

Priscila Chacon Neder

**Dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos em pares de irmãos
concordantes para o diagnóstico de Transtorno Obsessivo-Compulsivo
(TOC)**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
Obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Eurípedes Constantino
Miguel Filho

São Paulo

2007

*Dedico esta dissertação à minha querida e carinhosa filha Joana que tanto me
dividiu durante os últimos anos,
Ao meu querido marido Paulo pelo carinho e apoio administrativo essenciais,
E às minhas queridas mãe Amair e irmã Ana Marta, exemplos de persistência.*

Agradecimentos

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Eurípedes Constantino Miguel Filho por dividir tanto o seu conhecimento. Obrigada por cuidar e ensinar a ser cuidada.

À Prof. Dra. Maria Conceição do Rosário por me guiar durante toda esta trajetória e me acolher em sua casa em New Haven.

À Prof. Dra. Ana Gabriela Hounie por tanto me acolher, rever, ensinar e motivar.

À Idalina Shimoda, de paciência oriental, verdadeira co-autora de todos nós.

À Profa. Dra. Mariana Curi, Prof. Dr. James Leckman e ao Prof. Dr. David Pauls pela disponibilidade e esforço em me ajudar a resolver as questões deste trabalho.

Ao estatístico Victor Fossaluzza por suas contribuições fundamentais na finalização do trabalho.

À colega e amiga Alice de Mathis por seu companheirismo e acolhimento nessa trajetória. Foi ainda colaboradora na coleta de dados deste trabalho.

Às queridas Eugênia de Mathis, Sônia Borcatto e Aline Sampaio por suas presenças sempre carinhosas e motivadoras e colaboração na coleta de dados e revisão do trabalho.

À Cristina Belotto e Juliana Diniz companheiras de longa data em minha formação e sempre disponíveis pra colaborar em todas as fases do trabalho.

À psicóloga Dra. Márcia Motta por ter dividido seu conhecimento, dado mais sentido à minha profissão e me motivado a continuar “pesquisando”.

À Prof. Dra. Roseli Gedanke Shavitt por tanto dividir seus conhecimentos de pesquisadora e mãe ao longo destes anos todos.

À bióloga e amiga de toda a vida Carolina Cappi pela cumplicidade de sempre e exemplo de disciplina e responsabilidade. Colaborou ainda com a elaboração da redação do trabalho.

À todos os centros do C-TOC pela preciosa colaboração na indicação dos pacientes que constituíram a amostra deste trabalho e por me receberem tão bem em suas cidades.

Aos pacientes que dedicaram tanto tempo e foram tão receptivos na coleta de dados.

A Sra. Eliza Fukushima pela colaboração administrativa para o cumprimento do trabalho.

À todos os colegas do PROTOC que colaboraram direta ou indiretamente com a elaboração e execução do projeto.

À Família Neder pelos tantos dias de cuidado com minha filha nas minhas ausências.

Às Srtas. Railda, Isauri e Elisângela de Jesus pelo cuidado carinhoso com minha filha enquanto eu concluía este trabalho.

À Dra. Alessandra Lensi por seus cuidados preciosos e fundamentais durante todos esses anos. Obrigada por fazer esta experiência menos solitária.

À Prof. Dra. Christina Gonzalez, Prof. Dr. Renério Fráguas e Prof. Dr. Marcos Mercadante por suas valiosas contribuições no exame de qualificação.

À Scheila Santos por seu cuidado na revisão deste trabalho.

Este projeto contou com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 99/06697-6.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 O Transtorno Obsessivo-Compulsivo.....	1
1.2 Epidemiologia.....	3
1.3 Heterogeneidade do TOC.....	3
1.4 Abordagem categorial do TOC.....	4
1.4.1 TOC de início precoce.....	4
1.4.2 TOC associado a tiques.....	7
1.5 Abordagem dimensional do TOC.....	8
1.6 Estudos genéticos.....	10
1.6.1 Estudos de famílias.....	11
1.6.2 Estudos de gêmeos.....	12
1.6.3 Estudos de adoção.....	13
1.6.4 Estudos de Análise de Segregação.....	14
1.6.5 Estudos de Ligação.....	15
1.6.6 Estudos de Associação.....	16
1.6.7 Estudos com Pares de Irmãos.....	18
2 OBJETIVO E HIPÓTESES.....	21
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	22
3.1 Aspectos Éticos.....	22
3.2 Amostra.....	22
3.2.1 Recrutamento.....	22
3.2.2 Critérios de inclusão.....	23
3.2.3 Critérios de exclusão.....	24
3.3 Avaliação Psiquiátrica.....	23
3.4 Treinamento dos entrevistadores.....	28
3.5 Análise Estatística.....	29
4 RESULTADOS.....	32
4.1 Dados demográficos.....	32
4.2 Dados clínicos.....	32
4.2.1 Idade de início dos SOC.....	32
4.2.2 Transtornos de tiques.....	33
4.2.3 Escores na <i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>	34
4.2.4 Dimensões de SOC entre pares de irmãos com TOC.....	36
4.2.4.1 Comparação das médias dos escores dos fatores entre indivíduos do sexo feminino e masculino.....	38
4.2.5 Descrição dos primeiros sintomas obsessivo-compulsivos nos pares de irmãos concordantes para o mesmo sexo.....	39
5 DISCUSSÃO.....	42
5.1 Idade de início dos SOC.....	42
5.2 Concordância de transtornos de tiques.....	44
5.3 Correlações dos escores do Y-BOCS.....	45
5.4 Correlações das dimensões do TOC.....	46
5.5 Principais contribuições e limitações do estudo.....	50
6 CONCLUSÕES.....	54
7 ANEXOS.....	55
7.1 ARTIGO PUBLICADO.....	55

7.2 TS-OC.....	76
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	126

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela I - Concordância de transtorno de tiques em pares de irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo.....	34
Tabela II - Correlações dos escores da <i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i> em pares de irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo.....	35
Tabela III - Correlações entre os escores das dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) entre pares de irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo.....	36
Tabela IV. Correlações de dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) em pares de irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo de acordo com gênero.....	38
Tabela V - Médias de escores de fatores de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) na amostra separada por sexo, com indivíduos considerados independentes uns dos outros.....	39
Quadro I - Conteúdo dos primeiros sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) segundo a <i>Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale</i> em pares do sexo feminino.....	40
Quadro II - Conteúdo dos primeiros sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) segundo a <i>Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale</i> em pares do sexo masculino.....	41

Resumo

Neder PC. *Dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos em pares de irmãos concordantes para o diagnóstico de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC)*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003. 143p.

INTRODUÇÃO: O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é um transtorno heterogêneo de etiologia desconhecida. Um mesmo paciente pode ter diversos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) e diferentes pacientes podem ter SOC completamente diferentes entre si. Esta heterogeneidade reduz as chances de identificação de genes específicos relacionados ao transtorno. Diversos estudos utilizaram abordagens categoriais ou dimensionais com o objetivo de caracterizar subgrupos mais homogêneos de pacientes. O estudo de pares de irmãos pode contribuir com a caracterização fenotípica de componentes familiares do TOC. Este estudo teve como objetivo avaliar a correlação e concordância de algumas características clínicas do TOC em pares de irmãos concordantes para o diagnóstico de TOC: idade de início dos SOC, expressão de transtornos de tiques (TTs) e expressão de dimensões de SOC. MÉTODO: Quarenta irmãos com TOC (18 famílias) foram avaliados por psiquiatras e psicólogos. Famílias com dois ou mais irmãos com diagnóstico de TOC foram incluídas. Estas famílias foram indicadas por clínicas especializadas, pertencentes ao Consórcio Brasileiro de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (<http://www.protoc.com.br/portal/ctoc/>), onde ao menos um dos irmãos

recebia tratamento. A escala *Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale Checklist* foi utilizada para avaliar presença e gravidade dos SOC. O diagnóstico de TOC foi feito de acordo com os critérios do DSM-IV. A idade de início dos SOC foi definida como a idade em que o paciente ou membro familiar recorda que ocorreu o primeiro SOC. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar concordância de TTs em pares de irmãos com TOC, considerando-se como base para o valor esperado a prevalência de TTs relatada na literatura (cerca de 30%). Foram feitas correlações intraclasse para os escores de cada um dos quatro fatores de SOC estudados e para as idades de início dos SOC. Quatro fatores de SOC foram analisados: obsessões de agressão, sexuais, religiosas, somáticas e compulsões de checagem (Fator 1); obsessões e compulsões de simetria, repetição, contagem e ordem e arranjo (Fator 2); obsessões de contaminação e compulsões de limpeza (Fator 3); obsessões e compulsões de colecionamento (Fator 4). RESULTADOS: Dos 40 irmãos com TOC avaliados, 52% deles eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes quando realizadas as entrevistas foi de $29,65 \pm 11,49$ anos. A idade média do início dos SOC foi de $11,83 \pm 7,56$ anos. Foi observada correlação significativa das idades de início dos SOC ($p=0,005$) nos pares de irmãos com TOC. Quatorze pacientes (35%) tinham diagnóstico de TTs. Não foi encontrada concordância da presença de TTs nos pares de irmãos com TOC. Foi encontrada correlação positiva significativa do Fator 3 (obsessões de contaminação e compulsões de limpeza) ($ICC=0,74$; $p=0,002$) quando os pares de irmãos eram concordantes para o sexo masculino. Quando os

pares de irmãos eram concordantes para o sexo feminino, foi encontrada correlação positiva significativa do Fator 4 (obsessões e compulsões de colecionamento) ($ICC=0,76$; $p=0,01$). Não foram encontradas quaisquer outras correlações significativas dos fatores de SOC. CONCLUSÃO: Os resultados sugerem que fatores familiares e ligados ao sexo contribuam para expressão de componentes do fenótipo do TOC, como idade de início e dimensões específicas de SOC.

Descritores: 1. Transtoro obsessivo-compulsivo 2. Fenótipo 3. Relações Fraternas

Summary

Neder PC. *Obsessive-compulsive dimensions in sibling pairs concordant for the Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) diagnose*. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2003. 143p.

BACKGROUND: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a heterogeneous disorder of unknown etiology. Obsessive-compulsive symptoms (OCS) vary from one patient to another and even from time to time in the same patient. The heterogeneity of OCD reduces the chance of finding specific genes related to the disorder. Categorical and dimensional approaches have been used in many studies in attempts to identify more phenotypic homogeneous subgroups. Phenotypic studies of affected sib-pairs may help to characterize familial components of the OCD phenotype. The aim of this study is to determine whether sibling pairs affected with OCD are similar in age at onset of OCS, presence of tic disorders (TDs), and obsessive-compulsive symptom dimensions. **METHODS:** Forty OCD siblings (18 families) were evaluated by expert psychiatrists or psychologists. Families with two or more siblings affected with OCD were recruited from several specialized OCD clinics where at least one sibling was been treated. All of the clinics involved belonged to the Brazilian OCD Research Consortium (<http://www.protoc.com.br/portal/ctoc/>). The Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale Checklist was used to assess OCS and the severity of OCD. The OCD diagnoses were made according to the DSM-IV. Age at onset was defined as the age that the patient, or a family member,

remembered as the beginning of the OCS. The chi-square test was used to assess concordance of TD presence within sibling pairs based on the TD frequency reported in the literature (30%). Intra-class correlations were determined for the scores of all four evaluated factors and for the ages at onset of OCS. Four specific OCS factors were analyzed in the present study: aggressive, sexual, religious and somatic obsessions together with checking compulsions (Factor 1); symmetry, repeating, counting and ordering /arranging symptoms (Factor 2); contamination obsessions and cleaning compulsions (Factor 3); and hoarding symptoms (Factor 4). RESULTS: Among the siblings evaluated 52% were male, and the mean age at the time of interview was 29.65 ± 11.49 years. The mean age at onset of OCS was 11.83 ± 7.56 years. Age at onset of OCS correlated positively and significantly between the two members of each sibling pair ($p=0.005$). Fourteen patients (35%) were diagnosed with TDs. There was no concordance of the TD presence within the sibling pairs. When siblings were male, there was a significant sibling correlation in the contamination obsessions/cleaning compulsions dimension ($ICC=0.74$; $p=0.002$). Similarly, when both siblings were female, they were comparable in the hoarding obsessions/compulsions dimension ($ICC=0.76$; $p=0.01$). No other significant correlations were found. CONCLUSION: Familial factors seem to contribute to specific OCD phenotypic components such as age at onset of OCS and specific dimensions. The obvious influence of gender is as yet unexplained.

Descriptors: 1. Obsessive-compulsive disorder 2. Phenotype 3. Sibling relations

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é um transtorno heterogêneo de etiologia desconhecida. Sugere-se que fatores genéticos e ambientais sejam importantes, mas até o momento não há estudos consistentes que apontem para genes e/ou fatores ambientais específicos na etiologia da doença.

Este estudo utilizou abordagens atuais para caracterizar subgrupos do TOC em termos fenotípicos. Além disso, procurou investigar a concordância e correlação dessas características em pares de irmãos com TOC. Estudos com pares de irmãos permitem encontrar características familiares de uma dada doença.

Quando iniciamos esta Dissertação não havia estudos com pares de irmãos publicados.

1.5 O Transtorno Obsessivo-Compulsivo

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões. Obsessões podem ser idéias, medos, pensamentos, imagens e/ou sons intrusivos que produzem ansiedade, incômodo e/ou desconforto ao paciente. Compulsões são comportamentos repetitivos ou rituais mentais que são freqüentemente

realizados de forma repetitiva e/ou estereotipada, para aliviar ou reduzir a ansiedade ou algum desconforto. As compulsões podem ser ou não precedidas por um pensamento obsessivo.

Os critérios diagnósticos para TOC do DSM IV (APA, 1994) especificam que os sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) devem produzir algum incômodo, interferência ou prejuízo. Os SOC devem ocupar pelo menos uma hora do dia do paciente e em algum ponto do desenvolvimento da doença devem ser reconhecidos como excessivos ou irracionais. Na presença de alguma comorbidade psiquiátrica, o conteúdo dos SOC não deve estar restrito a essa comorbidade. O DSM IV inclui a possibilidade de que o paciente tenha “*insight*” pobre, ou seja, que ele não discrimine seus sintomas como excessivos ou incoerentes. Deve-se excluir o uso ou abuso de alguma substância química ou a presença de alguma patologia clínica que explique os SOC.

O Código Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1993), 10ª edição (CID-10), tem o critério adicional de que os SOC precisam estar presentes na maior parte dos dias por pelo menos duas semanas. O CID-10 divide o TOC em quadros predominantemente obsessivos, predominantemente compulsivos, quadros mistos, outros transtornos obsessivo-compulsivos não especificados e uma categoria residual não especificada.

1.6 Epidemiologia

Diversos estudos apontam para uma prevalência do TOC em torno de 1 a 2% da população (Karno et al., 1988; Weissman et al., 1994; Torres e Lima, 2005; Torres et al., 2006; Kessler et al., 2005). No Brasil, Almeida-Filho et al. (1992) encontraram uma prevalência de TOC de 1,7% para homens e de 0,7% para mulheres em Porto Alegre, e de 0,5% para homens e 0,4% para mulheres em Brasília. Alguns estudos sugerem uma prevalência discretamente aumentada do TOC em mulheres (Karno et al., 1988; Rasmussen et al., 1990; Weissman et al., 1994; Cilli et al., 2004). Há, entretanto, outros trabalhos que relatam uma distribuição bimodal do TOC entre os sexos, chegando a taxas equivalentes entre os sexos na fase adulta (Riddle et al., 1990; Leckman et al., 1997; Geller et al., 1998).

1.7 Heterogeneidade do TOC

Tanto o DSM IV quanto a CID-10 classificam o TOC enquanto entidade nosológica unitária. No entanto, dois indivíduos com TOC podem ter sintomas completamente diferentes. Os TOC são bastante heterogêneos e incluem uma grande variedade de pensamentos intrusivos, preocupações, rituais e compulsões (Leckman et al., 2007; Miguel et al., 2005). Estudos clínicos, epidemiológicos, de resposta ao tratamento e genéticos enfatizam o caráter heterogêneo deste transtorno psiquiátrico. Esta heterogeneidade causa uma redução do poder estatístico das amostras coletadas e dificulta a

interpretação dos achados das pesquisas (Mataix-Cols et al., 2002; Rosário-Campos, 2004; Miguel et al., 2005).

Estudos genético-epidemiológicos e moleculares reforçam a necessidade do estabelecimento de subgrupos mais homogêneos de pacientes e da identificação de fenótipos hereditários. Estas são etapas fundamentais para a localização e caracterização dos genes de suscetibilidade do TOC. Subgrupos específicos de pacientes podem responder diferentemente a estratégias específicas de tratamento (Rosário-Campos, 2004).

Diversos estudos têm sido conduzidos na tentativa de identificar subgrupos de pacientes com TOC mais homogêneos. Alguns destes trabalhos utilizam a abordagem categorial enquanto outros a abordagem dimensional.

1.8 Abordagem categorial do TOC

A abordagem categorial do TOC descreve características clínicas e fenomenológicas com o objetivo de identificar aquelas que podem estar associadas a algum padrão independente de transmissão genética (Miguel et al., 2005). A especificação de subgrupos homogêneos pode permitir a identificação de um subtipo de TOC que seja transmitido nas famílias, que possa ser relacionado a fatores genéticos mais específicos (Miguel et al., 2005). Os principais subgrupos estudados na abordagem categorial são o

TOC de início precoce (Rosário-Campos et al., 2001) e TOC associado à presença de tiques (Miguel et al., 2001; Diniz et al., 2006; de Mathis, 2007).

1.8.1 TOC de início precoce

Diversos estudos têm demonstrado que crianças e adultos com idade de início precoce dos SOC podem representar um subgrupo de pacientes mais homogêneo (Geller et al., 1998; Eichstedt et al., 2001; Rosário-Campos et al., 2001; Diniz et al., 2004; Swedo et al., 1989). Estudos clínicos reforçam a idéia de uma distribuição bimodal da idade de início dos SOC (Zohar et al., 1997), com uma frequência maior do início durante a infância entre meninos (Rasmussen e Eisen, 1990; Zohar et al., 1997; Fontenelle et al., 2002; Lochner et al., 2004). Durante a adolescência o número de meninas diagnosticadas com TOC é maior e na fase adulta as proporções se igualam (Zohar et al., 1997).

São observadas altas taxas de comorbidade em crianças e adolescentes com TOC, com estudos apontando 90% dos pacientes com alguma comorbidade neuropsiquiátrica (Geller et al., 1996). A associação com tiques é relatada em diversos estudos com crianças com taxas de 20 a 59% (Leonard et al., 1992). Pacientes com idade de início precoce dos SOC apresentam mais tiques do que os pacientes com idade de início tardio (Rosário-Campos et al., 2001; 2004; Gonzalez, 2003). Diniz et al. (2004) encontraram uma associação entre início precoce do TOC e presença de tiques e duração do TOC com depressão e fobia social. Um estudo em

andamento (de Mathis, 2007) comparou um grupo de início precoce de TOC com outro de início tardio e relatou que o início precoce estava associado às seguintes características:

- Maior frequência do sexo masculino;
- Maior chance de ter obsessões de colecionismo e diversas;
- Maior chance de ter compulsões de repetição e compulsões do tipo “*tic-like*”;
- Maior probabilidade de ter a dimensão de colecionismo;
- Maior gravidade nas dimensões de simetria/organização, diversas e nos escores globais;
- Maior probabilidade de ocorrência dos seguintes transtornos: transtorno de ansiedade de separação, fobia social, transtorno dismórfico corporal e transtornos de tiques;
- Maior história familiar de SOC nos familiares de primeiro grau.

Alguns estudos sugerem que início precoce dos SOC possa ser um fator preditivo de má resposta ao tratamento farmacológico (Rosário-Campos et al., 2001; Ackerman et al., 1994; Ravizza et al., 1995).

Outra característica que parece estar associada ao início precoce dos SOC é o aumento da história familiar positiva para SOC, TOC e tiques entre familiares de primeiro grau de probandos com TOC. Rosário-Campos et al. (2005) observaram frequências aumentadas de TOC em parentes de primeiro grau de crianças e adolescentes com TOC comparadas às de familiares de primeiro grau de adultos com TOC. Neste mesmo estudo

também foi encontrada uma correlação significativa das idades de início dos SOC entre probandos e seus familiares.

