Rev Bras Psiquiatr. 2012;34(Supl1):S81-S103

Revista Brasileira de Psiquiatria
RBPPsychiatry
Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association
Volume 34 • Supplement 1 • June/2012



ARTIGO

# Desenhando as novas fronteiras para a compreensão do transtorno obsessivo-compulsivo: uma revisão de sua relação com o medo e a ansiedade

**Juliana Belo Diniz,[1] Euripedes Constantino Miguel,[1] Amanda Ribeiro de Oliveira,[2,3] Adriano Edgar Reimer,[2,3] Marcus Lira Brandão,[2,3] Maria Alice de Mathis,[1] Marcelo Camargo Batistuzzo,[1] Daniel Lucas Conceição Costa,[1] Marcelo Queiroz Hoexter[1,4]**

[1] Departamento & Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Escola de Medicina, São Paulo, Brasil
[2] Laboratório de Psicobiologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil
[3] Instituto de Neurociências e Comportamento, Ribeirão Preto, Brasil
[4] Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LiNC), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil

**DESCRITORES:**
Transtornos obsessivo-compulsivos;
Transtornos da ansiedade;
Medo;
Transtorno do estresse, pós-traumático;
Neuroimagem;
Epidemiologia;
Tratamento.

**Resumo**
A ansiedade é um componente importante da psicopatologia do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Até o momento, a maioria das intervenções que provaram ser eficazes para o tratamento de TOC é semelhante àquelas desenvolvidas para outros transtornos de ansiedade. No entanto, estudos que investigaram a neurobiologia do TOC chegaram a conclusões que nem sempre são compatíveis com aquelas anteriormente associadas aos demais transtornos de ansiedade. *Objetivos*: Neste artigo, revisamos o grau de sobreposição entre as características do TOC e a fenomenologia e fisiopatologia dos demais transtornos de ansiedade com o intuito de dar suporte ao racional que orienta a pesquisa nesse campo. *Resultados*: Alguns dados sobre os neurocircuitos envolvidos na manifestação dos transtornos de ansiedade foram obtidos a partir do estudo de modelos animais de ansiedade, e da neuroimagem estrutural e funcional em humanos. Esses trabalhos sugerem que no TOC, além da disfunção das vias corticoestriatais, o funcionamento do circuito amigdalocortical, essencial para a apresentação da resposta de medo e processos de extinção dessa resposta, também pode estar prejudicado. *Conclusão*: É provável que a ansiedade seja uma dimensão relevante do TOC, com impacto em outras características desse transtorno. Consequentemente, estudos futuros podem se beneficiar da investigação dos fenômenos de medo e ansiedade e de suas relações com os tipos de obsessões e compulsões, idade de início do TOC, comorbidades e padrões de resposta ao tratamento.

Correspondência para: Juliana Belo Diniz, MD; Departamento & Instituto de Psiquiatria; R. Dr. Ovidio Pires de Campos, 485, 3º andar, CEAPESQ, sala 7; CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brasil; Telefone: (+55 11) 3069-6972; Fax: (+55 11) 3069-7895; E-mail: julianabelo.diniz@gmail.com

1516-4446 - ©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

O futuro dos sistemas de classificação diagnóstica dos transtornos psiquiátricos (DSM e ICD) tem sido debatido na literatura recente.[1] Vários autores que fizeram parte da força tarefa do DSM-5 construíram argumento a favor do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) ser classificado como o diagnóstico principal de um novo grupo, ainda parte dos transtornos de ansiedade, conhecido como transtornos do espectro obsessivo-compulsivo.[2,3] Mais recentemente, o agrupamento dos transtornos tanto para o futuro DSM-5 quanto para o CID-11 (também denominado metaestrutura) foi minunciosamente revisto, e outras questões foram levantadas a respeito, não apenas sobre a relação entre o TOC e os transtornos de ansiedade, mas também de sua relação com o estresse pós-traumático (atualmente classificado como um transtorno de ansiedade) e o grupo até agora independente dos transtornos dissociativos.[4]

Já foi mencionado que o modelo de agrupamento dos transtornos nas classificações diagnósticas futuras pode ter várias implicações para a pesquisa, diagnóstico e tratamento dos transtornos psiquiátricos. Para transtornos pertencentes a um mesmo grupo, se presume maior agregação familiar e coocorrência, psicopatologia ou base etiológica semelhante, bem como resposta semelhante aos principais tratamentos farmacológicos ou psicoterápicos.[4] Com o objetivo de contribuir para essa discussão e torná-la disponível para novas audiências, revisamos os principais achados, oriundos do campo da psicopatologia, na literatura recente sobre vários aspectos da relação entre TOC e outros transtornos de ansiedade. Foi incluída uma seleção ampla dos métodos abrangendo a pesquisa com humanos e animais que investigaram a neurobiologia do medo e da ansiedade. O objetivo foi avaliar o grau de sobreposição da fenomenologia e fisiopatologia do TOC e de outros transtornos de ansiedade com o intuito de dar suporte ao racional das futuras pesquisas na área.

## A classificação do TOC como um transtorno de ansiedade

### *Psicopatologia*

Nos critérios do DSM IV-TR para o TOC, a ansiedade é mencionada uma vez na descrição de obsessões: "Pensamentos recorrentes e persistentes, impulsos, ou imagens que são experimentadas como intrusivas e inadequadas, causando ansiedade ou angústia" (transcrito do manual DSM IV-TR). A escolha de usar a conjunção "ou" nessa frase possibilita a interpretação de a ansiedade não ser um sintoma necessário para o diagnóstico de TOC. Mas será esse realmente o caso? Além disso, mesmo que ficasse provado que a ansiedade é um sintoma necessário para o diagnóstico de TOC, outra pergunta importante a ser respondida seria: a ansiedade é um sintoma central do TOC ou um epifenômeno irrelevante?

A própria definição de ansiedade é complexa porque inclui respostas fisiológicas (como aumento da sudorese, elevação da frequência cardíaca, tremores, hiperventilação etc.) e experiências cognitivas (como pensamentos repetitivos sobre uma situação temida ou imagens de acontecimentos catastróficos que poderiam acontecer no futuro). Alguns autores diferenciam o medo da ansiedade com base em sua relação temporal com a situação temida. Enquanto a ansiedade é a antecipação de uma futura ameaça, o medo é a resposta à ameaça presente. No entanto, medo e ansiedade compartilham os mesmos sintomas físicos e mentais.[5]

A maioria dos pacientes com TOC descreve que realiza os rituais repetitivos para aliviar os sentimentos desagradáveis que resultam do aumento da ansiedade. No entanto, depois de analisar os relatos verbais das sensações subjetivas que antecedem os rituais compulsivos, alguns autores[6] relatam que outros sentimentos (além do aumento da ansiedade) podem fazer parte do desconforto que precede os comportamentos repetitivos no TOC. Tais sentimentos subjetivos foram chamados de fenômenos sensoriais, um termo que engloba as sensações localizadas táteis e musculoesqueléticas; as percepções do tipo *just-right* associadas aos estímulos sensoriais, visão, tato ou audição, ou não associados a quaisquer estímulos desencadeantes; os sentimentos de incompletude; uma sensação de energia crescente e o "ter que".[6,7]

Os fenômenos sensoriais foram associados à necessidade de perfeição[8] e à presença de transtornos de tique comórbidos.[6] Miguel *et al*.[9] tentaram diferenciar os pacientes com TOC com e sem Síndrome de Tourette (ST) — uma variante grave dos transtornos de tique — com base na presença de obsessões, ansiedade autonômica e fenômenos sensoriais. Descobriram que os pacientes com TOC sem ST apresentaram uma frequência maior de fenômenos cognitivos (obsessões) e ansiedade autonômica precedendo seus comportamentos repetitivos, enquanto os pacientes com TOC com ST apresentaram uma frequência maior de fenômenos sensoriais. Menos estudado, o aumento da ansiedade autonômica precedendo as compulsões em pacientes com TOC sem tiques não foi replicado nem investigado em outros estudos. Para tornar esse problema mais complexo, alguns pacientes relatam o componente cognitivo da ansiedade na ausência de sintomas autonômicos. Portanto, a relevância dos fenômenos sensoriais (em comparação com o aumento da ansiedade) precedendo as compulsões ainda não foi estabelecida, e a questão sobre a presença da ansiedade ser ou não necessariamente presente no TOC permanece sem resposta.

O desconforto aliviado por compulsões também pode aparecer como um sentimento de "nojo". Esse sentimento é característico do TOC com temores de contaminação e rituais de limpeza, mas está presente em outros transtornos de ansiedade, como o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT)[10] e fobia específica.[11] O nojo, porém, não pode ser separado da ansiedade (quanto maior o nojo pior a ansiedade).[12] Portanto, mais uma vez, não está claro se as compulsões podem ser mantidas sem o aumento da ansiedade.

