

**FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

GEFERSON OTAVIO SUCOLOTTI

**A RELEVÂNCIA DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL NO
TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO**

**Porto Alegre
2007**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

FACULDADE DE MEDICINA

MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

GEFERSON OTAVIO SUCOLOTTI

**A RELEVÂNCIA DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL NO TRANSTORNO
OBSESSIVO COMPULSIVO**

Porto Alegre, Janeiro de 2007

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

S942r Sucolotti, Geferson Otavio
A relevância do córtex pré-frontal no transtorno obsessivo compulsivo / Geferson Otavio Sucolotti; orient. André Luis Palmiini; co-orient. Ygor Arzeno Ferrão. Porto Alegre: PUCRS, 2007.
110f.: il. Tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdades de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Neurociências.

1. CÓRTEX PRÉ-FRONTAL/fisiologia. 2. CÓRTEX PRÉ-FRONTAL/fisiopatologia. 3. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO. 4. TESTES NEUROPSICOLÓGICOS. 5. TOMADA DE DECISÕES. 6. MEMÓRIA DE TRABALHO. 7. ESCALAS DE GRADUAÇÃO PSIQUIÁTRICAS. 8. RESPOSTA GALVÂNICA DA PELE. 9. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Palmiini, André Luis. II. Ferrão, Ygor Arzeno. III. Título.

C.D.D. 612.825

C.D.U. 612.825:616.891.7(043.3)

N.L.M. WM 176

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB10/196

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

FACULDADE DE MEDICINA

MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**A RELEVÂNCIA DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL NO TRANSTORNO
OBSESSIVO COMPULSIVO**

GEFERSON OTAVIO SUCOLOTTI

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. André Luis Palmi

Co-orientador: Prof. Dr. Ygor Arzeno Ferrão

Porto Alegre, Janeiro de 2007

As emoções se encenam no teatro do corpo, os sentimentos no teatro da mente... emoções, e a horda de reações subjacentes a elas, são parte dos mecanismos básicos da regulação da vida; os sentimentos também contribuem para a regulação da vida, porém num nível mais alto...a emoção habilitou os organismos a responder de forma eficiente porém não criativa a um número de circunstâncias favoráveis ou ameaçadoras à vida...o sentimento introduziu um alerta mental para as circunstâncias boas e más e prolongou o impacto das emoções ao influenciar atenção e memória de forma duradoura.

Antonio Damásio

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Aos meus pais, Victorio (*in memoriam*) e Ivone por sempre terem me incentivado ao estudo e crescimento e me dotado de uma genética capaz de buscar estes objetivos.

À minha querida esposa que me incentivou e me compreendeu nos momentos de ausência, e neles assumiu nossos amados filhos Diego e Gabriela.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. **André Luis Palmi** pela inestimável ajuda em me mostrar o caminho da pesquisa em uma área até pouco tempo desconhecida para mim. Pela compreensão e ajuda frente às minhas dificuldades e por colaborar com seu profundo saber na construção não somente deste trabalho, mas na construção interna de uma visão mais científica e mais avançada do conhecimento.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. **Ygor Ferrão** pelos inúmeros encaminhamentos de pacientes para este trabalho. Pela sua orientação precisa, segura e exigente, que proporcionaram uma ampliação dos rumos deste estudo.

A Dra **Mirna Portugal** pela escuta, compreensão, revisão, sugestões e esclarecimentos valiosos. Da mesma forma por sua generosidade em permitir a utilização da sala do Serviço de Neuropsicologia para as avaliações desta pesquisa.

Ao engenheiro **Paulizan Gravina**, pela amizade demonstrada, pelo seu incansável auxílio na compreensão do conhecimento dos “segredos” da Condutância Elétrica, escolha e funcionamento do equipamento para avaliar a condutância.

Ao Dr. **Alberto Abuchaim**, pela compreensão, escuta e apoio nos momentos de cansaço e desânimo.

Ao prof. Dr. **Irenio Gomes**, pela paciência, tranquilidade, disponibilidade e conhecimento na análise estatística dos resultados.

À psicóloga **Luciana Alves Tisser**, por sua contribuição na revisão e esclarecimentos dos testes neuropsicológicos.

Ao meu irmão **Gederson Sucolotti**, pelos esclarecimentos e apoio nas traduções.

À psicóloga **Ana Paula Salgado**, pela sua valiosa contribuição na avaliação dos indivíduos deste estudo.

Às psiquiatras **Lia Lopes e Ana Cristina Carriom** pela constante disposição em ajudar neste trabalho e empenho no encaminhamento de pacientes.

Ao prof. Dr. **Mário Bernardes Wagner**, pela sua orientação inicial da análise

estatística.

À psicóloga **Jaqueline Benke**, pelo acolhimento e encaminhamento de seus pacientes.

Aos **voluntários**, que disponibilizaram seu tempo e atenção para colaborar na construção desta pesquisa.

Aos **professores**, das diversas disciplinas do Curso de Pós-graduação da PUCRS pela forma competente e generosa com que dividiram seus conhecimentos.

RESUMO

Estudos recentes de neuroimagem funcional, imagem cerebral e neurocirurgia vêm revelando a possibilidade do Córtex Orbital Frontal (COF) estar relacionado à fisiopatologia do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). Porém, o estudo destas relações ainda está num estágio inicial. Da mesma forma esta disfunção frontal levaria estes indivíduos a terem uma performance mais pobre em testes neuropsicológicos que avaliam funções frontais. Devido a isto, haveria alterações autonômicas que influenciariam, segundo a teoria dos marcadores somáticos, em dificuldades na tomada de decisões e memória de trabalho.

Objetivo: o presente estudo elegeu os seguintes objetivos: 1) avaliar as respostas autonômicas, através da Condutância Elétrica da Pele (CEP), sob relaxamento e sob estresse, em indivíduos com TOC e controles. 2) Verificar a performance destes indivíduos nos testes neuropsicológicos, assim como, as possíveis relações entre estas performances com as respostas da CEP sob relaxamento e sob estresse. 3) Investigar a existência de relação entre a intensidade de resposta autonômica com os resultados dos testes neuropsicológicos que avaliam funções executivas. 4) Investigar a existência de relação entre a severidade do TOC e resposta autonômica sob relaxamento e estresse. 5) Averiguar a existência de relação entre severidade do TOC e resultados em avaliação neuropsicológica que avaliam funções executivas.

Pacientes e métodos: foram estudados 58 indivíduos, 28 com TOC, segundo critérios

do DSM-IV e 30 controles. Todos os sujeitos foram submetidos a uma entrevista de anamnese, entrevista diagnóstica, a escalas de severidade de TOC, Depressão e de Ansiedade, bem como avaliação neuropsicológica de funções frontais (FAZ, Stroop, WCST, Trail e Atenção Concentrada) e de CEP sob relaxamento e estresse. Testes estatísticos compararam o grupo com TOC e o Controle quanto a CEP, a performance dos testes neuropsicológicos e as escalas psiquiátricas. Também foram feitas correlações entre a CEP com os testes neuropsicológicos, com as escalas psiquiátricas, com o uso ou não de medicação, o período da doença e com as variáveis sócio-demográficas do grupo TOC. Também foram avaliadas as correlações entre os resultados dos testes neuropsicológicos com a severidade do TOC, uso de medicação e período da doença.

Resultados: Houve um aumento significativo da média da condutância sob stress em comparação com o relaxamento, tanto no grupo TOC ($p=0,038$), quanto nos Controles ($p=0,001$). Por outro lado, não houve diferença significativa entre as condutâncias em repouso ($p=0,950$) e nem sob estresse ($p=0,744$) entre os dois grupos. Com relação aos testes neuropsicológicos somente no Wisconsin (WCST) a performance dos sujeitos com TOC mostrou-se significativamente mais pobre do que a do grupo Controle ($p=0,002$). Nem no grupo TOC e nem no grupo Controle houve uma correlação significativa entre os parâmetros de condutância e o desempenho nos testes. Não foram observadas correlações significativas entre a CEP e os escores (número de sintomas) na escala YBOCS, Escala Hamilton para Ansiedade (HAMA), Escala Hamilton para Depressão (HAMD), nem nos indivíduos com TOC e, naturalmente, nem nos controles. Não houve correlação significativa entre a duração da doença e a CEP, tanto em relaxamento ($p=0,778$) quanto em estresse ($p=0,760$). Da mesma forma, não foi observada, correlação com o desempenho nos testes.

Conclusão: Existe uma modificação fisiológica da função autonômica mensurada pela (CEP), tanto nos indivíduos com TOC quanto nos controles, quando submetidos a uma

situação de estresse. O prejuízo das funções executivas nos sujeitos com TOC parecem se concentrar em tarefas mais específicas, especialmente ligadas à inibição de impulsos e mudança de estratégias, conforme examinadas pelo WCST. Da mesma forma, o período de duração e intensidade do sintoma da doença não influencia na CEP e nos testes neuropsicológicos. É possível que a marcada participação de sistemas relacionados à ansiedade no TOC contrabalance potenciais alterações nos marcadores somáticos decorrentes de alterações frontais.

Palavras-chave: TOC; COF; CEP; Testes neuropsicológicos.

ABSTRACT

A recent studies about functional neuroimage, brain image and neurosurgery are showing a possibility of Frontal Orbital Cortex (FOC) to be related to Compulsive Obsessive Disorder (OCD) phisiopathology. Although related studies are in initial stages, the frontal disorder could take them to a poor performance in neuropsychological tests during frontal functions analysis.

Due to that, we could have some influential autonomic alterations, by the somatic mark theory, when they have to make some decisions and use work memory.

Goal: The present studies have the following aims: 1) To analyse autonomic answers through Skin Electrical Conduntance (SEC) under relax and individual stress with OCD and controls 2) To check individual performances during neuropsychological tests and also possible relations among OCD answers , relaxing and stress. 3) To check the relations between autonomic intensity and results from neuropsychological tests. 4) To analyse the connection between OCD and autonomic answers under relax and stress. 5) To check the relation between OCD intensity and results during neuropsychological avaliations.

Patients and methods: We studied 58 persons, 28 with OCD method, by the DSM – IV criteria and 30 controls. All submitted to anamnese interviews, diagnostic interviews, critical OCD, Depression and anxiety and also neuropsychological frontal function avaliations (FAZ, Stroop, WCST, Trail and Concentrated Attention), stress and relax. Statistic tests

matching OCD groups and SEC groups, performance neuropsychological tests and psychiatrist scales. Also the relations between using medicines during the process or not comparing with psychiatrist scales and connections with OCD groups.

Connections among neuropsychological test results and OCD intensity, use of medication during the process.

Results: We could see a considerable average improvement over the stress comparing to relax in both groups: OCD ($P=0,038$), Controls ($P=0,001$) there was no difference between relax ($P=0,950$) and stress ($P=0,744$) in both groups. About the neuropsychological tests, only WCST performance with OCD patients was poor comparing to group Control ($P=0,002$). Neither groups OCD or Control there was considerable relation during tests. No relations among SEC and scores (nr. of symptoms) on YBOCS scale, Hamilton Anxiety Scale (HAMA). Hamilton Depression Scale (HAMD) neither OCD persons or controls. No relation during the process and SEC, in both relax ($P=0,778$) and stress ($P=0,760$).

Conclusion: There was a Physiological Alteration of the autonomic function comparing with OCD patients, it seems they concentrated in specific tasks, specially the ones connecting with impetuous inhibition and strategic changes, analyzed by WCST. At the same time the process time does not have any influence on SEC and neuropsychological tests it is possible (OCD), will have a potential balance alterations on somatic markers due to frontal alterations.

Key-words: OCD, COF, SEC, Neuropsychological Tests.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE FIGURAS	16
LISTA DE ABREVIATURAS	17
1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1 Epidemiologia do TOC.....	23
2.2 Caracterização da Doença	25
2.3 Subtipos	29
2.4 Diagnóstico da Doença	32
2.5 Aspectos Neurofisiopatológicos do TOC	33
2.6 Avaliação Neuropsicológica de funções frontais.....	46
3 OBJETIVOS	50
3.1 Geral	50
3.2 Específicos	50
4 MATERIAIS E MÉTODOS	52
4.1 Aspectos Éticos.....	52
4.2 Delineamento.....	52
4.3 Pacientes e controles	53
4.4 Critérios de inclusão no grupo TOC.....	56
4.5 Critérios de exclusão para o grupo TOC	56
4.6 Critérios de Inclusão no grupo Controle.....	57
4.7 Critérios de exclusão para participar do grupo Controle.....	57
4.8 Avaliações	57
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	68
6 RESULTADOS	69
6.1 CEP no grupo TOC e grupo Controle.....	70

6.2 Testes Neuropsicológicos nos grupo TOC e Controle	71
6.3 Escalas de Avaliação de Sintomas Obsessivo Compulsivo, de Ansiedade e de Depressão nos dois Grupos	72
6.4 Correlação entre CEP e Testes Neuropsicológicos nos grupos TOC e Controle.....	75
6.5 Correlações entre CEP e Escalas Psiquiátricas	76
6.6 Correlação entre os Escores na Escala YBOCS e número de sintomas na Lista YBOCS 1 e Lista YBOCS 2	78
6.7 Correlação entre o Período da Doença e a CEP e os Testes Neuropsicológicos	78
6.8 Uso de Medicação no grupo TOC	79
7 DISCUSSÃO	81
7.1 Correlação entre a CEP e as Escalas Psiquiátricas	87
7.2 Influência do uso da medicação em relação a CEP	88
8 LIMITAÇÃO DO ESTUDO.....	89
CONCLUSÕES.....	90
REFERÊNCIAS	91
ANEXOS	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil Sócio-demográfico dos grupos TOC e Controle.....	55
Tabela 2 – Comparação da CEP entre o grupo TOC e grupo Controle.....	70
Tabela 3 – Comparação dos Testes Neuropsicológicos entre o grupo TOC e grupo Controle	71
Tabela 4 – Comparação entre a Escala YBOCS e Lista de Sintomas Obsessivo-compulsivos entre o grupo TOC e grupo Controle.....	73
Tabela 5 – Comparação entre os Escores de Ansiedade e Depressão entre o grupo TOC e grupo Controle.....	74
Tabela 6 – Graus de correlação e significância estatística (p) das correlações entre os testes Neuropsicológicos e CEP	75
Tabela 7 – Correlações entre CEP e Escalas Psiquiátricas.....	76
Tabela 8 – Comparação entre o Uso e o Não Uso de Medicação e as médias da CEP e Testes Neuropsicológicos no grupo TOC	79
Tabela 9 – Comparação da CEP dos grupos TOC CMED e TOC SMED com o grupo Controle	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Avaliação da CEP através do aparelho Multímetro Digital	61
Figura 2 – Imagem das cartas-índice utilizadas no Wisconsin Card Sorting Test	63
Figura 3 – Imagem da folha de resposta do Trail	64
Figura 4 – Imagem da folha de resposta do teste de Atenção Concentrada	65
Figura 5 – Imagem do Stroop teste.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

AC: Atenção concentrada

CEP: Condutância elétrica da pele

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

COF: Córtex orbital frontal

ECA: Epidemiologic Catchment Área

HAMA: Escala de Classificação de Hamilton para ansiedade

HAMD: Escala de Classificação de Hamilton para depressão

ISRSs: Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview

PET: Tomografia por Emissão de Pósitrons

PUCRS: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

TOC: Transtorno Obsessivo Compulsivo

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

YBOCS: Escala Obsessivo Compulsiva de Yale-Brown

YBOCS 1: Lista de sintomas obsessivo-compulsivos da YBOCS para sintomas passados

YBOCS 2: Lista de sintomas obsessivo-compulsivos da YBOCS para sintomas atuais

INTRODUÇÃO

A presença de pensamentos e/ou comportamentos intrusos caracteriza o Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), doença que afeta cerca de 2,5% da população geral atingindo homens e mulheres numa mesma frequência (Hales, Yudofsky, 2006).

Tipicamente o paciente com TOC reconhece que os sintomas são excessivos ou irracionais e, apesar disso, não consegue resistir às obsessões e compulsões. O TOC pode tornar-se incapacitante em casos em que os sintomas tomam muito tempo e causam sofrimento importante, interferindo na vida pessoal, social e profissional do indivíduo e de suas famílias.

