

FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Neurobiologia da perturbação obsessivo-compulsiva e novos horizontes terapêuticos

ANA ORTINS PINA

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde – Azinhaga de Santa Comba, Celas – 3000-548 Coimbra – Portugal

Tel: +351 914392808

Email: uc20041213@student.fmed.uc.pt / anapontopina@gmail.com

Aos meus pais e ao Luís



*“Continually tormented by an inner sense of
imperfection, connected with the perception that actions
or intentions have been incompletely achieved.”*

Pierre Janet (1903)

Resumo

A perturbação obsessivo-compulsiva (POC) é uma doença neuropsiquiátrica potencialmente incapacitante, com uma prevalência de 2 a 3% na população em geral. Manifesta-se por ideias, imagens ou impulsos ansiógenos recorrentes (obsessões) e/ou comportamentos repetitivos destinados a reduzir a tensão emocional (compulsões). Fenomenologicamente, o cerne da doença é a impressão subjectiva de que «algo está errado».

É controversa, na literatura, a questão da origem da doença. Nas últimas décadas, diversos progressos técnico-científicos determinaram uma transição dum paradigma eminentemente psicológico para um modelo etiopatogénico que integra e valoriza aspectos biológicos. Neste trabalho, abordamos e discutimos o conhecimento actual sobre as manifestações e a neurobiologia da POC, bem como os tratamentos disponíveis, incluindo a estimulação cerebral profunda. Partindo duma compreensão global actualizada desta patologia, pretendemos fornecer uma base racional para o desenvolvimento e optimização de estratégias terapêuticas.

Tem sido proposto que a POC se acompanha de alterações funcionais e estruturais nos circuitos cortico-estriato-tálamo-corticais que envolvem os córtices orbitofrontal e cíngulo anterior e o núcleo caudado. Estes modelos são apoiados por diversos estudos que descrevem uma hiperactividade nestas regiões, que «normaliza» após o tratamento. A hipótese serotoninérgica realça o envolvimento da serotonina na disfunção dos circuitos fronto-subcorticais. Adicionalmente, o sistema dopaminérgico, com o qual interage a serotonina, parece desempenhar um papel importante na expressão dos sintomas.

O tratamento da POC baseia-se na farmacoterapia com agentes serotoninérgicos, e na terapia cognitivo-comportamental. Contudo, aproximadamente 10% dos doentes não desenvolvem sintomas graves, incapacitantes e refractários. A estimulação cerebral profunda, um método de neuromodulação funcional reversível e ajustável, afirmou-se recentemente como uma promissora alternativa terapêutica na POC refractária. A estimulação de alvos subcorticais específicos diminui a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, ansiosos e depressivos e melhora o funcionamento global, com efeitos adversos relativamente infrequentes e/ou ligeiros, permitindo um aumento apreciável da qualidade de vida dos doentes. Encontra-se por definir o alvo de estimulação que optimize eficácia e segurança.

Num momento de intenso desenvolvimento de novas terapêuticas, permanecem por esclarecer diversas dúvidas sobre os mecanismos da POC. Assim, serão oportunas investigações neurofisiológicas que esclareçam os mecanismos desta perturbação, relacionando-os com as manifestações clínicas. Esperamos que uma abordagem racional, baseada em evidência convergente, conduza a estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras, de modo a beneficiar os doentes que permanecem incapacitados a despeito dos tratamentos convencionais actuais.