1.8.2 TOC associado a tiques

Cerca de 30% dos pacientes com TOC também apresentam diagnóstico de algum transtorno de tiques (TTs) (Miguel et al., 1995; 1997).

Diferenças significativas são apontadas em pacientes com TOC e tiques com relação aos tipos de SOC. Pacientes com TOC e tiques parecem ter mais compulsões “*tic-like*”, que são compulsões parecidas com tiques complexos (George et al., 1993; Holzer et al., 1994; Leckman et al., 1995; de Mathis, 2007).

Maiores freqüências de TTs, SOC e TOC comparadas com controles têm sido encontradas em parentes de pacientes com síndrome de Tourette (ST) (Pauls et al., 1995; Grados et al., 2001; Leonard et al., 1992; Rosário-Campos et al., 2005; Gonzalez, 2003). Estudos relataram que idade de início precoce dos SOC nos probandos está associada a um maior risco de familiares de primeiro grau desenvolverem tiques e/ou ST (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000a; Grados et al., 2001; Rosário-Campos et al., 2005).

Deve-se ressaltar que o ponto de corte para a idade de início precoce dos SOC difere entre os estudos: Gonzalez (2003) considera até os 15 anos; Rosário-Campos et al. (2005) até os 10 anos; Pauls et al. (1995) e Nestadt et al. (2000a) até os 17 anos.

1.9 Abordagem dimensional do TOC

A abordagem dimensional do TOC é derivada de métodos estatísticos, mais especificamente análises fatoriais, utilizados para reduzir os SOC em um menor número de dimensões de sintomas clinicamente relevantes (Mataix-Cols et al., 2005).

Estudos que realizaram análises fatoriais dos SOC em pacientes com TOC têm encontrado de três a cinco dimensões de SOC (Mataix-Cols et al., 2005). Estas dimensões parecem ser estáveis ao longo do tempo (Mataix-Cols et al., 2002; Rufer et al., 2005). Elas têm sido correlacionadas com uma série de variáveis biométricas e com resposta a tratamento (Alsobrook et al., 1999; Cavallini et al., 2002; Mataix-Cols et al., 2003; Zhang et al., 2002). Estudos de neuroimagem recentes amparam a validade destes fatores já que diferentes padrões de ativação são observados para diferentes dimensões de SOC (Rauch et al., 1998; Mataix-Cols et al., 2004).

Leckman et al. (1997) realizaram uma análise fatorial com três diferentes amostras, totalizando 306 pacientes com TOC. Este estudo encontrou os seguintes FATORES: Fator 1 - caracterizado por obsessões de agressão, sexuais, somáticas e religiosas e compulsões relacionadas; Fator 2 - caracterizado por obsessões e compulsões de simetria, ordem e contagem; Fator 3 - que envolve obsessões de contaminação e compulsões de limpeza; e Fator 4 - caracterizado por obsessões e compulsões de colecionismo. Esse estudo encontrou uma associação entre altos escores nos Fatores 1 (obsessões de agressão, sexuais, somáticas e religiosas e

compulsões relacionadas) e Fator 2 (caracterizado por obsessões e compulsões de simetria, ordem e contagem) e história pessoal ou familiar positiva para tiques.

Em outro estudo, Leckman et al. (2003) investigaram SOC em pares de irmãos com ST e seus respectivos pais. Os autores pretendiam investigar possíveis correlações dos mesmos quatro fatores de SOC do estudo de Leckman et al. (1997). Os autores encontraram correlações significativas entre pares de irmãos para o Fator 1 e para o Fator 2. Estudando essa mesma amostra, Zhang et al. (2002) relataram que colecionismo (Fator 4) demonstrou maior poder estatístico, na detecção de regiões cromossômicas ligadas à doença quando considerado como uma dimensão de sintoma (um traço quantitativo) do que quando considerado um traço binário.

Hasler et al. (2005) encontraram uma associação entre os Fatores 1 (obsessões de agressão, sexuais, somáticas e religiosas e compulsões relacionadas) e Fator 2 (obsessões e compulsões de simetria, ordem e contagem) e idade de início precoce do TOC. Na procura por relações entre dimensões de sintomas e transtornos psiquiátricos comórbidos ao TOC, o Fator 1 estava relacionado aos transtornos de ansiedade e depressão e o Fator 2 relacionado ao transtorno bipolar e transtorno de pânico/agorafobia. O Fator 3 foi associado aos transtornos alimentares. Os Fatores 1 e 3 mostraram ainda diferenças em seus escores de acordo com o sexo do paciente, sendo os escores do Fator 1 maiores e os escores do Fator 3 menores em homens.

Diversos estudos têm relatado que pacientes com altos escores na dimensão de colecionismo respondem menos ao tratamento com inibidores da recaptação de serotonina ou à terapia cognitivo-comportamental (Black et al., 1998; Matais-Cols et al., 1999; Saxena et al., 2002; Winsberg et al., 1999). Samuel et al. (2002) encontraram ainda idade de início dos sintomas de TOC mais precoces em pacientes com colecionismo. Eles encontraram também taxas mais altas de história familiar de colecionismo em famílias de pacientes com colecionismo comparadas às taxas encontradas em familiares de pacientes sem colecionismo. Os resultados de Mataix-Cols et al. (2004) sugerem que as dimensões de contaminação/limpeza e colecionismo sejam mediadas por diferentes correlatos neurais.

Juntos, esses achados sugerem uma familiaridade de algumas dimensões de sintomas do TOC e uma associação de determinantes genéticos do TOC às suas dimensões específicas.

1.10 Estudos genéticos

O TOC é um transtorno psiquiátrico com padrão de herança chamada de complexa ou multifatorial. Isto significa que ele é resultante de interações complexas de diversos fatores de predisposição genética e uma série de exposições a eventos ambientais que podem ativar, acelerar ou exacerbar a expressão de certos genes de susceptibilidade. O que acontece com os transtornos ou doenças de herança complexa é que sua ocorrência em

famílias não se ajusta aos padrões mendelianos simples de herança (Nussbaum et al., 2002).

1.6.1 Estudos de famílias

Pessoas afetadas com TOC tendem a se agrupar em famílias, o que chamamos de agregação familiar da doença. Parentes em geral compartilham uma determinada proporção de seus genes dependendo do grau de parentesco. Porém, a agregação familiar de uma dada doença não implica, necessariamente, uma contribuição genética, pois famílias compartilham mais do que genes; compartilham ambiente, cultura e uma série de outros fatores que chamamos de ambientais. Faz-se então necessário que se avalie a contribuição de fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do TOC.

Os estudos de família são o primeiro passo para a investigação de um componente genético ou hereditário em uma determinada doença. Diz-se que uma doença tem caráter familiar quando ela é encontrada em uma frequência significativamente mais alta nos familiares de indivíduos portadores do que em familiares de controles normais.

Diversos estudos confirmam uma agregação familiar do TOC (Reddy et al., 2001; Nestadt et al., 2000a; Nicollini et al., 1993; Pauls et al., 1995; Rosário-Campos et al., 2005). No Brasil, Gonzalez (2003) realizou um estudo de famílias comparando familiares de primeiro grau de pacientes com

TOC com familiares de controles. Seus resultados apontam um risco maior de encontrar o diagnóstico de TOC nas famílias de pacientes com TOC.

Outros estudos de família apontam ainda para uma maior história familiar de SOC (Black et al., 1992; Thomsen, 1995;) e TOC subclínico (Pauls et al., 1995) em probandos com TOC.

Alguns trabalhos (Pauls et al., 1995; Grados et al., 2001) encontraram um risco elevado de SOC e tiques nos familiares de probandos com início precoce de seus sintomas.

Hanna et al. (2005) compararam pacientes, crianças, com TOC com e sem história familiar. As características encontradas nesse trabalho que parecem diferenciar esses dois grupos são compulsões de organização, comportamentos de “*grooming*”, transtornos de ansiedade (exceto TOC) e idade de início precoce dos SOC. Todas essas variáveis foram relacionadas ao grupo de pacientes com história familiar de TOC sugerindo um fenótipo familiar do TOC.

1.6.2 Estudos de gêmeos

Estudos de gêmeos reforçam a hipótese da influência de fatores genéticos no TOC. Estes estudos comparam a concordância da doença entre irmãos gêmeos monozigóticos (MZ) e gêmeos dizigóticos (DZ). Gêmeos MZ compartilham 100% de seus genes, tendo genótipos idênticos em cada locus, enquanto gêmeos DZ compartilham em média 50% dos alelos em todos os loci. Esta metodologia permite avaliar a frequência da

doença quando os pacientes foram expostos a um ambiente muito semelhante, tanto pré-natal quanto pós-natal.

Rasmussen & Tsuang (1984) fizeram uma revisão dos estudos de gêmeos com TOC e encontraram um total de 51 pares de gêmeos MZ estudados. Destes, 32 eram concordantes para TOC (63%). Carey & Gottesman (1981) estudaram 15 pares de gêmeos MZ e outros 15 pares de gêmeos DZ. Eles encontraram taxas de concordância de 87% para os gêmeos MZ e 47% para os gêmeos DZ. Torgersen (1983) avaliou a concordância de transtornos de ansiedade (TOC, transtorno de pânico, agorafobia com ou sem transtorno de pânico, fobia social, fobia simples e transtorno de ansiedade generalizada - TAG) entre 32 gêmeos MZ e 53 gêmeos DZ. Na análise de concordância que excluía o TAG o autor encontrou 45% de concordância entre os gêmeos MZ e 15% de concordância entre gêmeos DZ.

1.6.3 Estudos de adoção

Os estudos de adoção contribuem para a investigação das contribuições genéticas e ambientais para o desenvolvimento de doenças complexas. A partir das altas taxas de concordância de uma determinada doença em irmãos biológicos adotados e entre pais biológicos e filhos adotados que viveram em ambientes diferentes, conclui-se que há um importante componente genético responsável por essa agregação familiar.

Até hoje não foram publicados resultados de estudos de adoção com pacientes com TOC.

1.6.4 Estudos de Análise de Segregação

A análise de segregação é um método estatístico que utiliza a frequência e distribuição de indivíduos afetados e não-afetados nas famílias para determinar o modo de herança mais provável (Faraone et al., 1999; Nussbaum et al., 2002). Este método tenta testar hipóteses de transmissão para tentar identificar possíveis modelos de transmissão genética que melhor expliquem a ocorrência de determinado transtorno em um grupo específico de famílias (Gonzalez, 2003).

Leckman et al. (2003) encontraram evidências significativas de transmissão genética para todas as dimensões de SOC estudadas. Para os Fatores 1 (obsessões de agressão, sexuais, religiosas e somáticas e compulsões de verificação) e 2 (sintomas de simetria, repetição, contagem e ordem e arranjo) o modelo dominante com um gene de maior efeito foi o que melhor explicou suas transmissões genéticas. O modelo de transmissão recessivo explicou melhor os Fatores 3 (obsessões de contaminação e compulsões de lavagem) e 4 (coleccionismo).

Nestadt et al. (2000a) concluíram que os modelos que melhor explicam a transmissão do TOC seriam o autossômico dominante e em seguida o modelo de co-dominância. Esse estudo encontrou ainda diferenças nos resultados obtidos de acordo com o sexo do probando.

Os resultados de Alsobrook et al. (1999) reforçam a idéia de um gene de maior efeito atuando na transmissão genética do TOC e sugerem que o modelo de transmissão mais provável para o TOC seria o multigênico, com ao menos um gene de maior efeito.

Em resumo, as análises de segregação do TOC realizadas até o momento sugerem que diferentes genes influenciam a expressão do TOC, devendo haver ao menos alguns genes de maior efeito importantes na suscetibilidade genética do TOC.

1.6.8 Estudos de Ligação

Os estudos de mapeamento gênico tentam situar e identificar os loci e alelos especificamente envolvidos na contribuição genética do transtorno.

Os estudos de ligação verificam a co-segregação, dentro de uma mesma família, de um gene marcador e um fenótipo para estabelecer se o marcador e a característica estão fisicamente ligados.

No método de pares de irmãos, o DNA dos irmãos concordantes para a doença é sistematicamente analisado. Diversos marcadores polimórficos são utilizados ao longo de todo o genoma na tentativa de encontrar regiões que sejam compartilhadas por dois irmãos ou familiares com frequência significativamente maior do que se poderia esperar em uma base apenas aleatória. No caso dos transtornos psiquiátricos, aceita-se um LOD score para associação igual ou acima de 3, que representa um nível de significância (p) igual a 0.0001 (Lander & Kruglyak, 1995).

Em uma tentativa de investigar uma possível etiologia genética para o fenótipo de colecionismo compulsivo, Samuels et al. (2007) encontraram evidências de ligação em uma região do cromossomo 14. Esse estudo ainda relata uma evidência significativa de ligação do TOC no cromossomo 14 em famílias com dois ou mais indivíduos afetados (como pares de irmãos) com colecionismo, enquanto que para as famílias com menos de dois indivíduos afetados também foi encontrada uma evidência sugestiva de ligação para o mesmo cromossomo 14.

Há diversos estudos de ligação realizados com TOC (Shugart et al., 2007; Willour et al., 2004; Samuels et al., 2007). Hanna et al. (2002) encontraram evidência para ligação no cromossomo 9p, e Willour et al. (2004) confirmaram seus achados. Shugart et al. (2007) apontaram evidências para ligação nos cromossomos 3q, 6q, 7p, 1 e 15q. Por meio de um estudo de varredura genômica do fenótipo de colecionismo enquanto variável dicotômica e quantitativa, Zhang et al. (2002) encontraram evidências de ligação para os loci 4q34-35, 5q35, 2-35.3 e 17q25.

1.6.9 Estudos de Associação

Os estudos de associação utilizam o desenho do caso-controle para a investigação de freqüências aumentadas de alelos em particular em pessoas afetadas comparando-as com as de indivíduos não-afetados na população (Nussbaum et al., 2002). A estratificação da população ou a falta de um grupo controle pareado ao grupo “caso” de forma apropriada representam

um risco importante de um resultado falso-positivo (Rosário-Campos, 2004). Os estudos utilizando “trios”, compostos pelo probando e seus pais, tentam minimizar esse risco. Nos estudos de associação com trios os alelos não-transmitidos dos pais formam um “grupo controle virtual”, o que diminui os riscos decorrentes das variações entre grupos étnicos distintos (Pato et al., 2002).

Os genes ou polimorfismos preferencialmente escolhidos nos estudos de associação com TOC são aqueles envolvidos no sistema serotoninérgico, como o 5HT1D β , o 5HT2A, 5HT2C, 5HTT e o 5HTTLPR. Esta escolha tem como fundamento a eficácia dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina no tratamento de pacientes com TOC (Walitza et al., 2002; Cavallini et al., 2002; Baca-Garcia et al., 2005).

Há ainda estudos de associação que investigam os genes do sistema dopaminérgico por conta da eficácia dos neurolépticos no tratamento do TOC. Alguns genes estudados são o DRD2, DRD3 e o DRD4 (Millet et al., 2003; Cruz et al., 1997; Nicolini et al., 1996; Nicolini et al., 1998).

Apesar de alguns genes com maior número de estudos com achados positivos, os resultados ainda são controversos. Um dos fatores que pode dificultar o estudo de genes de suscetibilidade do TOC é a sua heterogeneidade fenotípica. Por esse motivo, os estudos de caracterização de subtipos mais específicos serão de grande utilidade em estudos genéticos futuros.

1.6.10 Estudos com Pares de Irmãos

Pares de irmãos compartilham em média 50% de seus alelos em qualquer locus. Estudar pares de irmãos permite a localização e identificação de genes que predisõem a doenças complexas.

Quanto maior a correlação de uma dada medida entre irmãos, maior será, em tese, a influência genética. No entanto, não se pode dizer que a contribuição genética seja maior do que a ambiental. Pares de irmãos possuem um ambiente que é em alguma medida compartilhado, assim como ambientes individuais não compartilhados. As semelhanças fenotípicas sugerem uma contribuição menos importante do ambiente não compartilhado do que do ambiente compartilhado e da genética dos irmãos. Irmãos, assim como seus pais, podem funcionar como modelos para a aquisição de comportamentos não funcionais (Leckman et al., 2007).

Tanto estudos com pares de irmãos quanto estudos com trios podem contribuir para a determinação de fenótipos que se agregam em famílias. No entanto, pares de irmãos com fenótipos semelhantes permitem estudos de ligação com um bom poder estatístico, já que estes compartilham regiões cromossômicas relevantes (associadas a uma determinada doença) mais frequentemente do que o esperado (Poznik et al., 2006; Defazio et al., 2006).

Três estudos de ligação com pares de irmãos com TOC (Willour et al., 2004; Shugart et al., 2007; Samuels et al., 2007), e um com pares de irmãos com Síndrome de Tourette (Zhang et al., 2002) foram publicados recentemente. Este último realiza uma varredura genômica do fenótipo de

coleccionismo em pares de irmãos com síndrome de Tourette. Neste estudo foram encontradas correlações significativas para o Fator 1 (obsessões de agressão, sexuais, religiosas e somáticas e compulsões de verificação) e para o Fator 2 (sintomas de simetria, repetição, contagem e ordem e arranjo) em pares de irmãos com síndrome de Tourette. Foi encontrada ainda uma tendência à correlação significativa do Fator 4 quando analisaram apenas os pares de irmãos concordantes para idade de início inferior aos 15 anos de idade. Leckman et al. (2003) relataram análises de segregação consistentes com gene dominante de maior efeito para o Fator 1 e para o Fator 2. Já para o Fator 3 e para o Fator 4 os dados sugerem uma transmissão recessiva.

Concomitantemente à divulgação dos achados desta dissertação em veículo de publicação científica, Hasler et al. (2007) publicaram um trabalho sobre a familiaridade das dimensões do TOC em pares de irmãos com TOC. Foram encontradas correlações significativas para o Fator 1 (obsessões de agressão, sexuais, religiosas e somáticas e compulsões de verificação) e para o Fator 4 (obsessões e compulsões de colecionismo). O Fator 2 (sintomas de simetria, repetição, contagem e ordem e arranjo) e o Fator 3 (obsessões de contaminação e compulsões de limpeza e lavagem) apresentaram correlações menos significativas. A familiaridade do Fator 2 (sintomas de simetria, repetição, contagem e ordem e arranjo) foi mais significativa quando apenas os sujeitos do sexo feminino foram selecionados para as análises de correlação.

Os Fatores 2 (sintomas de simetria, repetição, contagem e ordem e arranjo) e 4 (obsessões e compulsões de colecionismo) também

apresentaram correlações significativas em outro estudo posterior (Cullen et al., 2007). Esse estudo sugere ainda a dimensão de colecionismo (Fator 4) como preditora de pior resposta ao tratamento.

Os dados encontrados em estudos com pares de irmãos com TOC sugerem que algumas dimensões de SOC devem ser herdadas e de alguma forma relacionadas ao sexo, sendo que, tanto fatores genéticos, como ambientais devem contribuir com esse caráter familiar do TOC. Entre essas, a dimensão de colecionismo é aquela que, em termos familiares, apresenta resultados mais consistentes.

Pares de irmãos constituem uma amostra promissora para identificação de características mais homogêneas do TOC e possíveis genes candidatos envolvidos em sua etiologia.

2 OBJETIVO E HIPÓTESES

O objetivo deste estudo é investigar se existe relação de algumas características clínicas entre pares de irmãos com diagnóstico de TOC.

Mais especificamente, serão investigadas as relações das seguintes características entre pares de irmãos com TOC:

- 1) Idades de início dos sintomas;
- 2) Expressão de transtornos de tiques;
- 3) Expressão de dimensões de SOC.

As hipóteses deste estudo são:

- 1) As idades de início dos SOC dos pares de irmãos terão correlações positivas;
- 2) Pares de irmãos terão maior taxa de concordância para presença de transtornos de tiques quando comparada ao esperado a partir da prevalência dada pela literatura;
- 3) Pares de irmãos com TOC terão correlações significativas das dimensões de SOC, particularmente a dimensão de colecionismo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido à avaliação da Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) obtendo sua aprovação. Após descrição detalhada do estudo e a certeza de que sua decisão em participar do estudo seria voluntária e não interferiria no acesso ao tratamento, todos os participantes ou seus responsáveis legais assinaram um termo de consentimento informado.

4.2 Amostra

4.2.1 Recrutamento

Todas as famílias foram recrutadas a partir de clínicas especializadas no tratamento do TOC, onde ao menos um dos irmãos estava sendo tratado.