A doença é crônica e seu prognóstico não é bom. Há trabalhos atestando que 20 à 40% dos pacientes não obtém melhora apesar do tratamento médico, 40 a 50% tem melhora moderada e apenas 20 a 30% melhoram significativamente (Gabbard, 1998).

Apesar da etiologia do TOC ainda ser desconhecida, dados obtidos com neuroimagem funcional vem revelando a possibilidade do córtex orbital frontal estar relacionado à sua fisiopatologia.

A maioria das teorias neuroanatômicas de TOC, tem implicado disfunção em estruturas mais envolvidas em feedback de respostas e regras emocionais. Os lobos frontais, gânglios basais e suas interconexões com estruturas límbicas, dado seu papel na modulação de comportamento com objetivo dirigido e designação de sentido a estímulos ambientais, podem estar implicados. Muitos relatos de casos têm mostrado anormalidades em regiões frontais e nos núcleos estriatais em pacientes com obsessões, compulsões, ou ambas (Kapczinski, Quevedo, Izquierdo, 2004; Lacerda, 2001). Porém, o estudo destas relações ainda está num estágio inicial e a maior parte dos dados deriva de experimentos em primatas não-humanos.

Segundo a hipótese dos marcadores-somáticos, haveria uma integração entre os estados do corpo, as estruturas subcorticais, especialmente o sistema límbico, e estruturas neocorticais. A maioria das nossas decisões seriam influenciadas para melhor ou para pior conforme o funcionamento destes marcadores. O córtex orbito frontal receberia aferentes tanto do mundo interno do organismo como da realidade externa e devido a esse acesso a todas estas percepções e suas conexões cerebrais, exerceria um papel proeminente na tomada de decisão e no controle das funções autonômicas. Influenciaria e seria influenciado por todas estas estruturas e percepções.

Dentre as diversas funções autonômicas, a condutância elétrica da pele (CEP) aparece alterada em patologias do tipo personalidade anti-social (Raine, Lencz, Bihrlé, LaCasse, Colletti, 2000) e indivíduos com lesões frontais (Damásio, 1996). Nestes estudos, estes indivíduos apresentam uma CEP diminuída em relação aos controles, fazendo com que tenham prejuízo na tomada de decisões, principalmente quando estas constituem um cenário futuro ou exigem a escolha de decisões mais vantajosas ao indivíduo. Ao mesmo tempo, conservam, assim como os indivíduos com TOC, sua capacidade cognitiva preservada. A

despeito do conhecimento intelectual das conseqüências prejudiciais, este conhecimento não é suficiente para provocar uma mudança nestes indivíduos. Os pacientes com TOC também apresentam grandes dificuldades nas suas tomadas de decisões e parecem não serem influenciados adequadamente pelos marcadores-somáticos.

É importante salientar que a gravidade do TOC é bastante variada, existindo casos subclínico, casos leve, casos moderado, casos graves e casos extremos onde estes indivíduos ficam quase que incapacitados de cuidar de sua própria vida, mesmo para realização de tarefas muito simples. A intensidade do TOC pode ser medida pela Escala YBOCS (Goodman, 1989). Além disso, existem estudos postulando a existência de subtipos de TOC, com uma fisiopatologia específica e características clínicas distintas. A existência de comorbidades é outra característica do TOC, sendo a depressão e outro transtorno de ansiedade os com maior prevalência. Os níveis de depressão e ansiedade também podem ser avaliados por escalas psiquiátricas específicas para estes sintomas.

Existem testes neuropsicológicos que supostamente avaliariam funções executivas, dependentes do funcionamento adequado do córtex orbito frontal. Mesmo em relação ao desempenho nestes testes, existem estudos contraditórios quanto a um desempenho insatisfatório dos indivíduos com TOC. A literatura mostra que algumas funções executivas estariam mais afetadas, como por exemplo, capacidade de inibição de impulsos e realizar mudanças frente a interferências, enquanto outras funções executivas não apresentariam alterações (Kuelz, Hohagen, Voderholzer, 2004; Greisberg, McKay, 2003; SHELLY, Fuster, 1996, Milner, 1995, Portuguez, Charchat, 1998).

O interesse em realizar esta pesquisa surgiu do desejo em avançar no entendimento da

fisiopatologia e da dinâmica psicopatológica do TOC. Da mesma forma, compreender a influência das funções autonômicas e dos marcadores-somáticos na vida destes indivíduos, através de seus desempenhos nas funções executivas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Os aspectos essenciais do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) são pensamentos obsessivos ou atos compulsivos recorrentes (Organização Mundial da Saúde, 1993).

Obsessões, pelo DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn) são pensamentos ou idéias (p. ex. dúvidas), impulsos, imagens, cenas, que invadem a consciência de forma repetitiva, persistente e estereotipada, seguidos ou não de rituais destinados a neutralizá-los. São experimentados como intrusivos, inapropriados ou estranhos pelo paciente em algum momento, ao longo do transtorno, causando ansiedade ou desconforto acentuados. A pessoa tenta resistir a eles, ignorá-los ou suprimi-los com ações, rituais ou com outros pensamentos, reconhecendo-os, no entanto, como produtos de sua mente e não como originados de fora. Não são simplesmente medos exagerados relacionados com problemas reais. Essas ações ocupam boa parte de seu tempo, interferindo na rotina diária, no desempenho profissional e nas relações sociais. As obsessões mais comuns são relacionadas com sujeira ou contaminação, de simetria, armazenagem e os pensamentos de conteúdo mágico, agressivo ou sexual (Organização Mundial da Saúde, 1993; Kapczinski, Quevedo, Izquierdo I, 2004).

Compulsões, também pelo DSM-IV, são comportamentos repetitivos (p.ex.lavar as mãos, fazer verificações), ou atos mentais (rezar, contar, repetir palavras ou frases) que a pessoa é levada a executar em resposta a uma obsessão ou em virtude de regras que devem ser seguidas rigidamente. Os comportamentos ou atos mentais são destinados a prevenir ou reduzir o desconforto gerado pela obsessão, prevenir algum evento ou situação temidos e em geral não possuem uma conexão realista ou direta com o que pretendem evitar, ou são claramente excessivos. Esses pacientes podem, também, desenvolver rituais mentais, como rezar e contar, bem como tentar anular suas obsessões com palavras ou frases. Podem apresentar comportamentos de esquiva, lembrando pacientes com fobias, postergações e lentidão para executar tarefas comuns (escovar os dentes, comer, vestir-se) ou tomar uma decisão simples, podendo gastar várias horas de seu dia nestas atividades. Se tentarmos impedir-lhes a execução de seu ato obsessivo, ou se eles próprios arriscam-se a uma tentativa de abandonar uma de suas compulsões, vêm-se compelidos pela mais terrível ansiedade e medo a submeter-se à compulsão (Organização Mundial da Saúde, 1993; Kapczinski, Quevedo, Izquierdo, 2004; Freud, 1916-1917).

O CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Organização Mundial da Saúde, 1993) categoriza o TOC junto aos transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes, mas separadamente dos transtornos ansiosos e fóbicos. O DSM-IV classifica-o entre os transtornos de ansiedade.

2.1 Epidemiologia do TOC

Com relação à prevalência do TOC o Epidemiological Catchment Área Study (ECA)

encontrou uma taxa de prevalência de 2,5% para o tempo de vida (lifetime prevalence) fazendo do TOC o quarto transtorno psiquiátrico mais comum, sendo precedido apenas, em ordem de frequência, por fobias, abuso e dependência de drogas e depressão maior. Estas taxas de prevalência não se modificaram quando o TOC foi estudado nos mais diversos países do mundo com grandes diferenças culturais, assim como idade de início, comorbidades e semelhança dos sintomas tanto com relação à forma quanto ao conteúdo dos mesmos. Um dos trabalhos que mostra essa homogeneidade do TOC em diferentes países e culturas está o estudo de Abdel-Khalek e Lester (1999) onde estudantes do Kuwait e dos EUA mostravam os mesmos tipos de sintomas, assim como sintomas de sujeira e contaminação foram os mais encontrados em estudos realizados na Turquia (Tezcas, Millet, 1997), Dinamarca (Thomsen, 1996) e em Singapura (Chia, 1996).

A taxa de prevalência na infância e na adolescência é semelhante às taxas na idade adulta, variando de 1,9 a 4% (Zhoar, 1999) e, aproximadamente, um terço dos pacientes adultos apresentam o início dos sintomas na infância (Geller, Biederman, Jones, Park, Schwartz, Shapiro, et al., 1998). O início do quadro pode ser abrupto ou insidioso, podendo ser acarretado ou não por algum fator desencadeante. A taxa de comorbidade encontrada nas crianças e adultos gira em torno de 90% sendo que 70% preenchiam critérios para transtornos disruptivos do comportamento (Geller, Biederman, Griffin, Jones, Lefkowitz, 1996). As comorbidades mais encontradas eram semelhantes às dos adultos, ou seja, quadros depressivos e fobias simples. Ansiedade de separação, transtornos disruptivos e tiques também apresentavam taxas significativas de prevalência (Piacentini, 2000).

O sofrimento sentido pelos pacientes e familiares é intenso assim como os prejuízos sociais, devendo, por isso, ser considerado uma doença de grandes conseqüências para a

saúde pública. A Organização Mundial da Saúde juntamente com a Harvard University classificaram o TOC na lista das dez doenças, incluindo todas as especialidades, que maior impacto tem sobre a incapacitação social (the global burden off disease). Um estudo realizado no Brasil, incluindo 105 pacientes, confirmou também estes dados, onde (Del-Porto, 2001), 30% destes pacientes encontraram-se inativos em consequência da doença, estando incapacitados tanto para o trabalho como para o estudo. Além disso, cerca de aproximadamente 2% (Dupont, Rice, Shivaki, Rowland, 1992) dos suicídios nos EUA podem ser atribuídos ao TOC, com ou sem comorbidades.

2.2 Caracterização da Doença

O quadro clínico do TOC apresenta normalmente uma associação entre compulsões e obsessões. As obsessões causam desconforto emocional e os rituais compulsivos (excessivos ou mágicos) tendem a aliviá-lo, mas no entanto, não são prazerosas. A função de neutralizar ou atenuar a ansiedade, mantêm os sintomas num ciclo de difícil rompimento em que, paradoxalmente, para sentir-se melhor, o indivíduo se escraviza. Na maioria dos casos os pacientes apresentam múltiplas obsessões e compulsões simultaneamente, mudando de tema ou tipo de sintoma com o passar do tempo, podendo esta mudança, ocorrer até em curtos períodos de tempo, menos de uma hora, por exemplo. No entanto, existem pacientes que apresentam sintomas puramente obsessivos e outros, mais raros, só compulsivos (Torres, 2001). Neste último caso, as ações são repetidas até o momento que a pessoa alcance um melhor bem estar ou considere que aquilo está ‘certo’ ou concluído. Nestes casos não existe uma preocupação ou temor específico relacionados ao comportamento e sim, uma execução do comportamento estereotipado com o objetivo de aliviar um mal-estar que normalmente é

descrito como ‘dúvidas’, ansiedade, sensação de premência, imperfeição ou incompletude.

Uma característica importante do TOC é a facilidade com que os sintomas são despertados, onde os estímulos, quer externos (sujeira, objetos cortantes, animais) ou internos, (pensamentos, lembranças), são capazes de desencadear as ansiedades, dúvidas, mal-estar, ou seja, um desconforto geral no indivíduo. Os medos mudam de pacientes para pacientes ou até mesmo, de situação para situação em um mesmo paciente, como por exemplo, um indivíduo considera poeira como algo extremamente ‘sujo’ e, outro, pode temer contato com gordura, pó de giz, urina, sangue, etc. (Carey, 1981).

Normalmente os sintomas acompanham os indivíduos ao longo de toda a vida, levando a uma contínua deterioração na qualidade de vida em aproximadamente 10% dos casos. O TOC, como foi dito anteriormente, também atinge a família, que é obrigada a adaptar-se aos sintomas, os quais interferem em sua rotina. Este transtorno acarreta, portanto, grande sofrimento para o indivíduo, sua família e pessoas que convivem com ele, sendo estes, inexoravelmente envolvidos na doença. Esse envolvimento pode variar desde a submeter-se a rituais de descontaminação, necessidade de simetria, assim como os familiares terem que cuidar das pequenas tarefas da rotina diária pela impossibilidade do paciente executá-las. Devido ao TOC, muitos pacientes não conseguem obter ou manter um emprego, seguir sua vida escolar, assim como, manter laços de amizade e atividades de lazer. Suas famílias então, acabam sendo submetidas a um estresse contínuo, ficando impossibilitadas de realizar mudanças, ter um comportamento mais espontâneo, uma vez que a recusa em participar ou se envolver nos comportamentos obsessivo-compulsivos acarreta grave sofrimento ao paciente, ficando elas, muitas vezes, forçadas a viverem uma vida de extrema limitação, apreensão e sofrimentos constantes (Kapczinski, Quevedo, Izquierdo, 2004; Lensi et al, 1996).

Devido à apresentação clínica bastante heterogênea do TOC, seus sintomas são diversificados e variam quanto à gravidade, ao curso e resposta ao tratamento. Questiona-se a existência de subgrupos do TOC: de início precoce ou tardio, associado a tiques ou ao transtorno de Tourette, à febre reumática ou à Coréia de Sydenham, refletindo diferenças relativas à etiologia, curso, resposta aos tratamentos e ao prognóstico (Kapczinski, Quevedo, Izquierdo, 2004; Miguel et al, 1997; Swedo et al. 1998).

Como foram descritos anteriormente, os sintomas, são muitos e dos mais variados tipos, sendo os mais comuns as obsessões de contaminação, de conteúdo agressivo e as compulsões de verificação, lavagem, contagem, simetria e rituais de colecionamento. Entre os pacientes de Rasmussen (1988), 80% apresentam compulsões de verificação, consideradas como os sintomas mais comuns. No Brasil, Del-Porto (2001) avaliou 105 pacientes e encontrou principalmente obsessões de agressividade (52%), contaminação (44%) e somáticas (40%), compulsões de limpeza (57%) e verificação (56%).

Dentre as características centrais do TOC, alguns autores como Rasmussen e Eisen (1988, 1990, 1992, 1997), consideram avaliação exagerada de riscos, dúvida patológica e sensação de incompletude, as três características básicas do TOC. Os obsessivos vivenciam uma sensação exagerada de vulnerabilidade e fragilidade frente a qualquer situação que consideram perigosa ou que apresente algum risco. Quanto à dúvida patológica, esta consiste na incapacidade de se certificar, de se convencer de que aquilo que fizeram ou verificaram está correto ou adequado como, por exemplo, de que a porta está trancada, mesmo tendo ido conferir por dezenas de vezes. Por esta característica, o TOC também já foi descrito como “a loucura da dúvida”.

A culpa é outro fenômeno relevante e freqüente na apresentação clínica do TOC, sendo considerada a base do sofrimento destes pacientes. Esta pode apresentar dois subgrupos: um voltado para um passado de culpa, normalmente sentindo-se responsabilizados ou com medo de virem a ser responsabilizados por algum dano, prejuízo, que possam ter ocasionado. E outro grupo, preocupados com o futuro ameaçador, predominando a sensação de serem ameaçados por alguma situação interna ou externa, sentindo-se assim, amedrontados e inseguros perante a vida.

A culpa está diretamente ligada à fantasia de fusão psicológica e/ou falta de distinção psicológica entre pensamento e ação. Para eles, pensar equivale a agir, então, tendem a suprimir ou se angustiar com qualquer tipo de pensamento, por exemplo, reprimir raiva pois acreditam que isso pode vir a causar danos a uma pessoa próxima. Tal fato pode acarretar no comprometimento do juízo crítico da realidade, este podendo variar de leve à grave. Por outro lado, a maioria dos pacientes apresenta a capacidade crítica preservada e envergonha-se de seus pensamentos e/ou comportamentos, procurando ocultá-los, o que faz com que, em alguns casos, mesmo pessoas muito próximas não percebam o problema ou percebam de forma atenuada, o que também levaria a uma busca tardia de tratamento, assim como, a uma dificuldade de se diagnosticar o transtorno. Esta vergonha de seus sintomas levaria também alguns pacientes, mesmo no tratamento, a ocultar ou minimizar seus sintomas ou a intensidade dos mesmos.

