), the most compelling evidence that genetic factors are involved in the transmission and expression of OCD come from twin studies (Gottesman and Carey, 1983; Rasmussen and Tsuang, 1984; Clifford et al., 1984; Andrews et al., 1990).

Even though several family studies failed to find increased rates of OCD among family members (Rosenberg, 1967; Insel et al., 1983; McKeon and Murray, 1987; Black et al., 1992), two more recent studies, using comparable methods, have reported significantly higher recurrence risks of OCD in first-degree family members of case probands when compared to relatives in control families (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000). Similarly, Hattema and colleagues (2001) completed a meta-analysis using data from the extant literature and reported an odds ratio of 4.0 for recurrence risks of OCD between case and control relatives.

In addition, an early age-of-onset of obsessive-compulsive (OC) symptoms in adult probands has been associated with higher rates of OCD and sub-clinical OCD among their first-degree family members (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Bellodi et al., 1992). Other consistent findings have been the elevated rates of tic disorders among the relatives of childhood OCD probands (Pauls et al., 1995; Leonard et al., 1992; Grados et al., 2001), as well as increased rates of OC symptoms and OCD among TS families (Pauls et al., 1986, 1991; Comings and Comings, 1987; Robertson et al., 1988; Pauls and Leckman, 1986; Eapen et al., 1993; van de Wetering and Heutink, 1993). Likewise, an early age-of-onset of OC symptoms in adult probands has also been associated with higher recurrence risks of tics and TS in the family members (Pauls et al., 1995; Grados et al., 2001).

These results have suggested that OCD is a genetically heterogeneous disorder and that early-onset patients might represent a more homogeneous subgroup (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Geller et al., 1998). Age at onset has been used successfully in determining subtypes of other complex disorders, such as breast cancer (Hall et al., 1990), Alzheimer disease (Pericak-Vance et al., 1988), and Duchenne muscular dystrophy (Koenig et al., 1989). It has also been shown to influence the results and the power from linkage and association tests (Li and Hsu, 2000).

Thus far, only five studies of families ascertained through OCD children and adolescents have been reported. These studies were limited because of small sample sizes and varying methodologies, which yielded divergent findings (Leonard et al., 1992; Riddle et al., 1990; Lenane et al., 1990; Thomsen, 1995; Reddy et al., 2001). For instance, the largest number of families assessed was 46, none of them used blind interviewers, and two studies assessed a control group (Thomsen, 1995; Reddy et al., 2001) used control groups. Moreover, controversy remains regarding the temporal threshold for considering symptoms to be of early onset.

The current study was conducted in order to evaluate the relationship between an early-onset of OC symptoms in the proband and the familial aggregation of OCD and tics. In order to accomplish this goal, a large sample of childhood OCD probands was assessed and care was taken to maximize the accuracy of assessment of age-of-onset of OC symptoms. Recurrence risks for OCD, sub-clinical OCD and tics among first-degree family members of childhood onset OCD probands were estimated and compared to the rates observed in control families. In addition, a series of exploratory analyses were completed to examine whether phenotypic characteristics of the probands were related to familial aggregation and whether age at onset of OC symptoms was correlated within families.

Subjects and Methods

Study Sample

Cases. Patients were recruited from the TS/OCD clinic at the Yale Child Study Center, New Haven, CT, and from local chapters of the Obsessive-Compulsive Foundation (OCF), from 1991 to 1999. Case probands were included if they met DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) or DSM-IV criteria for OCD (American Psychiatric Association, 1994) and were under 18 years of age. Exclusion criteria included a diagnosis of pervasive developmental disorder (PDD), moderate or severe mental retardation or schizophrenia.

Patients and their parents were contacted and invited to participate in the study. After a detailed description of the study to all family members, and the assurance that their decision to participate in the study would not interfere with their clinical treatment, a written informed consent was obtained for each subject. A separate assent form was used to ensure the informed participation of the child and adolescent subjects. Direct interview data were collected for each proband and all available first-degree relatives.

Controls. Control probands were identified by a random-digit dialing procedure, conducted by a survey research contractor. Control probands were matched to case probands on current age, gender, and area of residence. Control probands and their families were then contacted and invited to participate in the study. They were enrolled only if, after a thorough description of the study, including its rationale, procedures, potential risks and benefits, accepted to give written consent/assent. Once enrolled, control probands were evaluated by one of the clinicians from the Yale Child Study Center TS/OCD clinic to ensure that they had never been diagnosed with OCD, chronic tics, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), PDD, moderate to severe mental retardation, and/or schizophrenia. In total, forty-four control probands and 140 first-degree relatives were included in the study.

The protocol and informed consent documents were approved by the institutional review board.

Diagnostic Procedures

Interviews. For the assessment of OC symptoms and tics, the *Schedule for Tourette syndrome and Other Behavioral Syndromes*, STOBs (Pauls and Hurst, 1994) was used. This interview includes an adaptation of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS (Goodman et al., 1989a,b) and the Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS (Leckman et al., 1989). Information about nature, severity and age at which symptoms began is collected. This instrument has been shown to be both valid and reliable for the diagnoses of OCD and tic disorders (Pauls et al., 1995).

For the assessment of other psychopathology, the *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children* (KSADS) (Chambers et al., 1985), revised in accordance with the DSM-IV (Kaufman et al., 1997), was administered to all probands and to first-degree relatives under 17 years and the *Structured Clinical Interview for DSM*, (SCID), non-patient version (Spitzer et al., 1992) was administered to adult subjects.

Family history interviews. In addition to these structured interviews, semi-structured family history data were also collected about each person from every other interviewed person in the family. This family history interview has questions about some of the most common psychiatric symptoms and has been used in previous studies (Pauls et al., 1995). Thus, for each individual, direct interviews, family history data and medical records when available were used to assign diagnoses.