As clínicas que participaram deste estudo foram:

- 1 - PROTOC - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP;
- 2 - PRODOC (Projeto de Distúrbio Obsessivo-Compulsivo) - Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP;

3 - ATAOC (Ambulatório para pacientes de Transtornos Ansiosos e Obsessivo-Compulsivos) - Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), Botucatu, SP;

4 - IPUB - Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UFRJ) Rio de Janeiro, RJ;

5 - UFBA - Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA;

6 - C-TOC/PE - Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE;

7 - IPA - Centro Universitário Metodista IPA, Porto Alegre, RS.

Todas as clínicas envolvidas pertencem ao Consórcio Brasileiro de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (<http://www.protoc.com.br/portal/ctoc/>).

Foram incluídas famílias com dois ou mais irmãos com diagnóstico de TOC.

As entrevistas, leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foram realizadas nas residências dos probandos. Os pacientes foram entrevistados individualmente, se adultos, e na companhia de um dos pais, se menores de 18 anos.

4.2.2 Critérios de inclusão

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Ter idade mínima de sete anos e máxima de 65 anos;
- Ter diagnóstico de TOC de acordo DSM IV;
- Ter ao menos um irmão com diagnóstico de TOC definitivo.

4.2.3 Critérios de exclusão

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- História de dependência de álcool ou outras drogas;
- Antecedente de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática;
- Deficiência mental moderada ou grave;
- Probandos afetados serem meio-irmãos ou irmãos adotados.

Vinte e sete famílias foram convidadas a participar deste estudo. Destas, um total de nove recusaram. Estas famílias tinham ao menos um dos irmãos com importante gravidade dos sintomas de TOC, o que impossibilitava a realização das entrevistas. Eram pacientes cujos sintomas impossibilitavam, por exemplo, a recepção de estranhos à família nas residências, ou impossibilitavam o contato com profissionais da área da saúde por receio de “se contaminarem”. Nenhum irmão foi excluído por conta dos critérios de exclusão do estudo.

Excluindo nove famílias, um total de 40 irmãos com TOC (18 famílias com ao menos dois irmãos com diagnóstico de TOC) concordaram em participar do estudo e foram avaliados. Foram entrevistadas 76 pessoas. Dentre estas, 40 irmãos com diagnóstico de TOC, 10 pais, 12 mães, cinco filhos dos irmãos afetados e nove irmãos não afetados. Os pais, mães, filhos dos probandos e demais irmãos não afetados foram entrevistados para constituição do banco de dados do Consórcio Brasileiro de Transtorno

Obsessivo-Compulsivo (<http://www.protoc.com.br/portal/ctoc/>). Seus dados não foram analisados no presente estudo.

4.3 Avaliação Psiquiátrica

Para avaliação da classe econômica utilizamos os critérios da Associação Brasileira do Instituto de Pesquisa de Mercado - ABIPEME (XXXI Estudos Marplan, 1989). De acordo com esses critérios, há cinco classes, A, B, C, D e E, de acordo com índices obtidos a partir do grau de instrução do chefe da família, pela presença de empregada doméstica na casa e pela quantidade possuída de itens domésticos tais como televisão, carro, máquina de lavar roupa, rádio, banheiro e aspirador de pó.

Para a avaliação dos SOC e TTs foi utilizada uma tradução do Questionário TS-OC (Anexo B). Este instrumento é uma adaptação de duas outras escalas, a Escala Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos - Y-BOCS (Goodman et al., 1989a; 1989b) e a Escala de Avaliação Global de Tiques do *Yale Child Study Center* - YGTSS (Leckman et al., 1989), acrescidas de exemplos didáticos para cada um dos sintomas apresentados. O TS-OC visa facilitar o autopreenchimento por parte do paciente e seus familiares. Sua validade e confiabilidade para os diagnósticos de TOC, ST e TDAH têm sido demonstradas (Pauls et al., 1995). Neste estudo, apenas os instrumentos destinados a investigação dos SOC e TTs foram utilizados. Sua versão completa é assim constituída:

- ⇒ Primeira parte: contém uma lista detalhada de tiques motores e vocais, seguida pela escala de gravidade de tiques da YGTSS (Leckman et al., 1989). Esta escala contém questões sobre número, frequência, intensidade, complexidade, interferência e comprometimento causado pela presença dos tiques motores e vocais. Sua pontuação máxima é de 100 pontos, sendo 25 destes pontuados por tiques motores, 25 por tiques vocais e 50 pelo comprometimento geral.
- ⇒ Segunda parte: apresenta os sintomas obsessivo-compulsivos da Y-BOCS, porém detalhando e exemplificando cada um deles. A lista de sintomas desta parte do instrumento também introduz itens sobre a idade de início dos SOC e sobre outros comportamentos do espectro obsessivo-compulsivo tais como transtorno dismórfico corporal e tricotilomania.
- ⇒ Terceira parte: descreve com detalhes os sintomas de TDAH descritos pelo DSM-IV.
- ⇒ Quarta parte: investiga a história médica geral do paciente. Inclui questões sobre o 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 da escala 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.

Para a confirmação do diagnóstico de TOC e pesquisa de outros transtornos psiquiátricos do eixo I em adultos (indivíduos com 16 anos ou mais) foi utilizada a Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo I do DSM-IV, versão 2.0 para pacientes (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-patient edition-SCID-I*) (First et al., 1995), traduzida para o português por Tavares, versão em adaptação. As crianças (com idades de 5 a 15 anos) foram avaliadas com a *Kiddie-Schizophrenia and Affective Disorder Schedule - K-SADS* (Orvaschel; Puig-Antich, 1987), traduzida para o português por Mercadante et al. (1995).

A SCID investiga todos os transtornos do Eixo I de acordo com o DSM-IV. Utilizamos ainda o Módulo Quantitativo para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (*TDAH*) que foi estruturado de acordo com os critérios do DSM-IV. Ele avalia a presença de sintomas de TDAH. Esse módulo foi utilizado para os maiores de 15 anos, já que os menores eram pesquisados pelo KSADS, que possui um módulo para TDAH.

Todos os outros diagnósticos que não TOC e TTs foram avaliados em função de outros objetivos que não os deste trabalho. Esta amostra constituirá parte do banco de dados do Consórcio Brasileiro de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (<http://www.protoc.com.br/portal/ctoc/>).

A idade de início dos SOC foi definida como a idade em que o paciente ou um membro familiar recorda que ocorreu o primeiro SOC (Rosário-Campos et al., 2001). O início precoce do TOC foi definido como início dos sintomas até os 11 anos de idade, intermediário entre 12 e 17

anos de idade e o início tardio como início após os 17 anos (Rosário-Campos et al., 2001).

Os diagnósticos de transtorno de tiques crônicos e síndrome de Tourette foram agrupados entre os TTs.

O diagnóstico de ST foi feito quando o paciente apresentava tiques motores e/ou vocais em algum momento de sua vida. Os tiques não necessariamente deveriam ser presenciados pelo observador, mas deveriam ser relatados por um membro da família, além do próprio paciente. De acordo com Freeman et al. (1995) e a resposta de First et al. (1995), optamos por não seguir estritamente os critérios diagnósticos do DSM-IV para ST, já que o critério C exige interferência e perturbação na vida cotidiana, critério subjetivo e que reduziria sua prevalência na população investigada, já que apenas os casos mais graves preenchem esse critério. Essa modificação de critérios, que tem sido adotada na maior parte dos estudos sobre o assunto, justifica-se para fins de pesquisa genética epidemiológica, em que critérios mais abrangentes são utilizados a fim de se evitar falso-negativo (Faraone et al., 1999).

4.4 Treinamento dos entrevistadores

Todas as famílias foram entrevistadas com a presença da mestranda, que contava com a ajuda de outros entrevistadores para diminuir o tempo de espera e das entrevistas, uma vez que cada uma delas tinha duração média de 3,5 horas. Além disso, um cuidado especial foi tido com relação às

entrevistas sobre os sintomas de TOC nos irmãos afetados. Um entrevistador obtinha as informações apenas de um dos irmãos e na ausência de outro familiar, de forma a evitar um viés de coleta.

Além das entrevistas realizadas na cidade de São Paulo (SP), foram realizadas viagens às cidades de Presidente Prudente, Santos, Ribeirão Preto e Taubaté (São Paulo), Porto Alegre (RS), Recife (PE) para garantir o recrutamento do maior número de famílias possível. Foi realizada ainda uma viagem à cidade de Ribeirão Preto (São Paulo) para avaliação de um par de irmãs que desistiu de participar das entrevistas no último instante.

Todos os entrevistadores eram psicólogos ou psiquiatras treinados para aplicação de todos os instrumentos utilizados neste estudo. Estes treinamentos consistiam de aulas sobre transtornos psiquiátricos e seus diagnósticos diferenciais, sessões de entrevistas filmadas, supervisões de entrevistas e entrevistas independentes com avaliação posterior.

Familiares e probandos foram todos entrevistados de forma direta e compartilharam do mesmo protocolo de pesquisa descrito acima.

4.5 Análise Estatística

O *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 11.0 foi utilizado para realização das análises estatísticas. Todos os testes foram bicaudados e os resultados foram considerados significativos quando p foi menor ou igual a 0,05.

Variáveis categoriais nas comparações entre sexo e grupos precoce, intermediário e tardio foram analisadas por tabelas de contingência, utilizando-se o teste qui-quadrado de homogeneidade ou teste exato de Fisher. Para a análise de variáveis contínuas foi utilizado o teste “t” de Student.

Para a análise de concordância de TTs entre os irmãos, foi comparado o número de famílias apresentado em cada uma das possíveis situações – concordância da ausência de TTs (0% dos irmãos de uma mesma família apresentando TTs), discordância da presença ou ausência de TTs (50% dos irmãos de uma mesma família apresentando TTs) e concordância da presença de TTs (100% dos irmãos de uma mesma família apresentando TTs) – considerando-se a frequência de TTs relatada na literatura (cerca de 30% dos pacientes com TOC apresentam TTs) (Miguel et al., 1995; 1997; Pauls et al., 1995). Foi obtido um qui-quadrado para cada partição: 0%, 50% e 100%.

Para definição das dimensões dos SOC foi utilizado um algoritmo derivado do estudo de Leckman et al. (1997). Essas dimensões de SOC, como vimos na introdução desta dissertação, são geradas a partir de análises fatoriais dos SOC. Assim, utilizamos o algoritmo derivado deste estudo que atribuiu escores para cada paciente em cada uma das seguintes dimensões: obsessões de agressão, sexuais, religiosas, somáticas e compulsões de checagem (Fator 1); obsessões e compulsões de simetria, repetição, contagem e ordem e arranjo (Fator 2); obsessões de contaminação e compulsões de limpeza (Fator 3); obsessões e compulsões

de colecionamento (Fator 4). O tamanho da amostra ($n=40$) não justificaria uma análise fatorial.

Resumidamente, todos os sintomas listados em cada uma das 13 categorias da Y-BOCS (Goodman et al., 1989a; 1989b) foram computados usando suas somas em cada categoria para cada paciente. As obsessões e compulsões diversas foram excluídas das análises, conforme o estudo de Leckman et al. (1997). Para correlação das dimensões de SOC entre os pares de irmãos foi realizado o teste de correlação intraclasse. Nas análises de correlação intraclasse o p menor ou igual a 0,05 significava que havia correlação das variáveis entre irmãos.

Como duas famílias tinham mais de dois irmãos com TOC (quatro irmãos com diagnóstico de TOC), para as avaliações de concordância de TTs e correlações de dimensões de SOC análises adicionais foram realizadas com o objetivo de controlar para dependências de alguns pares de irmãos. Sendo assim, diferentes análises foram realizadas com apenas os dois irmãos mais velhos (18 pares), apenas os dois irmãos mais novos (18 pares) e todos os pares de irmãos possíveis (28 pares). Estas análises foram também realizadas quando foram considerados os pares de irmãos concordantes para o gênero masculino, já que uma das famílias era composta por quatro homens. Uma estratégia similar foi também utilizada em Leckman et al. (2003).

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos

Um total de 40 irmãos com TOC (18 famílias com ao menos dois irmãos com TOC) participaram do estudo.

A maior parte dos probandos (40%) pertencia à classe social B (critérios ABIPEME), seguida pela classe C (35%), classe A (15%), classe D (7,5%) e E (2,5%).

Em nossa população de irmãos com diagnóstico de TOC, 52% deles eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 29,6 anos (D.P.=11,5) anos, sendo idade mínima de 13 anos e idade máxima de 59 anos.

Os irmãos com TOC apresentaram uma média de 12,7 anos de escolaridade, sendo 5 anos o mínimo e 21 o máximo (D.P.= 4,4).

5.2 Dados clínicos

5.2.1 Idade de início dos SOC

A idade média de início dos SOC foi de 11,8 anos (D.P.=7,6). O grupo de pacientes com início precoce (até os 11 anos) dos SOC representou 58% da amostra, o de início intermediário (12 a 17 anos) 28% e finalmente o grupo de início tardio (acima dos 18 anos) 15%. Foi observada uma

diferença significativa entre o total de pacientes com idade de início precoce dos sintomas (até 10 anos), com início intermediário (entre 11 e 17 anos) e com idade de início tardio (à partir dos 18 anos) dos sintomas. O grupo de pacientes com início precoce dos sintomas (58% da amostra) foi o maior responsável pelas diferenças entre os três grupos. O valor de p encontrado na comparação entre os três grupos foi 0,004. Na comparação do número de indivíduos no grupo de início precoce e no grupo intermediário o valor de p foi 0,002. Entre o grupo precoce e tardio 0,04 e entre intermediário e tardio 0,25.

As idades de início dos SOC correlacionaram-se significativamente entre os irmãos com TOC em todas as três análises (pares de irmãos mais velhos: $ICC=0,52$, $p=0,01$; pares de irmãos mais novos: $ICC=0,54$, $p=0,008$; todos os pares de irmãos possíveis: $ICC=0,47$, $p=0,005$).

5.2.2 Transtornos de tiques

Um total de 14 pacientes (35%) recebeu algum diagnóstico de TTs, sendo apenas três indivíduos diagnosticados com ST. Os pares de irmãos não apresentaram concordância significativa para presença ou ausência de TTs em quaisquer análises realizadas (Tabela I). Entre os pares com diagnóstico de ST apenas um par apresentou concordância (era do sexo feminino).

Tabela I - Concordância de transtorno de tiques em pares de irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo

Pares de irmãos incluídos	Valor de p*
Pares de irmãos mais velhos	p = 0,5238
Pares de irmãos mais novos	p= 0,9089
Todos os pares de irmãos possíveis	p= 0,5894
Pares concordantes para o sexo feminino	p= 0,4122
Pares concordantes para o sexo masculino	p= 0,4933

*teste estatístico utilizado: qui-quadrado

5.2.3 Escores na *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*

Os irmãos com TOC apresentaram uma média no escore total do Y-BOCS de 10,8 pontos (D.P.=4,2, mínimo=0, máximo=19). Foram feitas análises de correlação intraclasse entre todos os pares de irmãos possíveis (28 pares), pares de irmãos mais velhos (18 pares), pares de irmãos mais novos (18 pares), pares concordantes para o sexo masculino (12 pares) e pares de irmãos concordantes para o sexo feminino (sete pares). Não foram encontradas correlações significativas para os escores de obsessões, compulsões e total em quaisquer análises descritas acima (Tabela II).

Tabela II - Correlações dos escores da *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* em pares de irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo

Pares de irmãos incluídos na análise	Análise estatística			
	CCI	IC menor	IC maior	P
	Obsessões			
pares mais velhos	0,087	-1,44	0,659	0,426
pares mais novos	0,269	-0,954	0,727	0,262
todos os pares possíveis	0,089	-0,969	0,578	0,406
concordantes para sexo feminino	-0,048	-5,098	0,82	0,522
concordantes para sexo masculino	-0,233	-3,283	0,645	0,633
	Compulsões			
pares mais velhos	0,335	-0,778	0,751	0,205
pares mais novos	0,328	-796	0,749	0,21
todos os pares possíveis	0,395	-0,307	0,72	0,099
concordantes para sexo feminino	0,286	-3,153	0,877	0,346
concordantes para sexo masculino	0,327	-1,339	0,806	0,261
	Total			
	CCI	IC menor	IC maior	P
pares mais velhos	0,295	-0,885	0,736	0,239
pares mais novos	0,318	-0,823	0,745	0,219
todos os pares possíveis	0,355	-0,395	0,701	0,131
concordantes para sexo feminino	0,155	-3,917	0,855	0,422
concordantes para sexo masculino	0,29	-1,467	0,796	0,29

CCI - Coeficiente de correlação intraclasse

IC - Intervalo de confiança

5.2.4 Dimensões de SOC entre pares de irmãos com TOC

Não foram encontradas quaisquer correlações das quatro dimensões estudadas quando avaliadas de forma geral (tabela III).

Tabela III - Correlações entre os escores das dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) entre pares de irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo

Fatores de SOC e pares de irmãos considerados na análise	Análise estatística			
	CCI	menor IC	maior IC	P
Fator 1 - Agressão/sexual/religião/somáticas Pares de irmãos mais velhos	-0,2610	-0,6404	0,2208	0,8598
Fator 1 - Agressão/sexual/religião/somáticas Pares de irmãos mais novos	-0,3035	-0,6668	0,1764	0,8967
Fator 1 - Agressão/sexual/religião/somáticas Todos os pares de irmãos	-0,2473	-0,5634	0,1320	0,9020
Factor 2 – Simetria Pares de irmãos mais velhos	-0,0377	-0,4849	0,4251	0,5609
Factor 2 – Simetria Pares de irmãos mais novos	-0,0194	-0,4708	0,4400	0,5314
Factor 2 – Simetria Todos os pares	-0,1004	-0,4510	0,2771	0,6978
Fator 3 - Contaminação/limpeza Pares de irmãos mais velhos	-0,1391	-0,5592	0,3378	0,7150
Fator 3 - Contaminação/limpeza Pares de irmãos mais novos	-0,1650	-0,5771	0,3142	0,7501
Fator 3 - Contaminação/limpeza Todos os pares de irmãos	0,0610	-0,3133	0,4189	0,3767
Fator 4 – Colecionismo Pares de irmãos mais velhos	-0,2648	-0,6428	0,2169	0,8634
Fator 4 – Colecionismo Pares de irmãos mais novos	-0,3130	-0,6726	0,1662	0,9040
Fator 4 – Colecionismo Todos os pares	0,2399	-0,1397	0,5580	0,1050

CCI = coeficiente de correlação intraclasse
IC = intervalo de confiança

No entanto, quando foram considerados pares de irmãos concordantes para o mesmo sexo (Tabela IV) foram encontradas correlações significativas nos Fatores 3 (obsessões de contaminação e compulsões de limpeza) e 4 (obsessões e compulsões de colecionamento).

A correlação do Fator 3 (obsessões de contaminação e compulsões de limpeza) foi significativa para os pares de irmãos concordantes para o sexo masculino (12 pares de irmãos) (ICC= 0,74; 95% CI= 0,32-0,91 – $p=0,002$). Já a correlação do Fator 4 (obsessões e compulsões de colecionamento) foi significativa para os pares de irmãos concordantes para o sexo feminino (sete pares de irmãos) (ICC= 0,76; 95% CI= 0,13-0,95 – $p=0,01$).

Tabela IV. Correlações de dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) em pares de irmãos com transtorno obsessivo-compulsivo de acordo com gênero

Fatores de SOC e pares de irmãos considerados na análise	Número de pares	Análise estatística			
		CCI	menor IC	maior IC	p
Fator 1 - Agressão/Sexo/Religião/Somático Pares do sexo feminino	7	-0,4182	-0,8683	0,409	0,848
Fator 2 - Simetria- Pares do sexo feminino	7	-0,6327	-0,9256	0,133	0,953
Fator 3 - Contaminação/Limpeza Pares do sexo feminino	7	-0,1251	-0,7643	0,638	0,616
Fator 4 - Colecionismo Pares do sexo feminino	7	0,7681	0,1342	0,955	0,013
Fator 1 - Agressão/Sexo/Religião/Somático Pares do sexo masculino	12	0,1066	0,6229	0,474	0,635
Fator 2 - Simetria Pares do sexo masculino	12	0,0455	-0,5205	0,583	0,441
Fator 3 - Contaminação/Limpeza Pares do sexo masculino	12	0,7462	0,3290	0,919	0,001
Fator 4 – Colecionismo Pares do sexo masculino	12	0,1635	-0,4282	0,657	0,296

CCI = coeficiente de correlação intraclasse

IC = intervalo de confiança

* = valor de $p \leq 0,05$

4.2.4.1 Comparação das médias dos escores dos fatores entre indivíduos do sexo feminino e masculino

A partir dos achados de correlação das dimensões específicas relatados no item anterior para verificar se os valores acima relatados refletiam uma freqüência destes fatores na amostra, foram realizadas e

apresentadas as médias dos escores de cada um dos quatro Fatores separados pelo sexo dos irmãos (tabela V). Para essas comparações, os indivíduos foram agrupados e considerados como independentes uns dos outros.