O papel da ansiedade na manutenção do comportamento compulsivo será descrito com mais detalhes na seção sobre resposta ao tratamento. Resumidamente, para uma parte significativa dos pacientes com TOC, o tratamento com base na habituação e redução da ansiedade é razoavelmente eficaz para diminuir os sintomas obsessivo-comulsivos (OC).[13] Para uma proporção significativa dos pacientes, a ansiedade desempenha um papel importante na psicopatologia do TOC. Não está claro se existe um subgrupo de pacientes que não possuem a ansiedade como a principal causa do desconforto que precede o comportamento compulsivo. Dada a evidência atual, a classificação do TOC como um transtorno

de ansiedade com base na psicopatologia parece razoável, bem como a investigação continuada dos mecanismos que envolvem o medo e a ansiedade em pacientes com TOC.

## Epidemiologia

A comorbidade com outros transtornos é a regra e não a exceção no TOC. Estima-se que o TOC seja acompanhado por no mínimo uma condição psiquiátrica adicional em 32%-90% dos pacientes.[14-19] Como um grupo, os transtornos de ansiedade são as condições comórbidas mais frequentes no TOC.[16,18-20]

O transtorno de ansiedade social (TAS) é uma condição frequente em pacientes com TOC e alguns estudos o descrevem como a comorbidade mais prevalente entre os transtornos de ansiedade.[17,21,22] Estudos epidemiológicos descobriram que a prevalência do TAS no TOC varia de 15% a 43,5%,[18,19,21,23] enquanto em amostras clínicas as taxas de prevalência relatadas foram: 14%,[24] 15,6%,[16] 21,8%,[25] 23,4%,[22,26] 26%,[27,28] 36,2%,[29] e 42%.[30]

Rasmussen *et al*.[31] estudaram 44 pacientes com TOC e descobriram altas taxas de comorbidade juntamente com outros transtornos de ansiedade. A fobia simples foi a condição mais frequente (27%), seguida por TAS (18%), distúrbio de ansiedade de separação (18%), transtorno do pânico (14%) e agorafobia (9%). Eisen *et al*.[22] encontraram as seguintes taxas de comorbidade em um estudo prospectivo: fobia simples (20,8%), transtorno de ansiedade generalizada (19,5%) e transtorno do pânico (11,7%). Em um outro estudo, Rasmussen *et al*.[28] estudaram 100 pacientes com diagnóstico primário de TOC e observaram que 22% deles tinham comorbidade com fobia simples e 12% com transtorno de pânico. Em um estudo epidemiológico britânico.[18] a comorbidade mais frequente com o TOC foi o episódio depressivo (36,8%), seguido por TAG (31,4%), agorafobia ou transtorno do pânico (22,1%), TAS (17,3%) e fobia específica (15,1%).

Apesar de serem relativamente mais frequentes em pacientes com TOC do que na população geral, outros transtornos de ansiedade podem ter uma trajetória clínica diferente. Além disso, ao menos alguns pacientes com TOC podem não ter transtornos de ansiedade adicionais ao longo da vida. Com isso, é adequado classificar TOC como um transtorno e não como um sintoma de outros transtornos de ansiedade. Por outro lado, a comorbidade aponta a uma associação próxima entre o TOC e outros transtornos de ansiedade, particularmente fobia social e TAG.

## Neurobiologia

A neurobiologia do TOC e de outros transtornos de ansiedade não é totalmente compreendida. Alguns dados sobre os neurocircuitos envolvidos na manifestação dos sintomas de ansiedade foram obtidas através do estudo de modelos animais de ansiedade e de estudos de neuroimagem estrutural e funcional em seres humanos. As descobertas que resultaram da utilização de tais metodologias estão descritas a seguir.

### *Modelos animais de ansiedade*

Como o TOC é um transtorno heterogêneo e extremamente complexo, diferentes modelos animais são usados na tentativa de melhor compreender os aspectos distintos e os subtipos de TOC. Devido à natureza cognitiva das obsessões, estas não são diretamente acessíveis nos animais, mas como as manifestações cognitivas e motoras do TOC estão intimamente ligadas, a modelagem dos comportamentos compulsivos é uma abordagem comum para um modelo animal de TOC. Contudo, a manifestação dos comportamentos compulsivos é consistente com a presença de algum grau de ansiedade generalizada e, portanto, não é fácil distinguir entre ansiedade, obsessão e outras formas de estresse. Os modelos animais etológicos de TOC incluem comportamentos repetitivos ou estereotipados e comportamentos motores instintivos que ocorrem durante os períodos de conflito ou estresse.[32-34] Por outro lado, em modelos animais farmacológicos de TOC, determinados tratamentos com drogas podem induzir alterações comportamentais que são semelhantes aos aspectos comportamentais desse transtorno.[32-34] Nesta seção, descrevemos brevemente alguns modelos animais etológicos e farmacológicos de TOC.

### *Modelos de estereotipia*

Em animais, a estereotipia motora, representada por uma ampla gama de comportamentos invariáveis e repetitivos, pode ser induzida através da manipulação farmacológica ou pode ocorrer espontaneamente. O ato de limpar-se tem sido considerado o tipo mais comum de comportamento estereotipado registrado em animais no contexto do estudo da neurobiologia do TOC. A dermatite acral por lambedura, um distúrbio caracterizado pelo ato excessivo de lamber ou morder as extremidades, está relacionada aos rituais de limpeza observados no TOC e responde ao tratamento com inibidores de recaptação da serotonina (IRS).[35,36] Além disso, o ato de arrancar os pelos ou bigodes dos companheiros de gaiola ou de si próprio é uma forma comum de comportamento anormal e repetitivo que tem semelhança com o ato, em humanos, de arrancar cabelos (tricotilomania), o qual é encontrado no TOC.[37,38] Farmacologicamente, as investigações priorizaram a influência dos sistemas serotonérgicos e dopaminérgicos na expressão desses comportamentos.

### *Atenuação induzida farmacologicamente do comportamento de alternância espontânea*

O comportamento de alternância espontânea refere-se à tendência natural dos ratos de explorar sequencial e sucessivamente os lugares novos. Nesse modelo, ratos privados de alimentos podem correr em um labirinto em forma de "T" no qual ambas as caixas no final do labirinto são aromatizadas com leite como isca. O número médio de escolhas feitas até que ocorra uma alternância é a principal medida. A redução da alternância espontânea foi proposta como um modelo dos sintomas de perseveração e indecisão observados no TOC[39,40] e é evitado pelo tratamento crônico com fluoxetina.[40]

### *Comportamento de verificação compulsiva induzido por quimpirole*

No experimento proposto pela primeira vez por Szechtman *et al*.,[41] após cerca de 10 injeções repetidas (espaçadas em intervalos de 3-4 dias) do agonista dopaminérgico D2/D3 quimpirole, os ratos se tornaram sensíveis à drogra e exibiram um alto nível de atividade no campo aberto. O comportamento induzido por quimpirole tem a forma de verificação

compulsiva, um dos comportamentos mais característicos em pacientes com TOC.[42,43] A verificação compulsiva está presente se um rato retorna excessiva e rapidamente a um local específico com raras visitas a outros lugares; além disso, os ratos tratados com quimpirole praticam uma série de atos motores semelhantes a rituais.[41,44] A clomipramina, que é usada na farmacoterapia do TOC, atenua o desenvolvimento do comportamento de verificação compulsiva.[41]

### *Hipergrooming induzido pela administração de oxitocina no núcleo central da amígdala*

Uma possível relação entre oxitocina e TOC foi sugerida desde que níveis elevados desse neuropeptídeo foram encontrados no líquido cerebrospinal de pacientes com TOC.[45,46] Em roedores, a administração de oxitocina no núcleo central da amígdala (CeA) induz uma exacerbação do comportamento de autolimpeza e foi sugerida como um modelo de TOC.[47] No modelo de oxitocina, os ratos recebem uma injeção de oxitocina no CeA e são colocados em um campo aberto para a quantificação dos comportamentos de autolimpeza. Como um comportamento de deslocamento que ocorre em situações nas quais o animal está em conflito ou indeciso,[48,49] a autolimpeza exacerbada deve atuar, provavelmente através da oxitocina, como um mecanismo de contenção para se sobrepor ao aumento da ansiedade.