Interviewers. All interviewers had at least a bachelor's degree and were trained to reliability. Interviewers were blind to the diagnosis of the proband when first-degree relatives were being interviewed.

Best-Estimate Diagnosis. Diagnoses of all subjects (probands and their first-degree relatives) were made using the best-estimate procedure (Leckman et al., 1982). Briefly, all available materials were collated and separate files for each individual (which contained the complete interview packet, medical records if available and all reports from relatives) were prepared. All identifying information was removed from assessment materials to ensure that diagnostic ratings were made blindly with respect to diagnosis

of the proband. Diagnoses were completed by two experienced diagnosticians (MCR-C and DLP), who independently made the diagnostic assessments. Both were blind with regard to the diagnosis of the proband, the identity of the individual and the relationship to the proband. The diagnosticians were never given a complete family to evaluate at one time, and all diagnostic evaluations of probands were done separately from those of the relatives. The best estimates of the two raters were then compared, and in cases with disagreement, the individual files were jointly reviewed to arrive at a final consensus diagnosis.

All psychiatric diagnoses were made according to DSM-IV criteria, and several levels of diagnostic certainty were used. When an individual met all criteria, a “definite” diagnosis was assigned. If symptoms were clearly present but the individual failed to meet either the duration/distress criterion or the interference criterion, a “probable” diagnosis was given. In all instances, a person who received a diagnosis of OCD met the criteria for duration, distress and interference. A diagnosis of sub-clinical OCD was then assigned to the “probable” cases (the subject met all criteria for definite OCD with the exception that symptoms were reported to occur for less than 1 hour a day, or the symptoms were not reported as causing interference or distress).

The interrater reliability of the clinicians responsible for the best-estimate diagnostic procedure was examined in a subset of 124 subjects (31 probands and their 93 first-degree relatives). The diagnostic agreement was excellent for OCD and TS ($k=0.98$ and $k=0.93$, respectively) and good for chronic tics ($k=0.79$).

During the best-estimate process, 24 case families were excluded from the sample. Reasons for exclusion were: 1) probands did not fulfill DSM-IV diagnostic criteria for OCD (8 families), were older than 18 years old (5 families), had a co-morbid diagnosis of pervasive developmental disorder (1 family), was adopted and no information was available for the biological relatives (1 family); and 2) there was insufficient information regarding the first-degree relatives of the proband (9 families). Thus, the final sample for

the current analyses includes 150 probands (106 OCD cases and 44 controls) and their 465 (325 case and 140 control) first-degree relatives. As noted above, all probands (case and control) were interviewed directly. Among the relatives, 316 (97%) case and 106 (75.7%) control relatives were directly interviewed. For all the subjects who were not interviewed directly, family history data were collected from at least two relatives.

Data Analysis

Demographic characteristics in case and control probands and relatives were compared using chi-square or Fisher exact tests for categorical data and t-test for continuous data. All tests were 2-tailed, with $\alpha=.05$. Age-corrected recurrence risks were estimated using Kaplan-Meier survival analyses of the time to onset of the disorder. To examine differences between recurrence risks in case and control relatives odds ratios were estimated using logistic regression by the generalized estimating equations (GEE) method, which accounts for within-family correlation among relatives. There was one case relative with unknown diagnosis for the tic phenotype and therefore he was excluded from the analyses of the rates of tics.

The effect of interview status (direct vs. family history) on OCD diagnosis was evaluated using logistic regression analysis. A diagnosis of OCD was the dependent outcome variable and interview status (direct vs. family history) and group (cases vs. controls) were entered as independent variables.

Logistic regression by the GEE method was used to examine the effect of clinical variables on familial aggregation of OCD. Age of onset of OC symptoms in the proband, gender of the proband, a comorbid diagnosis of chronic tics in the proband, gender of the relative and diagnosis of chronic tics in the relative were entered as independent variables.

Results

Demographic and Clinical characteristics

The total sample included 615 individuals: 106 children and adolescent OCD probands (70 male and 36 female); 325 first-degree biological relatives of the OCD probands (100 fathers, 102 mothers, 49 brothers and 74 sisters); 44 control probands (26 male and 18 female); and their 140 first-degree relatives (39 fathers, 39 mothers, 30 brothers and 32 sisters).

Demographic and clinical characteristics of the probands are presented in Table 1. There were no significant differences in gender or current age between case and control probands. OCD probands presented high rates of co-morbidity with TS (33%) and chronic motor and vocal tics (13.2%). Male probands were significantly more likely to be diagnosed with a chronic tic disorder (80%), compared to female probands (20%) ($\chi^2=7.46$, $df=1$, $p=0.006$).

Demographic data for case and control relatives are shown in Table 2. There were no significant differences in gender or current age between case and control relatives. Although there was a significant difference between total number of case and control relatives directly interviewed, the results of a logistic regression analysis in which OCD diagnosis in the relatives was the dependent variable and type of interview (direct vs. family history) and group (cases vs. controls) were the independent variables suggest that only group was a significant predictor of OCD diagnosis ($B=3.361$, $SE=1.02$, Wald $\chi^2=10.860$, $d.f.=1$, $p=0.001$).

Prevalence and odds of OCD and tics in relatives

The age-corrected morbid risks for OCD, OCD+sub-clinical OCD and chronic tics (TS+chronic motor and vocal tics) are presented in Table 3. For all diagnoses assessed, the rates among case relatives were significantly higher than the rates among control relatives. When using the GEE method, the odds of OCD were 32 times greater in case relatives than control relatives (see Table 3). All comparisons were also done using simple chi-

square tests and the results were similar to the results with the GEE.