Com relação à idade de início dos sintomas, estudos epidemiológicos demonstram uma curva bimodal onde, nos homens, a doença surge normalmente na infância ou adolescência, enquanto nas mulheres, numa idade mais adulta. Para alguns autores, o início precoce estaria associado a uma maior gravidade dos sintomas obsessivos (Campos, 1998) e

uma piora na evolução, e ainda escores mais elevados na Escala de Yale-Brown (YBOCS) sugerindo um pior prognóstico e um maior número de transtornos co-mórbidos (Karno, Goldin, 1991; Skoog, Skoog, 1995). Contudo, existem estudos que contrapõem estes dados, não encontrando uma associação direta entre o início da doença e a piora na evolução (Miranda, 1999).

Quando ocorre a presença de algum fator desencadeante na sintomatologia do TOC, estes com frequência, são situações de grande mobilidade emocional que causam uma elevação da ansiedade, sensação de impotência, debilidade ou fadiga. Situações estressantes, antecedendo a instalação do TOC foram encontradas em até 70% dos casos.

Em relação ao curso e duração, todos os estudos de segmento demonstraram uma tendência à cronificação com baixas taxas de remissão completa, mesmo em pacientes que recebem tratamento. Estes mesmos estudos, porém, concordam que existem flutuações quanto à gravidade dos sintomas, passando os pacientes por períodos de alguma melhora e aumento da severidade dos mesmos.

2.3 Subtipos

Diversas pesquisas sugerem a existência de subtipos com possíveis bases fisiopatológicas específicas:

2.3.1 TOC associado a tiques ou à síndrome de Tourette: afetaria predominantemente o sexo masculino com taxas mais altas de comorbidade, com transtorno de déficit de atenção

e hiperatividade, fobia social, tricotilomania, transtorno dismórfico corporal, apresentando ainda, maior frequência de transtorno de humor, ansiedade, comportamento disruptivo e abuso de substâncias do que pacientes com TOC isoladamente, o que indicaria uma maior gravidade (Coffey, 1998).

2.3.2 TOC associado à idade do início da doença: este subtipo apresentaria uma maior comorbidade com tiques, mais fenômenos sensoriais e mais compulsões “tique-like” (Riddle, 1990). Além disso, esses indivíduos teriam um pior prognóstico e uma resposta mais limitada ao tratamento medicamentoso do que indivíduos com início tardio.

2.3.3 TOC associado à febre reumática: a febre reumática é caracterizada por manifestações sistêmicas (cardite e artrite) no sistema nervoso central (Coréia de Sydenham) desencadeadas por uma infecção estreptocócica orofaríngea (Mercadante, 2000). Existem evidências de que os gânglios da base estejam envolvidos no TOC e estudos sobre a fisiopatologia da Coréia de Sydenham demonstram agressão de células-T ou anticorpos antineuronais contra os gânglios da base, o que levanta a possibilidade de que sintomas obsessivo-compulsivos possam advir de seqüelas da infecção estreptocócica (Castellanos, 1994; Husby, 1976).

Além dos subtipos apresentados acima, estudos recentes mas não conclusivos que avaliaram a idade de início dos sintomas obsessivos, sugerem características distintas entre as apresentações do TOC na infância e em pacientes com o início do quadro após a adolescência (Ronchetti, 2004).

A presença de comorbidades é uma das características do TOC onde diversos estudos

encontraram a presença de outro transtorno do eixo I em pelo menos em 50% dos pacientes (Yaryura, 2000; Miranda, 1999; Karno, 1991) e, no mínimo 40% dos pacientes preenchem critérios para um transtorno de personalidade. Por exemplo, segundo ECA (Regier, 1990) de cada quatro portadores de TOC, três apresentavam pelo menos um outro diagnóstico psiquiátrico, confirmando outros estudos mencionados anteriormente. Levantamentos epidemiológicos de sete países (Weissman, 1994) verificaram que portadores de TOC apresentaram maior risco, variando de 3,8 a 13,5 vezes de apresentar depressão maior comparados com aqueles sem TOC, enquanto o risco de apresentar outros transtornos de ansiedade variou de 5,8 a 15,6 vezes (Petribú, 2001). Pacientes que possuem uma ou mais comorbidades apresentam em geral, uma cronificação da doença, uma resposta menos eficiente ao tratamento e portanto, um pior prognóstico (Newman, 1998).

Outro achado, em relação à comorbidade é que, além da depressão, a fobia específica precedeu o início dos sintomas obsessivos em 75% dos casos e pânico em 60% dos casos (Petribú, 2001).

Devido ao curso crônico do TOC, e à demora, em média de sete anos, dos pacientes procurarem ajuda, o tratamento é difícil e limitado em um percentual significativo dos casos (Greist, 1996). Por outro lado, embora raramente fiquem assintomáticos, a maioria deles obtêm alívio significativo dos sintomas (Marques, 2001). O tratamento baseia-se em medicação e psicoterapia, esta na maioria dos casos cognitivo-comportamental. Casos mais severos e refratários podem ser submetidos a psiconeurocirurgia.

2.4 Diagnóstico da Doença

O diagnóstico do TOC, ainda que uma variedade de marcadores biológicos e neuropsiquiátricos estejam associados, pode ser efetuado através de exame clínico e entrevista da história do paciente. Pode-se também utilizar o Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) que é uma entrevista diagnóstica, breve, padronizada que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM-IV (Associação Psiquiátrica Americana, 1994) e da CID-10 (Organização Mundial da Saúde, 1992). A versão MINI Plus, instrumento por nós utilizado, é uma versão mais detalhada do MINI, uma vez que permite, ao contrário do M.I.N.I., a investigação de sintomas de origem orgânica ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool, gerando ainda, diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV. Os índices de confiabilidade destes instrumentos foram globalmente satisfatórios, estando disponíveis em aproximadamente 30 idiomas, incluindo a versão brasileira (Amorim, 2000). Os sintomas de TOC não devem ser meramente secundários a outro transtorno (p.ex., pensamentos sobre comida na presença de um transtorno da alimentação, pensamentos de culpa na presença de depressão maior). O diagnóstico deve distinguir o TOC de depressão, psicose, fobias ou Transtorno de personalidade Obsessivo Compulsivo grave (Hales, Yudofsky, 2006).

A intensidade e os tipos de sintomas do TOC também pode ser avaliada através da YBOCS (Goodman, et al., 1989). Esta escala investiga a existência tanto de sintomas obsessivos como compulsivos através de uma entrevista semi-estruturada composta por 10 itens, sendo que cinco têm questões sobre obsessões e outros cinco sobre compulsões. O seu escore total permite classificar a gravidade do TOC em subclínico (0-7), leve (8-15), moderado (16-23), grave (24-31) e extremo (32-40). Também é utilizada uma lista de

sintomas da YBOCS, que funciona basicamente como uma listagem de exemplos das obsessões e rituais mais comuns, organizados em 15 categorias ou temas diferentes, constituindo-se de oito categorias de obsessões (de agressão, contaminação, sexuais, colecionamento, religiosas, de simetria, somáticas e diversas) e de sete categorias de compulsões (limpeza, verificação, repetição, contagem, ordenação, colecionamento e diversas).

Desenvolvida em 1989, a Escala YBOCS têm sido adotada como instrumento-padrão na avaliação de resultados terapêuticos nos ensaios clínicos assim como no refinamento de avaliações diagnósticas. Estudos de suas propriedades psicométricas sugerem que a escala YBOCS é um instrumento de alta validade e confiabilidade. Por outro lado, não tem finalidade diagnóstica e não discrimina de maneira confiável, diferenças entre sintomatologia obsessivo-compulsiva, depressão e ansiedade nos pacientes com TOC.

Para se verificar os níveis de ansiedade e depressão, podem ser utilizadas as escalas de Hamilton. A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton é sem dúvida a mais utilizada mundialmente, tendo se tornado o “padrão ouro” para avaliação da gravidade, possuindo assim, um alto grau de validade e confiabilidade.

2.5 Aspectos Neurofisiopatológicos do TOC

O TOC vem sendo reconhecido de modo crescente como uma condição neuropsiquiátrica, pois existem fortes evidências apontando para uma disfunção cerebral subjacente. Tal perspectiva é apoiada pelos seguintes achados:

- a ocorrência de sintomas obsessivo-compulsivos em diversas doenças neurológicas, incluindo a síndrome de Gilles de la Tourette, Parkinson pós-encefálico, Coreia de Sydenham e epilepsia do lobo temporal;
- a resposta a terapias biológicas, como o uso de inibidores potentes da recaptação da serotonina, e psicocirurgia, em alguns casos refratários;
- relato da presença de sinais neurológicos leves (presentes em até 90% dos pacientes) e de alterações de potenciais evocados corticais nesses pacientes;
- estudos neuropsicológicos, apontando para um distúrbio das funções executivas (pré-frontais), das funções não-verbais e das funções visoespaciais, todas envolvem o circuito fronto-estriato-tálamo-cortical, quando em comparação com controles saudáveis;
- estudos epidemiológicos, mostrando uma prevalência aumentada de TOC em parentes de primeiro grau de indivíduos acometidos, quando comparados à prevalência da população geral, indicando um importante componente genético (Kapczinski, Quevedo, Izquierdo, 2004; Dougherty, et al., 2002). É mais comum entre gêmeos idênticos do que entre não idênticos e, quando há um portador em uma família, aumentam cerca de quatro vezes as chances de que existam outros indivíduos acometidos, indicando um importante componente genético, o que também é reforçado pela uniformidade dos sintomas nas mais diferentes culturas, supondo um substrato biológico (American Psychiatric Association, 1994; Lacerda, Dalgalarrodo, Camargo, 2001; Nestadt, et al., 2000; Paul, et al., 1995; Rauch, Savage, 2000; Gonzáles, 2001).

Por outro lado, tem se tornado bastante evidente o fato de que certas aprendizagens errôneas, como o uso de comportamentos de esquiva em situações que provocam medo, ou a descoberta casual de que a execução de rituais provoca alívio, concorrem para perpetuar o transtorno e impedir que os medos desapareçam. Verificou-se, ainda, que a exposição

prolongada a objetos ou situações temidas e evitadas e a abstenção voluntária da execução de rituais, provocam a redução dos sintomas por meio de um fenômeno chamado de habituação, no qual está embasada a terapia comportamental (um dos tratamentos eficazes para o TOC) (Baxter, et al., 2000).

Estudos revisando a anatomia e função do córtex orbital frontal (COF), a anatomia e neuro-condução do TOC sugeriram que por causa da convergência de múltiplas projeções de diferentes modalidades sensoriais, o COF pode agir como uma localização proeminente através da qual a informação de diferentes modalidades sensoriais é integrada (Rauch, Savage, 2000).

O COF está potencialmente em uma posição tanto para receber como para influenciar estímulos. Além disto, em processos mnemônicos e cognitivos, pode atuar reestimulando o estímulo original, e, portanto, fornecer uma base para uma integração de conceituação biológica e comportamental para o TOC. O COF parece, além disso, ser parte de um circuito funcional integrado que está envolvido na mediação de certos aspectos de respostas emocionais para estímulos biologicamente importantes (Lacerda, 2000; Zald, Kim, 1996). Kandel (1999), Doin (2003) consideram que algumas funções do COF, especialmente do hemisfério esquerdo, podem se equiparar às concernentes ao ego e superego, pelo menos em parte.

Uma performance WCST tem sido consistentemente documentada em sujeitos com TOC clínico e subclínico e também em indivíduos leucotomizados ou com lesão no COF. Provavelmente, o planejamento, a memória de trabalho, a flexibilidade mental e o comportamento seqüencial exigido para este teste estejam comprometidos por causa das

lesões nestes pacientes (Lensi, et al., 1996; Irle, Exner, Thielen, Weniger, Rüter, 1998). Essa incapacidade de mudar o cenário cognitivo, demonstrado no desempenho deste teste já foi considerada responsável pela dificuldade de mudar ou interromper o comportamento, característica nuclear dos sintomas compulsivos. Os resultados deficientes também foram encontrados em outros testes executivos, como o Self Ordering Painting (SOPT), que avalia memória de trabalho e Torre de Hanói, que avalia a capacidade de planejamento (Fontenelle, 2001).

A capacidade de resposta do COF ao estímulo de apetite (perspectiva de recompensa, ‘reward’) pode relacionar-se diretamente a seu envolvimento numa rede de estruturas que fornecem auto-estimulação intracerebral. Esta tem sido usada para mapear a rede neural envolvida na recompensa. A única região do neocórtex em primatas que foi vista como consistentemente implicada na auto-estimulação intracerebral foi o COF. Antagonistas dopaminérgicos injetados no COF, dependentemente de dose, atenuam a resposta operante para a auto-estimulação intracerebral (Irle, Exner, Thielen, Weniger, Rüter, 1998; Zald, Kim, 1996).

Estimulações elétricas do COF, particularmente o COF medial posterior, produzem alterações fásicas nas funções autonômicas. Muitos destes efeitos são similares a aqueles observados nos indivíduos com TOC, devido a altos níveis de provocação emocional; incluem alterações na respiração, pressão sanguínea, dilatação da pupila, salivação, contração do estômago e níveis de cortisol no plasma. Lesões no COF tanto em primatas como em humanos parecem alterar as respostas autonômicas aos estímulos com significado comportamental (Zald, Kim, 1996).

Damásio e colaboradores (2000) observaram que pacientes com lesões frontais ventromediais, envolvendo o COF, tem uma resposta autonômica significativamente embotada para estímulos com significado social. Em contraste, descobriram que estes pacientes tem respostas normais para respostas à estímulos incondicionados tais como barulhos altos.

A ausência de respostas autonômicas normais para estímulos socialmente relevantes, leva os indivíduos com lesões ou disfunções no COF a não serem adequadamente influenciados (em outras palavras, ter sua conduta modulada) pelas conseqüências futuras das decisões que tomam diante de uma serie de situações práticas do dia-a-dia. Por exemplo, pacientes com personalidade pseudopsicopática podem processar intelectualmente que um comportamento é moralmente errado ou arriscado, mas não experimentam sensações internas de culpa ou ansiedade. Na falta de tais sensações, um conhecimento intelectual das conseqüências das ações pode apenas ter uma influência limitada no comportamento, mas não consegue efetivamente modulá-lo (Damásio, 2000).

Em um estudo recente e altamente relevante para o conhecimento das bases cerebrais subjacentes ao comportamento humano, Raine e colaboradores (2000) mostraram que um grupo de pessoas com Personalidade Anti-social apresentava 11% de redução no volume da substância cinzenta pré-frontal (incluindo COF), mesmo na ausência de lesões cerebrais ostensivas. Além disto, esta redução de volume celular pré-frontal correlacionou-se com atividade autônoma reduzida durante um evento estressor, que em indivíduos controles provocava intensa ansiedade e alterações objetivas nas respostas autonômicas. Este déficit pré-frontal salienta a baixa excitação, pouco condicionamento ao medo, falta de consciência e déficit na tomada de decisões que parece caracterizar o comportamento anti-social. Na mesma

linha, estes pacientes também mostram déficit de atenção e excitação autonômica para eventos de grande significado, uma descoberta relacionada ao papel do COF no controle da emoção, excitação e atenção. Todos estes achados são compatíveis com a hipótese dos marcadores-somáticos de Damásio (2000), a qual propõe que um funcionamento e uma ativação adequada do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) é crítico para que o indivíduo vivencie e continuamente reative os estados de experiência emocional que guiam o comportamento social e a adequada tomada de decisões.

Pacientes com TOC não conseguiriam ter uma ativação satisfatória do SNA, acarretando uma diminuição da eficiência da ação dos marcadores-somáticos, que seria fundamental para o processo de tomada de decisões. Reforçando estes construtos, Paola Bucci (2003) relata alterações no eletroencefalograma de pacientes com TOC, contudo as características de apresentação dos eletroencefalogramas são variados, não havendo um padrão de alteração.