### *Hiperatividade induzida por restrição alimentar*

No modelo de hiperatividade induzida por restrição alimentar, os ratos alimentados apenas uma vez por dia e colocados em uma roda giratória começam a correr excessivamente e a comer menos.[50,51] Embora a hiperatividade induzida por restrição alimentar seja há muito tempo considerada um modelo animal de anorexia nervosa,[52,53] ela também apresenta características análogas ao TOC; por exemplo, a fluoxetina atenua a hiperatividade induzida por restrição alimentar, enquanto a imipramina, que é ineficaz para o tratamento de TOC, não afeta o desenvolvimento da síndrome.[50]

### *O modelo de atenuação de sinal*

O modelo de atenuação de sinal foi desenvolvido com base na proposta teórica de que as compulsões resultam de um *déficit* na sinalização associada ao desempenho de respostas para alcançar um objetivo.[33,34] Nesse modelo, o comportamento de interesse é pressionar a alavanca para obter alimento. Os efeitos de atenuação do sinal sobre as respostas de pressionar a alavanca são avaliados sob condições de extinção (isto é, pressionar a alavanca resulta na apresentação de um estímulo condicionado, mas não na entrega da recompensa). Os efeitos da não recompensa são claramente observados na forma excessiva de pressionar a alavanca, sugerida como uma medida do comportamento compulsivo.[54] O comportamento de pressionar a alavanca excessivamente é atenuado por IRS, enquanto os antidepressivos tricíclicos, ansiolíticos e antipsicóticos não possuem efeito.[54-56]

### *Teste de Enterrar Bolinhas de Gude*

Os roedores usam os materiais presentes em suas gaiolas para enterrar objetos nocivos ou inofensivos. Nesse modelo, os roedores de laboratório começam a enterrar bolinhas de gude como uma atividade adequada, mas, depois de uma investigação frustrada do objeto não reativo, o comportamento persiste como uma estereotipia compulsiva.[57,59] Como a duração e extensão do ato de enterrar foram reduzidas por uma variedade de drogas ansiolíticas, esse modelo foi inicialmente sugerido como um teste de triagem para a atividade ansiolítica.[57-60] A constatação de que o comportamento de enterrar foi reduzido por ISRS levantou a possibilidade de que esse comportamento também pode estar relacionado ao TOC.[57-59]

A partir do conhecimento obtido com modelos animais de comportamento obsessivo-compulsivo, torna-se claro que estabelecer condições que permitam a diferenciação entre a ação de medicamentos ansiolíticos e anticompulsivos é uma questão de vital importância. Da mesma forma, é difícil encontrar um modelo animal de TOC que evite a ambiguidade frequentemente observada nos atuais modelos animais de ansiedade. Encontrar particularidades nas diferentes formas de medo com base nos parâmetros etiológicos, farmacológicos e genéticos seria a melhor abordagem para lidar com certas questões como o desenvolvimento e/ou teste de novos tratamentos para o TOC.

### *Neuroimagem funcional e estrutural em humanos*

O modelo clássico dominate dos neurocircuitos do TOC indica o envolvimento das vias corticoestriatais que interligam principalmente o córtex cingulado anterior e orbitofrontal, estriado e tálamo.[61,62] Estudos de neuroimagem funcional realizados em pacientes com TOC, em repouso e durante a provocação de sintomas, demonstraram atividade cerebral elevada nessas regiões que diminui após tratamento bem-sucedido tanto com os IRS seletivos quanto com a TCC.[62] Da mesma forma, um número crescente de investigações longitudinais a curto prazo de neuroimagens estruturais documentou alterações no volume da substância cinzenta regional nas vias corticoestriatais no TOC, especialmente após a medicação.[61] No entanto, os avanços nos campos da neurociência e da investigação por imagens sugerem agora que o modelo corticoestriatal de TOC não é suficiente para explicar um transtorno tão complexo e heterogêneo.[63] Como já mencionado nesta revisão, a classificação do TOC como um transtorno de ansiedade parece pertinente, pois uma proporção significativa de pacientes experimenta níveis extremos de ansiedade. Nesses pacientes, além da disfunção nas vias corticoestriadas, o funcionamento de um neurocircuito alternativo, que envolve interações amigdalocorticais e participa dos processos de condicionamento e extinção do medo, pode estar prejudicado.[64] Além disso, investigações anatômicas recentes têm mostrado que os circuitos corticoestriatais estão muito mais integrados a outros nódulos cerebrais do que já foi considerado no passado.[65] Por exemplo, as porções mediais do córtex orbitofrontal, um nódulo cortical fundamental dentro do circuito corticoestriado e amplamente implicado no TOC,[66] têm ligações com várias regiões do cérebro que medeiam o medo e a ansiedade, como a amígdala.[67]

Dados convergentes de estudos de modelos animais e de humanos indicam que a amígdala desempenha um papel central na avaliação da ameaça e na expressão das respostas de medo condicionado, no qual sua ativação exacerbada leva à manifestação inadequada ou excessiva de medo.[66] Por

outro lado, determinadas regiões corticais, como os córtices ventromedial pré-frontal e orbitofrontal medial, ao inibir a resposta excessiva da amígdala, estão implicadas na extinção do medo.[68] Além disso, o hipocampo também modula a responsividade da amígdala ao fornecer informação contextual de uma determinada situation.[69] Assim, a neurobiologia dos transtornos de ansiedade podem envolver uma inibição pré-frontal deficiente "de cima para baixo" sobre as respostas exageradas da amígdala às situações emocionais marcantes.[70]

Evidências da hiperativação da amígdala levando ao aumento da resposta de medo a estímulos específicos relacionados à ameça foram relatadas em pacientes com TEPT,[71] transtorno do pânico,[72] TAS, fobia específica,[73] TAG[74] e TOC.[75] No entanto, apesar de algumas semelhanças, o TOC pode diferir de outros transtornos de ansiedade. A conectividade entre a amígdala e o córtex pré-frontal, que normalmente está diminuída em outros transtornos de ansiedade, está aumentada nos pacientes com TOC comparados aos controles.[76] Além disso, quando submetidos a estímulos não específicos relacionados à ameça, em vez de hiperativação, os pacientes com TOC apresentam resposta insuficiente da amígdala.[77] Finalmente, o padrão de atividade cerebral regional elevada nos córtices orbitofrontal e cingulado anterior, estriado e tálamo amplamente observado nos pacientes com TOC[62] não é encontrado em outros transtornos de ansiedade. Portanto, embora a resposta de medo pareça estar aumentada em pacientes com TOC, os mecanismos responsáveis por esse aumento podem ser diferentes daquelas responsáveis pela resposta de medo exagerada observada em outros transtornos de ansiedade.

## Estudos Eletrofisiológicos em Humanos

A eletrofisiologia abrange uma infinidade de técnicas que visam medir as respostas fisiológicas (como a sudorese palmar, variabilidade da frequência cardíaca e atividade muscular) que estão associadas aos mecanismos emocionais (como medo e ansiedade). Nesta seção, vamos rever as principais descobertas com base na observação de alterações na resposta galvânica da condutância da pele (relacionada à sudorese palmar), na frequência cardíaca e na atividade muscular que se alteram com a resposta de medo tanto no TOC como nos transtornos de ansiedade. Os estudos incluídos nesta revisão investigaram a magnitude dos reflexos musculares desencadeados pelo medo (p. ex., resposta de sobressalto induzida por estímulo sonoro agudo) ou por um padrão de aquisição do medo conhecido como condicionamento clássico. Embora outros mecanismos de aquisição do medo tenham sido postulados (para uma revisão mais abrangente, ver Hofmann[78]), o condicionamento clássico proporcionou as melhores condições experimentais. Esse tipo de condicionamento é facilmente observado em modelos animais (pois seus efeitos podem ser observados independente dos processos cognitivos subjacentes envolvidos), e a resposta de medo é adquirida pela maioria dos indivíduos, independente de seus contatos anteriores com o estímulo apresentado ou com as características inatas de suas respostas de medo. É importante mencionar que essa condição experimental não leva em conta fatores como a previsibilidade e incontrolabilidade dos eventos aversivos; foi demonstrado que esses fatores estão altamente associados à apresentação da resposta de medo em modelos animais.[79] A falta de estudos que avaliaram outros tipos de aquisição do medo no TOC e a abundância relativa de estudos de condicionamento clássico nos transtornos de ansiedade foi a principal razão que norteou essa decisão.