A dimensão de simetria (Fator 2) foi a única que apresentou uma tendência de diferença significativa entre os sexos, sendo maior no sexo masculino do que no feminino.

Tabela V - Médias de escores de fatores de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) na amostra separada por sexo, com indivíduos considerados independentes uns dos outros

Fatores de SOC		média	p
Fator 1 - agressão/sexo/religião/somático	Masculino	-0,2685	0,258
	Feminino	-0,6649	
Fator 2 – simetria	Masculino	0,5806	0,099
	Feminino	-0,3952	
Fator 3 - contaminação/limpeza	Masculino	-0,0842	0,872
	Feminino	-0,3443	
Fator 4 – colecionismo	Masculino	-0,1393	0,668
	Feminino	-0,0268	

*Teste estatístico: *t-Student*

4.2.5 Descrição dos primeiros sintomas obsessivo-compulsivos nos pares de irmãos concordantes para o mesmo sexo

Com o objetivo de verificar se havia alguma relação entre os primeiros sintomas obsessivo-compulsivos, enquanto variáveis categoriais, nos pares

de irmãos concordantes para o mesmo sexo, os Quadros I (primeiros SOC em pares do sexo feminino) e II (primeiros SOC em pares do sexo masculino) são apresentados.

Nenhuma relação clara entre o primeiro sintoma dos irmãos foi observada como relevante.

Quadro I - Conteúdo dos primeiros sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) segundo a *Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale* em pares do sexo feminino

Família	Irmão	Sexo	Nascimento	Início SOC	Categoria de SOC
01	I	F	1952	38	Compulsões Diversas
01	II	F	1953	32	Obsessões diversas, compulsões de verificação e diversas
02	II	F	1978	3	Obsessões religiosas
02	IV	F	1985	3	Obsessões religiosas
05	I	F	1973	05	Obsessões de contaminação
05	II	F	1987	07	Compulsões diversas
08	I	F	1972	12	Obsessões de simetria e compulsões de ordem e arranjo
08	II	F	1973	24	Obsessões de agressão
16	I	F	1961	18	Compulsões de ordem e arranjo
16	II	F	1969	10	Compulsões diversas e de contagem
17	I	F	1978	11	Obsessões de agressão
17	II	F	1989	9	Obsessões de agressão
18	I	F	1952	7	Obsessões diversas; compulsões de colecionismo
18	II	F	1959	17	Compulsões de verificação

Quadro II - Conteúdo dos primeiros sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) segundo a *Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale* em pares do sexo masculino

Família	Irmão	Sexo	Nascimento	Início SOC	Categoria de SOC
02	I	M	1975	16	Compulsões de repetição e lavagem
02	III	M	1980	15	Compulsões diversas
03	I	M	1963	10	Compulsões diversas
03	II	M	1965	7	Obsessões de contaminação
03	III	M	1966	11	Obsessões de simetria e de contaminação; compulsões de lavagem e de ordem e arranjo
03	IV	M	1972	6	Compulsões diversas
04	I	M	1940	10	Obsessões de contaminação
04	II	M	1956	04	Compulsões de verificação e de colecionismo
07	I	M	1977	07	Compulsões de verificação e repetição
07	II	M	1981	10	Compulsões de verificação
09	I	M	1964	15	Obsessões de agressão
09	II	M	1975	07	Obsessões de simetria
11	I	M	1984	15	Obsessões de agressão; compulsões de repetição, de verificação
11	II	M	1987	7	Compulsões de verificação
14	I	M	1964	7	Obsessões de contaminação e de simetria; compulsões de limpeza e lavagem, de repetição e diversas
14	II	M	1968	8	Obsessões diversas

6 DISCUSSÃO

Este estudo apresenta dados originais sobre a concordância e correlação de características clínicas entre pares de irmãos com TOC. Esse estudo foi concluído simultaneamente a outras duas pesquisas que investigaram hipóteses semelhantes.

Entre os principais achados observou-se a correlação das idades de início dos SOC e de certas dimensões de SOC entre pares de irmãos com TOC de acordo com o gênero. A seguir discutiremos de forma mais aprofundada os diversos resultados deste estudo.

5.1 Idade de início dos SOC

A maior frequência de idade de início precoce (58% da amostra) e a correlação positiva das idades de início dos SOC entre os pares de irmãos mais velhos ($ICC=0,52$, $p=0,01$), entre os pares de irmãos mais novos ($ICC=0,54$, $p=0,008$) e entre todos os pares de irmãos possíveis ($ICC=0,47$, $p=0,005$) reforçam achados anteriores que apontam o início precoce do TOC como preditor de maior agregação familiar (Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000a; Hanna et al., 2005; Rosário-Campos et al., 2005). Isso significa que pacientes com TOC com idade de início precoce dos SOC têm mais chance de ter algum familiar também com diagnóstico de TOC.

Chama a atenção que juntos, os grupos de idade de início precoce (até 11 anos de idade) e intermediário (início dos SOC entre os 12 e 17 anos

de idade) corresponderam a 85% do total da amostra. É interessante notar que o TOC de início intermediário acomete um percentual significativo de pacientes (28% da amostra). Este é um subgrupo ainda pouco descrito (de Mathis, 2007), pois alguns trabalhos simplesmente não o estudam e outros o incluem no grupo de início precoce (com início até os 17 anos).

Em um estudo recente, do nosso meio, de Mathis (2007) encontrou 48% de sua amostra pertencente ao grupo de pacientes com início precoce dos SOC (até os 10 anos), sugerindo que os achados desta dissertação com relação a freqüência de idade de início precoce não sejam uma característica particular desta amostra de pares de irmãos com TOC, mas sim, reflitam a sua distribuição esperada na população de pacientes do TOC em geral.

Rosário-Campos et al. (2005) encontraram correlações positivas das idades de início dos SOC não apenas entre irmãos com TOC, mas também entre familiares de primeiro grau com TOC. No entanto, em um estudo recente que avaliou uma amostra de 418 indivíduos, sendo 173 pares, 20 trios e três quartetos de irmãos com TOC que tiveram o início dos SOC anterior aos 18 anos de idade, foi encontrada uma baixa correlação das idades de início do SOC entre os irmãos (ICC: 0,13 – $p=0,04$) (Hasler et al., 2007). É importante ressaltar que esse estudo não descreveu o critério utilizado para definir o início dos SOC.

A correlação positiva das idades de início dos SOC entre irmãos com TOC pode ser atribuída às variáveis genéticas e ambientais. Do ponto de vista genético, pode-se pensar que a idade de início dos sintomas para um

fenótipo específico é geneticamente determinada. Sendo assim, pares de irmãos teriam a mesma idade de início de seus sintomas. No entanto, o fator determinante pode ser, ao invés disso, a presença de fatores neurofisiológicos próprios da idade. Assim, fatores hormonais ligados ao início da puberdade, mais que outros fatores (genéticos e ambientais) poderiam estar contribuindo para o início do quadro. Finalmente, influências ambientais determinadas por fatores culturais podem ser importantes para o início do quadro, tais como a atribuição de tarefas domésticas em uma dada comunidade durante o início da adolescência, ou a participação nas responsabilidades orçamentárias de uma casa. É nessa fase da vida que a sociedade passa a cobrar e esperar mais de um indivíduo.

As correlações positivas das idades de início dos SOC entre os irmãos com TOC confirmam a hipótese 1 deste estudo.

5.2 Concordância de transtornos de tiques

A ausência de concordância de TTs nos pares de irmãos com TOC foi contrária a uma das hipóteses deste estudo (hipótese 2). A prevalência de TTs encontrada (35%) foi similar à relatada pela literatura em pacientes com TOC. No entanto, nesta amostra esta parece não ser uma característica compartilhada por irmãos com TOC, independentemente da concordância por gênero. Uma possível explicação para este achado é o pequeno tamanho da amostra. Os estudos realizados até o momento (Hasler et al., 2007; Cullen et al., 2007) que avaliaram dimensões de SOC em pares de

irmãos com TOC, não apresentaram dados sobre concordância de TTs, não oferecendo, portanto, quaisquer parâmetros para comparação deste achado. É importante notar que pacientes com ST foram excluídos da amostra de Hasler et al (2007).

5.3 Correlações dos escores do Y-BOCS

Os escores do Y-BOCS nessa amostra chamam a atenção pela média de 10,8 pontos, considerada baixa (D.P.=4,224, mínimo=0, máximo=19). As impressões clínicas dos entrevistadores eram de casos em sua grande maioria bastante graves. Os profissionais que indicaram os pacientes (ao menos um irmão por família) os descreveram como casos graves.

Todos os irmãos com TOC entrevistados estavam em tratamento, fato que pode ter colaborado para uma diminuição na média dos SOC.

É possível, ainda, que esta diferença de gravidade da doença apontada pelo Y-BOCS seja resultante de uma relativização dos sintomas. A família e os próprios pacientes teriam uma tendência a subestimar os sintomas da doença uma vez que já há um membro com TOC em casa.

A investigação desta questão de forma mais aprofundada, tentando compreender melhor quais variáveis poderiam responder pela diferença de gravidade atribuída aos irmãos com TOC entre as impressões clínicas e o Y-BOCS é de extrema relevância para futuros estudos clínicos.

A ausência de correlações significativas para os escores de obsessões, compulsões e geral, nas análises descritas na Tabela II sugerem, assim como no estudo de Hasler et al. (2007), que a gravidade do Y-BOCS não seja um traço familiar.

5.4 Correlações das dimensões do TOC

Não foram encontradas quaisquer correlações das quatro dimensões estudadas entre os irmãos com TOC quando analisadas de forma geral. Em contrapartida, dois recentes e únicos outros trabalhos publicados que investigaram dimensões de SOC em pares de irmãos com TOC encontraram correlações positivas para as quatro dimensões aqui estudadas. Hasler et al. (2007) encontraram correlações significativas das dimensões 1 (agressão) e 4 (coleccionismo). As dimensões 2 (simetria) e 3 (contaminação e lavagem) obtiveram correlações menos significativas, porém ainda importantes. Cullen et al. (2007) encontraram correlações significativas nas dimensões 2 (sintomas de simetria, repetição, contagem e ordem e arranjo) e 4 (obsessões e compulsões de coleccionismo). Estes estudos apresentam amostras bem maiores, o que deve ter contribuído para seus achados positivos. Juntos, estes achados reforçam, no entanto, principalmente a dimensão 4 (coleccionismo) como uma dimensão familiar.

Na amostra aqui apresentada, correlações significativas das dimensões de TOC foram encontradas apenas para pares de irmãos concordantes para o mesmo sexo.

Pares de irmãos concordantes para o sexo masculino tiveram correlações positivas significativas da dimensão 3 (obsessões de contaminação e compulsões de lavagem). Pares de irmãos concordantes para o sexo feminino tiveram correlações positivas significativas da dimensão 4 (obsessões e compulsões de colecionismo). Este achado, de certo modo, confirmou a hipótese de número 3 do estudo. Ela consistia em encontrar correlações positivas das dimensões de SOC, particularmente da dimensão 4 (coleccionismo). Ainda não previamente descrita, a correlação da dimensão 3 (obsessões de contaminação e compulsões de lavagem) (ICC= 0,74; 95% CI= 0,32-0,91 – $p= 0,002$) traz uma nova contribuição para o estudo do fenótipo do TOC, pois a aponta como um traço familiar e dependente do sexo do paciente. As correlações aqui encontradas apontam ainda a dimensão 3 (contaminação e limpeza), significativa em pares do sexo masculino, como mais familiar do que a dimensão 4 (coleccionismo) (ICC= 0,76; 95% CI= 0,13-0,95 – $p= 0,01$), significativa em pares do sexo feminino. O valor de p encontrado na análise de correlação da dimensão 3 (contaminação e limpeza) é mais significativo do que o encontrado na análise de correlação da dimensão 4 (coleccionismo). Coerente com este achado, Hanna et al. (2005) compararam características do TOC de início precoce familiar e não familiar e encontraram obsessões de contaminação e compulsões de limpeza como mais prevalentes no grupo de TOC de início precoce familiar. Este estudo não avaliou diferenças de gênero em sua amostra.

Na busca de entender se os primeiros conteúdos de SOC seriam semelhantes entre os irmãos concordantes para o mesmo sexo, os quadros I e II foram elaborados contendo o sexo do irmão, ano de nascimento e a categoria que respondia por seu primeiro SOC.

Porém, nenhuma relação foi encontrada entre conteúdo dos primeiros SOC dos irmãos com TOC, sugerindo que a presença de cada uma dessas dimensões nos irmãos (dimensão 3 – contaminação e lavagem – entre pares do sexo masculino; dimensão 4 – colecionismo – entre pares do sexo feminino) deva ter ocorrido em momentos diferentes ao longo do curso da doença.

Uma investigação específica longitudinal das idades de início destes sintomas poderia contribuir para a compreensão deste achado. No entanto, isso não foi feito nesse estudo, já que as correlações foram obtidas a partir de escores nas dimensões de TOC gerados a partir de um algoritmo. Esse algoritmo leva em consideração a soma dos sintomas de cada categoria do Y-BOCS. Os sintomas do Y-BOCS foram considerados positivos quando o paciente respondia ter tido aquele sintoma ao longo da vida, incluindo o presente. Portanto, estes achados não necessariamente implicam correlações de sintomas atuais, mas sim ao longo da vida dos irmãos com TOC.

As correlações de dimensões específicas entre pares de irmãos com TOC de acordo com o sexo apontam para uma possível influência do gênero do paciente no fenótipo do TOC. Diversos estudos anteriores já discutiram diferenças fenotípicas do TOC em função do gênero do paciente (Fischer et

al., 1997; Mataix-Cols et al., 1999; Sobin et al., 1999; Castle e Groves, 2000; Nestadt et al., 2000b; Fontenelle et al., 2002; Denys et al., 2004; Lochner et al., 2004; Hasler et al., 2007; Labad et al., 2007).

Alguns trabalhos apontaram para uma frequência maior de obsessões de contaminação e compulsões de lavagem em homens do que em mulheres (Fischer et al., 1997; Mataix-Cols et al., 1999; Sobin et al., 1999; Hasler et al., 2005). Entretanto, outros trabalhos encontraram o oposto, maior frequência de sintomas de contaminação e lavagem em mulheres (Minichiello et al., 1990; Castle et al., 1995; Bogetto et al., 1999; Tükel et al., 2004; Labad et al., 2007).

Castle e Groves (2000) e Lochner et al. (2004) encontraram frequência maior de colecionismo em mulheres, já Samuels et al. (2002) encontraram maior prevalência de colecionamento em homens. Ainda nesse estudo, Samuels et al. (2002) apresentaram evidências apontando para colecionamento como um traço familiar do TOC.

As diferenças por gênero na familiaridade das dimensões do TOC encontradas neste estudo estão de acordo com um estudo anterior que demonstrou heterogeneidade etiológica entre famílias, identificada por meio de avaliação de probandos do sexo masculino e feminino (Nestadt et al., 2000b).

O único estudo que estudou pares de irmãos com TOC que investigou correlações das dimensões do TOC (Hasler et al., 2007) considerando a concordância do gênero dos irmãos, encontrou correlações mais significativas do Fator 2 (simetria) em pares concordantes para o sexo

feminino. É importante lembrar que esse estudo trabalhou com uma amostra selecionada em função da idade de início precoce dos sintomas, que incluía apenas pacientes com início dos SOC até os 18 anos de idade. Esta correlação entre simetria e sexo feminino pode ser uma característica importante para essa população de TOC familiar e de início precoce. No entanto, outro ponto importante a ser considerado são os baixos índices de correlação intraclasse apresentados neste estudo. Por exemplo, o índice de correlação intraclasse para o Fator 2 (simetria) entre os pares concordantes para o sexo feminino é de 0,25.

Os resultados deste trabalho reforçam a idade de início precoce dos SOC como preditora de agregação familiar da doença, apontam para uma influência do gênero do paciente na expressão dos sintomas e ainda sugerem as dimensões 3 (contaminação e lavagem) e 4 (coleccionismo) como familiares.

5.5 Principais contribuições e limitações do estudo

Este é um dos primeiros estudos com pares de irmãos com TOC realizados até o presente. O artigo resultante deste trabalho foi publicado concomitantemente a outros dois trabalhos com pares de irmãos com TOC (Hasler et al., 2007; Cullen et al., 2007). O método do trabalho reflete uma estratégia para melhor compreensão da relação entre fatores familiares e expressão fenotípica do TOC.

Os achados de correlação de idade de início dos SOC e de correlações de dimensões específicas de SOC, dimensões 3 (contaminação e lavagem) e 4 (coleccionismo) em pares de irmãos com TOC concordantes para o mesmo sexo, constituem os principais achados deste estudo e apontam para uma familiaridade destas características fenotípicas.

A amostra coletada contribui ativamente para a realização de estudos de genética assim como para o banco de dados do Consórcio Brasileiro de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (<http://www.protoc.com.br/portal/ctoc/>).

Este estudo traz uma importante limitação referente ao tamanho de sua amostra. No entanto, os achados de correlação de idade de início dos SOC e dos Fatores 3 (contaminação e lavagem) e 4 (coleccionismo) merecem ser vistos com atenção. Nossas análises revelaram diferenças significativas, apesar do pequeno tamanho da amostra. Em comparação com os outros estudos que avaliaram correlações de dimensões de SOC em pares de irmãos com TOC publicados, as correlações (ICC) aqui encontradas como significativas, são todas de maior magnitude (todas com ICC acima de 0,5) quando comparadas às de Hasler et al. (2007) e Cullen et al. (2007) (ICCs variando de 0,1 a 0,3).

Uma outra limitação desse e de outros estudos da literatura (Hasler et al., 2007; Cullen et al., 2007) diz respeito aos instrumentos utilizados para avaliação das dimensões de SOC.

Recentemente, um novo instrumento foi desenvolvido, o *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (DY-BOCS) (Rosário-Campos et al., 2006), que permite avaliar e quantificar diretamente as dimensões de SOC. Suas

avaliações de gravidade são feitas no final da pesquisa de sintomas em cada uma de suas seis dimensões (Dimensão 1 – obsessões de agressão, violência, desastres naturais e compulsões relacionadas; Dimensão 2 – obsessões sexuais e religiosas e compulsões relacionadas; Dimensão 3 – obsessões e compulsões de ordem, simetria, contagem e arranjo; Dimensão 4 – obsessões de contaminação e compulsões de limpeza; Dimensão 5 – obsessões e compulsões de colecionismo; Dimensão 6 – obsessões e compulsões diversas) e também de forma geral. Obsessões e compulsões são todas agrupadas dentro das dimensões de SOC, de forma que ao final da avaliação, obtêm-se gravidades por dimensões e a gravidade geral. Esta forma de investigação facilita o trabalho de pacientes e entrevistadores e pode proporcionar avaliações que representem melhor a gravidade do quadro.

Apesar da solução de quatro fatores utilizada nessa dissertação ter sido demonstrada e reproduzida em diversos estudos recentes (Mataix-Cols et al., 1999; 2005; Leckman et al., 2001; Cavallini et al., 2002), os escores obtidos no presente estudo para avaliação das dimensões de SOC, não necessariamente representam a gravidade das diferentes dimensões, e sim, o quanto de cada dimensão cada paciente tem. Estes escores foram obtidos a partir da contagem de quantos SOC em cada categoria cada indivíduo tinha. O próprio paciente não atribuiu uma gravidade às suas dimensões de SOC.

Por fim, o desenho deste trabalho não permitiu diferenciar o papel de variáveis ambientais ou genéticas determinantes nas contribuições familiares

encontradas. Para isso, um estudo longitudinal com controle de variáveis ambientais em indivíduos com polimorfismos específicos (genes de maior efeito) permitira a análise interessante sobre interações entre genes e ambiente.