O SNA ou da vida vegetativa controla as funções internas do corpo e relaciona-se com a inervação das estruturas viscerais e é muito importante para a integração da atividade das vísceras no sentido da manutenção da constância da homeostase. O SNA é dividido em dois componentes: o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático. Os dois componentes são estimulados por múltiplos centros cerebrais, localizados, principalmente, no hipotálamo e tronco cerebral (Guyton, 1988).

Dentre outras importantes funções simpáticas estão o controle da temperatura corporal, controle da frequência cardíaca, da pressão arterial, inibição das secreções e dos movimentos gastrintestinais, o metabolismo celular e o controle da vasoconstrição na pele

(Guyton, 1988; Hayward, 1990).

Os impulsos nervosos que seguem pelo SNA terminam em músculo estriado cardíaco, músculo liso ou glândula, ou seja, ele é involuntário (Machado, 2000). Convém lembrar que existem áreas no telencéfalo e no diencéfalo que regulam as funções viscerais, sendo as mais importantes o hipotálamo e o chamado sistema límbico. Estas áreas estão relacionadas também com certos tipos de comportamento emocional. Impulsos nervosos nelas originados são levados por fibras especiais que terminam fazendo sinapse com neurônios pré-ganglionares do tronco encefálico e da medula. Por este mecanismo o sistema nervoso central influencia o funcionamento das vísceras. Da mesma forma que impulsos originados nestas estruturas são levados ao sistema nervoso central. A existência destas conexões entre as áreas cerebrais relacionadas com o comportamento emocional e os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo, ajuda a entender as alterações do funcionamento visceral, que, freqüentemente, acompanham os graves distúrbios emocionais, assim como a teoria dos marcadores-somáticos.

Impulsos originados no telencéfalo ou diencéfalo assim como pelo córtex cerebral, especialmente nos lobos pré-frontais e nas regiões temporais, podem provocar estados emocionais com respostas tais como o choro, as alterações fisionômicas, a salivação, o aumento do ritmo cardíaco, do fluxo sanguíneo, a sudorese e conseqüentemente alterações na condutância elétrica da pele. Portanto, tanto os componentes conscientes como os inconscientes do cérebro podem produzir efeitos autonômicos. Uma situação de estresse emocional pode, portanto, produzir um aumento da CEP.

O fluxo sanguíneo pela circulação sistêmica (a quantidade de sangue que flui por um

vaso sanguíneo) é causada pela pressão nas artérias, enquanto que a intensidade desse fluxo é determinada pela resistência total, referida como a resistência periférica total, em todos os diferentes vasos da rede sistêmica. A resistência é, em termos essenciais, dependente do comprimento do vaso, do diâmetro desse vaso e da viscosidade do sangue. Devido a esse efeito, que em sua essência está ligado ao atrito, a quantidade de sangue que passa pelo vaso a cada minuto pode aumentar de modo muito acentuado com o aumento do diâmetro desse vaso (Guyton, 1988) A intensidade do fluxo sanguíneo em cada tipo de tecido é quase que exatamente aquela necessária para que seja exercida sua função de forma adequada, nem mais, nem menos. Por exemplo, o fluxo sanguíneo da pele em condições basais é de 300 ml/min, representando 6% do volume total de sangue no organismo. A velocidade do fluxo sanguíneo pode variar de acordo com as regiões diferentes da circulação e alterações sofridas pelo organismo. A intensidade do fluxo sanguíneo por um determinado tecido é controlada, em sua maior parte, por suas arteríolas, uma vez que elas representam, cerca da metade de toda a resistência ao fluxo sanguíneo e estas podem variar de 3 a 5 vezes o seu diâmetro. É de suma importância salientar que a resistência é inversamente proporcional à quarta potência do diâmetro do vaso, o que significa que o relaxamento ou a contração das arteríolas pode acarretar uma variação em centenas e até milhares de vezes da resistência ao fluxo sanguíneo. Por esta condição o sistema nervoso simpático pode provocar o desvio de grandes quantidades do fluxo sanguíneo para a pele, aumentando a condutância elétrica da mesma. Este processo é possível pela existência dos plexos venosos muito extensos situados alguns poucos milímetros abaixo da superfície da pele. A intensidade do fluxo sanguíneo por esses plexos pode variar de até 50 vezes. Quando as artérias que suprem sangue para esses plexos ficam contraídas, o fluxo sanguíneo para a pele de todo o corpo pode ficar reduzido a apenas 50 ml/min, enquanto que as artérias dilatadas em grau máximo permitem fluxo de 2 a 3 litros/min. Além da auto-regulação, as paredes com músculo liso das arteríolas respondem aos sinais autonômicos.

Estas alterações na condutividade dérmica podem ser investigadas em laboratório. É possível registrar a resposta de condutividade dérmica usando um par de eletrodos ligados à pele e a um multímetro. À medida que nosso organismo sofre algum tipo de estímulo, por exemplo, emocional, começa a alterar o estado somático em relação à essa emoção, onde o sistema nervoso autônomo aumenta sutilmente a secreção das glândulas sudoríparas. Mesmo que este aumento de fluído possa ser pequeno que não seja detectável a olho nu ou pelos sensores neurais da nossa própria pele, é suficiente para reduzir a resistência à passagem da corrente elétrica. Para medir a resposta, deve-se passar uma corrente elétrica de baixa voltagem na pele entre os dois eletrodos detectores. A resposta de condutividade dérmica consiste numa alteração da quantidade de corrente elétrica conduzida. Ela é registrada como uma onda, podendo-se medir a amplitude da onda em microSimens. É um sistema semelhante ao utilizado nos chamados testes de detecção de mentiras (Damásio, 2000).

Damásio e colaboradores (2000) levantam a hipótese de que os seres humanos estão programados para reagir com uma emoção de modo pré-organizado quando certas características dos estímulos, no mundo ou nos nossos corpos, são detectadas individualmente ou em conjunto. Essas características seriam processadas e depois detectadas pela amígdala, onde seus núcleos neuronais que possuem uma representação dispositiva que desencadeia a ativação de um estado do corpo, característico da emoção de medo, e que altera o processamento cognitivo de modo a corresponder a esse estado de medo. Por outro lado, este mecanismo estaria relacionado somente às emoções primárias, não descrevendo toda a gama dos comportamentos emocionais, constituindo, somente o processo básico. Em termos do desenvolvimento de um indivíduo, seguiriam-se mecanismos de emoções secundárias que ocorrem mal começamos a ter sentimentos e formar ligações sistemáticas entre categorias de objetos e situações por um lado e emoções primárias por outro. Sendo assim, as estruturas do

sistema límbico, especialmente a amígdala, não seriam suficientes para sustentar o processo das emoções secundárias, foco das obsessões e compulsões presentes no TOC. A rede tem de ser ampliada e isso requereria a intervenção dos córtices pré-frontal e somatossensorial (Damásio, 2000; Bagshaw, Kimble, Pribram, 1965; LeDoux, 1992).

Outros estudos, envolvendo Tomografia por Emissão de Positrons (PET), sugerem que o ato de contemplar ou imaginar um estímulo aversivo está associado com aumento da atividade do COF posterior, enquanto que a apresentação visual de estímulo que provoca medo, leva a uma supressão de representações auto-geradas. Assim, estudos neurofisiológicos, de neuroimagem funcional e a partir da análise de lesões, implicam o COF em um grupo de funções relacionadas ao reconhecimento do estímulo de significação comportamental e ao regulamento de respostas autonômicas e dirigidas a metas. Estas funções são consistentes com a posição anatômica do COF, o qual situa-se em um ponto de interface entre áreas de associação sensorial, regiões límbicas envolvidas na avaliação dos estímulos e vias eferentes límbicas. Esta situação anatômica é perfeitamente compatível com a demonstração de que o COF está envolvido em funções de discriminação olfatória, modulação de comportamento dirigido a metas durante contingências variáveis de reforço, ou seja, situações que às vezes trazem recompensa e outras vezes não, associações estímulo-reforço, memória operativa não-espacial e regulação de respostas autonômicas a estímulos sociais. Além disso, o COF possui papel relevante na filtragem, priorização e organização da informação recebida pelo cérebro, na supressão e no retardo das respostas a estímulos sem importância, em funções de tomada de decisão com base na lógica e priorização, e na regulação e controle fino de movimentos e comportamentos complexos ativados pelos gânglios da base. Todas essas funções são críticas para a espontaneidade, a expressão de emoções, o controle de impulsos e a modulação de movimentos, habilidades que geralmente

estão comprometidas em algum grau em portadores de TOC (Doin, 2003; Zald, Kim, 1996; Szeszko, Robinson, Alvir, Bilder, Lencz, Ashtari, Wu, Bogerts, 1999).

Estudos envolvendo estresse mental induzido e isquemia do miocárdio sugerem uma associação causal entre estresse mental agudo e isquemia do miocárdio em pacientes com doença arterial-coronariana. Notadamente, a magnitude de anormalidades induzida pelo estresse mental mais potente não foi significativamente diferente daquele induzido por exercícios físicos rigorosos nos mesmos pacientes. Observou-se, ainda, elevações comparáveis na pressão arterial durante isquemia induzida por estresse mental e isquemia induzida por exercícios, demonstrando assim, alterações significativas das funções autonômicas devido ao estresse mental, nas quais o COF possui uma atuação relevante (Rozanski, Bairey, Krantz, Friedman, Resser, Morell, et al, 1988).

Estudo de volumetria, por ressonância magnética, da região orbito frontal e da amígdala em pacientes com TOC, observaram que esses pacientes apresentavam uma redução nos volumes dessas regiões comparados com sujeitos saudáveis.. Estes dados indicam uma anormalidade estrutural destas regiões do cérebro na fisiopatologia do TOC. Anormalidades no lobo mesotemporal podem ser importantes no entendimento de pensamentos repetitivos e comportamentos assimilados no TOC. Os modelos amigdalóides são particularmente relevantes, dado o envolvimento da amígdala na avaliação emocional do estímulo externo e a aquisição e consolidação das respostas de medo condicionado e ansiedade. Consistente com estas noções estão os resultados de vários estudos de imagem funcional, que tem implicado uma patologia da amígdala no TOC (Raine, Lencz, Bihrlé, LaCasse, Colletti, 2000).

Um estímulo pode atuar diretamente na amígdala, mas também é analisado no processo de pensamento e pode, a partir daí, ativar os córtices frontais. Por seu turno os córtices frontais atuam usando a amígdala, uma vez que, em muitas circunstâncias, as emoções só são desencadeadas após um processo mental de avaliação que é voluntário e não automático. Em virtude da natureza de nossa experiência, há um amplo espectro de estímulos e situações que vieram se associar aos estímulos inatamente selecionados para causar emoções. As reações a esse amplo espectro de estímulos e situações podem ser filtradas por um processo de avaliação ponderada utilizando os córtices frontais (Zald, Kim, 1996; Davis, 1992; Gloor, Olivier, Quesney, 1981; Kluver, Bucy, 1937).

Muitos estudos que demonstram aumento do fluxo sanguíneo regional no COF envolvem paradigmas nos quais o sujeito não está efetivamente exposto a um estímulo aversivo durante o próprio período examinado. Isto sugere que o COF pode estar particularmente envolvido em situações nas quais representações afetivas geradas internamente desempenham um papel crítico. Isto pode ser particularmente decisivo no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), dado o papel que pensamentos gerados internamente, imagens e expectativas, desempenham no distúrbio. A hipótese alternativa é de que essas anormalidades sejam, na verdade, mais estado do que traço, ou seja, de que a ansiedade e os sintomas de TOC provocam a hiperatividade dos lobos frontais e gânglios da base, e que tratamentos bem-sucedidos normalizariam essas regiões. De fato, um aumento significativo do fluxo sanguíneo cerebral foi observado no núcleo caudado direito, no córtex orbito frontal bilateral durante a provocação dos sintomas, em comparação com o estado de repouso (Kapczinski, Quevedo, Izquierdo, 2004; Zald, Kim, 1996).

Tem sido demonstrado que pacientes com TOC apresentam hiperativação do COF.

Estudos com PET mostraram que o circuito do córtex pré-frontal-estriato-tálamo desses pacientes apresentava um aumento absoluto do metabolismo da glicose. Observou-se, ainda, naqueles que responderam ao tratamento com terapia comportamental e também com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), uma redução significativa da hiperatividade do lobo frontal, das regiões orbitofrontais bilaterais, do núcleo caudado e do giro do cíngulo. Essa redução não foi verificada nos pacientes que não responderam ao tratamento. Em tese, isto pode determinar que indivíduos com TOC sejam particularmente eficientes ao reconhecimento de reforçadores aversivos condicionados (ou seja, de estímulos que provocam aversão, ansiedade, ‘punição’). Além disto, em função das interações do COF com o sistema límbico, em especial a amígdala, uma hiperatividade do COF poderia facilitar o processo de condicionamento de ansiedade (incluindo medo, aversão) em pacientes com TOC (Zald, Kim, 1996; Baxter, et al, 1992).

A condição pseudopsicopática que emerge seguindo lesões do COF pode ser informativa para entender o TOC, uma vez que diversas características de organização social que são tão deficientes em pseudopsicopatas, parecem acentuadas em pacientes com TOC. Onde o pseudopsicopata participa em comportamentos de risco a despeito do conhecimento teórico dos riscos (o que não consegue modular seu comportamento), pacientes com TOC freqüentemente parecem estar excessivamente preocupados com tais riscos. Onde o pseudopsicopata mostra uma falta de interesse e uma irresponsabilidade com respeito aos outros, pacientes com TOC aparentam muitas vezes estar excessivamente aflitos com o modo que suas ações vão afetar os outros. De forma similar, sentimentos de culpa, vergonha, ansiedade e preocupação por normas sociais, as quais parecem tão ausentes em casos de pseudopsicopatas, estão acentuadas em pacientes com TOC. Dadas estas oposições polares, o envolvimento do COF na mediação de processos relevantes à participação de organismos em

grupos sociais podem ser considerados como hipóteses relevantes à fenomenologia do TOC (Zald, Kim, 1996).

Outro fator que demonstra a relevância do Córtex Pré-frontal na fisiopatologia do TOC é que alterações fronto-estriatais acarretariam um prejuízo das funções executivas. Estas funções proporcionam condições do indivíduo interagir de maneira intencional com o ambiente, selecionando, a partir de experiências anteriores, e formulando estratégias de ação mais vantajosas, envolvendo os âmbitos cognitivo, emocional e social. Essa incapacidade de mudar o cenário cognitivo poderia estar relacionada à incapacidade do indivíduo com TOC de mudar ou interromper o comportamento, o que constitui a queixa principal dos sintomas compulsivos. Por outro lado, pacientes com extensas lesões pré-frontais, freqüentemente apresentam desempenho normal em testes de memória, inteligência e outras funções cognitivas (Portuguez, Charchat, 1998; Fuster, 1996; Milner, 1995).

2.6 Avaliação Neuropsicológica de funções frontais

Existem testes padronizados que permitem a avaliação de funções frontais. Os principais aspectos neuropsicológicos avaliados em pacientes com disfunções frontais são:

1. Planejamento e solução de problemas: os pacientes mostram déficit na programação motora, incluindo tarefas que envolvam a capacidade de iniciar, manter e estabelecer seqüências na atividade motora e de solução de problemas. Alguns testes que avaliam essa função são: WCST, labirintos e quebra-cabeças, cubos (WAIS) e Figura de Rey-Osterrieth (atividades visuonstrutivas e organização espacial) (Portuguez, Charchat, 1998).

2. Rigidez: a falta de flexibilidade diante de situações diferenciadas, a perseveração de uma única estratégia de resolução de problemas, assim como comportamentos estereotipados e dificuldades em utilizar sinais ambientais externos para orientar as respostas apropriadas. WCST, labirintos e quebra-cabeças, aprendizagem de ares associados de palavras e desenhos são alguns dos testes utilizados para avaliar rigidez.

3. Perseveração: diminuição na capacidade de mudar de uma ação para outra. Sua habilidade criativa está diminuída e por isso ele repete tarefas, tanto verbais como visuoespaciais., como por exemplo os rituais de repetição ou verificação dos pacientes com TOC. O WCST, Stroop Test e o Ruff Figural Fluency Test (RFFT), etc, são alguns testes utilizados para avaliar dificuldades de perseveração.