A resposta de sobressalto induzida por estímulo sonoro (também conhecido como sobressalto auditivo) é um reflexo provocado por sons altos e súbitos caracterizado pelo aumento da condutância na pele, frequência cardíaca e contração muscular, como a contração dos músculos orbiculares que são responsáveis pelos movimentos palpebrais. A atividade muscular medida pelo eletromiografia é normalmente utilizada para determinar a magnitude da resposta de sobressalto. A magnitude da resposta de medo (sobressalto induzido por estímulo sonoro) é maior nos pacientes com transtorno do pânico,[80] TEPT,[81] TAS,[82] e TAG[83] do que em indivíduos sem transtornos mentais. No TOC, os resultados ainda são inconsistentes,[84,85] mas apontam para uma tendência de respostas inatas (incondicionadas) exacerbadas em comparação aos controles saudáveis. Em um estudo, a resposta de medo apresentada por pacientes com TOC expostos a sons agudos foi caracterizada por aumentos maiores do que os esperados na frequência cardíaca, enquanto as alterações de condutância da pele e de reatividade muscular mostraram padrões similares aos controles.[84]

O condicionamento clássico foi descrito pela primeira vez em animais e corresponde ao efeito da apresentação de um estímulo aversivo inato (o estímulo incondicionado; p. ex., um choque elétrico) logo após um estímulo neutro (o estímulo condicionado; p. ex., a figura de um quadrado azul ou um som suave). Esse procedimento faz com que o estímulo anteriormente neutro provoque resposta de medo na ausência do estímulo incondicionado. A resposta ao medo pode ser extinta após repetidas apresentações do estímulo condicionado sem a presença do estímulo não incondicionado. Contudo, a resposta ao medo pode ressurgir depois de extinta e esse processo é chamado de falha na recuperação da extinção.[86] A resposta de medo produz um aumento sensível na resposta galvânica da pele (associada à sudorese palmar)[87] e na frequência cardíaca.[88] Portanto, as variabilidades na condutância da pele e na frequência cardíaca são geralmente usadas como métodos para estimar a magnitude da resposta condicionada de medo. Como mencionado anteriormente, a aprendizagem da resposta condicionada de medo, bem como a de extinção, está associada à ativação da amígdala (entre outras regiões do cérebro), enquanto que a capacidade de recordar a extinção envolve a ativação da região ventromedial do córtex pré-frontal. O hipocampo também exerce um papel fundamental nesse circuito de medo condicionado.[69]

Embora o condicionamento clássico provavelmente não explique a maioria dos medos adquiridos, o seu envolvimento na etiologia dos sintomas em fobias específicas,[89] TAS,[90,91] transtorno do pânico[92] e TEPT[93] já foi demonstrado. No transtorno do pânico, um estudo pequeno (n = 39; pacientes com transtorno do pânico e 33 indivíduos saudáveis) descobriu um padrão sugestivo de resistência à extinção do medo condicionado em pacientes comparados aos controles.[92] No TAS, por outro lado, um estudo (n = 20 pacientes e 18 indivíduos saudáveis) demonstrou que os pacientes responderam com medo a expressões faciais aversivas e apresentaram medo condicionado ao estímulo pareado a essas mesmas

expressões, enquanto nos controles tais fenômenos não foram observados.[91] No entanto, a descoberta mais consistente sobre o condicionamento do medo nos transtornos de ansiedade é a incapacidade de recuperar a resposta de extinção, falha a qual é mais prevalente entre os pacientes com TEPT do que entre os indivíduos saudáveis.[93,94] Um único estudo (n = 39 pacientes com TOC e 21 indivíduos saudáveis) explorou os efeitos do condicionamento de medo no TOC.[95] Nesse estudo, no entanto, os autores optaram por observar as respostas promovidas pelo condicionamento do medo e da extinção através de seu efeito sobre os potenciais evocados auditivos em vez de observar a condutância da pele e a variabilidade da frequência cardíaca. A supressão dos potenciais evocados auditivos é uma medida do limiar sensitivo (conceito que será discutido com mais detalhes nas seções seguintes desta revisão) e demonstrou estar alterada em uma grande variedade de transtornos neuropsiquiátricos como a esquizofrenia e os diferentes transtornos de ansiedade. No estudo de Nanbu *et al*.[95] o limiar sensitivo dos pacientes com TOC estava alterado nas fases tanto de condicionamento quanto de extinção do experimento, enquanto nos indivíduos saudáveis a alteração do limiar sensitivo foi evidente durante o condicionamento, mas voltou aos níveis basais durante a extinção. Esses resultados sugerem que, embora uma disfunção na capacidade de extinguir um medo condicionado possa não estar presente no TOC, as alterações do limiar sensitivo produzidas pelo condicionamento não voltam ao normal com a extinção, como acontece nos indivíduos saudáveis.

Estudos futuros que repliquem os resultados mencionados acima são necessários para confirmar esses achados. Os resultados preliminares obtidos até o momento corroboram a hipótese de que o condicionamento do medo pode ser um modelo válido para a investigação dos mecanismos relacionados à aquisição e extinção do medo no TOC, pelo menos para um subgrupo desses pacientes. No entanto, uma metodologia mais elaborada pode ser necessária se os métodos tradicionais gerarem resultados negativos.

### *Limiar sensório-motor*

O limiar sensório-motor corresponde à capacidade de o cérebro inibir uma resposta motora incondicionada (reflexa) na presença do estímulo que normalmente elicia essa resposta. Classicamente, essa capacidade de inibição é testada através da apresentação de um estímulo fraco (pré-pulso) precedendo o estímulo intenso que anteriormente provocou a resposta motora (sobressalto) no indivíduo que está sendo testado. O efeito da inibição do pré-pulso (IPP) não é suscetível à extinção ou habituação e permanece estável mesmo após múltiplas testagens. Além disso, esse efeito é observado em todos os mamíferos e, portanto, pode ser estudado em diversas espécies.[96]

Inicialmente, a IPP apresentou alteração nos pacientes com esquizofrenia (a apresentação do estimulo fraco não foi capaz de inibir a resposta de sobressalto com mais frequência do que nos indivíduos saudáveis). Porém, recentemente se verificou que a IPP também estava alterada em outros transtornos neuropsiquiátricos, tais como transtorno do pânico,[97,98] TEPT,[99] TOC,[100,101] e síndrome de Tourette sem comorbidades[102] ou comórbida com déficit de atenção e hiperatividade (TDAH),[103] entre outros.[96] No TOC, Ahmari *et al*.[101] fizeram uma análise exploratória de seus resultados (n = 22 pacientes com TOC e 22 indivíduos saudáveis) e sugeriram que os pacientes com tiques comórbidos são aqueles com os níveis mais baixos de IPP. Resultados negativos também foram relatados para TEPT[81,104] e TOC[105], mas as inconsistências podem ser explicadas por questões metodológicas.[96]

Em modelos animais, a perturbação da IPP mostrou ser a consequência de intervenções farmacológicas que interferem nas vias dopaminérgica, serotoninérgica ou glutamatérgica.[106] Além disso, essa alteração tem sido relacionada a lesões no córtex límbico, estriado, globo pálido ou tegmento pontino.[107] Portanto, as descobertas de alteração inespecífica da IPP em diferentes condições neuropsiquiátricas pode ser o efeito de mecanismos completamente independentes que levam à disfunção do circuito corticoestriado-tálamo-cortical.

## Estudos Neuropsicológicos em Seres Humanos

Os achados de estudos neuropsicológicos sugerem que os pacientes com TOC apresentam alterações cognitivas específicas quando comparados com indivíduos saudáveis. As capacidades visoespaciais e funções executivas (principalmente controle inibitório e flexibilidade cognitiva) parecem ser as funções mais comprometidas no TOC.[108] Tais alterações cognitivas podem até mesmo preceder o início do transtorno[109] e estar presente também nos familiares não afetados dos pacientes com TOC.[110] Nesta seção vamos analisar os resultados dos estudos neuropsicológicos que compararam os pacientes com TOC com outros transtornos de ansiedade em uma tentativa de elucidar as especificidades da disfunção cognitiva no TOC.

Poucos estudos compararam o desempenho de pacientes com TOC, transtorno do pânico e controles saudáveis. Usando o *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), Purcell *et al*.[111] constataram que enquanto os pacientes com transtorno do pânico não diferiram dos controles em relação às funções executivas, os pacientes com TOC apresentaram déficits significativos de funções executivas (iniciação de tarefas) e capacidades motoras (velocidade de processamento). Usando uma metodologia diferente, Clayton *et al*.[112] descobriram déficits específicos na inibição da atenção de pacientes com TOC em testes psicométricos de atenção (*Test of Everyday Attention - TEA*), comparados a pacientes com transtorno de pânico e aos controles. Boldrini *et al*.[113] também relataram déficits específicos no TOC de fluência verbal usando o teste *Controlled Oral Word Association* (COWA), de desempenho de tarefas visuais como reproduzir sequências de "toques em blocos" usando o *Corsi Block Tapping Test*, de cópia de figura complexa usando o *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (RCFT) e de alternância de conjunto usando o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), em comparação aos pacientes com transtorno de pânico. Nesse último estudo, ambos os grupos apresentaram déficits de aprendizagem espacial quando comparados aos controles saudáveis. No estudo conduzido por Bannon *et al*.,[114] não houve diferença evidente entre os grupos em relação à fluência verbal ou memória operacional, mas os pacientes com TOC tiveram pior desempenho em testes que mediram a habilidade cognitiva (WCST) e o controle inibitório (avaliado pelas tarefas de *Stroop* e *Go-Nogo*).

Com relação ao desempenho neuropsicológico, os pacientes com TOC apresentaram déficits mais evidentes que os apresentados por pacientes com transtorno do pânico.

A comparação com outros transtornos de ansiedade (TAS, TAG e TEPT) não foi realizada até o momento. Em geral, os transtornos de ansiedade não parecem partilhar quaisquer padrões específicos de disfunção, exceto o descrito como viés atencional que será analisado a seguir.