6 CONCLUSÕES

- 1) As idades de início dos SOC em pares de irmãos com TOC apresentaram correlações significativas, sugerindo que fatores genéticos e ambientais compartilhados sejam importantes para a ocorrência da idade de início do transtorno.
- 2) Não houve concordância entre pares de irmãos com TOC para a presença de transtornos de tiques.
- 3) Pares de irmãos com TOC apresentaram correlações significativamente positivas para o Fator 3 (obsessões de contaminação e compulsões de limpeza) quando concordantes para o sexo masculino.
- 4) Pares de irmãos com TOC apresentaram correlações significativamente positivas para o Fator 4 (obsessões e compulsões de colecionamento) quando concordantes para o sexo feminino.

7 ANEXOS

7.1 Anexo A - Artigo Publicado

American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)

144B:551–555 (2007)

Brief Research Communication

Obsessive–Compulsive Symptoms in Sibling Pairs Concordant for

Obsessive–Compulsive Disorder

Priscila Chacon,^{1*} Maria Conceição Rosario-Campos,² David L. Pauls,³ Ana
Gabriela Hounie,¹ Mariana Curi,¹ Fernando Akkerman,¹ Fabiana Harumi
Shimabokuro,¹ Maria Alice de Mathis,¹ Antonio Carlos Lopes,¹ Gregor
Hasler,⁴ and Euripedes C Miguel¹

1 Department of Psychiatry, University of São Paulo School of Medicine, São
Paulo, Brazil

2 Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

3 Psychiatric and Neurodevelopmental Genetics Unit, Massachusetts
General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

4 Department of Psychiatry, University Hospital, Zurich, Switzerland

Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a heterogeneous disorder of unknown etiology. Phenotypic studies of affected sib-pairs (SPs) may help to characterize familial components of the phenotype. To determine whether SPs affected with OCD are similar in age at onset of obsessive–compulsive symptoms (OCS), symptom dimensions and presence of tic disorders (TDs), forty OCD siblings ranging from 13 to 59 years old were evaluated by expert psychiatrists or psychologists. Families with two or more siblings affected with OCD were recruited from several OCD clinics in Brazil. The Yale Brown Obsessive–Compulsive Scale Checklist was used to assess OCS and the severity of OCD. The OCD diagnoses were made according to the DSM-IV. The chi-square test was used to assess concordance of TD presence within SPs based on the TD frequency reported in the literature (30%). There were significantly more siblings with early-onset OCS than with late-onset OCS ($P=0.002$). Age at onset of OCS correlated positively and significantly between the two members of each SP ($P=0.005$). Fourteen patients (35%) were diagnosed with TDs. There was no concordance of the TD presence within the SPs. When both were male, there was a significant sibling correlation in the contamination obsessions/cleaning compulsions dimension ($ICC=0.74$; $P=0.002$). Similarly, when both siblings were female, they were comparable in the hoarding obsessions/compulsions dimension ($ICC=0.76$; $P=0.01$). Familial factors seem to contribute to specific OCD phenotypic components such as age at onset of OCS and specific dimensions. The obvious influence of gender is as yet unexplained.

KEY WORDS: obsessive; factors; age at onset; gender

Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a genetically heterogeneous disorder [Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000a; Fontenelle et al., 2005; Miguel et al., 2005], with lifetime prevalence of approximately 2% [Miguel et al., 2005; Torres and Lima, 2005]. The symptoms that characterize OCD vary from one patient to another and even from time to time in the same patient [Mataix-Cols et al., 2002]. The heterogeneity of OCD reduces the chances of finding specific genes related to the disorder [Mataix-Cols et al., 2005; Miguel et al., 2005]. Consequently, many studies have been conducted in attempts to identify phenotypic characteristics (more homogeneous genetic profiles) of patient subgroups. Some of those studies have used categorical approaches to define homogeneous OCD subtypes, whereas others have employed dimensional approaches, in which obsessive–compulsive symptom (OCS) dimensions are considered as quantitative traits [Miguel et al., 2005].

In the categorical approach, some of the putative subgroups are early-onset OCD [Rosario-Campos et al., 2001] and OCD comorbid with tics [Miguel et al., 2001, 2005; Diniz et al., 2006]. In both subgroups, males predominate [Rasmussen and Eisen, 1990; Fontanelle et al., 2002; Lochner et al., 2004], and the morbid risk for OCD is higher among family members [Pauls et al., 1995; Rosario-Campos et al., 2005].

The dimensional approach is derived from statistical methods used to reduce OCS into fewer clinically meaningful symptom dimensions [Mataix-Cols et al., 2005]. Despite the fact that different instruments and methods have been used [Hasler et al., 2005; Miguel et al., 2005; Mataix-Cols, 2006], three to five dimensions have been consistently identified as significant.

These OCS dimensions have proved valuable in genetic studies [Alsobrook et al., 1999; Cavallini et al., 2002; Zhang et al., 2002; Leckman et al., 2003]. Among these, the hoarding obsessions/compulsions dimension has been considered a clearly distinct OCS dimension [Hasler et al., 2005] and has been shown to be familial [Alsobrook et al., 1999; Leckman et al., 2003; Fontenelle et al., 2004; Mataix-Cols et al., 2005].

Phenotypic studies using the categorical and dimensional approach in affected sib-pairs may be particularly useful in identifying familial components of the phenotype. In this regard, Leckman et al. [2003] investigated OCS in sibling pairs affected with Tourette syndrome, simultaneously assessing the parents of those sibling pairs. The authors were interested in determining whether there would be correlations for OCS dimensions within families. Dimensions included: aggressive, sexual, religious and somatic obsessions, together with checking compulsions (collectively, Factor 1); symmetry, repeating, counting and ordering/arranging symptoms (Factor 2); contamination obsessions and cleaning compulsions (Factor 3); and hoarding symptoms (Factor 4). Factor scores were computed for each family member using an algorithm derived from item endorsements from the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) symptom checklist. The authors repeated all analyses using all possible siblings, also including an analysis of the two eldest siblings from sibships with three or more affected members, since the sib-pairs were not independent. These authors found that the siblings resembled each other significantly for Factor 1 and -2. Using the same data set, Zhang et al. [2002] conducted a simulation study and

reported that, hoarding was more powerful in detecting linked chromosomal regions when it was considered a quantitative trait (symptom dimension) than when it was considered a binary trait.

Although studies of affected sib-pairs have shown promise in the search for familial components of the phenotypes of other disorders (Fouldrin et al., 2001; Leckman et al., 2003), no such studies have been conducted for OCD. Therefore, the present study was designed to investigate whether siblings affected with OCD resembled one another regarding age at onset of OCS, expression of tic disorders (TDs) and OCS dimensions.

We hypothesized that, between siblings in a sib-pair, there would be a positive correlation in terms of age at onset of OCS, a significant concordance for the presence of TDs, and a positive correlation in terms of OCS dimensions, particularly for the hoarding factor.

All families were recruited from specialized OCD clinics where at least one sibling was being treated. All of the clinics involved belonged to the Brazilian OCD Research Consortium (<http://www.protoc.com.br/portal/ctoc/>). We included families with two or more siblings affected with OCD. A home visit was provided, during which informed consent was obtained and patients were interviewed. This study was approved by the Institutional Review Board for the University of São Paulo.

Nine families refused to participate in this study prior to the home visit. Forty outpatient OCD siblings (from 18 families) accepted and were assessed. The siblings were diagnosed with OCD, according to DSM-IV criteria [American Psychiatric Association, 1994].

To ensure reliability, all interviewers were either psychologists or psychiatrists and were duly trained for the purposes of this study. Training consisted of classes on psychiatric disorders and their differential diagnoses, video sessions of recorded interviews, supervised interviews and independent interviews with further evaluation (see more detail in Hounie et al., 2004). The diagnosticians were never given a complete family to evaluate at one time, and all diagnostic evaluations of probands were performed separately from those of the relatives.

The Y-BOCS checklist [Goodman et al., 1989] was used to assess lifetime OCS and the severity of current OCS. Through the use of separate modules designed by the authors [available upon request; Miguel et al., 1995, 1997, 2000; Rosario-Campos et al., 2001; Diniz et al., 2004], all participants were also assessed regarding the presence of Tourette syndrome, chronic tic disorder and transient tic disorder.

Patients presenting alcohol abuse, substance abuse or head trauma with brain injury were excluded, as were those with any systemic or neurological disorder that would interfere with answering the questionnaires.

At the time of the interview patients ranged from 13 to 59 years old (mean: 29.65; SD: 11.497). We defined the age at onset of OCS as the age that the patient, or a family member, remembered as the beginning of the obsessive–compulsive symptoms [Rosario-Campos et al., 2001]. Early-onset OCD has been defined as the beginning of symptoms before 11 years of age, whereas patients first presenting symptoms after 17 years of age have

been classified as having late-onset OCD [see Rosario-Campos et al., 2001 for detailed information].

For the analysis of TD concordance, we compared the number of families presenting each of the three possible situations—concordance of absence of TDs (0% of siblings from the same family presenting TDs), discordance of presence or absence of TDs (50% of siblings from the same family presenting TDs), and concordance of presence of TDs (100% of siblings from the same family presenting TDs)—taking into account the frequency of TDs reported in the literature (30% of OCD patients presenting TDs) [Miguel et al., 1995, 1997; Pauls et al., 1995]. A chi-square was obtained for the contribution of each partition: 0%, 50%, and 100%. In the present study, we defined/included the following: aggressive, sexual, religious, and somatic obsessions, together with checking compulsions (collectively, Factor 1); symmetry, repeating, counting and ordering/arranging symptoms (Factor 2); contamination obsessions and cleaning compulsions (Factor 3); and hoarding symptoms (Factor 4). Factor scores were generated using an algorithm derived from the Leckman et al. [1997] study. In brief, the lifetime symptoms in 13 Y-BOCS checklist categories [Goodman et al., 1989] were entered, using their sums for each patient. Miscellaneous obsessions and compulsions were excluded from the analyses. Intraclass correlations (ICCs) were determined for the scores related to all four factors. Since some families had more than two affected siblings (there were two families in which four siblings were affected with OCD), the following additional analyses were performed: only the two eldest siblings (ES, 18 pairs); only the two youngest

siblings (YS, 18 pairs); and all possible sib-pairs (AS, 28 pairs). A similar strategy was used by Leckman et al. [2003].

Among the siblings evaluated, 52% were male, and the mean age at the time of the interview was 29.65_11.49 years. The mean age at onset of the OCS was 11.83_7.56 years. There were significantly more siblings presenting an early onset of OCS (<11 years of age; 57%) than presenting a later onset of OCS (>17 years of age; 15%) (P=0.002). The age of onset of OCS was positively correlated between the sib-pairs in all three analyses (ES: ICC=0.52, P=0.01; YS: ICC=0.54, P=0.008; AS: ICC=0.47—P=0.005). There were no differences regarding the gender of siblings with early-onset OCD.

Table I. Correlations of OCS dimensions

Factors	ICC	CI lower	CI upper	p
F1ES	-0.2610	-0.6404	0.2208	0.8598
F1YS	-0.3035	-0.6668	0.1764	0.8967
F1AP	-0.2473	-0.5634	0.1320	0.9020
F2ES	-0.0377	-0.4849	0.4251	0.5609
F2YS	-0.0194	-0.4708	0.4400	0.5314
F2AP	-0.1004	-0.4510	0.2771	0.6978
F3ES	-0.1391	-0.5592	0.3378	0.7150
F3YS	-0.1650	-0.5771	0.3142	0.7501
F3AP	0.0610	-0.3133	0.4189	0.3767
F4ES	-0.2648	-0.6428	0.2169	0.8634
F4YS	-0.3130	-0.6726	0.1662	0.9040
F4AP	0.2399	-0.1397	0.5580	0.1050

ES = eldest siblings

YS = youngest siblings

AP = all possible sib-pairs

ICC = intraclass correlation coefficient

CI = confidence interval

Fourteen patients (35%) were diagnosed with TDs. The sibpairs were not concordant for the presence of TDs (ES: $P=0.5238$; YS: $P=0.9089$; AS: $P=0.5894$), even when the analysis was adjusted for gender (sib-pairs concordant for the male gender: $P=0.4122$; sib-pairs concordant for the female gender: $P=0.4933$).

In sib-pairs that were concordant for gender, the siblings had significant correlations between the scores for Factor 3 (contamination obsessions and cleaning compulsions) and Factor 4 (hoarding obsessions and compulsions). A significant correlation for Factor 3 (contamination obsessions and cleaning compulsions) was found in sib-pairs concordant for the male gender (ICC=0.74; 95% CI=0.32–0.91) ($P=0.002$).

Factor 4 (hoarding obsessions and compulsions) was significantly correlated in sib-pairs concordant for the female gender (ICC=0.76; 95% CI=0.13–0.95) ($P=0.01$). No other significant correlations were found (Tables I and II).

Table II. Correlations of OCS dimensions according to gender

Factors	ICC	CI lower	CI upper	p
F1 Female	-0.4182	-0.8683	0.4096	0.8488
F2 Female	-0.6327	-0.9256	0.1339	0.9539
F3 Female	-0.1251	-0.7643	0.6380	0.6161
F4 Female	0.7681	0.1342	0.9559	0.0130*
F1 Male	0.1066	0.6229	0.4743	0.6356
F2 Male	0.0455	-0.5205	0.5838	0.4413
F3 Male	0.7462	0.3290	0.9197	0.0017*
F4 Male	0.1635	-0.4282	0.6570	0.2968

ICC = intraclass correlation coefficient

CI = confidence interval

*significant correlations

The use of categorical and dimensional approaches to identify common phenotypic features in affected sib-pair families may represent powerful strategies for detecting familial components of the OCD phenotype.

The results of the present study suggest that some of the OCD phenotypic features, such as age at onset of OCS and some OCS dimensions, are familial. Although it is accepted that these features are influenced by the gender of the affected family member, the exact cause and nature of that influence remains unknown.

The significant positive correlations found between the siblings in terms of age at OCS onset replicate previous findings [Rosario-Campos et al., 2005]. Rosario-Campos et al. [2005] found significant positive correlations in terms of age at onset not only between siblings but also between siblings and their affected first-degree relatives. The higher frequency of siblings with early-onset OCD found in our sample of affected sib-paired is consistent with previous reports of higher familial aggregation in probands with early-onset OCD [Pauls et al., 1995; Nestadt et al., 2000a; Hanna et al., 2005; Rosario-Campos et al., 2005].

The fact that the correlations found between the siblings for Factor 3 (contamination obsessions and cleaning/washing compulsions) scores and Factor 4 (hoarding obsessions and compulsions) scores were only significant when there was gender concordance (male and female, respectively) suggests that the OCD phenotype may be partially influenced by the gender of the affected relative. Previous studies have reported gender-related phenotypic differences in OCD patients, although these findings are often

inconsistent. For instance, some authors have found more contamination obsessions and cleaning compulsions in males with OCD than in females with OCD [Fischer et al., 1997; Mataix-Cols et al., 1999; Sobin et al., 1999; Denys et al., 2004; Hasler et al., 2005], whereas others have found the opposite [Castle and Groves, 2000; Lochner et al., 2004]. Hanna et al. [2005] found that contamination obsessions and washing compulsions were among the most prevalent OCS in early-onset familial OCD, differently from what was found for early-onset sporadic OCD probands. However, this familiarity was not investigated in function of the gender of the patients. Likewise, previous studies have also reported higher rates of hoarding obsessions and compulsions in males in addition to find evidence for hoarding as a familial trait in OCD [Samuels et al., 2002].

Contradictory gender differences are also reported for the presence of aggressive obsessions and checking rituals [Rachman and Hodgson, 1980; Rasmussen and Eisen, 1988; Minichiello et al., 1990; Castle et al., 1995; Cavallini et al., 2002; Lochner et al., 2004]. It has also been shown that, among males, the age at onset of OCS is earlier [Fontanelle et al., 2002; Lochner et al., 2004; Samuels et al., 2006], the frequency of tics is higher [Lochner et al., 2004; Samuels et al., 2006], and the response to serotonin reuptake inhibitors is limited [Mundo et al., 1999]. The gender differences in the familiarity of OCS dimensions found in the current study are also in line with the findings of a previous study showing etiologic heterogeneity between families, as ascertained through evaluation of male and female probands [Nestadt et al., 2000b]. In contrast with what had been expected, the sib-pairs

in the current study were not concordant for TDs, perhaps as a function of our small sample. However, the prevalence of TDs was similar to what has been reported in the literature [Miguel et al., 1995, 1997; Pauls et al., 1995].

Further studies involving larger samples are needed in order to confirm our results. The assessment of age at onset of OCS is problematic, specifically when a significant part of the sample are adults. Another important limitation concerns the measurement of the OCS dimensions. We used an algorithm—derived from the Leckman et al. [1997] study—that generates four factor scores for each patient. This four-factor solution has been shown consistent in several other recent studies [Mataix-Cols et al., 1999, 2005; Leckman et al., 2001; Cavallini et al., 2002]. Future study using a recently developed instrument especially designed to evaluate these dimensions [Rosario-Campos et al., 2006] will likely produce data that is more robust. Finally, the design of our study precluded the determination of whether the familial contribution identified was of genetic or environmental origin.

In conclusion, our findings suggest that age at onset of OCS and OCS dimensions of contamination/cleaning and hoarding features seem to be familial and to depend on the gender of the affective relative. Therefore, they represent relevant phenotypic characteristics, advancing the search for OCD subgroups that are more homogeneous.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grants from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Foundation for the Support of Research in the state of São Paulo): #99/08560-6 to Dr. Miguel, #98/15013-9 to Dr Hounie, #03/07451-6 to Dr Rosario-Campos, and #06697-6 to Dr. Chacon. Additional support was provided by a Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ, Brazilian Council for Scientific and Technological Development) grant to Dr. Miguel (grant #521369/96-7). The authors thank Dr. James Leckman, who gave many suggestions and collaborated in all parts of this project, and finally, the patients who donated their time to this study.

REFERENCES

Alsobrook JP II, 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(6):669–675.

American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association. p 886.

Castle DJ, Groves A. 2000. The internal and external boundaries of obsessive–compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 34:249–255.

Castle DJ, Deale A, Marks IM. 1995. Gender differences in obsessive compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 29:114–117.

Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchiodi F, Bellodi L. 2002. Exploratory factor analysis of obsessive–compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet* 114:347–353.

Denys D, de Geus F, van Megen HJ, Westenberg HG. 2004. Use of factor analysis to detect potential phenotypes in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* 128(3):273–280.

Diniz JB, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Curi M, Hounie AG, Brotto SA, et al. 2004. Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive–compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 65(1):22–27.

Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Curi M, Shavitt RG, Lopes AC, Miguel EC. 2006. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive–compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 40(6):487–493.

Fischer DJ, Himle JA, Hanna GL. 1997. Age and gender effects on obsessive–compulsive symptoms in children and adults. *Depress Anxiety* 4:237–239.

Fontanelle L, Marques C, Versiani M. 2002. The effect of gender on the clinical features and therapeutic response in obsessive–compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatria* 24:7–11.

Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Soares ID, Versiani M. 2004. Patients with obsessive–compulsive disorder and hoarding symptoms: A distinctive clinical subtype? *Compr Psychiatry* 45(5):375–383.

Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. 2005. Clinical subtypes of obsessive–compulsive disorder based on the presence of checking and washing compulsions. *Rev Bras Psiquiatr* 27(3):201–207.

Fouldrin G, Jay M, Bonnet-Brilhault F, Ménard J, Petit M, Thibaut F. 2001. Concordance of deficit and non-deficit subtypes in siblings affected with schizophrenia. *Psychiatry Res* 102:59–64.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischman RL, Hill CL, et al. 1989. The Yale-Brown obsessive–compulsive scale: I. Development use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46:1006–1011.

Hanna GL, Fischer DJ, Chadha KR, Himle JA, Van Etten M. 2005. Familial and sporadic subtypes of early-onset Obsessive–compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 57(8):895–900.

Hasler G, LaSalle-Ricci VH, Ronquillo JG, Crawley SA, Cochran LW, Kazuba D, et al. 2005. Obsessive–compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res* 135(2):121–132.

Hounie AG, Pauls DL, Mercadante MT, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, de Mathis MA, et al. 2004. Obsessive–compulsive spectrum disorders in rheumatic fever with and without Sydenham’s chorea. *J Clin Psychiatry* 65(7):994–999.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. 1997. Symptoms of obsessive–compulsive disorder. *AmJ Psychiatry* 154:911–917.