There were no significant differences in the rates of OCD (Table 4) and chronic tics (Table 5) between the relatives of male and female probands. However, the rates of sub-clinical OCD were significantly higher among relatives of female than among relatives of male probands (OR=0.2, 95%CI=0.06-0.7, $p=0.01$).

A comorbid diagnosis of chronic tics in the probands significantly increased the odds of OCD in case relatives (Table 4). The odds of chronic tics in case relatives were increased but not significantly in the relatives of OCD+chronic tics probands, when compared to the relatives of OCD-chronic tics probands (Table 5).

When compared to the risks in control relatives, relatives of OCD-chronic tics probands were significantly more likely to have a diagnosis of OCD ($\chi^2=19.17$, $df=1$, $p<0.0001$), OCD+sub-clinical OCD ($\chi^2=24.72$, $df=1$, $p<0.0001$) and chronic tics ($\chi^2=5.49$, $df=1$, $p=0.02$).

The recurrence risks of OCD, OCD+sub-clinical OCD and chronic tics were not significantly affected by the gender of the relative.

The results of a logistic regression with the GEE method, controlling for age of onset of OC symptoms in the proband, gender of the proband, comorbid diagnosis of chronic tics in the proband, gender of the relative and comorbid diagnosis of chronic tics in the relative indicated that a comorbid diagnosis of chronic tics in the relative was the only significant predictor of a diagnosis of OCD. The odds ratio for OCD between relatives with and without a comorbid diagnosis of chronic tics was 8.0 (SE=2.8, 95% CI=4.1-15.7, $p<0.0001$). A simple logistic regression yielded similar results, with diagnosis of chronic tics in the relative being the only significant predictor of OCD (beta=-2.08, S.E=.4.0; Wald $\chi^2=26.98$, $df=1$, $p<0.0001$).

Although the recurrence risks were high among first-degree family members of case probands, examination of the distribution of the disorders among case families revealed that these secondary cases were concentrated in just 61 families (57.5%). OCD was diagnosed in 51 families (48.1%), OCD+sub-clinical OCD were concentrated in 56 families (52.8%), and

chronic tics were present in 26 families (24.5%). From these 26 families, only 5 families did not have secondary cases (excluding the probands) of OCD+sub-clinical OCD.

Age of onset of OC symptoms

Age of onset of OC symptoms was defined as the earliest age that the subject acknowledged significant obsessions and/or compulsions. All case probands had an early age of onset of their OC symptoms (ranging from 2 to 14, and a median age of 7). In order to explore whether or not differences in proband's age of onset influence the recurrence risks in the relatives, three types of analyses were undertaken. First, case relatives were separated into two groups according to age-at-onset thresholds of the proband stepped from 3 to 13 years, at one-year intervals (similar to the approach described in Pauls et al (1995). For each year the relatives of the "earlier-onset proband" (earlier being defined as whether age of onset of OC symptoms in the proband was less than or equal to the threshold age) were compared to the relatives of the "later-onset proband" (later being defined as the age of onset of OC symptoms in the proband being higher than the threshold age). There were no significant differences in the recurrence risks of OCD, subclinical OCD, TS or tics in case relatives for any of the age thresholds.

Second, case relatives were divided in three groups according to the age of onset of OC symptoms in the probands. Group 1 was composed of all the relatives of probands who had the onset of OC symptoms between ages 2 and 5 (N=122). Group 2 was composed of all the relatives of probands who had the onset of OC symptoms between ages 6 and 8 (N=127). Group 3 was composed of all the relatives of probands who had the onset of OC symptoms between ages 9 and 14 (N=76). There were no significant differences between the three groups for the recurrence risks of OCD, subclinical OCD, OC symptoms, TS or tics in case relatives.

Finally, to determine if there is an association between the age of onset of OC symptoms in the proband and age of onset of OC symptoms in the relatives, bivariate correlations were calculated. If only the relatives with a

diagnosis of OCD (N=62) were included, a significant correlation between the ages of onset of OC symptoms in probands and in case relatives was observed (Pearson $r = 0.36$, $p = 0.004$). The correlation coefficients and significance levels for sibs (N=18) and parents (N=44) were 0.60 ($p = 0.008$) and 0.32 ($p = 0.04$), respectively (Figure 1). Of note, is the fact that among the 18 siblings with OCD, nine had the onset of OC symptoms before the probands and nine afterwards.

Comment

The current study was designed to investigate whether early-onset OCD is familial. Additionally, we intended to assess the effects of an early age of onset of OC symptoms in the probands on the recurrence risks of OCD and tics in their first-degree family members. To our knowledge, this is the first systematic controlled study of families ascertained through child and adolescent subjects using state-of-the-art assessment instruments. As hypothesized, case relatives had significantly higher rates of OCD and tics, when compared to the rates in control families. Furthermore, there was a significant positive correlation between the ages of OC onset in case probands and their affected relatives.

The findings of this study are consistent with earlier reports indicating that the familial aggregation in OCD is largely concentrated among families with early-onset OCD probands (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000; Bellodi et al., 1992; Leonard et al., 1992; Lenane et al., 1990). In the current study, all case probands had a pediatric onset of OC symptoms, and the recurrence risks for OCD are the highest reported thus far. The ratio of the rates of OCD in case and control relatives (estimated λ) was 25.2. Similar to the report by Nestadt and colleagues (2000), the odds ratio (OR) for OCD was even higher (32.5) when taking into account the within-family correlation among relatives by using the GEE method.

The current study also provides two further important findings related to age of onset. First, there was a strong positive correlation between the ages of onset of probands and the age of onset in their relatives with OCD.