4. Controle a interferências: os pacientes não conseguem inibir impulsos que interferem em seu comportamento, o que acarreta em prejuízos no desempenho e rapidez na realização de tarefas que apresentam variáveis. Um exemplo disso poderia ser as dúvidas e os pensamentos intrusivos de pacientes com TOC. Alguns testes utilizados são o Trail Making Test e o Stroop Test.

5. Memória: dificuldades em lembrar informações adquiridas anteriormente e que poderiam ser utilizadas para a solução de problemas. Há um prejuízo da memória recente, a operante e a memória para a ação (Working memory). São muitos os testes que visam avaliar a memória, sendo alguns deles o Teste de Atenção Concentrada de Suzy Vijande Cambraia, o Teste de Atenção Concentrada de Toulouse e Pierón, etc. (Portuguez, Charchat, 1998; Cunha, 1997; Arzeno, 1995).

6. Comportamento Verbal: os indivíduos apresentam uma diminuição na fluência verbal e um comportamento verbal perseverativo. Alguns testes utilizados são o FAS, Vocabulário (WAIS), Stroop Test, fluência verbal de Thurstone, etc.

7. Percepção: o indivíduo apresenta uma diminuição na exploração visual e na capacidade de análise de material complexo, ficando detido mais em detalhes do que no contexto total do material. A necessidade exagerada de exatidão e simetria do paciente com TOC poderia ilustrar esta dificuldade. Alguns testes utilizados: ordenação de figuras (WAIS), Figura de REY e Hooper Visuo-organization Test.

Dentre as habilidades consideradas executivas, a capacidade de “inibição” (controle de interferências), marca central da sintomatologia do TOC, é a que tem sido mais consistentemente observada em pacientes com TOC assim como dificuldades de “mudança”. Por outro lado, tem sido publicado que a capacidade de planejamento parece não ser significativamente prejudicada. Ao mesmo tempo, déficits na memória de trabalho e fluência verbal tem sido contestados (Kuelz, Hohagen, Voderholzer, 2004). A literatura sugere, então, que nem todas as funções executivas estão comprometidas no TOC.

Não está definido na literatura se as funções executivas estão afetadas de maneira autônoma em relação ao curso da doença ou são uma peculiaridade da gravidade da sintomatologia do paciente, ou ainda se são afetadas pela remissão da doença. Da mesma forma, nenhum estudo testou se os desvios executivos seriam preditores de gravidade da doença. Os estudos realizados buscando investigar se as funções executivas no TOC são um estado-dependente ou um déficit característico, sugere que nem todas as funções executivas estão comprometidas no TOC. Não há relação com o curso ou a gravidade da doença, onde

tais funções não melhoram com a remissão dos sintomas.

Diversos autores questionam ainda a ausência de uma conceitualização mais apropriada das funções executivas, principalmente pela prática de usar expressões como “funções executivas”, “funções frontais”, sem uma definição mais clara do que elas realmente representam. Postulam ainda uma ausência de testes mais sensíveis para avaliar funções cognitivas e também o uso de grupos clínicos mais controlados (Greisberg, McKay, 2003).

Alguns testes neuropsicológicos utilizados para avaliar as funções executivas, podem ser utilizados na avaliação de pacientes do TOC. Um deles é o teste *Trial*, que avalia a capacidade de engajamento e flexibilidade mental, o rastreamento visual, a destreza motora e a memória operacional. O WCST avalia a função executiva do lobo frontal. Mede a modulação de respostas impulsivas, a direção do comportamento, as habilidades em desenvolver e manter uma estratégia na solução de um problema, apesar das mudanças de contingência, a flexibilidade, o planejamento, a organização, a ineficiência de conceitualização inicial e a dificuldade em encontrar soluções para problemas cotidianos, bem como o nível de perseveração (problema que muitas pessoas tem de ficar remoendo um mesmo assunto ou repetindo um mesmo comportamento motor). Já o teste *AC - Atenção Concentrada* avalia a capacidade do indivíduo para selecionar e orientar para o ambiente os estímulos que parecem importantes, com inibição concomitante dos estímulos irrelevantes. O teste *STROOP* (Stroop Teste) avalia a seletividade atencional e flexibilidade cognitiva que permitem que se iniba respostas impulsivas ou firmemente estabelecidas em prol da instrução oferecida. O teste *FAS* (fluência verbal) avalia a capacidade de evocar palavras (sob condições delimitadas) e estratégias de resolução (Portuguez, Charchat, 1998).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Verificar as relações entre funções executivas e respostas autonômicas em pacientes com TOC comparados com grupo controle.

3.2 Específico

- Avaliar as respostas autonômicas (condutância elétrica da pele) frente a estressor social em pacientes com TOC e indivíduos controle;
- Investigar as funções executivas em pacientes com TOC e indivíduos controle através de testes neuropsicológicos que mensuram funções do córtex pré-frontal;
- Verificar a existência de relação entre a intensidade de resposta autonômica com os resultados dos testes neuropsicológicos que avaliam funções executivas;
- Investigar a existência de relação entre a severidade do TOC e resposta autonômica frente ao estressor social;
- Averiguar a existência de relação entre severidade do TOC e resultados em

avaliação neuropsicológica que avaliam funções executivas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da PUCRS e realizado no Hospital São Lucas da PUCRS (Anexo A). A pesquisa utilizou voluntários (pacientes e indivíduos controle) que quiseram colaborar com este projeto, tendo firmado sua concordância prévia por escrito (Termo de Consentimento – Anexo B).

O termo de Consentimento Livre e Esclarecido atendeu às diretrizes e normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

4.2 Delineamento

Este é um estudo transversal, com avaliação da condutância elétrica da pele, avaliação neuropsicológica de funções frontais, bem como níveis de ansiedade e depressão em pacientes com TOC e em um grupo controle de indivíduos sem TOC.

4.3 Pacientes e controles

Foram estudados 28 indivíduos com diagnóstico de TOC de acordo com o DSM-IV e 30 voluntários sem TOC. Inicialmente, 35 pacientes preencheram os critérios diagnósticos para TOC. Destes, 28 completaram o estudo. Os motivos para exclusão dos outros 7 foram que 3 não completaram um ou mais dos procedimentos do estudo e os outros apresentaram algum critério de exclusão: um por possuir idade superior a 60 anos, outro por já ter sofrido isquemia cerebral, e dois por apresentarem diagnóstico de transtorno psicótico segundo o DSM-IV.

Os indivíduos do grupo TOC foram encaminhados ao autor por psiquiatras e psicólogos, tanto do Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS como de outros serviços de atendimento psiquiátrico e psicológico de Porto Alegre. Estes profissionais realizaram um diagnóstico preliminar de TOC, o qual foi confirmado pelo autor, em cada paciente, conforme os critérios detalhados a seguir.

O grupo controle foi formado por funcionários do HSL da PUCRS, convidados aleatoriamente a participarem do estudo, procurando-se manter um pareamento entre gênero e idade. Foram triados 36 indivíduos sem história de TOC como potenciais candidatos ao grupo controle. Destes, 30 completaram o estudo, sendo que dos outros seis, 5 não completaram alguns dos procedimentos do estudo e um preencheu um critério de exclusão, a saber, transtorno de abuso de substâncias segundo critérios do DSM-IV.

O período da doença no grupo TOC, computado em número de anos, foi de: ≤ 1 ano (um sujeito); de 1 a 3 anos (2 sujeitos) ; ≥ 3 anos (25 sujeitos). Com relação a tratamentos

utilizados pelo grupo TOC, consideramos somente uso de medicação psiquiátrica (atual) e psicoterapia (atual e/ou passada, realizada com psicólogo ou psiquiatra). Oito indivíduos do grupo TOC não usavam medicação, e os 20 restantes utilizavam o seguinte: apenas antidepressivos – 8 pacientes; antidepressivo + benzodiazepínico - 4; antidepressivo + modulador de humor - 2; antidepressivo + benzodiazepínico + psicoestimulante (metilfenidato) – 1; antidepressivo + antipsicótico – 1 ; benzodiazepínico + modulador de humor - 2; modulador de humor + psicoestimulante (metilfenidato) - 1; apenas psicoestimulante (metilfenidato) - 1. O tempo de tratamento psicoterápico foi computado em número de anos, não sendo considerado o tipo de psicoterapia realizada. Nove indivíduos nunca realizaram tratamento, dois indivíduos por um período inferior a 1 ano, três outros por 1 a 3 anos e 14 por mais de 3 anos.

Dos 30 indivíduos controles, somente 3 tomavam medicação psiquiátrica (2 sujeitos usavam antidepressivo e um usava antidepressivo + estabilizador do humor), e somente um indivíduo havia realizado tratamento psicoterápico.

A Tabela 1 mostra as características sócio-demográficas dos grupos TOC e Controle.

Tabela 1 – Perfil Sócio-demográfico dos Grupos TOC e Controle

Variável	Grupo TOC (n=28) N(%)	Grupo Controle (n=30) N(%)
Idade		
Média (DP)	33,8(12,3)	28,5(12,3)
Gênero		
Masculino	13(46,4)	15(50)
Estado Civil		
Solteiro	20(71,4)	19(63,3)
Casado;união estável	5(17,9)	9(30,0)
Separado	2(7,1)	2(6,7)
Viúvo	1(3,6)	0(0)
Escolaridade		
2º grau incompleto	2(7,1)	3(10,0)
2º grau completo	6(21,4)	15(50)
Superior Incompleto	8(28,6)	5(16,7)
Superior Completo	12(42,9)	7(23,3)
Ocupação		
Não Trabalha *	2(7,1)	0(0)
Tratamentos		
Medicamentos	20(66,6)	3(10)
Psicoterápico	19(67,9)	1(3,3)

Legenda: TOC= Transtorno Obsessivo Compulsivo; N(%)= Percentual da População; DP= Desvio Padrão.

* Os indivíduos aposentados foram computados como tendo ocupação.

4.4 Critérios de inclusão no grupo TOC

- Apresentar diagnóstico de TOC conforme os critérios do DSM-IV, avaliados pela entrevista diagnóstica padronizada Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), versão MINI PLUS;
- Ter o primeiro grau completo;
- Idade entre 15 e 60 anos;
- Concordância com o termo de consentimento da pesquisa.

4.5 Critérios de exclusão para o grupo TOC

- Diagnóstico de transtornos psicóticos, abuso de drogas ou álcool;
- Evidência de traumatismo craniano com perda de consciência, doença cerebral degenerativa, neoplasia cerebral, doença cérebro-vascular, epilepsia ou neurocirurgia prévia;
- Não concordar em participar dos procedimentos do estudo e/ou recusar-se a assinar o termo de consentimento informado.

O uso esporádico de benzodiazepínicos para ansiedade menor, não era critério de exclusão, mas não podiam ser ingeridos por, no mínimo, 48 horas antes da testagem neuropsicológica e da avaliação da condutância elétrica da pele.

4.6 Critérios de Inclusão no Grupo controle

- Não apresentar diagnóstico de TOC conforme os critérios do DSM-IV, avaliados pelo MINI Plus;
- Ter o primeiro grau completo;
- Idade entre 15 e 60 anos;
- Concordância com o termo de consentimento da pesquisa.

4.7 Critérios de exclusão para participar do grupo controle

- Presença de diagnóstico de TOC conforme os critérios do DSM-IV, avaliados pelo MINI Plus;
- Diagnóstico de transtornos psicóticos, abuso de drogas ou álcool;
- Evidência de traumatismo craniano com perda de consciência, doença cerebral degenerativa, neoplasia cerebral, doença cérebro-vascular, epilepsia ou neurocirurgia prévia;
- Não concordar em participar dos procedimentos do estudo e/ou recusar-se a assinar o termo de consentimento informado.

4.8 Avaliações

Após a concordância e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os indivíduos de ambos os grupos foram avaliados do ponto de vista clínico, psicofisiológico e

neuropsicológico.

4.8.1 Avaliação clínica

- Ficha de Anamnese: os indivíduos de ambos os grupos responderam perguntas sobre dados pessoais, história de doenças psiquiátricas ou neurológicas, assim como a história atual ou passada de tratamentos psiquiátricos, psicológicos ou neurológicos (Anexo C).

- MINI Plus: para confirmação de diagnóstico de TOC, assim como exclusão de transtorno psicótico e abuso de drogas ou álcool, os indivíduos de ambos os grupos foram avaliados através do MINI Plus, seguindo os critérios do DSM-IV. O MINI Plus foi aplicado por uma psicóloga, aluna do Curso de Extensão em Neuropsicologia do Serviço de Neurologia do HSLPUC, previamente treinada para a aplicação deste instrumento.

- Escala YBOCS: foi aplicada nos indivíduos dos dois grupos. Esta escala permitiu a avaliação da gravidade do TOC, consistindo de 10 itens, cinco contendo questões sobre obsessões e outras cinco sobre compulsões. As respostas eram pontuadas de 0 a 4 e o escore final englobava as 10 questões. A partir do escore total da gravidade do TOC, este foi classificado em subclínico (de 0 a 7), leve (de 8 a 15), moderado (de 16 a 23), grave (24 a 31) e extremo (de 32 a 40) (Goodman, et al, 1989).

- Lista de Sintomas YBOCS: este instrumento foi aplicado em ambos os grupos do estudo. Constitui-se de uma entrevista semi-estruturada, composta por 72 perguntas envolvendo a presença, atual e passada, de sintomas obsessivos e compulsivos. Esta Lista de Sintomas avaliou a presença e a intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, tornando-se assim um instrumento complementar da Escala YBOCS. Dividimos a Lista YBOCS em Lista YBOCS 1 para sintomas passados e Lista YBOCS 2 para sintomas atuais. O resultado de cada uma das listas se dava pela soma dos sintomas apresentados nas 72 perguntas

(Goodman et al, 1989).

- Escala de Classificação de Hamilton para Ansiedade: este instrumento foi aplicado em ambos os grupos com o objetivo de avaliar a presença e a intensidade de sintomas de ansiedade. Cada um dos 14 sintomas (questões) era classificado (quantificado) pelo entrevistado como 0= ausente; 1= suave; 2= moderado; 3= grave; 4= grave, severamente incapacitante. No final, o escore total foi obtido mediante a soma dos escores de cada uma das questões.

- Escala de Classificação de Hamilton para Depressão (21 itens): este instrumento foi aplicado, em ambos os grupos, visando verificar a presença e intensidade de sintomas depressivos. O entrevistado classificava (quantificava) cada um dos 21 sintomas (questões), conforme sua intensidade, em uma escala de 0 a 4, ou de 0 a 3, dependendo da questão. O escore total foi obtido mediante a soma dos escores obtidos em cada uma das questões (Hamilton, 1960). Esta escala não possui pontos de corte para o escore total, classificando os graus de intensidade da depressão. Adotamos como critério classificatório o consenso utilizado em psiquiatria, onde escores ≤ 13 significam remissão da doença ou ausência de depressão e ≥ 14 significam depressão (Endicott, 1981).

4.8.2 Avaliação Psicofisiológica

Foi realizada, nos dois grupos, uma avaliação psicofisiológica da Condutância Elétrica da Pele. Os sujeitos ficaram sentados em uma poltrona confortável na sala do Programa de Neuropsicologia do HSLPUC, com uma temperatura ambiente controlada entre 20 e 23 graus centígrados. Dois eletrodos Meditrace 200 eram fixados com adesivo no dedo indicador da mão direita e conectados individualmente a um aparelho Multímetro Digital Minipa, modelo ET-2615, com capacidade de adquirir 5000 amostras, à velocidade de 5 amostras por

segundo. A mão direita era confortavelmente apoiada no braço da poltrona, perfazendo um ângulo de 90° com o tronco; os indivíduos eram orientados a não movimentar a mão durante os procedimentos descritos a seguir (Figura 1).