Leckman JG, Zhang H, Alsobrook JP, Pauls DL. 2001. Symptom dimensions in obsessive–compulsive disorder: Toward quantitative phenotypes. *Am J Med Genet* 105(1):28–30.

Leckman JF, Pauls DL, Zhang H, Rosario-Campos MC, Katsovich L, Kidd KK, et al. 2003. Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Obsessive–compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet Part B* 116b:60–68.

Lochner C, Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Knowles JA, et al. 2004. Gender in obsessive–compulsive disorder: Clinical and genetic findings. *European Neuropsychopharmacology* 14:105–113.

Mataix-Cols D. 2006. Deconstructing obsessive–compulsive disorder: A multidimensional perspective. *Curr Opin Psychiatry* 19(1):84–89. Review.

Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. 1999. Use of factoranalyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive–compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 156(9):1409–1416.

Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, et al. 2002. Symptom stability in adult obsessive compulsive disorder: Data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 159:263–268.

Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. 2005. A multidimensional model of Obsessive–compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 162(2):228–238.

Miguel EC, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, Rauch SL, Jenike MA. 1995. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive–compulsive disorder and Tourette’s syndrome. *J Clin Psychiatry* 56:246–255.

Miguel EC, Rauch SL, Jenike MA. 1997. Obsessive–compulsive disorder. *Psychiatric Clin North Am* 20:863–883.

Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Prado HS, do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, et al. 2000. Sensory phenomena in obsessive–compulsive disorder and Tourette’s disorder. *J Clin Psychiatry* 61(2):150–156; quiz 157.

Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT. 2001. The tic-related obsessive–compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol* 85:43–55. Review.

Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, Chacon P, Pauls DL. 2005. The Obsessive–Compulsive Disorder Phenotypes: Implications for Genetic Studies. *Mol Psychiatry* 10(3):258–275. review.

Minichiello WE, Baer L, Jenike MA, Holland A. 1990. Age of onset of major subtypes of obsessive–compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 4:150.

Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L. 1999. Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: Is gender a predictive variable? *Biol Psychiatry* 45:290–294.

Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu JO, Liang KY, LaBuda M, et al. 2000a. A Family Study of Obsessive–compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:358–363.

Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, et al. 2000b. Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive–compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *Am J Hum Genet* 67:1611–1616.

Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. 1995. A family study of obsessive–compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152:76–84.

Rachman S, Hodgson R. 1980. *Obsessions and compulsions*. Prentice Hall: Englewood Cliffs, NJ.

Rasmussen SS, Eisen JL. 1988. Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD. *Psychopharmacol bull* 24:466–470.

Rasmussen SA, Eisen JL. 1990. Epidemiology of obsessive–compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 51.

Rosario-Campos MC, Leckman F, Mercadante MT, Shavitt G, Prado HS, Sada P, et al. 2001. Adults With Early-onset obsessive–compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 158:1899–1903.

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, Pauls DL. 2005. A family study of early-onset obsessive–compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* Jul 5;136(1):92–97.

Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et al. 2006. The Dimensional Yale-Brown Obsessive–Compulsive Scale (DY-BOCS): An instrument for assessing obsessive–compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 11(5):495–504.

Samuels JF, Bienvenu OJ 3rd, Riddle MA, Cullen BA, Grados MA, Liang KY, et al. 2002. Hoarding in obsessive–compulsive disorder: Results from a case-control study. *Behav Res Ther* 40(5):517–528.

Samuels JF, Riddl M, Greenberg BD, Fyer AJ, McCracken JT, Rauch SL, et al. 2006. The OCD Collaborative Genetics Study: Methods and Sample Description. *Am J Med Genet Part B* 141B:201–207.

Sobin C, Blundell M, Weiller F, Gavigan C, Haiman C, Karayiorgou M. 1999. Phenotypic characteristics of Obsessive–Compulsive Disorder ascertained in adulthood. *J Psychiatr Res* 33(3):265–273.

Torres AR, Lima MCP. 2005. Epidemiologia do transtorno obsessivo-compulsivo: Uma revisão. *Rev Bras Psiquiatr* 27(3):237–242.

Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, Tsai CP, Kidd KK, Campos MR, Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. 2002. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* Apr; 70(4):896–904.

7.2 Anexo B - QUESTIONÁRIO TS-OC (YGTSS e Y-BOCS)

2ª VERSÃO DA TRADUÇÃO BRASILEIRA

PARTE I

Nota: Este questionário consta de duas partes. Elas investigam a presença de tiques, obsessões e compulsões freqüentemente encontradas em pacientes com Síndrome de Tourette e Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Você pode apresentar, ou não, os sintomas a seguir. Por favor, leia com atenção todas as questões. Caso você precise de ajuda, peça a algum familiar.

Questionário Auto-Aplicável desenvolvido através dos seguintes instrumentos:

YALE GLOBAL TIC SEVERITY SCALE - YGTSS

Desenvolvido por: LECKMAN, J.F.

RIDDLE, M.A.

HARDIN, M.T.

ORT, S.I.

SWARTZ, K.L.

STEVENSON, J.

COHEN, D.J.

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY

YALE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

Tradução Brasileira: Projeto dos Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) - Maria Conceição do Rosário-Campos, Marcos Tomanik Mercadante, Ana Hounie e Eurípedes Constantino Miguel Filho.

YALE-BROWN OBSESSIVE COMPULSIVE SCALE - Y-BOCS

Desenvolvido por: WAYNE K. GOODMAN, M.D.

*STEVEN A. RASMUSSEN, M.D.

LAWRENCE H. PRICE, M.D.

CAROLYN MAZURE, Ph.D.

GEORGE R. HENINGER, M.D.

DENNIS S. CHARNEY, M.D.

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY YALE UNIVERSITY SCHOOL OF
MEDICINE

AND

* DEPARTMENT OF PSYCHIATRY BROWN UNIVERSITY SCHOOL OF
MEDICINE

Tradução Brasileira: Programa de Distúrbio Obsessivo-Compulsivo do Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica da EPM e do Ambulatório de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria da FMUSP - Fernando Ramos Asbahr, Francisco Lotufo Neto, Gustavo X. Turecki, J.A. Del Porto, Lucio R. Rodrigues, Márcia Baruzzi, Mauro Aranha Lima e Valentim Gentil.

Tradução Brasileira da TS-OC: Projeto dos Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC). Maria Conceição do Rosário-Campos, Marcos Tomanik Mercadante, Ana Hounie e Euripedes Constantino Miguel Filho.

A.1. – LISTA DE SINTOMAS (TIQUES)

Quando estiver preenchendo esta primeira parte você pode querer consultar estas definições sobre tiques:

DESCRIÇÃO DE TIQUE MOTOR:

Tique motor tem início geralmente na infância e é caracterizado por solavancos, abalos rápidos ou movimentos tais como piscar de olhos ou abalos rápidos da cabeça de um lado para o outro. Ocorrem em episódios durante o dia, apresentando piora durante os períodos de cansaço e/ou estresse. Vários tiques ocorrem sem alarme e podem não ser percebidos pela pessoa que os tem. Outros são precedidos por uma súbita sensação ou vivência de desconforto, de difícil descrição (alguns se assemelham a uma necessidade de coçar). Em vários casos é possível suprimir os tiques, voluntariamente, por breves períodos de tempo. Embora qualquer parte do corpo possa estar afetada, as áreas mais comuns são face, pescoço e ombros. Durante semanas ou meses os tiques motores aumentam ou diminuem e os tiques antigos podem ser substituídos por outros totalmente novos. Alguns tiques podem ser complexos, tais como, fazer uma expressão facial ou um movimento de encolher os ombros (como se expressasse dúvida), que poderia ser mal entendido pelos outros (isto é: como se a pessoa estivesse dizendo "eu não sei", ao invés de apresentar um tique de encolher os ombros). Tiques complexos podem ser difíceis de serem

diferenciados das compulsões, embora não seja freqüente a presença de tiques complexos sem a presença de tiques simples.

Definições

Tique motor simples: qualquer movimento rápido, breve, sem sentido, que ocorra repetidamente (como um excessivo piscar de olhos ou olhar de soslaio).

Tique motor complexo: qualquer movimento rápido, estereotipado (isto é: sempre feito da mesma maneira), semi-intencional (isto é: o movimento pode parecer um ato expressivo, porém às vezes pode não estar relacionado com o que está ocorrendo no momento, por exemplo: dar de ombros sem contexto para isto), que envolve mais do que um agrupamento muscular. Existe a possibilidade de haver múltiplos movimentos, como caretas juntamente com movimentos corporais.

AMBOS

Por favor, assinale os tiques que você tem apresentado na última semana ou apresentou no passado.

Nunca	Passado	Presente	Movimento Eu tenho experimentado ou os outros têm percebido ataques involuntários de:	Idade de Início
-------	---------	----------	--	-----------------

Movimentos de olhos

			1.simple: piscar de olhos, ficar estrábico, uma rápida virada de olhos, rodar os olhos ou arregalar os olhos por breves períodos	
			2.complexo: expressão do olhar como de surpresa, zombeteiro ou esquisito ou olhar para um lado por curto período de tempo, como se escutasse um barulho.	

Movimentos de nariz, boca, língua ou faciais(caretas)

			3.simple: movimento brusco de torcer o nariz, morder a língua, mastigar os lábios ou lambê-los, fazer beijo, mostrar ou ranger os dentes.	
			4.complexo: dilatar as narinas como se cheirasse algo, sorrir, ou outros gestos que envolvam a boca, realizar expressões engraçadas (caretas) ou colocar a língua para fora (protrusão).	

Movimentos ou abalos (sacudidas) de cabeça

			5. tocar os ombros com o queixo ou levantar o queixo	
			6. arremessar a cabeça para trás, como se fosse tirar os cabelos da frente dos olhos.	

Movimentos dos ombros

			7. sacudir um ombro	
			8. encolher os ombros como se dissesse "eu não sei"	

Movimentos de braços e mãos

			9. flexão ou extensão rápida dos braços, roer as unhas, cutucar com os dedos, estalar as juntas dos dedos	
			10. Passar a mão no cabelo como se fosse penteá-lo, tocar objetos ou outras pessoas, beliscar, contar com os dedos sem propósito ou "tiques de escrita"; como escrever várias vezes a mesma letra ou palavra retroceder com o lápis enquanto escreve.	

Movimentos de pés, pernas e dedos dos pés

			11. chutar, saltitar, dobrar os joelhos, flexionar ou estender os tornozelos, chacoalhar, andar batendo os pés, leve ou pesadamente.	
			12. Dar um passo para frente e dois para trás, dobrar o joelho profundamente, ficar de	

			cócoras.	
--	--	--	----------	--

Movimentos abdominais, de tronco e pelve.

			13.tencionar o abdome ou as nádegas	
--	--	--	-------------------------------------	--

Outros tiques simples

Nunca	Passado	Presente	Eu tenho experimentado ou os outros têm percebido ataques involuntários de:	Idade de Início
			14.Por favor, descreva-os:	

Outros tiques complexos

			15. Tiques relacionados com comportamentos compulsivos (tocar, bater, arrumar, escolher, emparelhar ou balancear) Descreva:	
			16.Tiques estímulo-dependentes, ex.	
			17.Gestos obscenos ou rudes, como estender o dedo médio.	
			18. Posturas incomuns	
			19. Dobrar ou girar, tal como dobrar-se sobre si mesmo	
			20. Rodar ou girar (piruetas)	
			21.Comportamentos súbitos, impulsivos. Descrever:_____	

			22.Comportamentos que podem ferir ou machucar outras pessoas:	
			23.comportamentos de auto-agressão.	
			24. Qualquer outro tipo de tique motor. Descrever:	

Tique fônico simples (emissão vocal rápida, sons sem sentido)

			25. tossir r	
			26. pigarrear	
			27. fungar	
			28. assobiar	
			29. sons de pássaros ou de animais	

Tique fônico complexo

			30. outros tiques fônicos simples (favor listar)	
			31.Sílabas (listar)	
			32. Palavras ou frases obscenas ou rudes (favor listar)	
			33. Palavras	
			34. ecolalia (repetir o que uma pessoa disse por ex. na televisão, sejam sons, palavras ou frases)	
			35.palilalia (repetir alguma coisa que você	

			disse, mais de uma vez)	
			36.outros problemas de fala (Favor descrever)	
			37. Descreva qualquer padrão ou seqüência de comportamento de tique fônico	

DESCRIÇÃO DE TIQUES MÚLTIPLOS:

Diferentes tiques podem ocorrer ao mesmo tempo, seja como discretos tiques múltiplos, ou em padrões orquestrados de múltiplos tiques seqüenciais ou simultâneos (por exemplo, um padrão de agitar as mãos, junto com piscar de olhos, acompanhado por um correr de mãos pelo cabelo, ocorrendo sempre na mesma seqüência). Se você tem observado na última semana ou alguma vez na vida, tiques múltiplos discretos ou em padrão de orquestração, ou ambos, por favor descreva-os.

Você tem tido, na última semana tiques múltiplos discretos ocorrendo ao mesmo tempo ou tiques múltiplos seqüenciais ocorrendo ao mesmo tempo ?

Sim Não

Se "sim", por favor descreva:

Você tem mais de um agrupamento de tiques que ocorrem ao mesmo tempo ?

Sim Não

Por favor, descreva qualquer outro agrupamento de tiques:

A.2. – ESCALA DE AVALIAÇÃO DE TIQUES

NÚMERO DE TIQUES

Número (0 a 5)

motor

0 = Nenhum

1 = Tique único

2 = Tiques múltiplos e discretos (2 a 5)

3 = Tiques múltiplos e discretos (> 5)

4 = Tiques múltiplos e discretos com ao menos um padrão de

orquestração de tiques múltiplos simultâneos ou seqüenciais, difíceis de distinguir dos tiques discretos

5 = Tiques múltiplos e discretos com vários (mais do que 2) **paroxismos**

orquestrados de tiques simultâneos ou seqüenciais difíceis de distinguir

*orquestração *:um tique segue o outro, em uma seqüência detectável.

Número (0 a 5)

fônico ou vocal

0 = **Nenhum.**

1 = **Tique único.**

2 = **Tiques múltiplos e discretos (2 a 5).**

3 = **Tiques múltiplos e discretos (> 5).**

4 = **Tiques múltiplos e discretos com ao menos um padrão de orquestração** de tiques múltiplos simultâneos ou seqüenciais, tornando-se difícil distingui-los dos tiques discretos.

5 = **Tiques múltiplos e discretos com vários** (mais do que 2) **paroxismos orquestrados** de tiques simultâneos ou seqüenciais difíceis de serem distinguidos.

*orquestração *: um tique segue o outro, em uma seqüência detectável.

FREQÜÊNCIA DOS TIQUES

Marque uma escolha para cada questão. Anote a freqüência apenas para a última semana.

Durante a última semana, qual foi o maior período que você ficou sem tiques

MOTORES ? (NÃO considerar o tempo em que esteve dormindo)

0 = **Sempre sem tiques.** Sem evidência de tique motor.

1 = **Raramente.** Tiques motores ocorrem esporadicamente, raramente todos os dias; os períodos livres de tiques duram vários dias.

2 = **Ocasionalmente**. Tiques motores estão presentes quase que diariamente. “Ataques” de tiques podem ocorrer, mas não duram mais que alguns minutos. Intervalo sem tiques dura a maior parte do dia.

3 = **Freqüentemente**. Tiques motores estão presentes diariamente. Intervalos de até 3 horas sem tiques não são raros.

4 = **Quase sempre**. Tiques motores estão presentes em quase todas as horas do dia e os “ataques” de tiques ocorrem regularmente. Os intervalos sem tiques não são freqüentes e podem durar meia hora cada vez.

5 = **Sempre**. Tiques motores estão presentes todo o tempo. Os intervalos são difíceis de serem identificados e na maioria das vezes não duram mais do que 5 a 10 minutos.

Durante a última semana, qual foi o maior período que você ficou sem tiques **FÔNICOS?** (NÃO considerar o tempo em que esteve dormindo)

0 = **Sempre sem**. sem evidência de tiques fônicos.

1 = = **Raramente**. Tiques fônicos ocorrem esporadicamente, raramente todos os dias. Os intervalos duram vários dias.

2 = = **Ocasionalmente**. Tiques fônicos podem ocorrer quase que diariamente. “Ataques” de tiques podem ocorrer, mas não duram mais que alguns poucos minutos. Os intervalos livres de tiques duram a maior parte do dia.

3 == **Freqüentemente**. Tiques fônicos estão presentes diariamente. Intervalos de até 3 horas não são raros.

4 = **Quase sempre**.. Tiques fônicos estão presentes em quase todas as horas do dia, todos os dias e os “ataques” de tiques ocorrem regularmente.

Os intervalos não são freqüentes e podem durar meia hora.

5 = **Sempre**. Tiques fônicos estão presentes durante todo o tempo. Os intervalos são difíceis de serem identificados e na maioria das vezes não duram mais do que 5 a 10 minutos.

INTENSIDADE DOS TIQUES

Durante a última semana, qual foi a intensidade (força) dos seus tiques

MOTORES?

Marque a descrição mais relevante para a intensidade de seus tiques motores durante a última semana. Por exemplo, tiques suaves (leves) podem não ser visíveis e tipicamente não são percebidos pelos outros, por sua intensidade mínima. No outro extremo, tiques graves são extremamente fortes (intensos) e exagerados na sua expressão, chamando a atenção para o indivíduo e podendo resultar em risco de lesão física por sua força na expressão. Entre os extremos existem os tiques moderados e os mistos.

0 = **Ausente**. Sem evidência de tiques motores.

1 = **Mínima** . Tiques podem não ser percebidos por outros porque eles têm intensidade mínima.

2 = **Suave**. Tiques não são mais fortes do que as ações voluntárias comparadas e não são observados por outros por sua intensidade suave.

3 = **Moderada**. Tiques são mais fortes do que as ações voluntárias comparáveis, mas não além do padrão normal de expressão quando comparados com ações voluntárias. Podem chamar a atenção por apresentarem certa força.

4 = **Marcada**. Tiques são mais fortes que as ações voluntárias comparáveis e têm tipicamente um caráter exagerado. Tais tiques chamam a atenção porque são fortes e exagerados no seu caráter.

5 = **Grave**. Tiques são extremamente fortes e exagerados em sua expressão. Esses tiques chamam a atenção e podem resultar em risco de lesão física (acidental, provocada ou auto-infligida) devido à sua força na expressão.

Durante a última semana, qual a intensidade de seus tiques **FÔNICOS** ?
Marque a descrição relevante para o quão intensos foram os tiques. Por exemplo, tiques leves podem não ser audíveis e não são percebidos pelos outros pela sua mínima intensidade. No outro extremo, tiques graves são extremamente barulhentos e exagerados na sua expressão, chamando a atenção para o indivíduo. Entre os extremos existem os tiques moderados e marcados.

0 = **Ausentes**. Sem evidência de tiques fônicos.

1 = **Mínima**. Tiques não são audíveis pelos outros, pois sua intensidade é mínima.

2 = **Suave**. Tiques não são mais barulhentos do que as emissões voluntárias, não sendo observadas pela sua intensidade leve.

3 = **Moderada**. Tiques são mais barulhentos do que as emissões voluntárias, mas não estão além do esperado na expressão normal de vozes. Eles podem chamar a atenção pelo seu caráter barulhento.

4 = **Marcada**. Tiques são mais barulhentos do que as emissões voluntárias e tipicamente têm um caráter exagerado, chamando a atenção pelo exagero e pelo barulho.

5 = **Grave**. Tiques são extremamente barulhentos e exagerados na expressão, estes tiques chamam a atenção para o indivíduo.

COMPLEXIDADE (0 A 5)**Motor**

0 = **Nenhuma**. Se presentes, todos os tiques são simples (abruptos, breves, sem significado).

1 = **Limítrofe**. Alguns tiques não são claramente simples.

2 = **Leve**. Alguns tiques são complexos (com significado aparente) e parecem comportamentos automáticos breves, tais como arrumar, que podem ser prontamente camuflados.

3 = **Moderada**. Alguns tiques são mais complexos (com significado e mais prolongados) e podem ocorrer crises de orquestração que seriam difíceis de camuflar, mas podem ser racionalizados ou explicados como comportamento normais (pegar, bater)

4 = **Marcada**. Alguns tiques são muito complexos e tendem a ocorrer em crises prolongadas de orquestração que seriam difíceis de camuflar e não poderiam ser facilmente racionalizados como comportamentos normais, pela sua duração ou pela sua impropriedade, bizarria e caráter obscuro (uma prolongada contorção facial, toques em genitália).