## Viés Atencional

A alocação preferencial de recursos relacionados à ameaça em comparação com os estímulos neutros é conhecida como viés atencional,[115] o qual está significativamente aumentado em indivíduos ansiosos comparados aos saudáveis.[116] A avaliação do viés atencional entre diferentes transtornos é muito variada, pois são utilizados diferentes paradigmas que alternam tipos de estímulos e medidas indiretas da atenção. Os estímulos podem ser palavras, imagens ou rostos específicos da ameaça em relação à principal condição investigada ou não.[116] O tempo de reação para realizar uma tarefa específica é a medida indireta de atenção,[116] mais comumente utilizada (como é o caso dos paradigmas no teste emocional de *Stroop* e na tarefa *dot-probe*), mas outras medidas com base no movimento ocular[117] também têm sido utilizadas.

A maioria dos transtornos de ansiedade está associada ao viés atencional, incluindo: fobia específica,[118,119] TAS,[120,121] TAG,[122] TEPT[123] e transtorno do pânico.[124] No TOC, achados tanto positivos[115,125] quanto negativos[126,127] foram relatados. Ao contrário do que foi encontrado em outros transtornos de ansiedade, o viés atencional inespecífico não demonstrou ser proeminente nos pacientes com TOC comparados aos indivíduos saudáveis.[127] Viés atencional específico foi encontrado em associação ao TOC em poucos estudos.[115] Em um estudo envolvendo poucos pacientes (n = 23 indivíduos com TOC e medo de contaminação e 5 indivíduos sem TOC ou medo de contaminação), Cisler *et al*.[115] descobriram que os pacientes com TOC apresentavam reações mais lentas que os controles após a apresentação de imagens representando nojo ou medo inespecífico. Os autores interpretaram que esse era um sinal de dificuldade de dissociar a atenção de estímulos ameaçadores tanto específicos quanto inespecíficos. Em um estudo maior (n = 48 pacientes com TOC), Sizino da Victoria *et al*.[128] descobriram que na população com TOC a reação a estímulos específicos estava associada à dimensão da gravidade daquele sintoma no indivíduo testado. Além dessa especificidade da reação, se houver qualquer viés atencional no TOC, este pode estar relacionado a subtipos específicos. Portanto, mais estudos sobre o viés atencional que investiguem estímulos pessoalmente salientes em subgrupos de pacientes com TOC são necessários.

## Resposta ao Tratamento

### *Psicofarmacologia*

Os transtornos de ansiedade, incluindo o TOC, compartilham similaridades em relação ao tratamento farmacológico, embora o prognóstico e a duração do tratamento possam variar para cada transtorno. A maioria dos pacientes com transtorno de ansiedade experimenta uma redução progressiva de seus sintomas com o uso contínuo de IRS e alívio sintomático imediato com benzodiazepínicos.[129] A fobia específica é uma exceção à indicação de IRS. O TOC tem uma especificidade em relação à resposta preferencial aos antidepressivos que são IRS potentes. Os antidepressivos com outros mecanismos de ação podem ser efetivos para o tratamento dos demais transtornos de ansiedade (como a imipramina para distúrbio do pânico[130,131] e TAG[132] e amitriptilina para TEPT[133]), mas nenhum deles mostrou eficácia para o tratamento do TOC quando utilizados em monoterapia.[134]

A neurotransmissão serotonérgica foi associada à regulação da emoção, incluindo os efeitos relacionados à resposta a situações estressantes, ciclo vigília-sono, atividade sexual e vulnerabilidade aos sintomas depressivos.[135,136] No entanto, ainda não está esclarecido se a disfunção da neurotransmissão serotonérgica é o ponto de partida dos mecanismos etiológicos que levam aos transtornos de ansiedade ou ao resultado da interação com outros sistemas de neurotransmissão. De fato, as drogas que atuam em outros neurotransmissores se mostraram efetivas no tratamento dos transtornos de ansiedade. As alterações nas vias serotonérgicas, sejam como disfunção primária ou como uma consequência secundária da disfunção de outros sistemas, desempenham um papel importante nos mecanismos relacionados à manutenção da ansiedade na maioria dos transtornos de ansiedade, incluindo o TOC.[137]

### *Psicoterapia*

Quanto à psicoterapia, a maioria dos tratamentos manualizados com base em evidências foi desenvolvido para sintomas específicos de ansiedade. Por exemplo, a exposição prolongada é especificamente direcionada ao tratamento do TEPT,[138] as técnicas de terapia de exposição e reestruturação cognitiva foram desenvolvidas para fobia específica[139] e TAS,[140] e as técnicas de relaxamento e controle da respiração são usadas principalmente no transtorno do pânico.[141] No TOC, a exposição com prevenção de respostas (sozinha ou em combinação com técnicas cognitivas) é a intervenção que foi mais estudada e que se mostrou eficaz com maior frequência.[142] Contudo, muitas técnicas cognitivas e comportamentais usadas no tratamento dos transtornos de ansiedade são baseadas em um princípio comum de habituação do medo através da exposição ao estímulo aversivo.[143]

A terapia de exposição foi concebida com base na observação de que uma resposta condicionada de medo pode ser extinta com repetidas apresentações do estímulo condicionado sem a apresentação do estímulo aversivo inato (também explicado na seção Eletrofisiologia). Portanto, foi postulado que a exposição ao estímulo causador do medo conduziria à habituação (em outras palavras, à extinção da resposta de medo condicionada).[143] Os transtornos de ansiedade diferem principalmente na caracterização do estímulo aversivo. O estímulo pode ser: altura, lugares fechados, cobras, cães, aranhas etc., na fobia específica; falar em público ou qualquer interação social, na ansiedade social; alterações físicas como taquicardia, no transtorno do pânico; lugares dos quais é difícil escapar, na agorafobia e variável de acordo com o conteúdo dos sintomas no TOC (p. ex., banheiros públicos em pacientes com medo de contaminação). No TOC, além dos tipos diferentes de estímulo, é preciso que a exposição seja seguida pela prevenção de respostas; caso contrário, o desempenho de um ritual levará a uma redução temporária na ansiedade que impedirá o processo de habituação. Apesar dessas peculiaridades relativas à terapia de exposição, o TOC, assim como outros transtornos de ansiedade, pode

melhorar com a habituação ao estímulo aversivo, sugerindo que a condição de medo pode fazer parte da etiologia dos medos obsessivos.[144]

## Conclusões e Indicações para Futuras Pesquisas

A ansiedade é um aspecto importante do TOC com base em sua apresentação psicopatológica e, até o momento, a maioria das intervenções que provaram ser eficazes para o tratamento do TOC é semelhante àquelas desenvolvidas para outros transtornos de ansiedade, tais como TAS, TAG, pânico e TEPT. No entanto, o estudo da neurobiologia do TOC levou a conclusões que nem sempre são compatíveis com o que foi anteriormente associado a outros transtornos de ansiedade. Por exemplo, um modelo animal de TOC foi desenvolvido com a injeção de oxitocina (um hormônio com propriedades ansiolíticas) na amígdala. Além disso, os pacientes com TOC podem não aprensentar aumento da resposta ou falta de controle sobre um medo específico, como apresentam os pacientes com TAS e TAG, ou podem apresentar disfunção das funções executivas que não estão comprometidas nos pacientes com transtorno do pânico. Ademais, os pacientes com TOC apresentam uma variedade de padrões de ativação através de neuroimagem funcional que nem sempre se assemelham à clássica ativação da amígdala encontrada no TEPT, pânico e TAS. Por outro lado, o padrão envolvendo o córtex orbitofrontal encontrado no TOC pode estar relacionado aos tipos de sintomas e pode não explicar as alterações observadas em todos os pacientes com TOC.

O modelo neurobiológico clássico que sugere uma desregulação dos circuitos corticoestriatais no TOC pode não ser suficiente para explicar um transtorno tão complexo e heterogêneo. Evidências recentes que implicam um neurocircuito alternativo relacionado às respostas de medo e ansiedade que resultam da interação entre a região ventro-medial do córtex pré-frontal, córtex orbitofrontal medial e a amígdala. Esses achados podem contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento voltadas para a habituação e extinção da resposta de medo.

A investigação do papel exercido pelo medo e ansiedade no TOC também pode esclarecer os achados controversos relacionados ao TOC. Porém, o mais importante é poder compreender a diferenças entre a apresentação dos sintomas e a resposta ao tratamento observadas entre os pacientes com TOC. É provável que a ansiedade seja uma dimensão relevante do TOC com impacto em outras características desse transtorno. Portanto, estudos futuros devem investigar as manifestações de medo e ansiedade em associação com as características heterogêneas do TOC, como os tipos de obsessões e compulsões, idade de início, diagnósticos de comorbidades e padrões de resposta ao tratamento. Da mesma forma, os estudos devem investigar se as alterações nos circuitos que envolvem a região ventromedial do córtex pré-frontal ventromedial, córtex órbitofrontal medial e amígdala nos diferentes subtipos de TOC estão efetivamente presentes e têm de fato uma importância etiológica.