Interestingly, the correlation for age of onset between proband and affected relatives in the adult OCD family study by Pauls et al. (1995) was similar to our results (Pearson $r = 0.33$, $p = 0.06$), when considering only the families with probands who had the onset of OC symptoms prior to age 15 (Pauls, personal communication). The reasons for this association are unclear at present. Although there is no evidence of ascertainment bias (probands being the first in the family identified and this leading to the discovery of the diagnosis of the sibling), this cannot be ruled out entirely. Another hypothesis would be that other factors such as a shared genetic background might play a role. The findings from the adult family study argue in favor of this latter hypothesis.

Second, there were no differences in the recurrence risks among case relatives according to the age of onset of OC symptoms in the probands. This finding has important clinical and research implications as it suggests that the vulnerability to develop OCD is relatively uniform across the age range of 4 to 14 years. Previous research has shown that early-onset OCD patients have distinct clinical (Geller et al., 1998, 2001), phenomenological (Rosario-Campos et al., 2001) and genetic profiles (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000). However, different studies have used different age cut-off points (Black et al., 1992; Valleni-Basile et al., 1994; Swedo et al., 1989). In the current study, 95% of the probands had the onset of their OC symptoms prior to the age of 11, suggesting that this may be a reasonable threshold for determining an early-onset subgroup of patients.

Moreover, the current results strongly reinforce the idea that there is a familial relationship between childhood onset OCD and tic disorders. Case relatives had significantly higher rates of TS and chronic tics, when compared to control relatives, with an estimated OR of 7.9 for chronic tics between case and control relatives. These rates are in accordance with previous reports of high rates of tics in the relatives of early-onset OCD probands (Pauls et al., 1995; Leonard et al., 1992; Grados et al., 2001). In addition, a diagnosis of tics in the relatives was the best predictor that the relative would have a diagnosis of OCD, using both traditional logistic regression and GEE

analyses.

It is important to mention that the rates of OCD, OCD+sub-clinical OCD and chronic tics were still significantly different even when case relatives of probands without chronic tics were compared to control relatives. These results reinforce the idea that the genetic vulnerability for OCD and tics is transmitted independent of a diagnosis of tics in probands.

In contrast to earlier studies (Pauls et al., 1986; 1995), neither gender of the proband nor the gender of the relative significantly affected the rates of tics in the current sample of case relatives. A previous OCD family study also reported no association between gender of the proband and rates of tics in the relatives (Grados et al., 2001).

It is noteworthy to mention that although the recurrence risks in the relatives were increased, the diagnoses of tics and OCD were concentrated in only 57% of the families. It will be important to determine if there are clinical, neurobiological, treatment response, as well as genetic differences between these two subgroups of early-onset OCD families. Promising leads include the assessment of prenatal history, as done previously in TS families (Santangelo et al., 1996; Kano et al., 2001), as well as the search for possible post-infectious autoimmune factors. Nevertheless, our findings reinforce previous findings that OCD is in fact a genetically heterogeneous condition, with some cases being familial (associated or not to tics), and others having no family history (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000).

It has been proposed that one heuristic approach for disentangling the clinical and genetic heterogeneity of OCD would be the identification of valid subgroups of disorder. The high recurrence risks and odds ratios among case relatives, the correlation between the ages of onset of OC symptoms in probands and relatives and the increased risks for probands and relatives to have tics suggest that an early age-at-onset might be regarded as a useful way of characterizing patients in future molecular genetic, neurobiological and treatment studies.

Besides age of onset and comorbidity with tics, another promising approach to identifying familial OCD cases is the use of symptom dimensions

(Alsobrook et al., 1999; Zhang et al., 2002; Leckman et al., 2001; 2003). A dimensional approach cuts across diagnostic boundaries and do not establish a qualitative break between “normal” and “abnormal”. This is particularly important for genetic studies, considering that family members presenting with OC symptoms below the threshold for a DSM-IV diagnosis should also be assessed and included in research studies (Pauls et al., 1995; Leckman et al., 2003). Future studies assessing how different symptom dimensions correlate between siblings and parents are warranted.

Some of the shortcomings of the present study include the fact that our sample was ascertained through a specialty clinic well known for the treatment of tic disorders and may not be representative of the community. Also, the smaller number of control relatives directly interviewed may have contributed to the highly significant odds ratio. However, it is important to mention that: 1) all relatives who were not directly interviewed had family history data collected from at least two family members; and 2) logistic regression analyses indicate that interview status did not significantly affect the rate of OCD diagnosis among relatives. Furthermore, the recurrence risks for OCD and chronic tics among control relatives are similar to the estimated prevalence in the general population (Karno et al., 1988).

In sum, the current results demonstrate not only that relatives of childhood OCD probands are at a significantly increased risk for developing OCD, sub-clinical OCD and chronic tics, but also that the rates for these disorders are among the highest reported in any other OCD family study. Therefore, the current findings reinforce the idea that at least some forms of OCD are familial, and that a subset of childhood onset OCD is probably the most highly heritable of possible subgroups.