5 = **Grave**. Alguns tiques envolvem crises lentas de comportamento orquestrado que seriam impossíveis de serem camufladas ou racionalizadas como normais pela sua duração ou extrema impropriedade, raridade, bizarria ou caráter obscuro (prolongadas exposições envolvendo copropraxia ou auto-injúria).

COMPLEXIDADE (0 A 5)**Vocal**

0 = **Nenhuma**. Se presentes, todos os tiques são simples (abruptos, breves, sem significado).

- 1 = **Limitrofe**. Alguns tiques não são claramente simples.
- 2 = **Leve**. Alguns tiques são complexos (com significado aparente) e parecem comportamentos automáticos breves, tais como emitir sílabas ou sons breves e sem sentido tais como “ah, ah”, que podem ser prontamente camufladas.
- 3 = **Moderada**. Alguns tiques são mais complexos (com significado e mais prolongados) e podem ocorrer crises de orquestração que seriam difíceis de camuflar mas podem ser racionalizados ou explicados como fala normais (dizer “você aposta” ou “querida” e breve ecolalia).
- 4 = **Marcada**. Alguns tiques são muito complexos e tendem a ocorrer em crises prolongadas de orquestração que seriam difíceis de camuflar e não poderiam ser facilmente racionalizados como falas normais, pela sua duração ou pela sua impropriedade, bizarria e caráter obscuro (uma prolongada palilalia, ecolalia, falas atípicas, longos períodos dizendo “o que você pretende” repetidamente ou dizer “foda-se” ou “merda”).
- 5 = **Grave**. Alguns tiques envolvem crises lentas de fala que seriam impossíveis de serem camufladas ou racionalizadas como normais pela sua duração ou extrema impropriedade, raridade, bizarria ou caráter obscuro (prolongadas exibições ou emissões vocais freqüentemente envolvendo copropraxia, auto-injúria ou coprolalia).

INTERFERÊNCIA. Motor

Durante a última semana, os tiques motores interromperam ou atrapalharam o que você estava fazendo ? Marque uma opção para cada coluna

0. Nenhuma

Mínima - Quando os tiques estão presentes, eles não interrompem o fluxo do comportamento ou da fala

Leve - Quando os tiques estão presentes, eles ocasionalmente interrompem o fluxo do comportamento ou da fala

Moderada - Quando os tiques estão presentes, eles freqüentemente interrompem o fluxo do comportamento ou da fala

Marcada - Quando os tiques estão presentes, eles freqüentemente interrompem o fluxo do comportamento ou da fala e ocasionalmente interrompem a intenção de agir ou se comunicar

Grave - Quando os tiques estão presentes, eles freqüentemente chegam a interromper a intenção de agir ou se comunicar

INTERFERÊNCIA. Vocal

Durante a última semana, os tiques vocais interromperam ou atrapalharam o que você estava fazendo ? Marque uma opção para cada coluna

0 Nenhuma

Mínima - Quando os tiques estão presentes, eles não interrompem o fluxo do comportamento ou da fala.

Leve - Quando os tiques estão presentes, eles ocasionalmente interrompem o fluxo do comportamento ou da fala

Moderada - Quando os tiques estão presentes, eles freqüentemente interrompem o fluxo do comportamento ou da fala

.Marcada - Quando os tiques estão presentes, eles freqüentemente interrompem o fluxo do comportamento ou da fala e ocasionalmente interrompem a intenção de agir ou se comunicar

Grave - Quando os tiques estão presentes, eles freqüentemente chegam a interromper a intenção de agir ou se comunicar

COMPROMETIMENTO GERAL (considerar todos os tiques presentes)

0 = **Nenhum**.

10 = **Mínimo**. Tiques estão associados a discretas dificuldades na auto-estima, vida familiar, aceitação social, ou funcionamento no trabalho ou escola (infreqüente tristeza ou preocupação sobre a evolução futura dos tiques, leve aumento na tensão familiar por causa dos tiques, ocasionalmente amigos ou conhecidos observam e comentam sobre os tiques com consternação).

20 = **Leve**. Tiques estão associados com dificuldades menores na auto-estima, vida familiar, aceitação social, ou funcionamento no trabalho ou escola.

30 = **Moderado**. Tiques estão associados claramente com problemas na auto-estima, vida familiar, aceitação social, ou funcionamento no trabalho ou escola (episódios de disforia, períodos de estresse e revolta na família,

freqüente gozação por companheiros ou episódios de afastamento social, interferência periódica no desempenho escolar ou do trabalho por causa dos tiques).

40 = **Marcado**. Tiques estão associados com dificuldades graves na auto-estima, vida familiar, aceitação social, ou funcionamento no trabalho ou escola.

50 = **Grave**. Tiques estão associados com extrema dificuldade com a auto-estima, vida familiar, aceitação social, ou funcionamento escolar ou trabalho (grave depressão com ideação suicida, desmantelamento familiar (separação /divórcio, mudança residencial), rompimento social, grave restrição da vida pelo estigma e afastamento social, troca escolar ou perda de emprego).

RESULTADO DA YALE GLOBAL TIC SEVERTY SCALE (YGTSS)

	NÚMERO	FREQÜÊN CIA	INTENSI DADE	COMPLEXI DADE	INTERFER ÊNCIA
A. TIQUES MOTORES					
B. TIQUES FÔNICOS					
C. TOTAL PARA TODOS OS TIQUES					
TOTAL					

Total dos tiques (NÚMERO + FREQUÊNCIA + INTENSIDADE +
COMPLEXIDADE + INTERFERÊNCIA) = _____

ÍNDICE DE COMPROMETIMENTO GERAL PELA ST = _____

GRAVIDADE GERAL (Nº TOTAL DE TIQUES + comprometimento da ST) =

Quantos anos tinha quando surgiu o primeiro tique? _____

Quantos anos tinha quando os tiques começaram a incomodar? _____

Com que idade procurou tratamento? _____

B.1. – LISTA DE SINTOMAS Y-BOCS (9/89)

Obsessões são idéias pensamentos ou imagens recorrentes que invadem a mente, incomodam e geralmente são difíceis de resistir.

Marque as obsessões que teve no passado ou presente (última semana)

Obsessões de Agressão

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Ida de de Iníc io
			1. Medo de se ferir: p.ex. medo de comer com faca ou garfo, medo de Segurar objetos pontiagudos, medo de andar próximo a janelas de vidro.	
			2. Medo de ferir os outros: p.ex. medo de envenenar a comida de alguém, medo de machucar bebês, medo de empurrar alguém na frente de um trem, medo de ferir os sentimentos dos outros, medo de ser responsável por não socorrer alguém em uma catástrofe imaginada, medo de causar dano por oferecer maus conselhos.	

			3. Imaginar cenas violentas ou horrendas: p.ex. imagens de assassinatos, de corpos dilacerados, imagens repugnantes, acidentes de carro, incêndios.	
			4. Medo de dizer involuntariamente obscenidades ou insultos: p.ex. medo de gritar obscenidades em situações públicas como em igrejas, medo de escrever obscenidades.	
			5. Medo de fazer algo que cause embaraço: p.ex. medo de parecer tolo em situações sociais.	
			6. Medo de executar involuntariamente impulsos: p.ex. como por exemplo, apunhalar um amigo, atropelar alguém, bater o carro em uma árvore.	
			7. Medo de roubar ou furtar: p.ex. medo de trapacear o caixa, medo de furtar objetos em lojas	
			8. Medo de ferir os outros, por não ter sido suficientemente cuidadoso (p.ex. bater/atropelar alguém sem notar): medo de causar um acidente sem perceber.	
			9. Medo de ser responsável por algo de	

			terrível que aconteça (ex.: incêndio, assalto): medo de causar um incêndio ou assalto porque não foi cuidadoso em verificar a casa antes de sair.	
			10. Outras.	

Obsessões de Contaminação

Nunc a	Passado	Presen te	Descrição	Idade de Início
			11. Preocupação com ou nojo de excrementos ou secreções do corpo (ex.: urina, fezes, saliva): medo de pegar AIDS, câncer ou outras doenças em banheiros públicos, medo da própria urina, fezes, sêmen, secreção vaginal.	
			12. Preocupação com sujeira ou micróbios: medo de pegar germes sentando em determinadas cadeiras, cumprimentando alguém, tocando em maçanetas.	
			13. Preocupação excessiva com contaminações provenientes do ambiente (ex.: resíduos tóxicos, asbesto, radiações): p.ex. medo de ser	

			contaminado por asbestos, radônio, medo de substâncias radioativas, medo de coisas associadas a lixo atômico.	
			14. Preocupação excessiva com itens de limpeza doméstica: p.ex. detergentes, solventes.	
			15. Preocupação excessiva com animais (ex.: insetos): p.ex. medo de ser contaminado ao tocar em cachorros, gatos ou outros animais.	
			16. Incomodado com substâncias viscosas ou resíduos: p.ex. medo de fitas adesivas ou substâncias viscosas que possam conter contaminantes.	
			17. Preocupação ou medo de ficar doente por alguma contaminação. Crenças a respeito do período de tempo até o surgimento da doença variam.	
			18. Preocupado em provocar doenças nos outros e por espalhar substâncias causadoras de contaminação (agressão).	
			19. Nenhuma outra preocupação além do sentimento de estar contaminado.	
			20. Preocupação em como ser	

			contaminado e não com as conseqüências que estas podem ter.	
			21. Outras	

Obsessões Sexuais

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de Início
			22. Pensamentos, imagens ou impulsos sexuais perversos ou proibidos: pensamentos indesejáveis sobre estranhos, familiares ou amigos.	
			23. Temas sexuais cujo conteúdo envolve crianças ou incesto: pensamentos indesejáveis sobre molestar crianças sexualmente, inclusive as próprias.	
			24. Temas sobre homossexualidade: medo de ser homossexual ou medo de, subitamente, transformar-se em “gay”, quando não existem razões para estes pensamentos.	
			25. Obsessões sobre conduta sexual agressiva em relação aos outros. ex. imagens indesejáveis de comportamento	

			sexual violento com adultos, estranhos, amigos ou membros da família.	
			26. Outras	

Colecionamento/Guardar Objetos Inúteis

(Distinguir de hobbies e da preocupação com objetos de valor sentimental ou monetário)

			27. Pensamento ou preocupação acerca de colecionar e guardar coisas: p.ex. medo de jogar fora coisas que possam vir a ser importantes no futuro, necessidade de pegar e colecionar objetos inúteis.	
--	--	--	---	--

Obsessões Religiosas (Escrupulosidade)

			28. Preocupação com sacrilégios e blasfêmias: p.ex. medo de ter pensamentos blasfemos, dizer sacrilégios, medo de ser punido por estas coisas. Outro exemplo pode ser pensar que Deus é idiota.	
			29. Preocupação excessiva com o certo / errado e a moralidade: p.ex. preocupação em sempre fazer a coisa certa, preocupação em ter dito alguma mentira ou ter trapaceado.	
			30. Outras	

--	--	--	--	--

Obsessões com necessidade de Simetria ou de Exatidão

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de Início
			31. Obsessões com simetria e exatidão: preocupação com o alinhamento correto de papéis e livros, preocupação com a realização de cálculos, fazê-los corretamente ou escrever à mão perfeitamente.	
			<u>32. Acompanhadas de pensamento mágico</u> (ex.: preocupação que a mãe possa vir a ter um acidente, se determinados objetos não forem colocados nos lugares certos).	
			<u>33. Não acompanhada de pensamento mágico.</u>	

Obsessões Diversas

			34. Necessidade de saber ou recordar: p.ex. achar necessário lembrar de números de placas de carros, adesivos, “slogans” de camisetas.	
			35. Medo de dizer determinadas coisas: p.ex. medo de dizer certas palavras por superstição, medo de dizer TREZE, medo de dizer algo que possa desrespeitar alguém	

			morto.	
			36. Medo de não dizer exatamente o correto: p.ex. medo de ter dito coisas erradas, medo de não ter usado a palavra perfeita.	
			37. Medo de perder coisas: p. ex. preocupação em perder coisas, por exemplo, um adorno ou objetos sem importância como uma anotação em um papel.	
			38. Imagens intrusivas (não-violentas): p.ex. imagens fortuitas não desejáveis que venham à mente, tais como propagandas.	
			39. Sons intrusivos sem sentido, palavras ou música: p.ex. escutar palavras, canções ou músicas que vem à mente e não consegue pará-las.	
			40. Incomodado por certos sons/ruídos: preocupação com barulho de relógios ou vozes em outro quarto que podem atrapalhar o sono.	
			41. Números de sorte/azar: preocupação com certos números como o TREZE, Ter que realizar atividades um determinado número mágico de vezes, ter que iniciar uma atividade em determinada hora do dia.	

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de Início
			42. Cores com significado especial: preto podendo estar associado com morte, vermelho com sangue ou ferimentos. Evitar usar objetos com essas cores.	
			43. Medos supersticiosos: p.ex. medo de passar por cemitérios, caixões, gatos pretos, medo de presságios associados com a morte, passar debaixo de escadas.	
			Necessidade de ter certeza, de sentir satisfação.	

Obsessões Somáticas

			45. Preocupação com doença ou enfermidade: p.ex. medo de ter doenças como câncer, cardiopatias, AIDS, apesar dos médicos terem descartado a possibilidade.	
			46. Preocupação excessiva com certas partes do corpo ou com a aparência física (por ex.: dismorfofobia): preocupação que o rosto, orelhas, nariz, olhos ou alguma parte do corpo	

			seja muito feia apesar dos outros afirmarem que não.	
--	--	--	--	--

Compulsões são comportamentos ou atos que são feitos repetitivamente para aliviar a ansiedade de uma obsessão ou para evitar algum dano imaginário. Marque as compulsões que teve no passado ou no presente (última semana).

Compulsões de Limpeza/Lavagem

			47. Lavagem excessiva ou ritualizada das mãos	
			48. Duchas, banhos, escovação dos dentes ou rotinas diárias de higiene pessoal ritualizadas ou excessivas: as atividades de higiene no banheiro podem durar várias horas. Se a rotina (por exemplo, a lavagem) for interrompida, tem que começar tudo de novo.	
			49. Limpeza excessiva de móveis da casa ou de objetos inanimados: limpeza excessiva de brinquedos, roupas, material escolar, torneiras, cozinha, banheiros, chão e utensílios domésticos.	
			50. Outras medidas para prevenir ou remover o contato com substâncias que podem causar contaminação: Ter membros da família que removam inseticidas, lixo, carne crua, tintas, verniz,	

			medicações no armário de remédios, ou limpem a sujeira dos animais domésticos. Se você não pode evitar estas coisas, você usa luvas, por exemplo, Quando vai abastecer o carro.	
--	--	--	---	--

Compulsões de Verificação

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de Início
			51. Verificar fechaduras, fogão, utensílios domésticos e outros (aquecedores, ferro de passar roupa).	
			52. Verificar se não feriu ou não vai ferir outros: verificar se você machucou alguém sem saber, pedir o reassuramento de outros ou telefonar para saber se está tudo bem.	
			53. Verificar se não se feriu ou não vai ferir a si próprio: Procurar por feridas ou sangramento em si mesmo após manusear objetos pontiagudos ou quebráveis. Ir freqüentemente ao médico para se assegurar de que não se machucou, ou procurar por machucados após segurar facas ou objetos quebráveis.	
			54. Verificar se nada de terrível aconteceu ou vai acontecer: procurar nos jornais e noticiários na rádio se ocorreu alguma catástrofe que você possa ter ocasionado.	

			Pedir para outros que lhe reasseguem.	
			55. Verificar se não cometeu erros: verificar repetidas vezes enquanto escreve ou lê, ou faz cálculos, para ter certeza de que não cometeu nenhum erro. Você não consegue ter a certeza de que não cometeu nenhum erro.	
			56. Verificações ligadas a obsessões somáticas: procura verificar com amigos ou médicos que você não está tendo um ataque cardíaco ou câncer. Repetidamente mede o pulso, a pressão sanguínea ou a temperatura. Verifica os odores e ferimentos do corpo e checa a aparência no espelho, procurando por características de feiúra.	

Rituais de Repetição

			57. Reler ou rescrever várias vezes: Levar horas para ler poucas páginas de um livro ou para escrever uma pequena carta porque você fica lendo e relendo. Você pode procurar pela palavra ou frase “perfeita”, ou se preocupa por não ter entendido algo que leu. Você fica muito preocupado com a forma de algumas letras. Pode apagar e	
--	--	--	---	--

			rescrever até o papel rasgar.	
			<p>58. Necessidade de repetir atividades rotineiras (ex.: entrar/sair de casa várias vezes; sentar/levantar várias vezes de uma cadeira. Pode repetir atividades rotineiras como ligar e desligar aparelhos, pentear o cabelo ou olhar para determinado local).</p> <p>Você pode não se sentir bem até fazer essas coisas um determinado número de vezes.</p>	

Compulsões de Contagem

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de Início
			59. Rituais de contagem: você pode contar coisas como brinquedos, janelas, telhas, pregos na parede, livros em uma estante ou até mesmo grãos de areia na praia. Você pode contar ao repetir determinadas atividades como lavagem.	

Compulsões de Ordenação/Arranjo

			60. Rituais de ordenação ou arranjo. Você pode endireitar papéis ou canetas sobre a mesa ou livros na estante. Você pode gastar horas arrumando as coisas na sua casa numa determinada “ordem” ficando muito chateado se esta “ordem” é alterada.	
--	--	--	---	--

Compulsões de Coletoramento /Acumular Objetos

Distinguir de hobbies e da preocupação com objetos de valor monetário ou sentimental (ex.: lê cuidadosamente cartas sem valor, acumula jornais velhos, pequenos utensílios domésticos, coleciona objetos sem utilidade).

			<p>61. Mania de colecionar ou acumular objetos. Você pode ter quartos cheios de jornais velhos, anotações, latas, toalhas de papel, embalagens e garrafas vazias. Você não consegue jogar essas coisas fora por medo de que possa vir a precisar delas.</p> <p>Você pode pegar objetos sem utilidade da rua ou de lixeiras.</p>	
--	--	--	---	--

Compulsões Diversas

			<p>62. Rituais mentais (exceto verificar/contar).</p> <p>Rituais mentais são compulsões realizadas “na sua cabeça”, como rezar excessivamente, pensar num “bom” para desfazer (anular) um “mau” pensamento. Estes diferem das obsessões porque você as realiza para reduzir a ansiedade ou se sentir melhor.</p>	
			63. Efetuar listas excessivas.	
			64. Necessidade de falar, perguntar ou confessar: pedir para que outros o reasseguem; pode confessar comportamentos errados sem nunca tê-los feito; pode sentir que tem que dizer a outra	

			pe soa cer tas pa lav ras pa ra se tir - se me lhor.	
--	--	--	--	--

Nunca	Passado	Presente	Descrição	Idade de Início
			65. Necessidade de tocar, esfregar ou dar pancadinhas : pode sentir o impulso de tocar superfícies ásperas como madeira ou superfícies quentes, como o fogão. Pode sentir o impulso de tocar outras pessoas pode sentir o impulso de tocar um objeto, como o telefone, para evitar que alguém da família adoça.	
			66. Rituais envolvendo piscar dos olhos ou olhar fixamente.	
			67. Medidas de modo a prevenir (não são verificações) ferir-se, ferir outros ou conseqüências terríveis: ficar longe de ou objetos pontiagudos ou quebráveis. Evita manusear facas, tesouras, vidro.	
			68. Comportamento ritualizado ao comer: arrumar a comida, garfo ou faca de determinada maneira antes de comer; comer de acordo com determinado ritual ou não ser capaz de comer antes que os ponteiros do relógio estejam numa determinada hora.	

			69. Comportamentos supersticiosos: não pegar um ônibus ou trem se ele tem um número de azar, não sair de casa no dia treze do mês, dar ou jogar fora roupas que você usou ao passar por um funeral ou um cemitério.	
			70. Tricotilomania: puxar os cabelos do couro cabeludo, os cílios, a sobrancelha ou os pêlos púbicos. Pode usar os dedos ou pinças para puxar os pêlos. Causar clareiras (falhas na cabeça) que exijam o uso de uma peruca ou arrancar os cílios e sobrancelhas completamente.	
			71. Outros comportamentos de automutilação e auto-agressão.	