## Declarações

**Juliana Belo Diniz, MD, PhD**
**Emprego:** *Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.*

**Euripedes Constantino Miguel, MD, PhD, Prof.**
**Emprego:** *Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.*

**Amanda Ribeiro de Oliveira, PhD**
**Emprego:** *Laboratório de Psicobiologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; Instituto de Neurociências e Comportamento, Ribeirão Preto, Brasil.*

**Adriano Edgar Reimer, PhD**
**Emprego:** *Laboratório de Psicobiologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; Instituto de Neurociências e Comportamento, Ribeirão Preto, Brasil.*

**Marcus Lira Brandão, MD, PhD, Prof.**
**Emprego:** *Laboratório de Psicobiologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; Instituto de Neurociências e Comportamento, Ribeirão Preto, Brasil.*

**Alice Simões de Mathis, PhD**
**Emprego:** *Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.*

**Marcelo Camargo Batistuzzo, BS**
**Emprego:** *Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.*

**Daniel Lucas Conceição Costa, MD**
**Emprego:** *Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.*

**Marcelo Queiroz Hoexter, MD, PhD**
**Emprego:** *Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; Laboratório Interdisciplinar de Neurociência Clínica (LiNC), Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.*

*O presente estudo foi realizado no Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulol, São Paulo, Brasil.*

*Neste estudo, os revisores receberam apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Apoio nº 471325/2011-2, 143018/2008-6); e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Apoio nº. 2011/00968-0, 2011/00041-3, 2010/50669-6, 2009/09949-8).*

*Os autores declaram não haver conflitos de interesse..*

** Modesto*
*** Significante*
**** Significante: Valores doados à instituição dos autores ou a um colega para a pesquisa na qual o autor tem participação, não diretamente ao autor.*

## Referências

1. Stein D. Psychobiology of anxiety disorders and obsessive-compulsive spectrum disorders. CNS Spectr. 2008;13(9Suppl14):23-8.
2. Hollander E, Braun A, Simeon D. Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. Depress Anxiety. 2008;25(4):317-29.
3. Phillips KA, Stein DJ, Rauch SL, Hollander E, Fallon BA, Barsky A, Fineberg N, Mataix-Cols D, Ferrão YA, Saxena S, Wilhelm S, Kelly MM, Clark LA, Pinto A, Bienvenu OJ, Farrow J, Leckman J. Should an obsessive-compulsive spectrum grouping of disorders be included in DSM-V? Depress Anxiety. 2010;27(6):528-55.
4. Stein DJ, Craske MG, Friedman MJ, Phillips KA. Meta-structure issues for the DSM-5: how do anxiety disorders, obsessive-compulsive and related disorders, post-traumatic disorders, and dissociative disorders fit together? Curr Psychiatry Rep. 2011;13(4):248-50.
5. Griffin JB. Anxiety. In: Walker HK, Hall, WD, Hurst, JW (editors). Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd ed. Boston: Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing; 1990.
6. Miguel EC, do Rosário-Campos MC, Prado HS, do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, O'Sullivan RL, Jenike MA, Leckman JF. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. J Clin Psychiatry. 2000;61(2):150-6;quiz7.
7. Prado HS, Rosário MC, Lee J, Hounie AG, Shavitt RG, Miguel EC. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. CNS Spectr. 2008;13(5):425-32.

8. Lee JC, Prado HS, Diniz JB, Borcato S, da Silva CB, Hounie AG, Miguel EC, Leckman JF, do Rosário MC. Perfectionism and sensory phenomena: phenotypic components of obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry. 2009;50(5):431-6.
9. Miguel E, Baer L, Coffey B, Rauch S, Savage C, O'Sullivan R, Phillips K, Moretti C, J Leckman JF, Jenike MA. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. Br J Psychiatry. 1997;170:140-5.
10. Engelhard IM, Olatunji BO, de Jong PJ. Disgust and the development of posttraumatic stress among soldiers deployed to Afghanistan. J Anxiety Disord. 2011;25(1):58-63.
11. Davey GC. Disgust: the disease-avoidance emotion and its dysfunctions. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011;366(1583):3453-65.
12. Davey GC, Macdonald BA, Brierley L. The effect of disgust on anxiety ratings to fear-relevant, disgust-relevant and fear-irrelevant stimuli. J Anxiety Disord. 2008;22(8):1347-54.
13. Neziroglu F, Henricksen J, Yaryura-Tobias J. Psychotherapy of obsessive-compulsive disorder and spectrum: established facts and advances, 1995-2005. Psychiatr Clin North Am. 2006;29(2):585-604.
14. Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. J Clin Psychiatry. 1994;55(Suppl):15-27; discussion 8-32.
15. Yaryura-Tobias JA, Grunes MS, Todaro J, McKay D, Neziroglu FA, Stockman R. Nosological insertion of axis I disorders in the etiology of obsessive-compulsive disorder. J Anxiety Disord. 2000;14(1):19-30.
16. Tükel R, Polat A, Ozdemir O, Aksüt D, Türksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry. 2002;43(3):204-9.
17. Denys D, Tenney N, van Megen HJ, de Geus F, Westenberg HG. Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. J Affect Disord. 2004;80(2-3):155-62.
18. 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;163(11):1978-85.
19. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry. 2010;15(1):53-63.
20. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, Newman SC, Oakley-Browne MA, Rubio-Stipec M, Wickramaratne PJ et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. J Clin Psychiatry. 1994;55(Suppl):5-10.
21. Douglass HM, Moffitt TE, Dar R, McGee R, Silva P. Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995;34(11):1424-31.
22. Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD, Rasmussen SA. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. J Clin Psychiatry. 1999;60(5):346-51;quiz 52.
23. Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, Dilling H, John U. Lifetime-comorbidity of obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in Northern Germany. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001;251(3):130-5.
24. Austin LS, Lydiard RB, Fossey MD, Zealberg JJ, Laraia MT, Ballenger JC. Panic and phobic disorders in patients with obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 1990;51(11):456-8.
25. Brakoulias V, Starcevic V, Sammut P, Berle D, Milicevic D, Moses K, Hannan A. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a comorbidity and family history perspective. Australas Psychiatry. 2011;19(2):151-5.
26. LaSalle VH, Cromer KR, Nelson KN, Kazuba D, Justement L, Murphy DL. Diagnostic interview assessed neuropsychiatric disorder comorbidity in 334 individuals with obsessive-compulsive disorder. Depress Anxiety. 2004;19(3):163-73.
27. Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD. Psychopharmacol Bull. 1988;24(3):466-70.
28. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am. 1992;15(4):743-58.
29. Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C, Arcangeli F. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in referred children and adolescents. Compr Psychiatry. 2006;47(1):42-7.
30. Crino RC, Andrews G. Obsessive-compulsive disorder and axis I comorbidity. Journal of Anxiety Disorders; 1996. pp. 37-46.
31. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 1986;143(3):317-22.
32. Eilam D, Zor R, Szechtman H, Hermesh H. Rituals, stereotypy and compulsive behavior in animals and humans. Neurosci Biobehav Rev. 2006;30(4):456-71.
33. Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(3):374-88.
34. Korff S, Harvey BH. Animal models of obsessive-compulsive disorder: rationale to understanding psychobiology and pharmacology. Psychiatr Clin North Am. 2006;29(2):371-90.
35. Stein DJ, Dodman NH, Borchelt P, Hollander E. Behavioral disorders in veterinary practice: relevance to psychiatry. Compr Psychiatry. 1994;35(4):275-85.
36. Veith L. Acral lick dermatitis in the dog. Canine Practice. 1986(13):15-22.
37. Garner JP, Weisker SM, Dufour B, Mench JA. Barbering (fur and whisker trimming) by laboratory mice as a model of human trichotillomania and obsessive-compulsive spectrum disorders. Comp Med. 2004;54(2):216-24.
38. Sarna JR, Dyck RH, Whishaw IQ. The Dalila effect: C57BL6 mice barber whiskers by plucking. Behav Brain Res. 2000;108(1):39-45.
39. Einat H, Szechtman H. Perseveration without hyperlocomotion in a spontaneous alternation task in rats sensitized to the dopamine agonist quinpirole. Physiol Behav. 1995;57(1):55-9.
40. Yadin E, Friedman E, Bridger WH. Spontaneous alternation behavior: an animal model for obsessive-compulsive disorder? Pharmacol Biochem Behav. 1991;40(2):311-5.
41. Szechtman H, Sulis W, Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). Behav Neurosci. 1998;112(6):1475-85.
42. Henderson JG, Pollard CA. Three types of obsessive compulsive disorder in a community sample. J Clin Psychol. 1988;44(5):747-52.
43. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 1994;55(Suppl):5-10;discussion 1-4.
44. Szechtman H, Eckert MJ, Tse WS, Boersma JT, Bonura CA, McClelland JZ, Culver KE, Eilam D. Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of Obsessive-Compulsive Disorder(OCD): form and control. BMC Neurosci. 2001;2:4.
45. Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, Price LH, Pauls DL, Anderson GM, Riddle MA, McDougle CJ, Barr LC, Cohen DJ. The role of central oxytocin in obsessive compulsive disorder and related normal behavior. Psychoneuroendocrinology. 1994;19(8):723-49.
46. Leckman J, Goodman W, North W, Chappell P, Price L, Pauls D, derson GM, Riddle MA, McSwiggan-Hardin M, McDougle CJ, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. Comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. Arch Gen Psychiatry. 1994;51(10):782-92.