A avaliação constituiu-se de duas etapas. Na primeira, os sujeitos eram instruídos a ficar em silêncio por 5 minutos, com os olhos fechados, procurando pensar somente em temas neutros, leves e agradáveis de suas vidas, e evitando pensar em problemas, preocupações e fatos que lhe causassem ansiedade (*etapa de relaxamento*). Na segunda etapa era solicitado aos indivíduos que verbalizassem, também por 5 minutos, o mais honestamente possível, uma resenha de seus defeitos pessoais, hábitos indesejáveis, problemas e atitudes das quais sentiam vergonha ou insatisfação (*etapa de estresse*).

Os dados obtidos eram transmitidos do multímetro a um computador PC através de um cabo óptico flexível BC51X, (padrão RS232C). Após a obtenção dos dados (“raw data”), era calculada uma média em uma planilha Excel. Durante estes procedimentos, era mensurada a resistência elétrica da pele (Ohms - Ω), posteriormente transformada, mediante cálculo matemático, em condutância elétrica da pele (Condutância = $1/\text{Resistência}$), obtida em Siemens e convertida em microsiemens ($1 \text{ microsiemens} = 10^{-3} \times \text{Siemens}$).

Antes da aplicação destes procedimentos psicofisiológicos aos indivíduos do estudo, foi realizado um estudo piloto com 8 voluntários, para testagem do método e do equipamento. Observou-se que nos primeiros dois minutos da colocação dos eletrodos, ocorria uma adaptação destes na pele, o que poderia alterar os dados. Dessa forma, para os indivíduos do estudo, optou-se por permitir esse período de adaptação, enquanto o pesquisador fornecia as instruções sobre essa avaliação. Além disso, durante este “piloto” ficou claro que um tempo

menor que 5 minutos era insuficiente para a etapa de estresse e suas modificações psicofisiológicas concomitantes. Isto levou à determinação do tempo de 5 minutos para realização de cada etapa.

Figura 1 – Foto do pesquisador demonstrando a avaliação da CEP através do aparelho Multímetro Digital.



4.8.3 Avaliação Neuropsicológica das Funções Executivas

Em ambos os grupos foram aplicados, individualmente, por uma psicóloga treinada, pertencente ao Curso de Extensão em Neurociências e Neuropsicologia da PUCRS, os seguintes testes neuropsicológicos, com o objetivo de avaliar as funções executivas pré-frontais:

4.8.3.1 Teste de Seleção de Cartas de Wisconsin (WCST)

Descrição do teste

O WCST é constituído por quatro cartas-estímulo e 128 cartas-resposta, que

representam figuras de 4 formas (cruzes, círculos, triângulos ou estrelas), 4 cores (vermelho, azul, amarelo ou verde) e 4 quantidades (uma, duas, três ou quatro figuras) (Figura 2). Na tarefa, as 4 cartas-estímulo eram colocadas na frente do sujeito, da esquerda para a direita: um triângulo vermelho, duas estrelas verdes, três cruzes amarelas e quatro círculos azuis. A seguir, eram entregues ao sujeito as demais 124 cartas, embaralhadas, e este recebia a instrução de associar cada “nova” carta com uma das 4 cartas-estímulo com a qual ele imaginava que a mesma combinasse (ou “pareasse”). O examinador dizia ao sujeito se cada resposta estava certa ou errada e nunca revelava o princípio correto de combinação ou pareamento.

O teste inicia induzindo o indivíduo a parear as cartas pela categoria “cor”. Após esta associação ter sido identificada (por tentativa e erro), o examinador mantinha a validade do pareamento “cor” até o indivíduo “acertar” 10 cartas consecutivas. Depois de 10 pareamentos corretos pela categoria “cor”, o examinador mudava a categoria correta de pareamento para “forma”. Esta mudança, por definição, não era comunicada diretamente ao indivíduo, e o mesmo deveria inferir que a regra de pareamento modificou-se, uma vez que o pareamento por “cor” deixou de produzir respostas “corretas” (“certo”) e passou a gerar respostas “incorretas” (“errado”) por parte do examinador. Novamente, por tentativa e erro, o indivíduo devia, então, descobrir que o novo pareamento era pelo critério “forma”. O examinador seguia mantendo o critério “forma” até o indivíduo produzir, consecutivamente, 10 pareamentos corretos, quando o critério voltava a modificar-se, agora para a categoria “quantidade”. Os procedimentos eram repetidos até completarem-se 6 ciclos (cor, forma, quantidade, cor, forma, quantidade).

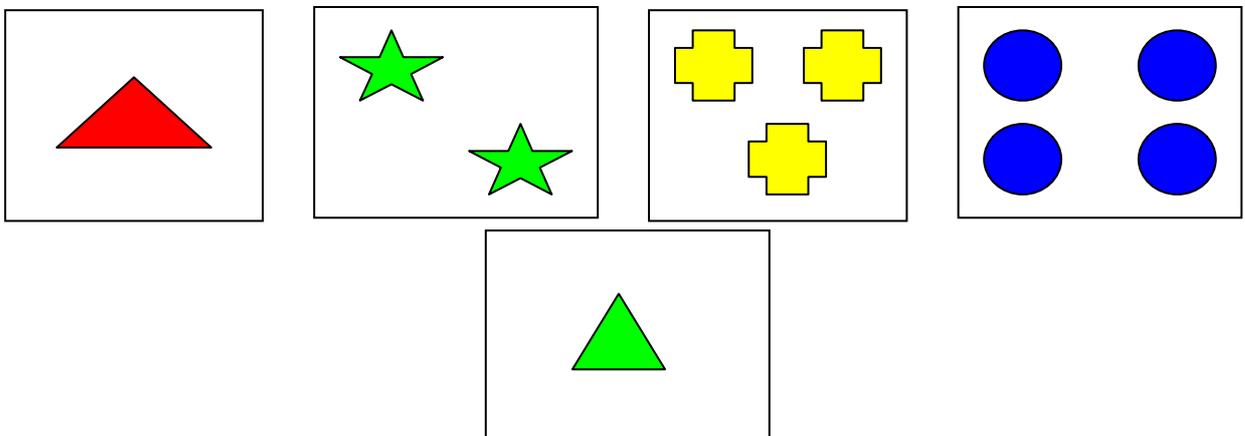
Este teste avalia as capacidades de flexibilidade mental (pela agilidade em identificar

as trocas de pareamento) e controle de impulsos, (na medida em que o indivíduo deve inibir o impulso de seguir selecionando as cartas, pelo critério “anterior”) e memória de trabalho na medida em que o indivíduo deve reter ‘on-line’, qual o critério que está sendo válido a cada instante.

Objetivação dos Resultados

A cada vez que o indivíduo completava 10 pareamentos corretos, considerava-se como tendo atingido ou completado UMA categoria. Os resultados neste estudo foram quantificados a partir do número de categorias completadas por cada indivíduo, que podiam variar entre “0 (zero)” até o máximo de “6”.

Figura 2 – Imagem das cartas-índice utilizadas no Wisconsin Card Sorting Test



4.8.3.2 Teste das Trilhas (Trail Making Test)

Este teste foi dividido em duas partes. Na parte A, a tarefa do sujeito era ligar, com o lápis, círculos consecutivamente numerados, distribuídos aleatoriamente em uma folha de papel; na parte B, existiam, além dos números, também letras impressas na folha de resposta, e a seqüência a ser ligada deveria intercalar as duas séries, números e letras (1-A -2-B -3-C, etc.). A tarefa deveria ser realizada o mais rapidamente possível e sem que o lápis fosse

retirado do papel. Tempo de aplicação: 5 a 10 minutos.

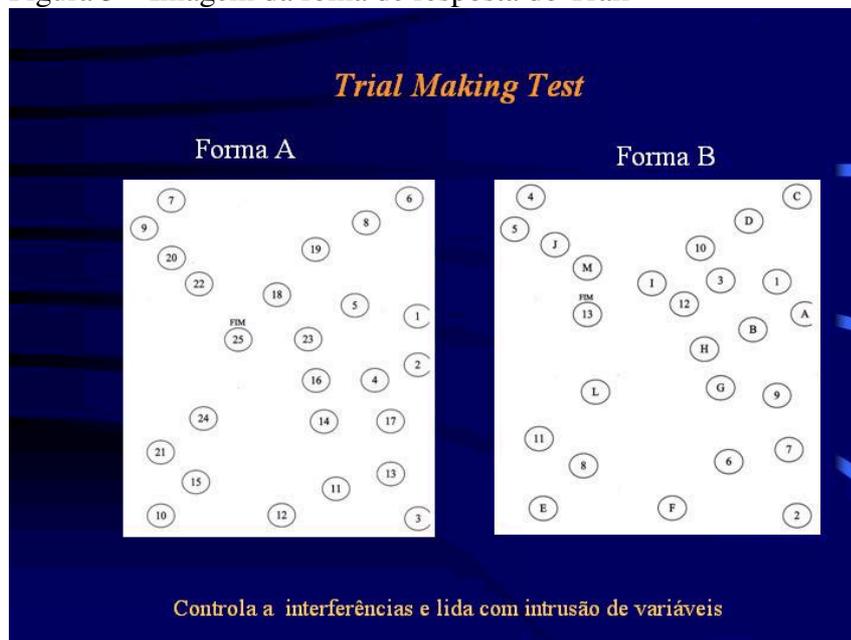
Este teste também avalia as três principais funções executivas (ou pré-frontais): flexibilidade cognitiva, inibição de impulsos (lidar com interferências) e Working memory.

A demanda por flexibilidade mental, baseia-se no fato de que o indivíduo precisa, constantemente, mudar a direção do seu movimento com o lápis para ligar os números ou números e letras consecutivos. Da mesma forma, deve inibir o impulso de, simplesmente, ligar os círculos próximos, sem a busca dos círculos corretos distribuídos pela folha. Por fim, a memória operacional é importante para que o indivíduo mantenha ‘on-line’ quais os últimos números e letras ligados pelo lápis, para saber os próximos que vêm a seguir.

Método de Objetivação dos Resultados

Os resultados foram obtidos e medidos através do tempo utilizado pelo sujeito em conectar corretamente todos os pontos.

Figura 3 – Imagem da folha de resposta do Trail



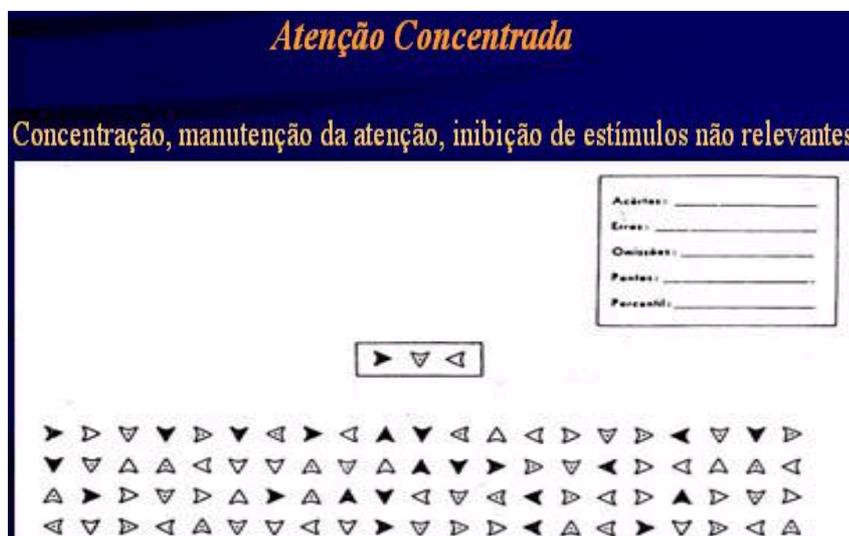
4.8.3.3 Teste de Atenção Concentrada (AC)

O sujeito recebia uma folha de resposta em que, na parte da frente, existia um retângulo dentro do qual encontram-se três tipos de setas. Ele deveria procurar e assinalar, com um risco vertical, cada vez que encontrasse setas iguais às que estavam dentro do retângulo, misturadas às outras setas contidas na folha de resposta. Se o sujeito, inadvertidamente, marcasse uma seta e logo percebesse que esta marcação não estava correta, ele deveria circulá-la para que não fosse considerada como erro no momento da correção. O indivíduo foi instruído a trabalhar com rapidez e sempre na seqüência da esquerda para a direita. O tempo de aplicação foi aproximadamente de 5 minutos.

Método de Objetivação dos Resultados

Neste teste, mensurou-se o número de acertos, erros e omissões realizadas no tempo limite. Após o escore bruto, ou seja o total de acertos diminuindo o somatório dos erros e omissões, foi verificado em tabela por idade e escolaridade, para que obtivéssemos o percentil de desempenho neste instrumento.

Figura 4 – Imagem da folha de resposta do teste de Atenção Concentrada



4.8.3.4 Teste da Interferência por Estímulos Conflitantes (Stroop Test)

Este teste baseia-se no desafio que constitui-se na apresentação de estímulos conflitantes e na demanda ao cérebro de solucionar a resposta mais adequada. Inicialmente, confirmou-se que o indivíduo não tinha dificuldade em identificar cores. Após esta etapa, iniciou-se o teste propriamente dito, solicitando ao indivíduo que lesse uma seqüência de nomes de cores escritos em um cartão em tinta preta. Por fim, apresentou-se o cartão com os estímulos conflitantes. Neste último cartão, os nomes de cores vêm escritos em “tintas” de outras cores. Assim, a palavra “vermelho” estava escrita em tinta verde, a palavra “amarelo” vinha escrita em tinta azul e assim por diante. Quando, da apresentação deste cartão com os estímulos conflitantes, o indivíduo deveria dizer para o examinador a cor da “tinta” em que o nome de outra cor está escrita. Assim, ao ver a palavra “vermelho” escrita em tinta “verde”, embora o indivíduo esteja lendo a palavra “vermelho”, deveria dizer a expressão “verde”, e assim por diante.

Este teste mensura também, as funções executivas, em especial a inibição do impulso de ler a palavra que está escrita (lidar com esta interferência), ao invés de suprimir esta tendência e externar a cor na qual a palavra está escrita.

Método de objetivação dos Resultados

Mensurou-se o número de erros e principalmente o tempo que o indivíduo necessitou para completar o teste.

Figura 5 – Imagem do Stroop teste



4.8.3.5 Teste de Fluência Verbal (F, A, S Test)

Sendo um teste de fluência verbal, o sujeito deveria tentar expressar o maior número possível de palavras que iniciem com as letras F, A e S, durante um minuto para cada letra, exceto nomes próprios, conjugação de verbos e palavras derivadas.

Método de Objetivação dos Resultados

Contabilizou-se o número total de palavras verbalizadas, com as três letras solicitadas, a partir deste escore bruto, verificou-se então em tabelas, a média e desvio padrão correspondente para a sua idade e anos educacionais.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram armazenados em um banco de dados criado em EXCEL e analisados através do software estatístico SPSS versão 6. As análises descritivas foram feitas utilizando-se freqüências, medianas, médias e desvios padrões. Para comparação dos valores de Condutância e das diferentes Escalas Neuropsicológicas entre os dois grupos, foram realizados o teste t de Student para amostras independentes, levando-se em consideração se as variâncias eram iguais ou diferentes a partir do teste F de Levene. Para confirmação desta análise, principalmente para os escores dos testes neuropsicológicos, foi também realizado um teste não paramétrico, que foi o teste U de Mann-Whitney. Foi também realizada uma análise multivariada, ajustando-se a diferença das médias das condutâncias e dos testes neuropsicológicos entre os grupos para a idade, já que esta foi diferente entre os pacientes com TOC e o grupo de comparação. Para comparação entre as médias das condutâncias no relaxamento e no stress foi utilizado o teste t para amostras pareadas. Foram, para finalizar, realizadas análises de correlação entre as condutâncias e os diversos testes neuropsicológicos através do coeficiente de Spearman. Os erros alfa abaixo de 5% foram considerados significantes.

6 RESULTADOS

Os resultados serão abordados seqüencialmente, porém, divididos em três partes. Inicialmente serão descritos os resultados do grupo TOC e grupo Controle frente ao perfil sócio-demográfico e às principais variáveis neste estudo: Condutância Elétrica da Pele, testes neuropsicológicos e escalas psiquiátricas. Além disto, nesta primeira parte serão apresentadas comparações entre os dois grupos quanto a essas variáveis. Na segunda parte dos resultados serão apresentadas as correlações entre as diferentes variáveis nos dois grupos. Por fim, serão analisados o efeito do uso de medicação e o do tratamento psicoterápico.