Table 1- Demographic Characteristics of Case and Control Probands

	Case Probands (N=106)	Control Probands (N=44)	Statistical test
Gender (N, %)			
Male	70(67.9)	26 (59.1)	$\chi^2=.65$, df=1, p= n.s.
Female	36 (32.1)	18 (40.9)	
Current Age (years, SD)	11.9 (3.03)	11.2 (2.06)	t-test (df=148) =9.9, p=n.s.
Age of OCD onset (years, S.D.)	6.7 (2.8)	N/A	N/A
Direct Interviews N (%)	106 (100)	44 (100)	N/A
Comorbid Diagnoses	N (%)		
TS	35 (33)	N/A	N/A
CM/CV Tics	14 (13.2)	N/A	N/A
Any chronic tics	49 (46.2)	N/A	N/A

CM/CV = chronic motor and/or chronic vocal tics

Table 2 - Demographic Characteristics of Case and Control First-Degree Relatives

	Case Relatives (N=325)	Control Relatives (N=140)	Statistical test
Gender (N, %)			
Male	149 (45.8)	69 (49.3)	$\chi^2=.46$, df=1, p=n.s.
Female	176 (54.2)	71 (50.7)	
Current Age (mean years, SD)	31.1 (16.47)	28.2 (15.46)	t-test (df=463)=1.77, p=n.s.
Direct Interviews			
Total	316 (97.2)	106 (75.7)	$\chi^2=53.97$, df=1, p<0.0001
Fathers	94 (94)	32 (82.1)	$\chi^2= 4.72$, df=1, p=0.03
Mothers	101 (99)	37 (95)	$\chi^2= 2.33$, df=1, p=n.s.
Siblings	121 (98.4)	37 (59.7)	$\chi^2=49.52$, df=1, p<0.0001

Table 3 - Prevalence of obsessive-compulsive disorder (OCD), OCD+sub-clinical OCD and chronic tics (TS+chronic motor and vocal tics) in 325 case and 140 control relatives

	Affected Case Relatives		Affected Control Relatives		Odds Ratio‡ (95% CI)	P
	N	(%)*	N	(%)*		
OCD	62	(22.7)	1	(0.9)	32.5 (4.5-230.8)	.0005
OCD+Sub-clinical OCD	79	(29.2)	3	(2.4)	15.4 (3.5-67.3)	.0003
Chronic Tics § (TS+CMV tics)	33	(11.7)	2	(1.7)	7.9 (1.9-33.1)	.005

* Age corrected rates

TS=Tourette syndrome

CM/CV=chronic motor and vocal tics

§ The number of case relatives with nonmissing information for chronic tics was 324.

‡ Estimated using the method of generalized estimating equation.

Table 4 - Odds ratio for obsessive-compulsive disorder (OCD) in case relatives according to proband's characteristics

Probands' Characteristics	Relatives affected		Odds Ratio‡ (95% CI)	P
	N	(%)		
Gender:				
Male (N=214)*	42	(19.6)	1.1 (0.6-1.9)	n.s. (.72)
Female (N=111)	20	(18)		
Comorbidity with tics:				
Probands with tics* (N=151)	36	(23.8)	1.8 (1.0-3.0)	.03
Probands without tics (N=174)	26	(14.9)		

* Reference Group

TS=Tourette syndrome; CM/CV=chronic motor and vocal tics

‡ Estimated using the method of generalized estimating equation.

Table 5 - Odds ratio for chronic tics (TS+CM/CV tics) in case relatives according to proband's characteristics

Probands' Characteristics	Relatives affected N (%)	Odds Ratio‡ (95% CI)	P
Gender: Male (N=214)* Female (N=111)	05 (2.3) 12 (10.8)	1.2 (0.5-2.9)	n.s. (.69)
Comorbidity with tics: Probands with tics* (N=151) Probands without tics (N=174)	6 (4) 11 (6.3)	2.1 (0.9-5.1)	n.s. (.09)

* Reference Group

TS=Tourette syndrome; CM/CV=chronic motor and vocal tics

‡ Estimated using the method of generalized estimating equation.

Figure 1 - Scatterplot with ages of onset in the proband and in siblings with OCD

References

1. Alsobrook II JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. 1999. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 88:669-675.
2. American Psychiatric Association. 1987. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III-R. Third Edition Revised.* Washington DC: American Psychiatric Press.
3. American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, Fourth Edition.* Washington DC: American Psychiatric Press.
4. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. 1990. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affect Disord* 19:23-29.
5. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. 1992. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 42:111-120.
6. Black DW, Noyes R, Goldstein RB, Blum N. 1992. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49:362-368.
7. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tabrizi MA, Davies M. 1985. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry* 42:696-702.
8. Clifford CA, Murray RM, Fulker DW. 1984. Genetic and environmental influences on obsessional traits and symptoms. *Psychol Med* 14:791-800.
9. Comings DE, Comings BG. 1987. A controlled study of Tourette syndrome. IV. Obsessions, compulsions, and schizoid behaviors. *Am J Hum Genet* 41:782-803.
10. Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. 1993. Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome. United Kingdom cohort study. *Br J Psychiatry* 162:593-596.
11. Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, Coffey B. 1998. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:420-427.
12. Geller DA, Biederman J, Faraone SV, Bellordre CA, Kim GS, Hagermoser L, Craddock K, Frazier J, Coffey BJ. 2001. Disentangling chronological age from age of onset in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4:169-78.
13. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischman RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. 1989. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: I. Development use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46:1006-1011.
14. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 46:1012-1016.
15. Gottesman II, Carey G. 1983. Extracting meaning and direction from twin data. *Psychiatr Dev* 1:35-50.