47. Marroni SS, Nakano FN, Gati CD, Oliveira JA, Antunes-Rodrigues J, Garcia-Cairasco N. Neuroanatomical and cellular substrates of hypergrooming induced by microinjection of oxytocin in central nucleus of amygdala, an experimental model of compulsive behavior. Mol Psychiatry. 2007;12(12):1103-17.
48. Sachs BD. The development of grooming and its expression in adult animals. Ann N Y Acad Sci. 1988;525:1-17.
49. Spruijt BM, van Hooff JA, Gispen WH. Ethology and neurobiology of grooming behavior. Physiol Rev. 1992;72(3):825-52.
50. Altemus M, Glowa JR, Galliven E, Leong YM, Murphy DL. Effects of serotonergic agents on food-restriction-induced hyperactivity. Pharmacol Biochem Behav. 1996;53(1):123-31.
51. Altemus M, Glowa JR, Murphy DL. Attenuation of food-restriction-induced running by chronic fluoxetine treatment. Psychopharmacol Bull. 1993;29(3):397-400.
52. Falk JR, Halmi KA, Tryon WW. Activity measures in anorexia nervosa. Arch Gen Psychiatry. 1985;42(8):811-4.
53. Kron L, Katz JL, Gorzynski G, Weiner H. Hyperactivity in anorexia nervosa: a fundamental clinical feature. Compr Psychiatry. 1978;19(5):433-40.
54. Joel D, Avisar A. Excessive lever pressing following post-training signal attenuation in rats: a possible animal model of obsessive compulsive disorder? Behav Brain Res. 2001;123(1):77-87.
55. Joel D, Ben-Amir E, Doljansky J, Flaisher S. 'Compulsive' lever-pressing in rats is attenuated by the serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine but not by the tricyclic antidepressant desipramine or the anxiolytic diazepam. Behav Pharmacol. 2004;15(3):241-52.
56. Joel D, Doljansky J. Selective alleviation of compulsive lever-pressing in rats by D1, but not D2, blockade: possible implications for the involvement of D1 receptors in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology. 2003;28(1):77-85.
57. Broekkamp CL, Rijk HW, Joly-Gelouin D, Lloyd KL. Major tranquillizers can be distinguished from minor tranquillizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice. Eur J Pharmacol. 1986;126(3):223-9.
58. Londei T, Valentini AM, Leone VG. Investigative burying by laboratory mice may involve non-functional, compulsive, behaviour. Behav Brain Res. 1998;94(2):249-54.
59. Njung'e K, Handley SL. Effects of 5-HT uptake inhibitors, agonists and antagonists on the burying of harmless objects by mice; a putative test for anxiolytic agents. Br J Pharmacol. 1991;104(1):105-12.
60. Treit D, Pinel JP, Fibiger HC. Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of anxiolytic agents. Pharmacol Biochem Behav. 1981;15(4):619-26.
61. Hoexter MQ, de Souza Duran FL, D'Alcante CC, Dougherty DD, Shavitt RG, Lopes AC, Diniz JB, Deckersbach T, Batistuzzo MC, Bressan RA, Miguel EC, Busatto RGF. Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitive-behavior therapy: a randomized clinical trial. Neuropsychopharmacology. 2012;37(3):734-45.
62. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am. 2000;23(3):563-86.
63. Milad MR, Rauch SL. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. Trends Cogn Sci. 2012;16(1):43-51.
64. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. Neuropsychopharmacology. 2010;35(1):169-91.
65. Lehman JF, Greenberg BD, McIntyre CC, Rasmussen SA, Haber SN. Rules ventral prefrontal cortical axons use to reach their targets: implications for diffusion tensor imaging tractography and deep brain stimulation for psychiatric illness. J Neurosci. 2011;31(28):10392-402.
66. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(3):525-49.
67. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. Cereb Cortex. 2000;10(3):206-19.
68. Milad MR, Rauch SL, Pitman RK, Quirk GJ. Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. Biol Psychol. 2006;73(1):61-71.
69. Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL. Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. Biol Psychiatry. 2007;62(5):446-54.
70. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G, Fischman AJ, Alpert NM, Haber SN, Stypulkowski PH, Rise MT, Rasmussen SA, Greenberg BD. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. J Neurosurg. 2006;104(4):558-65.
71. Hughes KC, Shin LM. Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. Expert Rev Neurother. 2011;11(2):275-85.
72. de Carvalho MR, Dias GP, Cosci F, de-Melo-Neto VL, Bevilaqua MC, Gardino PF, Nardi AE. Current findings of fMRI in panic disorder: contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects. Expert Rev Neurother. 2010;10(2):291-303.
73. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. Am J Psychiatry. 2007;164(10):1476-88.
74. Etkin A, Prater KE, Hoeft F, Menon V, Schatzberg AF. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry. 2010;167(5):545-54.
75. Simon D, Kaufmann C, Müsch K, Kischkel E, Kathmann N. Fronto-striato-limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder during individually tailored symptom provocation. Psychophysiology. 2010;47(4):728-38.
76. Cardoner N, Harrison BJ, Pujol J, Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, López-Solá M, Real E, Deus J, Ortiz H, Alonso P, Menchón rJM. Enhanced brain responsiveness during active emotional face processing in obsessive compulsive disorder. World J Biol Psychiatry. 2011;12(5):349-63.
77. Cannistraro PA, Wright CI, Wedig MM, Martis B, Shin LM, Wilhelm S, Rauch SL. Amygdala responses to human faces in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry. 2004;56(12):916-20.
78. Hofmann SG. Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: implications for exposure therapy of anxiety disorders. Clin Psychol Rev. 2008;28(2):199-210.
79. Foa EB, Zinbarg R, Rothbaum BO. Uncontrollability and unpredictability in post-traumatic stress disorder: an animal model. Psychol Bull. 1992;112(2):218-38.
80. McTeague LM, Lang PJ, Laplante MC, Bradley MM. Aversive imagery in panic disorder: agoraphobia severity, comorbidity, and defensive physiology. Biol Psychiatry. 2011;70(5):415-24.
81. Holstein DH, Vollenweider FX, Jäncke L, Schopper C, Csomor PA. P50 suppression, prepulse inhibition, and startle reactivity in the same patient cohort suffering from posttraumatic stress disorder. J Affect Disord. 2010;126(1-2):188-97.
82. Cornwell BR, Heller R, Biggs A, Pine DS, Grillon C. Becoming the center of attention in social anxiety disorder: startle reactivity to a virtual audience during speech anticipation. J Clin Psychiatry. 2011;72(7):942-8.
83. Ray WJ, Molnar C, Aikins D, Yamasaki A, Newman MG, Castonguay L, Borkovec TD. Startle response in generalized anxiety disorder. Depress Anxiety. 2009;26(2):147-54.
84. Buhlmann U, Wilhelm S, Deckersbach T, Rauch SL, Pitman RK, Orr SP. Physiologic responses to loud tones in individuals with obsessive-compulsive disorder. Psychosom Med. 2007;69(2):166-72.