Realizamos uma comparação entre as variáveis sócio-demográficas do grupo TOC e Controle, a saber, Idade, Gênero, Estado Civil, Escolaridade e Ocupação. Somente a diferença de idade entre os grupos foi significativa ($t=2,1$; $p=0,047$). Investigamos também a correlação destas variáveis e a CEP, e o desempenho nos testes neuropsicológicos e não houve nenhuma correlação significativa.

6.1 CEP no grupo TOC e grupo Controle

Na tabela 2 pode-se verificar a condutância elétrica da pele no grupo TOC e grupo Controle.

Tabela 2 – Comparação da CEP entre o grupo TOC e grupo Controle

CEP	Grupo TOC (n=28)	Grupo Controle (n=30)	Ambos os Grupos (n=58)	Análise bivariada			Análise multivariada (ajustada a idade)	
	média (DP)	média (DP)	média (DP)	d.m.	p(t)	p(U)	d.m.a.	P (RLM)
Relaxamento	5,3 (5,1)	4,0 (2,8)	4,6(4,1)	1,2	0,268	0,950	1,4	0,205
Estresse	7,8 (10,1)	7,2 (7,0)	7,5(8,5)	0,5	0,816	0,744	1,0	0,682
Relaxamento x Estresse	0,038	0,001	<0,001	---	---	---	---	---
P (t pareado)								

Legenda: DP= Desvio Padrão; d.m.= diferença de média; P= Significância Estatística; p(t) valor de p no teste t de Student; p(U)= valor de p no teste U de Mann-Whitney; d.m.a= diferença de média ajustada; p(RLM)= valor de p na Regressão Linear Múltipla; CEP= Condutância Elétrica da Pele; TOC= Transtorno Obsessivo Compulsivo.

Houve um aumento significativo da média da condutância sob estresse em comparação com o relaxamento, igualmente no grupo TOC (p=0,038), no Controle (p=0,001) e também na análise de ambos os grupos reunidos (p=<0,001). Por outro lado, não houve diferença significativa entre as condutâncias em repouso e nem sob estresse entre os dois grupos. Estes achados sugerem que a técnica aplicada para mensurar a CEP efetivamente diferencia o perfil autonômico no relaxamento daquele sob estresse. Realizamos esta análise utilizando ainda o logaritmo da condutância e o resultado novamente não foi significativo (condutância de relaxamento p=0,660 e condutância sob estresse p=0,643).

Além disto, foi realizado também uma análise estatística levando em conta a diferença das médias da condutância (Δ) entre os dois grupos. No grupo Controle observa-se que a CEP foi em média 83% mais elevada sob estresse do que em repouso. Já nos pacientes com TOC este aumento foi mais discreto, chegando a 49%. Esta diferença, não foi significativa ($t=1,3$; $p=0,199$) devido, provavelmente, à variação interindividual e ao amplo Intervalo de Confiança (IC 95%) que variou de $-0,18$ a $0,85$.

6.2 Testes Neuropsicológicos nos grupo TOC e Controle

Na tabela 3 serão apresentados os resultados dos testes neuropsicológicos no grupo TOC e Controle.

Tabela 3 - Comparação dos Testes Neuropsicológicos entre o grupo TOC e grupo Controle

Testes Neuropsicológicos	Grupo TOC (n=28)	Grupo Controle (n=30)	Análise bivariada			Análise multivariada (ajustada à idade)	
	média (DP)	média (DP)	d.m.	p(t)	p(U)	d.m.a.	p(RLM)
FAZ	-0,38 (1,09)	0,23 (0,83)	0,16	0,534	0,326	0,12	0,662
Stroop	-0,01 (0,64)	0,04 (0,66)	0,05	0,753	0,749	0,05	0,798
WCST	4,82 (1,81)	5,93 (0,37)	1,11	0,003	0,002	0,93	0,009
Trail	-1,63 (3,00)	-0,74 (1,46)	0,90	0,162	0,639	0,97	0,138
AC	81,18 (30,5)	84,13 (20,27)	2,95	0,665	0,450	2,36	0,717

Legenda: DP= Desvio Padrão; d.m.= diferença de média; p= Significância Estatística; p(t)= valor de p no teste t de Student; p(U)= valor de p no teste U de Mann-Whitney; d.m.a.= diferença de média ajustada; p(RLM)= valor de p na Regressão Linear Múltipla; TOC=

Transtorno Obsessivo Compulsivo; FAS= F,A,S Test; Stroop= Stroop Test; WCST= Wisconsin Card Sorting Test; Trail= Trail Making Test; AC= Atenção Concentrada.

No WCST, observou-se que indivíduos com TOC completaram significativamente menos categorias do que os indivíduos controle ($U=281$; $p=0,002$). A performance em nenhum dos outros testes, diferenciou os grupos.

6.3 Escalas de Avaliação de Sintomas Obsessivo Compulsivo, de Ansiedade e de Depressão nos dois Grupos

6.3.1 Sintomas Obsessivos e Compulsivos conforme a Escala YBOCS e Lista de sintomas YBOCS

A tabela 4 mostra os resultados da Escala YBOCS e Lista de Sintomas obsessivo-compulsivos para sintomas atuais e sintomas passados nos indivíduos com TOC e nos controles.

Tabela 4 - Comparação entre a Escala YBOCS e Lista de Sintomas Obsessivo-compulsivos entre o grupo TOC e grupo Controle

Escala e Lista de Sintomas	Grupo TOC (n=28) média (DP)	Grupo Controle (n=30) média (DP)	Análise bivariada			Análise multivariada (ajustada à idade)	
			d.m.	p(t)	p(U)	d.m.a.	P (RLM)
YBOCS	16,79 (7,84)	3,07 (3,67)	13,72	<0,001	<0,001	14,08	<0,001
Lista YBOCS 1	24,79 (12,59)	3,90 (3,67)	20,89	<0,001	<0,001	21,13	<0,001
Lista YBOCS 2	22,64 (13,26)	3,90 (3,55)	18,74	<0,001	<0,001	19,16	<0,001

Legenda: DP=Desvio Padrão; d.m.=diferença de média; p=Sigmificância Estatística; p(t)=valor de p no teste t de Student; p(U)= valor de p no teste U de Mann-Whitney; d.m.a.=diferença de média ajustada; p(RLM)= valor de p na Regressão Linear Múltipla; TOC= Transtorno Obsessivo Compulsivo; YBOCS= Escala de Yale-Brown; Lista YBOCS 1= Lista de sintomas Obsessivo-compulsivos da Escala Yale-Brown para sintomas passados; Lista YBOCS 2= Lista de sintomas Obsessivo-compulsivos da Escala Yale-Brown para sintomas atuais.

Como era esperado, os indivíduos do grupo TOC, apresentaram uma intensidade média de sintomas (M=16,79) pela escala YBOCS fortemente superior aos do grupo Controle (M=3,07 ; t=-8,4 ; p<0,001).

Quando avaliamos o número de sintomas atuais (lista YBOCS 2), o grupo TOC apresentou uma média de sintomas de 24,79 e o grupo controle de 3,9 sendo esta diferença significativa (t=-7,2 ; p<0,001).

Por fim, os resultados da lista YBOCS 1 foram semelhantes aos da YBOCS 2, sendo a média de sintomas passados do grupo TOC de 22,64 e dos indivíduos controles de 3,9 (t=-8,6;

$p < 0,001$).

6.3.2 Escores nas escalas Hamilton de Ansiedade e Depressão:

Na tabela 5 poderão ser apreciados os resultados obtidos pelos indivíduos de ambos os grupos nas escalas Hamilton de Ansiedade e de Depressão.

Tabela 5 - Comparação entre os Escores de Ansiedade e Depressão entre o grupo TOC e grupo Controle

Escalas	Grupo TOC (n=28)	Grupo Controle (n=30)	Análise bivariada			Análise multivariada (ajustada à idade)	
	média (DP)	média (DP)	d.m.	p (t)	p(U)	d.m.a.	p(RLM)
HAMA	12,00 (8,44)	2,88 (4,22)	9,13	<0,001	<0,001	9,87	<0,001
HAMD	11,54 (7,62)	6,90 (5,74)	4,64	0,011	0,006	4,93	0,010

Legenda: DP=Desvio Padrão; d.m.=diferença de média; p=Significância Estatística; p(t)=valor de p no teste t de Student; p(U) valor de p no teste U de Mann-Whitney; d.m.a.=diferença de média ajustada; p(RLM)= valor de p na Regressão Linear Múltipla; TOC= Transtorno Obsessivo Compulsivo; HAMA= Escala de Classificação de Hamilton para Ansiedade; HAMD= Escala de Classificação de Hamilton para Depressão; DP= Desvio Padrão.

Indivíduos do grupo TOC apresentaram um nível de ansiedade significativamente elevado (M=12,00) em comparação aos indivíduos controle (M=3,07 ; $p < 0,001$).

Da mesma forma, os indivíduos com TOC também apresentaram um maior nível de depressão (M=11,54) na HAMD quando comparados com o grupo Controle (M=6,9 ;

p=0,006).

Nos itens a seguir, serão apresentados os resultados quanto às correlações entre as diversas variáveis nos dois grupos.

6.4 Correlação entre CEP e Testes Neuropsicológicos nos grupos TOC e Controle

A seguir serão apresentados os resultados das correlações entre a CEP e os testes neuropsicológicos de funções executivas. O objetivo de realizarmos estas correlações foi de verificar até que ponto o perfil autonômico dos indivíduos associa-se, de alguma forma, com a performance nos testes.

Tabela 6 - Graus de correlação e significância estatística (p) das correlações entre os testes Neuropsicológicos e CEP

Testes Neuropsicológicos	CEP R*(p)			
	TOC (n=28)		Controle (n=30)	
	Relaxamento	Estresse	Relaxamento	Estresse
FAS	-0,01 (0,955)	0,02 (0,918)	0,17 (0,364)	-0,01 (0,957)
Stroop	-0,25 (0,201)	-0,28 (0,146)	-0,28 (0,140)	0,02 (0,916)
WCST	-0,04 (0,847)	0,11 (0,578)	-0,29 (0,121)	-0,29 (0,121)
Trail	-0,35 (0,068)	-0,37 (0,055)	0,12 (0,523)	0,34 (0,065)
AC	-0,13 (0,508)	-0,06 (0,761)	0,19 (0,320)	0,08 (0,665)

Legenda:* Correlação de Pearson; CEP= Condutância Elétrica da Pele; p= Significância Estatística; TOC= Transtorno Obsessivo Compulsivo; FAS= F,A,S Test;

Stroop= Stroop Test; WCST= Wisconsin Card Sorting Test; Trail= Trail Making Test; AC= Atenção Concentrada.

Nem no grupo TOC e nem no grupo Controle houve uma correlação significativa entre os parâmetros de condutância e o desempenho nos testes. Entretanto, entre os testes, a performance no Trail foi o que apresentou uma tendência a correlacionar-se com a CEP (grupo TOC: relaxamento $p=0,068$; stress $p=0,055$; grupo Controle sob stress $p=0,065$).

6.5 Correlações entre CEP e Escalas Psiquiátricas

Tabela 7 - Correlações entre CEP e Escalas Psiquiátricas

Escalas	CEP no TOC (n=28)		CEP no Controle (n=30)	
	Relaxamento $r^*(p)$	Estresse $R^*(p)$	Relaxamento $r^*(p)$	Estresse $r^*(p)$
YBOCS	0,10 (0,609)	0,26 (0,177)	0,25 (0,176)	0,36 (0,051)
- obsessões	0,17 (0,395)	0,34 (0,082)	0,21(0,272)	0,25(0,176)
- compulsões	0,07 (0,711)	0,21 (0,295)	0,06(0,758)	0,24(0,193)
Lista YBOCS 1	-0,08 (0,671)	-0,09(0,658)	0,06 (0,742)	-0,06(0,766)
Lista YBOCS 2	-0,21 (0,276)	-0,08(0,674)	<0,01 (1,00)	-0,02(0,906)
HAMA	0,14 (0,484)	0,19 (0,332)	<0,01(0,980)	0,05 (0,812)
HAMD	0,28 (0,150)	0,28 (0,150)	0,13 (0,504)	0,11 (0,572)

Legenda: * Mann-Whitney U; CEP= Condutância Elétrica da Pele; TOC= Transtorno Obsessivo Compulsivo; p =Significância Estatística; YBOCS= Escala Yale-Brown; Lista YBOCS 1= Lista de sintomas Obsessivo Compulsivo da Escala Yale-Brown para sintomas passados; Lista YBOCS 2= Lista de sintomas Obsessivo Compulsivo da Escala Yale -Brown

para sintomas atuais; HAMA= Escala de Classificação de Hamilton para Ansiedade; HAMD= Escala de Classificação de Hamilton para Depressão.

Não foram observadas correlações significativas entre a CEP e os escores (número de sintomas) na escala YBOCS, Lista YBOCS 1 e 2, HAMA, HAMD, nem nos indivíduos com TOC e, naturalmente, nem nos controles. A única correlação que tendeu à significância, ($r=0,34$; $p=0,082$) foi entre os sintomas obsessivos e a CEP sob stress, nos pacientes com TOC.

Para avaliarmos especificamente o impacto de sintomas depressivos na CEP de indivíduos com TOC, analisamos este grupo subdividindo-os conforme os escores HAMD naqueles com escores ≤ 13 (considerados como não deprimidos, $n=9$) e aqueles com escores ≥ 14 (considerados como tendo depressão, $n=19$). As médias da CEP foram mais baixas nos indivíduos com depressão (relaxamento: $M=4,4(4,1)$; estresse: $M=5,6(4,4)$) do que nos indivíduos sem depressão (relaxamento: $M=7,2(6,7)$; estresse: $M=12,4(16,2)$). Entretanto, apesar da importante diferença absoluta entre as médias (por exemplo $3,8 \times 8,9$, sob estresse, deprimidos \times não deprimidos) o elevado Desvio Padrão e o tamanho da amostra, provavelmente, levaram a esta correlação não ter-se mostrado significativa ($p=0,175$ p/ relaxamento e $0,244$ para estresse).

Por outro lado, para avaliarmos o impacto do TOC na CEP em indivíduos deprimidos, selecionamos uma amostra de 30 indivíduos deprimidos de acordo com o DSM-IV, 19 com TOC e 11 sem TOC (ou seja, estes 11 indivíduos foram recrutados do grupo Controle). Não houve uma diferença significativa entre os deprimidos com e sem TOC tanto em relaxamento ($t=-0,6$; $p=0,554$) como em estresse ($t=-1,3$; $p=0,899$).

A 3ª parte dos resultados, mostra as correlações entre as variáveis CEP e testes neuropsicológicos no grupo TOC com a duração da doença e o uso de medicação, especificamente nos indivíduos do grupo TOC.

6.6 Correlação entre os Escores na Escala YBOCS e número de sintomas na Lista YBOCS 1 e Lista YBOCS 2 com os testes Neuropsicológicos

Como se trata especificamente de sintomas obsessivo-compulsivos, realizamos este estudo somente no grupo TOC. Não foi encontrada nenhuma correlação significativa entre a intensidade do TOC (Escala YBOCS) e também nem com o número de sintomas, tanto da Lista YBOCS 1 como da Lista YBOCS 2 com o desempenho dos testes neuropsicológicos.

Investigamos também, nos indivíduos do grupo TOC, se existiria uma correlação específica entre os sintomas obsessivos com os testes neuropsicológicos, assim como entre os sintomas compulsivos e o desempenho nestes testes. Não foi encontrada nenhuma correlação específica entre estas variáveis.

6.7 Correlação entre o Período da Doença e a CEP e os Testes Neuropsicológicos

Não houve correlação significativa entre a duração da doença e a CEP, tanto em relaxamento ($r=0,06$; $p=0,778$) quanto em estresse ($r=0,06$; $p=0,760$). Da mesma forma, não foi observada, correlação com o desempenho nos testes.

6.8 Uso de Medicação no grupo TOC

Os pacientes do grupo TOC foram subdivididos naqueles que usavam medicação psiquiátrica (TOC CMED) e os que não usavam (TOC SMED).