PALAVRAS CHAVE

Perturbação obsessivo-compulsiva; Córtex orbitofrontal; Córtex cingulado anterior; Gânglios basais; Núcleo caudado; Circuitos cortico-estriatais; Fármacos anti-obsessivos; Inibidores da recaptação da serotonina; Perturbação obsessivo-compulsiva refractária; Estimulação cerebral profunda.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; 5-HT, serotonina; 5-HTT, transportador de serotonina; AHV, ácido homovanílico; ATV, área tegmental ventral; AV, núcleo ântero-ventral do tálamo; AVmc, *pars magnocellular* do núcleo ântero-ventral do tálamo; CCA, córtex cingulado anterior; CM, corpos mamilares; COF, córtex orbitofrontal; COMT, catecol-*O*-metiltransferase; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; CS, coreia de Sydenham; Junção CA/SV, junção da cápsula anterior ventral com o striatum ventral posterior e a comissura anterior; DAT, transportador de dopamina; DM, núcleo dorsomedial do tálamo; ECP, estimulação cerebral profunda; ECT, electroconvulsivoterapia; EMT, estimulação magnética transcraniana; EMTr, estimulação magnética transcraniana repetitiva; EX/PR, exposição com prevenção da resposta; FDA, *Food and Drug Administration*; GPe, *globus pallidus pars externa*; GPi, *globus pallidus pars internalis*; IRS, inibidores da recaptação da serotonina; ISRS, inibidores selectivos da recaptação da serotonina; LCR, líquido cefalorraquídeo; m-CPP, *m*-clorofenilpiperazina; NA, núcleo anterior do tálamo; NST, núcleo subtalâmico; NTA, neurónios tonicamente activos; PANDAS, *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders with streptococcal infections*; PCI, perturbação do controlo dos impulsos; POC, perturbação obsessivo-compulsiva; SPECT, tomografia de emissão de fotão único; ST, síndrome de Gilles de la Tourette; SNr, substantia nigra pars reticulata; TCC, terapia cognitivo-comportamental; WCST, *Wisconsin Card Sorting Test*; Y-BOCS, *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*.

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a potentially disabling neuropsychiatric disorder, with a prevalence of 2 to 3% in the general population. It is defined by the intrusive irruption of ideas, images or impulses (obsessions) and/or repetitive behaviors aimed to reduce the emotional tension (compulsions). Phenomenologically, there is an underlying subjective feeling that «something is wrong».

Despite intense research on the disease's mechanisms, the question of its origin remains controversial. In recent decades, several technical and scientific progresses have changed our understanding of OCD from an eminently psychological paradigm to a pathogenetic model which highlights biological aspects underlying the disorder. In this review, we provide an overview and discussion of the current knowledge on OCD's clinical features, neurobiology and available treatments, including deep brain stimulation. Based upon a comprehensive and updated understanding of this disorder, we aim to provide a rational basis for developing and optimizing therapeutic strategies.

It has been proposed that OCD is associated with functional and structural abnormalities in cortico-striatal loops involving the orbitofrontal and anterior cingulate cortices and the caudate nucleus. These models are supported by several studies describing hyperactivity in these regions, which «normalizes» after treatment. The serotonin hypothesis emphasizes serotonin's role in frontostriatal circuits' dysfunction. Furthermore, the dopaminergic system, which interacts with serotonin, appears to play an important role in obsessive-compulsive symptoms.

The therapeutic cornerstones for OCD involve pharmacotherapy, especially with serotonergic drugs, and cognitive-behavioural therapy. However, approximately 10% of patients develop severe, disabling and refractory symptoms. Deep brain stimulation, a method of reversible and adjustable functional neuromodulation, has recently emerged as a promising option for refractory obsessive-compulsive disorder. Stimulation of specific subcortical targets has shown to decrease obsessive-compulsive symptoms' severity, as well as anxiety and depression levels; it has also been observed to ameliorate global functioning, with few significant adverse effects, thereby allowing for a remarkable improvement in patients'

quality of life. The optimal stimulation target in terms of efficacy and safety remains unknown.

In suma, in a moment of intense development of new treatments for OCD, several questions remain unanswered. Thus, appropriate neurophysiological investigations are needed to shed light on the disorder's mechanisms and how they relate to its clinical features. We hope that a rational approach, based on converging evidence, leads to more effective and safer therapeutic strategies, in order to benefit those patients who remain disabled despite the current conventional treatments.

KEYWORDS

Obsessive-compulsive disorder; Orbitofrontal cortex; Anterior cingulate cortex; Basal ganglia; Caudate nucleus; Cortico-striatal loops; Anti-obsessional drugs; Serotonin reuptake inhibitors; Refractory obsessive-compulsive disorder; Deep brain stimulation.