85. Kumari V, Kaviani H, Raven PW, Gray JA, Checkley SA. Enhanced startle reactions to acoustic stimuli in patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 2001;158(1):134-6.
86. Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. Annu Rev Neurosci. 2001;24:897-931.
87. Fredrikson M, Annas P, Georgiades A, Hursti T, Tersman Z. Internal consistency and temporal stability of classically conditioned skin conductance responses. Biol Psychol. 1993;35(2):153-63.
88. Bankart CP, Elliott R. Heart rate and skin conductance in anticipation of shocks with varying probability of occurrence. Psychophysiology. 1974;11(2):160-74.
89. Merckelbach H, de Ruiter C, van den Hout MA, Hoekstra R. Conditioning experiences and phobias. Behav Res Ther. 1989;27(6):657-62.
90. Haddad AD, Lissek S, Pine DS, Lau JY. How do social fears in adolescence develop? Fear conditioning shapes attention orienting to social threat cues. Cogn Emot. 2011;25(6):1139-47.
91. Lissek S, Levenson J, Biggs AL, Johnson LL, Ameli R, Pine DS, Grillon C. Elevated fear conditioning to socially relevant unconditioned stimuli in social anxiety disorder. Am J Psychiatry. 2008;165(1):124-32.
92. Michael T, Blechert J, Vriends N, Margraf J, Wilhelm FH. Fear conditioning in panic disorder: Enhanced resistance to extinction. J Abnorm Psychol. 2007;116(3):612-7.
93. Milad MR, Orr SP, Lasko NB, Chang Y, Rauch SL, Pitman RK. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. J Psychiatr Res. 2008;42(7):515-20.
94. Orr SP, Metzger LJ, Pitman RK. Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. Psychiatr Clin North Am. 2002;25(2):271-93.
95. Nanbu M, Kurayama T, Nakazawa K, Matsuzawa D, Komiya Z, Haraguchi T, Ogura H, Hashimoto T, Yoshida S, Iyo M, Shimizu E. Impaired P50 suppression in fear extinction in obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010;34(2):317-22.
96. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. Psychopharmacology (Berl). 2001;156(2-3):234-58.
97. Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. Depress Anxiety. 2002;15(2):55-60.
98. Ludewig S, Geyer MA, Ramseier M, Vollenweider FX, Rechsteiner E, Cattapan-Ludewig K. Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. J Psychiatry Neurosci. 2005;30(1):37-43.
99. Grillon C, Morgan CA, Southwick SM, Davis M, Charney DS. Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res. 1996;64(3):169-78.
100. Hoenig K, Hochrein A, Quednow BB, Maier W, Wagner M. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry. 2005;57(10):1153-8.
101. Ahmari SE, Risbrough VB, Geyer MA, Simpson HB. Impaired Sensorimotor gating in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology. 2012 [Epub ahead of print].
102. Swerdlow NR, Karban B, Ploum Y, Sharp R, Geyer MA, Eastvold A. Tactile prepuff inhibition of startle in children with Tourette's syndrome: in search of an "fMRI-friendly" startle paradigm. Biol Psychiatry. 2001;50(8):578-85.
103. Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallett M. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. Biol Psychiatry. 1996;39(1):33-41.
104. Lipschitz DS, Mayes LM, Rasmusson AM, Anyan W, Billingslea E, Gueorguieva R, Southwick SM. Baseline and modulated acoustic startle responses in adolescent girls with posttraumatic stress disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005;44(8):807-14.
105. Schall U, Schön A, Zerbin D, Eggers C, Oades RD. Event-related potentials during an auditory discrimination with prepulse inhibition in patients with schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. Int J Neurosci. 1996;84(1-4):15-33.
106. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. Psychopharmacology (Berl). 2001;156(2-3):117-54.
107. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA. Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. Behav Pharmacol. 2000;11(3-4):185-204.
108. Chamberlain S, Blackwell A, Fineberg N, Robbins T, Sahakian B. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(3):399-419.
109. Grisham JR, Anderson TM, Poulton R, Moffitt TE, Andrews G. Childhood neuropsychological deficits associated with adult obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry. 2009;195(2):138-41.
110. Chamberlain SR, Menzies L. Endophenotypes of obsessive-compulsive disorder: rationale, evidence and future potential. Expert Rev Neurother. 2009;9(8):1133-46.
111. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(5):415-23.
112. Clayton IC, Richards JC, Edwards CJ. Selective attention in obsessive-compulsive disorder. J Abnorm Psychol. 1999;108(1):171-5.
113. Boldrini M, Del Pace L, Placidi GP, Keilp J, Ellis SP, Signori S, Placidi GF, Cappa SF. Selective cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder compared to panic disorder with agoraphobia. Acta Psychiatr Scand. 2005;111(2):150-8.
114. Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? Aust N Z J Psychiatry. 2006;40(11-12):1031-8.
115. Cisler JM, Olatunji BO. Components of attentional biases in contamination fear: evidence for difficulty in disengagement. Behav Res Ther. 2010;48(1):74-8.
116. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. Psychol Bull. 2007;133(1):1-24.
117. Kwak SM, Na DL, Kim G, Kim GS, Lee JH. Use of eye movement to measure smokers' attentional bias to smoking-related cues. Cyberpsychol Behav. 2007;10(2):299-304.
118. Rinck M, Becker ES. Spider fearful individuals attend to threat, then quickly avoid it: evidence from eye movements. J Abnorm Psychol. 2006;115(2):231-8.
119. Lavy E, van den Hout M, Arntz A. Attentional bias and spider phobia: conceptual and clinical issues. Behav Res Ther. 1993;31(1):17-24.
120. Amir N, Elias J, Klumpp H, Przeworski A. Attentional bias to threat in social phobia: facilitated processing of threat or difficulty disengaging attention from threat? Behav Res Ther. 2003;41(11):1325-35.
121. Spector IP, Pecknold JC, Libman E. Selective attentional bias related to the noticeability aspect of anxiety symptoms in generalized social phobia. J Anxiety Disord. 2003;17(5):517-31.
122. Bradley BP, Mogg K, White J, Groom C, de Bono J. Attentional bias for emotional faces in generalized anxiety disorder. Br J Clin Psychol. 1999;38 ( Pt 3):267-78.
123. Fleurkens P, Rinck M, van Minnen A. Specificity and generalization of attentional bias in sexual trauma victims suffering from posttraumatic stress disorder. J Anxiety Disord. 2011;25(6):783-7.

124. Reinecke A, Cooper M, Favaron E, Massey-Chase R, Harmer C. Attentional bias in untreated panic disorder. Psychiatry Res. 2011;185(3):387-93.
125. Tata PR, Leibowitz JA, Prunty MJ, Cameron M, Pickering AD. Attentional bias in obsessional compulsive disorder. Behav Res Ther. 1996;34(1):53-60.
126. Moritz S, von Mühlenen A. Investigation of an attentional bias for fear-related material in obsessive-compulsive checkers. Depress Anxiety. 2008;25(3):225-9.
127. Harkness EL, Harris LM, Jones MK, Vaccaro L. No evidence of attentional bias in obsessive compulsive checking on the dot probe paradigm. Behav Res Ther. 2009;47(5):437-43.
128. Sizino da Victoria M, Nascimento AL, Fontenelle LF. Symptom-specific attentional bias to threatening stimuli in obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry. 2012; [Epub ahead of print].
129. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. J Clin Psychiatry. 2010;71(7):839-54.
130. Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjö H, Ottosson JO, Bech P, Bruun-Hansen J, Hanson L, Lorentzen K, Mellergård M, Rasmussen S, et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1991;365:18-27.
131. Taylor CB, Hayward C, King R, Ehlers A, Margraf J, Maddock R, Clark D, Roth WT, Agras WS. Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorder: results of a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 1990;10(2):112-8.
132. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. Arch Gen Psychiatry. 1993;50(11):884-95.
133. Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, Saunders WB, Cavenar JO Jr. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. Arch Gen Psychiatry. 1990;47(3):259-66.
134. Fineberg N, Bullock T, Montgomery D, Montgomery S. Serotonin reuptake inhibitors are the treatment of choice in obsessive compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 1992;7(Suppl1):43-7.
135. Lowry CA, Hale MW, Evans AK, Heerkens J, Staub DR, Gasser PJ, Shekhar A. Serotonergic systems, anxiety, and affective disorder: focus on the dorsomedial part of the dorsal raphe nucleus. Ann N Y Acad Sci. 2008;1148:86-94.
136. Lowry CA, Johnson PL, Hay-Schmidt A, Mikkelsen J, Shekhar A. Modulation of anxiety circuits by serotonergic systems. Stress. 2005;8(4):233-46.
137. Bespalov AY, van Gaalen MM, Gross G. Antidepressant treatment in anxiety disorders. Curr Top Behav Neurosci. 2010;2:361-90.
138. Powers MB, Halpern JM, Ferenschak MP, Gillihan SJ, Foa EB. A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. Clin Psychol Rev. 2010;30(6):635-41.
139. Pachana NA, Woodward RM, Byrne GJ. Treatment of specific phobia in older adults. Clin Interv Aging. 2007;2(3):469-76.
140. Singh JS, Hope DA. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of social anxiety disorder. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2009;46(1):62-9.
141. Ham P, Waters DB, Oliver MN. Treatment of panic disorder. Am Fam Physician. 2005;71(4):733-9.
142. Belotto-Silva C, Diniz JB, Malavazzi DM, Valério C, Fossaluza V, Borcato S, Seixas AA, Morelli D, Miguel EC, Shavitt RG. Group cognitive-behavioral therapy versus selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder: a practical clinical trial. J Anxiety Disord. 2012;26(1):25-31.
143. Kaplan GB, Heinrichs SC, Carey RJ. Treatment of addiction and anxiety using extinction approaches: neural mechanisms and their treatment implications. Pharmacol Biochem Behav. 2011;97(3):619-25.
144. Storch E, Mariaskin A, Murphy T. Psychotherapy for obsessive-compulsive disorder. Curr Psychiatry Rep. 2009;11(4):296-301.