16. Grados MA, Riddle MA, Samuels JF, Liang KY, Hoehn-Saric R, Bienvenu OJ, Walkup JT, Song D, Nestadt G. 2001. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biol Psychiatry* 50:559-565.
17. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. 1990. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250:1684-1689.
18. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. 2001. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158:1568-1578.
19. Insel TR, Hoover C, Murphy DL. 1983. Parents of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med.* 13:807-811.
20. Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls DL, Leckman JF. 2001. A family study of Tourette syndrome in Japan. *Am J Med Genet* 105:414-421.
21. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. 1988. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 45:1094-1099.
22. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. 1997. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:980-988.
23. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, Meng G, Muller CR, Lindlof M, Kaariainen H, de la Chapelle A, Kiuru A, Savontans M-L, Gilgenkrantz H, Rican D, Chelly J, Kaplan J-C, Covone AE, Archidiacono N, Romeo G, Liechti-Gallati S, Schneider V, Braga S, Moser H, Darras BT, Murphy P, Francke U, Chen JD, Morgan G, Denton M, Greenberg CR, Wrogemann K, Blonden LAJ, van Passen HMB, van Ommen GJB, Kunkel LM. 1989. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 45:498-506.
24. Leckman JF, Sholomskas D, Thompson WD, Belanger A, Weissman MM. 1982. Best estimate of lifetime psychiatric diagnosis: a methodological study. *Arch Gen Psychiatry* 39:879-883.
25. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ. 1989. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:566-573.
26. Leckman JF, Zhang H, Alsobrook JP, Pauls DL. 2001. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: toward quantitative phenotypes. *Am J Med Genet* 105:28-30.
27. Leckman JF, Pauls DL, Zhang H, Rosario-Campos MC, Katsoyich L, Kidd K, Pakstis AJ, Alsobrook JP, Robertson MM, McMahon WM, Walkup JT, van der Wetering BJ, King RA, Cohen DJ, Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. 2003. Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 116:60-68.

28. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. 1990. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:407-412.
29. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. 1992. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 149:1244-1251.
30. Lewis A. 1936. Problems of obsessional illness. *Proc R Soc Med* 29:325-336.
31. Li H, Hsu L. 2000. Effects of age at onset on the power of the affected sib pair and transmission/disequilibrium tests. *Ann Hum Genet* 64:239-254.
32. McKeon P, Murray R. 1987. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 151:528-534.
33. Murray CJ, Lopez AD. 1996. *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
34. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu-III J, Kung-Yee L, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. 2000. A Family Study of Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:358-363.
35. Pauls DL, Hurst CR, Kruger SD, Leckman JF, Kidd KK, Cohen DJ. 1986. Gilles de la Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity. Evidence against a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 43:1177-1179.
36. Pauls DL, Leckman JF. 1986. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 315:993-997.
37. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. 1991. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 48:154-163.
38. Pauls DL, Hurst CR. 1994. *Schedule for Tourette's Syndrome and Other Behavioral Syndrome*. New Haven, CT., Child Study Center, Yale University.
39. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. 1995. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152:76-84.
40. Pericak-Vance MA, Yamaoka LH, Haynes CS, Speer MC, Haines JL, Gaskell PC, Hung WY, Clark CM, Heyman AL, Trofatter JA, Eisenmenger JP, Gilbert JR, Lee JE, Alberts MJ, Dawson DV, Bartlett RJ, Earl NL, Siddique T, Vance JM, Conneally PM. 1988. Genetic linkage studies in Alzheimer's disease families. *Exp Neurol* 102:271-279.
41. Rasmussen SA, Tsuang MT. 1984. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 45:450-457.
42. Reddy PS, Reddy YC, Srinath S, Khanna S, Sheshadri SP, Girimaji SR. 2001. A family study of juvenile obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 46:346-351

43. Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ. 1990. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 29:766-772.
44. Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. 1988. The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome. A phenomenological analysis. *Br J Psychiatry* 152:383-390.
45. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado HS, Sada P, Zamignani D, Miguel EC. 2001. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 158:1899-1903.
46. Rosenberg CM. 1967. Familial aspects of obsessional neurosis. *Br J Psychiatry*. 113:405-413.
47. Santangelo SL, Pauls DL, Lavori PW, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT. 1996. Assessing risk for the Tourette spectrum of disorders among first-degree relatives of probands with Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 67:107-116.
48. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. 1992. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 49:624-629.
49. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. 1989. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 46:335-341.
50. Thomsen PH. 1995. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A Study of Parental Psychopathology and Precipitating Events in 20 Consecutive Danish Cases. *Psychopathology* 28:161-167.
51. Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, Waller JL, Mckeown RE, Addy CL, Cuffe SP. 1994. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:782-791.
52. van de Wetering BJ, Heutink P. 1993. The genetics of the Gilles de la Tourette syndrome: a review. *J Lab Clin Med* 121:638-645.
53. Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, Tsai CP, Kidd KK, Campos MR. 2002. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 70:896-904.

1. Alsobrook JP, Pauls D. The Genetics of Tourette Syndrome. *Neurol Clin North America* 1997;15(2):381-393.

2. Alsobrook 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;88:669-675.

3. American Psychiatric Association. Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais - Dsm-III-R, 3ª edição/revista, *Editores Manole Ltda*, 1989. 602p.

4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV, Fourth Edition, Washington DC, *American Psychiatric Press*, 1994. 886p.

5. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affective Disorders* 1990a;19:23-29.

6. Andrews G, Stewart G, Morris-Yates A, Holt P, Henderson AS. Evidence for a general neurotic syndrome. *Brit J Psychiatry* 1990b;157:6-12.

7. Angst J. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Oliver B, eds. Current insight in obsessive-compulsive disorder. New York: *John Wiley & Sons*, 1994:93-104.

8. Baer L, Jenike MA, Black DW, et al. Effect of axis II diagnosis on treatment outcome with CMI in 55 patients with OCD. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49:862-865.