Lembre-se que a idade de início refere-se aos sintomas

Quantos anos você tinha quando experimentou seu primeiro pensamento obsessivo? _____ anos.

Quantos anos você tinha quando experimentou a primeira ação compulsiva? _____ anos.

Descreva os primeiros sintomas:

Quantos anos você tinha quando os sintomas (obsessões e/ou compulsões) começaram a incomodar? _____ anos.

Com que idade você procurou ajuda médica? _____ anos.

Você já foi diagnosticado como sendo portador de Transtorno Obsessivo-Compulsivo?

Sim Não

Se "sim", por quem? _____

Quantos anos você tinha? _____ anos.

- Quais tratamentos, se houve, você já recebeu para obsessões ou compulsões?

Por favor, descreva

B.2. – ESCALA OBSESSIVO-COMPULSIVO DE YALE-BROWN – Y-BOCS

As questões 1 a 5 são sobre **PENSAMENTOS OBSESSIVOS**.

Obsessões são idéias, imagens ou impulsos indesejados que penetram no pensamento contra a vontade ou esforços para resistir a eles. Geralmente envolvem temas relacionados a danos, riscos ou perigos. Algumas obsessões comuns são: medo excessivo de contaminação, dúvidas recorrentes sobre perigo, preocupação extrema com ordem, simetria ou perfeição, medo de perder coisas importantes.

Por favor, responda cada questão assinalando o quadrado respectivo.

<p>1. <u>TEMPO OCUPADO</u> POR PENSAMENTOS OBSESSIVOS</p> <p><i>P.: Quanto de seu tempo é ocupado por pensamentos?</i></p> <p>0 = nenhum</p> <p>1 = menos de 1 hora/dia ou ocorrência ocasional</p> <p>2 = 1 a 3 horas/dia ou freqüente</p> <p>3 = mais de 3 horas até 8 horas/dia ou ocorrência muito freqüente</p> <p>4 = mais de 8 horas/dia ou ocorrência quase constante</p>	<p>4. <u>RESISTÊNCIA</u> CONTRA OBSESSÕES</p> <p><i>P.: Quanto esforço você faz para resistir aos pensamentos obsessivos? Com que freqüência você tenta desprezar ou desviar sua atenção desses pensamentos quando eles entram na sua mente?</i></p> <p>0 = tenta resistir o tempo todo</p> <p>1 = tenta resistir a maior parte do tempo</p> <p>2 = faz algum esforço para resistir</p> <p>3 = entrega-se a todas as obsessões sem tentar controlá-las, mas com alguma relutância</p> <p>4 = entrega-se completamente e condescendente a todas as obsessões</p>
<p>2. <u>INTERFERÊNCIA</u> DEVIDO A</p>	<p>5. GRAU DE <u>CONTROLE</u> SOBRE OS</p>

<p>PENSAMENTOS OBSESSIVOS</p> <p>P.: <i>Quanto de seus pensamentos obsessivos interferem com seu trabalho, escola, vida social ou outras atividades importantes? Há qualquer coisa que você não faça por causa deles?</i></p> <p>0 = nada</p> <p>1 = leve interferência com atividades sociais ou outras, mas o desempenho geral não é prejudicado</p> <p>2 = interferência definida no desempenho social ou ocupacional, mas ainda controlável</p> <p>3 = causa prejuízo substancial no desempenho social ou ocupacional</p> <p>4 = incapacitante</p>	<p>PENSAMENTOS OBSESSIVOS</p> <p>P.: <i>Quanto controle você tem sobre seus pensamentos? Você tem conseguido parar ou desviar seus pensamentos obsessivos? Você pode rejeitá-los?</i></p> <p>0 = controle total</p> <p>1 = geralmente capaz de parar ou desviar as obsessões com algum esforço e concentração</p> <p>2 = às vezes é capaz de parar ou afastar as obsessões</p> <p>3 = raramente bem sucedido em parar ou rejeitar as obsessões, só pode desviar a atenção com dificuldade</p> <p>4 = as obsessões são completamente involuntárias, raramente capaz, mesmo momentaneamente, alterar o pensamento obsessivo</p>
<p>3. ANGÚSTIA ASSOCIADA COM PENSAMENTOS OBSESSIVOS</p> <p>P.: <i>Quanta angústia seus pensamentos obsessivos lhe causam?</i></p> <p>0 = nenhuma</p> <p>1 = não atrapalha muito</p>	<p>uso interno</p> <p>_____</p> <p>ESCORE (parcial)</p>

2 = incomoda, mas ainda é controlável	
3 = muito incômoda	
4 = angústia constante e incapacitante	

As questões seguintes são sobre **COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS**.

As **compulsões** são impulsos que as pessoas têm que fazer para diminuir sentimentos de ansiedade ou outro desconforto. Freqüentemente, elas têm comportamentos intencionais repetitivos, propostos, chamados rituais. O comportamento em si pode parecer apropriado, mas se torna um ritual quando feito em excesso. Lavar, conferir, repetir, organizar, acumular coisas e outros comportamentos podem ser rituais. Alguns rituais são mentais. Por exemplo, pensar ou dizer coisas várias vezes em voz baixa.

<p>6. <u>TEMPO GASTO</u> COM COMPORTAMENTO COMPULSIVO</p> <p><i>P.: Quanto tempo você gasta com comportamentos compulsivos? Quanto tempo você leva a mais do que a maioria das pessoas para realizar atividades rotineiras por causa de seus rituais? Com que freqüência você faz rituais?</i></p> <p>0 = nenhum</p> <p>1 = menos de 1 hora/dia ou ocorrência ocasional de comportamentos compulsivos</p> <p>2 = 1 a 3 horas/dia ou freqüentes comportamentos compulsivos</p> <p>3 = mais de 3 horas/dia até 8 horas/dia ou ocorrência muito freqüente de comportamentos compulsivos</p>	<p>9. <u>RESISTÊNCIA</u> CONTRA COMPULSÕES</p> <p><i>P.: Quanto esforço você faz para resistir às compulsões?</i></p> <p>0 = tenta resistir o tempo todo</p> <p>1 = tenta resistir a maior parte do tempo</p> <p>2 = faz algum esforço para resistir</p> <p>3 = entrega-se a todas as compulsões sem tentar controlá-las, mas com alguma relutância</p> <p>4 = entrega-se completamente e é condescendente a todas as compulsões</p>
---	---

<p>4 = mais de 8 horas/dia ou ocorrência quase constante de comportamentos compulsivos (muito numerosos para contar)</p>	
<p>7. INTERFERÊNCIA DEVIDO A COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS</p> <p><i>P.: Quanto de seus comportamentos compulsivos interferem com seu trabalho, escola, vida social ou outras atividades importantes? Há alguma coisa que você deixa de fazer por causa das compulsões?</i></p> <p>0 = nada</p> <p>1 = leve interferência com atividades sociais ou outras, mas o desempenho geral não é prejudicado</p> <p>2 = interferência definida no desempenho social ou ocupacional, mas ainda controlável</p> <p>3 = causa prejuízo substancial no desempenho social ou ocupacional</p> <p>4 incapacitante</p>	<p>10. GRAU DE CONTROLE SOBRE O COMPORTAMENTO COMPULSIVO</p> <p><i>P.: Quão forte é o impulso de realizar o comportamento compulsivo? Quanto controle você tem sobre as compulsões?</i></p> <p>0 = controle total</p> <p>1 = impulso de realizar o comportamento, mas geralmente capaz de exercer controle voluntário sobre ele</p> <p>2 = forte impulso de realizar o comportamento, controlado com dificuldade</p> <p>3 = impulso muito forte de realizar o comportamento, deve ser realizado até o fim, só pode protelar com dificuldade</p> <p>4 = impulso de realizar o comportamento sentido como completamente involuntário, incontrolável, raramente capaz de, mesmo momentaneamente, protelar a atividade</p>
<p>8. ANGÚSTIA ASSOCIADA COM</p>	<p>Uso interno</p>

COMPORTAMENTO COMPULSIVO	
P.: Como você sentiria se fosse impedido de realizar sua(s) compulsão(ões)? Quão ansioso você ficaria?	_____
0 = Nem um pouco	ESCORE
1 = Apenas levemente ansioso se as compulsões fossem impedidas	(total)
2 = A ansiedade aumentaria, mas continuaria controlável se as compulsões fossem evitadas	
3 = aumento proeminente e muito incômodo da ansiedade se as compulsões fossem evitadas (ou interrompidas)	
4 = ansiedade incapacitante a partir de qualquer intervenção com o objetivo de modificar a atividade	

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akerman DL, Greenland S, Bystritsky A, Morgenstern H, Katz FJ. Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:247-254.

Alsobrook JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 1999;88:669-675.

Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB, Busnello E d'A. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, Porto Alegre e São Paulo). *Revista da ABP-APAL* 1992;14:93-104.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). APA. 1994 Washington DC.

Alsobrook JP II, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet.* 1999;88(6):669-675.

Baca-Garcia E, Salgado BR, Segal HD, Lorenzo CV, Acosta MN, Romero MA, Hernández MD, Saiz-Ruiz J, Piqueras JF, Leon J. A pilot genetic study of the continuum between compulsivity and impulsivity in females: The serotonin transporter promoter polymorphism. *Biol Psychiatry*. 2005;67(3):375-80.

Black DW, Noyes R Jr, Goldstein RB, Blum N. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 May;49(5):362-8.

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;59:420-425.

Bogetto F, Venturello S, Albert U, Maina G, Ravizza L. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 1999;14(8):434-41.

Castle DJ, Deale A, Marks IM. Gender differences in obsessive compulsive disorder. *Aust. N Z J Psychiatry*; 1995.29:114-117.

Castle DJ, Groves A. The internal and external boundaries of obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(2):249-55. Review.

Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchiodi F, Bellodi L. Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet.* 2002;114:347-353.

Cilli AS, Telcioglu M, Askin R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Comprehensive Psychiatry. 2004. 45(5)367-374.

Cruz C, Camarena B, King N, Páez F, Sidenberg D, Fuente JR *et al.* Increased prevalence of the seven variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorders with tics. *Neurosci Lett.* 1997;231:1-4.

Cullen B, Brown CH, Riddle MA, Grados M, Bienvenu OJ, Hoehn-Saric R, Shugart YY, Liang K, Samuels J, Nestadt G. Factor Analysis of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale in a family Study of obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety* 2007.24:130-138.

Defazio G, Martino D, Aniello MS, Masi G, Gigante A, Bhatia K, Livrea P, Berardelli A. Planning genetic studies on primary adult-onset dystonia: Sample size estimates based on examination of first-degree relatives. *Journal of Neurological Sciences.* 2006.251;1-1:29-34.

de Mathis MA. Características fenotípicas do Transtorno Obsessivo-Compulsivo de início precoce dos sintomas. Dissertação apresentada à

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Denys D, de Geus F, van Megen HJ, Westenberg HG. Use of factor analysis to detect potential phenotypes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2004 30;128(3):273-80.

Diniz J, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Curi M, Hounie AG, Brotto SA *et al.* Impact of age of onset and duration of illness in the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004. 65:22-27.

Diniz JB, Rosário-Campos MC; Hounie AG, Curi M, Shavitt RG, Lopes AC, Miguel EC. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res.* 2006;Sep;40(6):487-493.

Eichstedt JA, Arnold SL. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD? *Clin Psychol Rev* 2001;21:137-158.

Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW. Em: 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.

Fischer DJ, Himle JA, Hanna GL. Age and gender effects on obsessive-compulsive symptoms in children and adults. *Depress Anxiety*. 1997;4(5):237-9.

First MB, Spitzer L, 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, NY, New York State Psychiatric Institute, 1995.

Fontenelle LF, Marques C, Versiani M. The effect of gender on the clinical features and therapeutic response in obsessive compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatria*. 2002.24:7-11.

Freeman RD, Fast DK, Kent M. DSM-IV criteria for Tourette's. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1995;34:400-1.

Geller DA, Biederman J, Griffin S, Jones J, Lefkowitz TR. Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* .1996;35:1637-1646.

Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S *et al*. Is juvenil obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:320-427.

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.

Gonzalez CH. Estudo de famílias no transtorno obsessivo-compulsivo. São Paulo, 2003, 227p. Tese apresentada na Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo.

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.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS): II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989b;46:1012-1016.

Grados M, Riddle MA, Samuels JF, Liang KY, Hoehn-Saric R, Bienvenu OJ *et al.* The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders. *Biol Psychiatry* 2001;50:559-565.

Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, Leventhal BL, Cook EH Jr. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet.* 2002;114(5):541-52.

Hanna GL, Fischer D, Chadha KR, Himle JA, Van Etten M. Familial and Sporadic Subtypes of Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:895-900.

Hasler G, LaSalle-Ricci VH, Ronquillo JG, Crawley SA, Cochran LW, Kazuba D, et al. Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res*. 2005 Jun 15;135(2):121-32.

Hasler G, Pinto A, Greenberg BD, Samuels J, Fyer AJ, Pauls D *et al*. Familiality of Factor Analysis-Derived YBOCS Dimensions in OCD-Affected Sibling Pairs from the OCD Collaborative Genetics Study. *Biol Psychiatry*. 2007;61:617-625.

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.

Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-1099.

Kessler RC, Berglund, Demler O, Jin R, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.

Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalas C, Jimenez S, Jaurrieta N, Leckman JF, Vallejo J. Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depress Anxiety*. 2007; 13; no prelo.

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.

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.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, *et al*. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997; 154:911-917.

Leckman JF, Zhang H, Alsobrook JP, Pauls DL. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: toward quantitative phenotypes. *Am J Med Genet*. 2001;105(1):28-30.

Leckman JF, Pauls DL, Zhang H, Rosario-Campos MC, Katsovich L, Kidd KK *et al.* Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 2003;11B:60-68.

Leckman JF, Rauch SL, Mataix-Cols D. Symptom Dimension in Obsessive-Compulsive Disorder: Implications for the DSM-V. *CNS Spectr.* 2007;12(5):376-387,400.

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 obsessivecompulsive children. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1244-1251.

Lochner C, Hemmings SMJ, Kinner CJ, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Knowles JA, *et al.* Gender in obsessive-compulsive disorder: Clinical and genetic findings. *European Neuropsychopharmacology.* 2004;14:105-113.

Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA. Use of factor-analysed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1409-1416.

Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK *et al.* Symptom stability in adult obsessive compulsive disorder: Data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:263-268.

Mataix-Cols D, Cullen S, Lange K, Zelaya F, Andrew C, Amaro E *et al.* Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol Psychiatry*. 2003;53:482-493.

Mataix-Cols D, Fullana MA, Alonso P, Menchon JM, Vallejo J. Convergent and discriminate validity of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist. *Psychother Psychosom* 2004. *Psychother Psychosom*. 2004;73(3):190-6.

Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* .2005;162(2):228-238.

Mercadante MT, Asbahr F, RosarioMC, Ayres AM, KarmanL, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC. Tradução: Eugenia Deheinzelin. KSADS-E, Entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica, São Paulo, SP, Hospital das Clínicas da FMUSP, 1995.

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.

Miguel EC, Rauch SL, Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clin North Am*. 1997; 20: 863-883.

Miguel EC, Rosario-Campos MC, Shavitt RF, Hounie AG, Mercadante MT. The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol*. 2001;85:43-55. Review.

Miguel EC, Leckman JF, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, Chacon P, Pauls DL. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. 2005;10:258-275.

Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF *et al*. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet*. 2003;116B:55-59.

Minichiello WE, Baer L, Jenike MA, Holland A. Age of onset of major subtypes of obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*. 1990;4, 150.

Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu-III J, Kung-Yee L, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hohn-Saric R. A Family Study of Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000a.57:358-363.

Nestadt G, Lan T, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY et al. Complex Segregation Analysis Provides Compelling Evidence for a Major Gene Underlying Obsessive-Compulsive Disorder and for Heterogeneity by Sex. *Am J Hum Gent.* 2000b;67:1611-1616.

Nestadt G, Addington A, Samuels J, Liang K, Bienvenu JO, Riddle M, Grados M, Hoehn-Saric Rudolf, Cullen B. The Identification of OCD-Related Subgroups Based on Comorbidity. *Biol Psychiatry.* 2003;53:914-920.

Nicollini 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.

Nicolini H, Cruz C, Páez F, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N et al. DRD2, DRD3, and 5HTDA receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 1996;1:461-465.

Nicollini H, Cruz C, Páez F, Camarena B. Los genes de los receptores a dopamina D2 y D4 distinguen la presencia clínica de tics en el trastorno obsesivo-compulsivo. *Gac Med Mex.* 1998;8:163-169.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genética dos Distúrbios com Herança Complexa. *In Thomson & Thomsom Genética Médica.* 2002. Ed.: Guanabara Koogan 6a edição 255-273.

Organização Mundial de Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamentos da CID-10- Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas, Artes Médicas Editora, Porto Alegre, RS, p351, 1993.

Pato MT, Pato CN, Pauls DL. Recent findings in the genetics of OCD. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(6):30-33.

Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A Family Study of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* 1995.152:76-84.

Poznik GD, Adamska K, Xu X, Krolewski, Rogues JJ. A Novel Framework for Sib Pair Linkage Analysis. *The American Journal of Human Genetics* 2007;78:222-230.

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.

Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:10-13.

Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:368-373.

Reddy PS, Reddy YC, Srinath S, Khanna S, Sheshadri SP, Girimaji SR. A family study of juvenile obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry*. 2001;46:346-351.

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.

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt G, Prado HS, Sada P, *et al.* Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1899-1903.

Rosario-Campos MC. Estudo genético familiar de crianças e adolescentes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). 2005. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC, Pauls DL. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *AmJ Med Genet B Neuropsychiatric Genet* 2005. 136(1):92-97.

Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D *et al.* The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-

BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive dimensions. *Mol Psychiatry*. 2006;11(5):495-504.

Rufer M, Grothusen A, Maß R, Peter H, Hand I. Temporal stability of symptom dimensions in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2005;88:99-102.

Samuels J, Bienvenu, Riddle MA, Cullen BAM, Grados MA, Liang KY *et al*. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: Results from a case-control study. *Behavior Research and Therapy* 2002;40:517-528.

Samuels J, Shugart YY, Grados MA, Willour VL, Bienvenu OJ, Greenberg BD *et al*. Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):493-9.

Saxena S, Maidment KM, Golden VT, Rishwais T, Rosen RM *et al*. Obsessive-compulsive hoarding: Symptom severity and response to multimodal treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63:21-27.

Shugart YY, Samuels J, Willour VL, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA *et al*. Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):493-9.

Sobin C, Blundell M, Weiller F, Gavigan C, Haiman C, Karayiorgou M. Phenotypic characteristics of Obsessive-Compulsive Disorder ascertained in adulthood. *J Psychiatr Res.* 1999;33(3):265-73.

Swedo SE, Rapoport JL. Phenomenology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Em: Rapoport JL (ed) *Obsesive-compulsive Disorder in Children and Adolescents.* American Psychiatric Press: Washington, DC, 1989, 13-32.

Thomsen PH. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a study of parental psychopathology and precipitating events in 20 consecutive Danish cases. *Psychopathology.* 1995;28(3):161-7.

Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40:1085-1089.

Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, Jenkins R, Lewis G, Meltzer H, Singleton N. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry.* 2006.Nov;163(11):1978-1985.

Torres AR, Lima MC. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a review. *Rev Bras Psiquatr.* 2005;27(3):237-242.

Tükel R, Polat A, Genç A, Bozkurt O, Atli H. Gender-related differences among Turkish patients with obsessive-compulsive disorder.

Compr Psychiatry. 2004;45(5):362-6.

Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, Gerlach M, Geller F, Gerber G *et al*. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7:1054-1057.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Grennwald S, Hwu HG, Lee CK *et al*. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.

Willour VL, Shugart YY, Samuels JS, Grados M, Cullen B, Bienvenu OJ *et al*. Replication Study Supports Evidence for Linkage to 9p24 in Obsessive-Compulsive Disorder. 2004;75:508-513.

Winsberg ME, Cassic KS, Koran IM. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: A report of 20 cases. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:591-597.

Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, Tsai CP, Kidd KK, Campos MR. Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum* 2002. 70(4):896-904.

Zohar AH, Pauls DL, Ratzon G, Apter A, Dycian A, Binder M *et al.*
Obsessive-compulsive disorder with and without tics in an epidemiological
sample of adolescents. *Am J Psychiatry.* 1997;154:274-276.