9. Baer L. Factor Analysis of Subtypes of Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder and Relation to Personality and Tic Disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(March Suppl.):18-23.
10. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric Disorders in the Families of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Res* 1992;42:111-120.
11. Black DW, Noyes R, Goldstein RB, Blum N. A Family Study of Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:362-368.
12. Black, DW. Epidemiology and Genetics of OCD: A Review and Discussion of Future Directions for Research. *CNS Spectrums* 1996;1(1):10-16.
13. Black DW, Monahan P, Gable J, Blum N, Clancy G, Baker P. Hoarding and treatment response in 38 nondepressed subjects with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(8):420-425.
14. Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling HM. Exclusion of the 5-HT_{1A} serotonin neuroreceptor and tryptophan oxygenase genes in a large British kindred multiply affected with Tourette's Syndrome, chronic motor tics, and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;52:437-440.
15. Cantor RM, Rotter JI. Analysis of genetic data: methods and interpretation. In: The genetic basis of common diseases. King RA, Rotter JI, Motulsky AG, King L (eds.). *Oxford University Press* 1992;49-70. 992p.
16. Cavallini MC, Di Bella D, Pasquale L, et al. 5HT_{2C} cys23/ser23 polymorphism is not associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998;77:97-104.

17. 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.

18. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tabrizi MA, Davies M. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:696-702.

19. Coffey BJ, Miguel EC, Savage CR, Rauch SL. Tourette's Disorder and Related Problems: A Review and Update. *Harvard Rev Psych* 1994;35:615-747.

20. Coffey BJ, Miguel EC, Biederman J, Baer L, Rauch SL, O'Sullivan RL, Savage CR, Phillips K, Borgman A, Green-Leibovitz MI, Moore E, Park KS, Jenike MA. Tourette's Disorder with and without Obsessive-Compulsive Disorder in Adults: Are They Different? *J Nerv Ment Dis* 1998;186(4):201-206.

21. Comings DE & Comings BG. A controlled study of Tourette Syndrome, I: attention deficit disorder, learning disorders and school problems. *Am J Hum Genet* 1987;41:701-741.

22. Del Porto JA. Distúrbio Obsessivo-Compulsivo: fenomenologia clínica de 105 pacientes e estudo de aspectos transhistóricos e transculturais. *Tese de Docência-Livre* apresentada à Escola Paulista de Medicina, 1994.

23. Douglass HM, Moffitt TE, Dar R, McGee R, Silva P. Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(11):1424-1431.

24. Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. Evidence For Autosomal Dominant Transmission In Tourette's Syndrome - United Kingdom Cohort Study. *Brit J Psychiatry* 1993;162:593-596.

25. Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, et al. 5-HT_{2A} promoter polymorphism-1438G/A, anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1998;351:1785-1786.

26. Falk CT, Rubinstein P. Haplotype relative risk: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Ann Hum Genet* 1987;51:227-233.

27. Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW. In: Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW (eds). Genetics of mental disorders: a guide for students, clinicians and researchers. *The Guilford Press*, New York, NY, 1999, 272p.

28. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). Biometric Research Department, New York, *New York State Psychiatric Institute*, 1995.

29. Flament M, Whitaker A, Rapoport JL, Davies N, Berg CZ, Shaffer D. An Epidemiological Study of Obsessive-Compulsive Disorder in Adolescence. In: Rapoport JL (ed.) *Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescent*. *Am Psych Press* 1989;15:253-268. 355p.

30. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphism of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:205-209.

31. Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, Coffey B. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 1998;37(4):420-427.
32. 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;105(1):93-97.
33. Geus F, Denys D. Pitfalls in Factor Analytic Techniques. *Am J Psychiatry* 2004;161:579-580.
34. Gonzales CH. Estudo de famílias no transtorno obsessivo-compulsivo. São Paulo, 2003, 227p. *Tese de Doutorado*, apresentada na Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo.
35. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischman RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: I. Development use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989a;46:1006-1011.
36. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazuere C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS): II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989b;46:1012-1016.
37. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, et al. Nocoding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry* 1999;45:615-619.

38. Holzer JC, Goodman WK, McDougle CJ, Baer L, Boyarsky BK, Leckman JF, Price LH. Obsessive-Compulsive Disorder with and without a Chronic Tic Disorder: a Comparison of Symptoms in 70 Patients. *Brit J Psychiatry* 1994;164:469-473.
39. Hanna GL, Veenstra-vanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, Leventhal BL, Cook EH. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* 2002;114:541-552.
40. Hounie A. Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo e febre reumática: um estudo de transmissão familiar. *Tese de Doutorado*, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003. 174p.
41. Insel TR, Hoover C, Murphy DL. Parents of Patients Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychol Med* 1983;13:807-811.
42. Jenike MA. Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psych Clin North Am* 1992;15: 895-917.
43. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnan MA. The Epidemiology of Obsessive Compulsive Disorder in Five us Communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-1099.
44. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-988.
45. Koran LM, Thienemann ML, Davenport R. Quality of life for patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* jun1996;153(6):783-788.

46. Kruglyak L, Lander E. Complete multipoint sib-pair analysis of qualitative and quantitative traits. *Am J Hum Genet* 1995;57:439-454.
47. Lalouel JM, Rao DC, Morton NE, Elston RC. A unified model for complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1983;45:83-94.
48. Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genetics* 1995;11:241-247.
49. Leboyer M, Belliver F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998;21:102-105.
50. Leckman JF, Scholomskas D, Thomson WD, Belanger A, Weissman MM. Best estimate of lifetime psychiatric diagnoses: a methodological study. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:879-883.
51. Leckman JF, Riddle MA, Harding MT. The Yale Global Tic Severity Scale: Initial Testing of a Clinician-Rated Scale of Tic Severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-573.
52. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-573.
53. Leckman JF, Cohen DJ. Tic Disorders. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L. Child and Adolescent Psychiatry - Modern Approaches, *Blackwell Scientific Publications*, 3ª edição, 1994;26:455-466.

54. Leckman JF, Grice DE, Barr LC, Vries LC De, Martin C, Cohen DJ, et al. Tic-related vs Non-tic-related obsessive-compulsive disorder. *Anxiety* 1995;1:208-215.
55. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook JP, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen AS, Goodman WK, McDougale CJ, Pauls DL. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:911-917.
56. Lenane MC, Swedo SE, Leonard HL, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric Disorders in First-Degree Relatives of Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:407-412.
57. Leon AC, Portera L, Weissman MM. The social costs of anxiety disorders. *Brit J Psychiatry* apr1995;166(suppl.27):19-22.
58. 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;149:1244-1251.
59. Lewis A. Problems of obsessional illness. *Proceed Royal Soc Med* 1935;vXXIX:325-336.
60. Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav* 2004;3(2):75-79.
61. 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;56:246-255.

62. Miguel EC, Baer L, Coffey BJ, Rauch SL, Savage CR, O'Sullivan RL, Phillips K, Moretti C, Leckman JF, Jenike MA. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette Syndrome. *Brit J Psych* 1997;170:140-145.
63. Miguel EC, Rosário-Campos MC, Silva Prado H da, Valle RV, Rauch RL, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, O'Sullivan RL, Jenike MA, Leckman JF. Sensory Phenomena in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) and/or Gilles de la Tourette Syndrome (TS). *J Clin Psychiatry* 2000;61:150-156.
64. Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, Massachussets: *Harvard University Press* 1996.
65. Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbacker K, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Ursus Med J* 1991;1:25-28.
66. Nicolini H, Weissbacker K, Mejia JM, Sanches de Carmona M. Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res* 1993;24(2):193-198.
67. Nicolini H, Cruz C, Camarena B, et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:461-465.
68. Orzaschel H, Puig-Antich J. Kiddie-SADS-E: Schedule for affective disorder and schizophrenia for school-age children. 1987.

69. Pato MT, Pato CN, Pauls DL. Recent findings in the genetics of OCD. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 6):30-33.
70. Pauls DL, Leckman JK. The inheritance of Gilles de la Tourette's Syndrome and Associated Behaviors: Evidence of Autosomal Dominant Transmission. *N Engl J Med* 1986;315:993-997.
71. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GEP, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder - Evidence Supporting a Genetic Relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1180-1182.
72. Pauls DL, Leckman JF. The genetics of Tourette's Syndrome. In: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF, eds. Tourette's syndrome and Tic Disorders: *Clinical Understanding and Treatment*. (Wiley-New York, 1988).
73. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A Family Study of Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 1991;48:154-163.
74. Pauls DL, Hurst CR. Schedule for Tourette's Syndrome and Other Behavioral Syndrome. New Haven, CT, Child Study Center, *Yale University*, 1994.
75. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A Family Study of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
76. Pauls DL, Alsobrook JP. The inheritance of obsessive-compulsive disorder. *Child Adolesc Psych Clin N Am* 1999;8(3):481-496, viii.
77. Pitman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM. Clinical Comparison of Tourette's Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1166-1171.

78. Pitman RK. Janet's Obsessions and Psychasthenia: A synopsis. *Psychiatric Quarterly* 1984;56:291-314.
79. Rasmussen SA & Tsuang MT. Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1984;45:450-457.
80. Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo P, Leahy L, Fischman AJ, Jenike MA, Baer L. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectrums* 1998;3:37-43.
81. Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, Leckman JF, Cohen DJ. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:766-772.
82. Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. The Psychopathology of the Gilles de la Tourette Syndrome - a Phenomenological Analysis. *Brit J Psychiatry* 1988;152:383-390.
83. Rosário-Campos MC. Transtorno Obsessivo-Compulsivo de Início Precoce e de Início Tardio: Características Clínicas, Psicopatológicas e de Comorbidade. *Tese de Mestrado*, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998. 99p.
84. Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ: Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1993;52:506-516.
85. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-629.

86. Swedo SE, Rapoport JL. Phenomenology and Differential Diagnosis of Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. In: Rapoport JL (Ed.) Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Am Psychiatric Press* 1989;2:13-32. 355p.
87. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1085-1089.
88. Tourette G de la. Étude sur une Affection Nerveuse Caractérisé par de L'Incoordination Motrice Accompagnée D'Echolalie et de Coprolalie. *Arch Gen Neurol* 1885;9(19):158.
89. Tourette Syndrome Association International consortium for genectis. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;65:1428-1436.
90. Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, Waller JL, McKeown RE, Addy CL, Cuffe SP. Frequency of Obsessive-Compulsive Disorder in a Community Sample of Young Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(6):782-791.
91. Van de Wetering BJM. The Gilles de la Tourette Syndrome. A psychiatric-genetic study. *PhD Theses*. Rotterdam: Erasmus University 1993.
92. Weissbecker KA, Baxter L, Schwartz J, et al. Linkage analysis of obsessive-compulsive disorder. *Cytogenet Cell Genet* 1989;51:1105.
93. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, Newman SC, Oakley Browne MA, Rubio Stipec M, Wickramaratne PJ, et al. The Cross National Epidemiology of Obsessive Compulsive Disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl.3):5-10.

94. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med* 1998;28(1):109-126.
95. Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL, Apter A, Bleich A, Kron S, Rapoport M, Weizman A, Cohen DJ. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31(6):1057-1061.
96. Zohar AH, Pauls DL, Ratzoni G, Apter A, Dycian A, Binder M, King R, Leckman JF, Kron S, Cohen DJ. Obsessive-Compulsive Disorder With and Without Tics in an Epidemiological Sample of Adolescents. *Am J Psychiatry* 1997;154(2):274-276.
97. Zohar AH. The Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 1999;8(3),445-460.