6.8.1 Comparação entre Indivíduos com TOC com e sem Medicação quanto à CEP e Desempenho nos Testes Neuropsicológicos

Tabela 8 - Comparação entre o Uso e o Não Uso de Medicação e às médias da CEP e Testes Neuropsicológicos no grupo TOC

Variáveis	TOC SMED (n=8)	TOC CMED (n=20)	t*(p)
CEP sob Relaxamento Média (DP)	5,53(5,69)	5,17(5,04)	0,2(0,868)
CEP sob Estresse Média (DP)	6,51(5,97)	8,27(11,41)	-0,4(0,685)
FAS Média (DP)	-0,69(0,77)	-0,27(1,19)	-0,9(0,372)
Stroop Média (DP)	-0,34(0,66)	0,12(0,60)	-1,8(0,090)
WCST Média (DP)	3,25(1,75)	5,45(1,43)	-3,4(0,002)
Trail Média (DP)	-2,40(2,88)	-1,33(3,08)	-0,8(0,403)
AC Média (DP)	2,5(0,96)	3,05(1,03)	-1,3(0,201)

Legenda: *Teste t de Student; TOC SMED= indivíduos com Transtorno Obsessivo Compulsivo que não usam medicação; TOC CMED= indivíduos com Transtorno Obsessivo Compulsivo que usam medicação; CEP= Condutância Elétrica da Pele; DP= Desvio Padrão;

FAS= F,A,S Test; Stroop= Stroop Test; WCST= Wisconsin Card Sorting Test; Trail= Trail Making Test; AC= Atenção Concentrada.

Na realização das tarefas do WCST, os indivíduos com TOC e que não usam medicação psiquiátrica, obtiveram escores significativamente menores que os indivíduos com TOC, mas que usam medicação ($p=0,002$). Nos demais testes, assim como na CEP, o uso ou não de medicação, não diferenciou os dois grupos.

6.8.2 CEP nos Indivíduos com TOC com e sem Medicação Comparados aos Controles.

Tabela 9 – Comparação da CEP dos grupos TOC CMED e TOC SMED com o grupo Controle

CEP	Grupo Controle (n=30)		Grupo TOC		
		SMED (n=8)	t(p)*	CMED (n=20)	t(p)*
Relaxamento Média (DP)	4,0(2,8)	5,5(5,7)	0,7(0,492)	5,2(5,0)	-1,0(0,317)
Estresse Média (DP)	7,2(7,0)	6,5(6,0)	-0,3(0,791)	8,3(11,4)	-0,4(0,693)

Legenda: *Test t de Student; CEP= Condutância Elétrica da Pele; TOC= Transtorno Obsessivo-compulsivo; SMED= Sem Medicação; p=Significância Estatística; CMED=Com Medicação; DP=Desvio Padrão.

Não houve diferença significativa da CEP dos indivíduos do grupo Controle, quer em relaxamento, quer em estresse, quando comparados aos indivíduos com TOC, tanto aqueles que usam como os que não usam medicação.

7 DISCUSSÃO

A constatação de uma diferença da CEP no relaxamento em comparação com o estresse tanto no grupo TOC como no Controle, mostra que o método por nós utilizado possui uma sensibilidade capaz de diferenciar alterações nas respostas autonômicas. Esta forma de provocar uma reação estressante nos indivíduos através de uma declaração de seus defeitos e outros aspectos negativos de seu funcionamento social foi previamente aplicada por Raine e colaboradores (2000) e por Rozanski et al (1988) e os nossos resultados confirmam sua utilidade para desencadear reações autonômicas mensuráveis pela CEP. Além disto, os dados aqui apresentados encaixam-se conforme o esperado na visão mais moderna, não-cartesiana, do funcionamento da mente humana (Damasio, 2000; Kandel 2000) onde a relevância das emoções na tomada de decisões ocupa um papel central (Palmini, 2000; Damásio, 2003).

Por outro lado, os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre a CEP do grupo TOC em relação ao grupo Controle. Uma análise pouco cuidadosa colocaria os dados encontrados no presente estudo como estando em oposição àqueles, classicamente descritos por Raine (2000) e Damasio (2000). Entretanto, este ponto deve ser discutido com cautela e cremos que os nossos achados fornecem, pela primeira vez, uma oportunidade de

aprofundar o entendimento sobre o papel de estruturas neocorticais e de estruturas mais primitivas, como, por exemplo, a amígdala, no controle autonômico e na gênese de marcadores-somáticos.

Tanto o grupo de Damasio quanto o de Raine estudaram pacientes com inequívocas alterações em estruturas neocorticais pré-frontais (Damasio, 2000), identificadas seja pela presença de óbvias lesões, quanto por estudos sofisticados de neuroimagem, como volumetria do córtex frontal (Raine, 2000). Além disto, e crucial para o entendimento do que se segue, os pacientes nestes estudos não tinham evidências de patologias neurológicas ou psiquiátricas que envolvessem estruturas chaves para reações autonômicas de ansiedade. Em realidade, o quadro clínico tanto dos pacientes com as lesões estruturais estudados em Iowa quanto daqueles com transtorno de personalidade anti-social estudados por Raine e colaboradores (2000) sugeria uma reduzida capacidade para regular e flexibilizar o comportamento, evitando a repetição de condutas socialmente inaceitáveis, porém, sem uma ansiedade concomitante que poderia decorrer de sentimentos de culpa por estes atos. Muito embora uma das características cruciais do comportamento obsessivo-compulsivo dos pacientes com TOC seja justamente uma incapacidade de evitar a repetição de condutas ou pensamentos inadequados, existe o enorme diferencial representado pelo fato de que indivíduos com TOC repetem-se por um mecanismo que inclui uma importante participação da ansiedade – a qual é aliviada justamente pela repetição dos atos ou pensamentos. E esta ansiedade, presente nos nossos pacientes e ausente naqueles estudados por Damasio e Raine, é possivelmente relevante e sugere uma distinção funcional entre estruturas neocorticais e regiões límbicas profundas na gênese dos marcadores-somáticos.

As premissas deste estudo eram que pacientes com TOC apresentam algum grau de

disfunção frontal e que esta disfunção pudesse interferir na formação de marcadores-somáticos. Efetivamente, no WCST, um dos principais testes para identificar disfunção executiva decorrente de alterações de estruturas frontais, os pacientes com TOC apresentaram uma performance significativamente pior do que os controles. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à performance nos outros testes de função executiva frontal, e nem os pacientes com extensas lesões frontais e alterações de marcadores-somáticos publicados na literatura (Damásio, 2000), apresentavam alterações marcadas em testes neuropsicológicos de função executiva frontal. Assim, os achados deste estudo de que pacientes com TOC não diferiram dos controles quanto às modificações na CEP durante estresse social, podem ser explicados sob três perspectivas distintas: (i) de que alterações de funções frontais sejam pouco relevantes no TOC, (ii) que o tipo, grau e/ou topografia das alterações frontais não impactem significativamente a formação de marcadores-somáticos, ou (iii) que a ação de estruturas límbicas ligadas aos mecanismos de ansiedade no TOC contrabalance com uma ativação simpática um possível embotamento anatômico causada pela disfunção frontal do TOC.

Cabe ressaltar o desempenho insatisfatório dos indivíduos com TOC no WCST frente aos Controles. Este resultado tem sido consistentemente documentado em sujeitos com TOC e também com indivíduos leucotomizados ou com lesão no córtex orbito-frontal (Fontenelle, 2001). A falta de flexibilidade mental, perseveração do pensamento e comportamento, diminuição da capacidade criativa, controle de impulso e memória de trabalho são dificuldades demonstradas neste teste, constituindo-se em uma das características neuropsicológicas centrais do TOC. O fato da performance nos demais testes neuropsicológicos não ter sido significativa, talvez se relacione à exigência destes testes estar mais envolvida com a atenção e tempo de execução. Diversos estudos mostram a correlação

entre disfunções frontais e escores reduzidos em testes que supostamente medem funções executivas (Goodwin, Sher, 1993; Otto, 1992; Savage, Baer, Keuthen, 1995). Por outro lado, existem resultados que contradizem, pelo menos em parte, estes achados (Fuster, 1996, Milner, 1995, Portuguez, Charcat, 1998) uma vez que demonstram que pacientes com extensas lesões pré-frontais freqüentemente apresentam desempenho normal em testes de memória, inteligência e outras funções cognitivas. Este questionamento é reforçado pelo fato do período da doença não influenciar na performance dos testes e também por nossos estudos mostrarem que não houve diferença entre a intensidade do TOC, medida pela Escala YBOCS, e pela lista de sintomas atuais e passados e o desempenho dos testes neuropsicológicos.

Um dado relevante é que, quando estudamos a comparação entre o uso e não uso de medicação e as médias da CEP e testes neuropsicológicos no grupo TOC, os indivíduos com TOC que não tomam medicação têm um resultado significativamente inferior no WCST comparados aos indivíduos com TOC que usam medicação. Este achado demonstra, em algum grau, a eficácia do tratamento medicamentoso na melhora da disfunção executiva associada ao TOC. A classe de medicamento mais utilizada por estes pacientes foi os antidepressivos (ISRSs), isolados ou combinados com outras medicações psiquiátricas, indo de encontro com trabalhos (Fontenele, 2001; Hollander, Wong, 1996) que investigaram a relação entre a incapacidade de mudança de cenário cognitivo e a resposta ao tratamento com antidepressivos ISRSs.

Entretanto, a despeito destas evidências neuropsicológicas de disfunção executiva frontal, estudos de imagem funcional parecem indicar que, ao invés de hipoativações focais, o que efetivamente ocorre são alterações na modulação neural de circuitos intra-frontais que conectam as regiões orbitais, que estão hiperativadas no TOC, com as regiões dorso-laterais,

que passam a estar disfuncionadas em função deste desequilíbrio intra-frontal. Desta maneira, diferentemente de outras entidades neuropsiquiátricas em que indubitavelmente ocorre disfunção frontal, no TOC possivelmente haja uma ‘desregulação’ intra-frontal, com impactos mistos no desencadeamento de reações autonômicas.

De qualquer forma, a terceira hipótese, de que a ativação de estruturas límbicas, particularmente da amígdala, poderia contrabalançar o efeito de uma possível disfunção frontal, nos parece merecer crédito. Estudos de neuroimagem funcional têm mostrado uma ativação da amígdala em situações reais ou imaginadas de medo e ansiedade (van der Heuvel et al, 2004; Breiter et al, 1996). Anormalidades na amígdala podem ser importantes no entendimento de sintomas do TOC. Diversos estudos mostram o papel relevante da amígdala na avaliação emocional do estímulo externo e a aquisição das respostas de medo condicionado e ansiedade. Estudos com Ressonância Magnética Funcional têm implicado uma patologia da amígdala no TOC (Breiter et al, 1996), em um estudo onde foi utilizada Ressonância Magnética funcional, observaram, quando da provocação de sintomas, uma ativação para 70% ou mais dos pacientes com TOC na amígdala, na região orbito frontal medial, frontal lateral, temporal anterior e anterior do cíngulo. Um outro estudo (van der Heuvel et al, 2004), utilizando PET, com pacientes como TOC, encontrou uma ativação da amígdala esquerda em resposta aos estímulos visuais de contaminação. Um aumento da sensibilidade na amígdala direita também foi encontrada, neste momento foi detectado uma diminuição nos níveis de estresse e obsessividade assim como uma diminuição na atividade do córtex pré-frontal dorsolateral.

A indecisão alcança seu ápice patológico no TOC, por este motivo o TOC tem sido considerado como uma desordem na tomada de decisões. Sachdev (2005) observou a ativação

da amígdala, juntamente com o córtex pré-frontal e córtex cingulado, na tomada de decisões envolvendo escolha frente a estímulos de recompensa (reward) ou valor afetivo e os gânglios basais na execução do comportamento. Evidencia assim o papel da amígdala na tomada de decisões adequadas ao organismo.

No nosso estudo, a ansiedade basal dos indivíduos com TOC foi aumentada em relação aos controles. Observou-se também, que a CEP no grupo controle foi em média 83% mais elevada sob estresse do que em repouso e no grupo TOC este aumento foi de 49%. Mesmo não sendo significativa, mostra um nível menor de resposta autonômica nos indivíduos com TOC e sugere um papel para o mecanismo amigdaliano compensatório. Por outro lado, os níveis de ansiedade basal do grupo TOC em relaxamento é maior que o grupo Controle, o que talvez justifique um aumento menor, uma vez que eles já são naturalmente mais ansiosos.

Assim, os dados do presente estudo sugerem que se entenda o controle frontal sobre os marcadores somáticos no contexto mais amplo de redes neurais. Além disto, sugere também que as alterações autonômicas resultantes de experiências estressantes e que deverão moldar condutas futuras, dependerão da participação maior ou menor de estruturas específicas destas redes neurais, em situações também específicas. Assim, mesmo que se aceite algum grau de alteração frontal em pacientes com TOC, a ativação da amígdala mantém as descargas autonômicas e assim a formação e ativação de marcadores-somáticos. Isto leva a que a CEP sob stress seja semelhante em indivíduos controles e indivíduos com TOC, não sendo possível verificar-se o potencial efeito embotador dos marcadores-somáticos decorrentes da disfunção frontal de indivíduos com TOC. Isto explicaria também, ao menos em parte, a ausência de correlação entre a CEP e a performance nos testes neuropsicológicos.

Os indivíduos com TOC têm preservado o juízo de realidade, uma vez que têm consciência que suas obsessões e compulsões são exageradas e infundadas, mas mesmo assim, sucumbem às emoções. Parece acontecer aqui algo semelhante ao que Damásio descreve no trauma, onde não é a lembrança do trauma, mediada pelo sistema de memória declarativa do hipocampo, mas a excitação emocional implícita, mediada pela amígdala, que junto com a memória explícita vão conferir o tom emocional à memória declarativa.

Outro fato que merece relevância é o fato dos indivíduos com TOC utilizarem maciçamente mecanismos de defesa do ego, como o isolamento afetivo, a intelectualização, racionalização e repressão como forma de controlar suas emoções, por sentirem-nas como perigosas e temidas. Talvez, por isto, o estímulo estressor não tenha conseguido despertar efetivamente alterações das funções autonômicas (CEP), uma vez que estes indivíduos podem ter verbalizada de forma intelectualizada, controlada e fria, objetivamente, sobre suas dificuldades, uma vez que esta é sua melhor e mais bem utilizada forma de defesa.

7.1 Correlação entre a CEP e as Escalas Psiquiátricas

O fato de os indivíduos com TOC apresentarem escores de depressão e ansiedade significativamente mais elevados que os controles, vai de encontro a diversos estudos que mostram que a presença de comorbidades é uma das características do TOC (Yaryura, 2000). Estudos epidemiológicos (ECA) evidenciam que de cada quatro portadores de TOC, três apresentam pelo menos um outro diagnóstico psiquiátrico. A depressão é verificada de 3,8 a 13,5 vezes mais em indivíduos com TOC (Weissman, 1994) do que na população em geral. Da mesma forma a presença de outro transtorno de ansiedade varia de 5,8 a 15,6 vezes mais.

(Petribú, 2001).

Por outro lado, é intrigante o fato de que a CEP não apresente correlação com os níveis de depressão e ansiedade no grupo TOC e nem no Controle. É possível que o tipo de manifestações de ansiedade em pacientes com TOC seja específica para esta patologia e não diretamente mensurável pela escala mais genérica e universal que utilizamos.

7.2 Influência do uso da medicação em relação a CEP

Uma das preocupações de nosso trabalho seria até que ponto o uso de medicação antidepressiva (tratamento padrão no TOC) poderia influenciar a CEP, uma vez que estudos mostram alterações fisiológicas com o uso destas medicações. O uso de medicação psiquiátrica, parece não ter uma interferência significativa neste tipo de função autonômica, uma vez que fizemos a comparação entre os 8 indivíduos com TOC que não tomavam medicação com os indivíduos com TOC que usavam medicação. Da mesma forma não houve diferença com o grupo Controle. O trabalho de Raine e colaboradores (2000), já citado anteriormente, mostrou que a CEP de indivíduos com uso de álcool e outras substâncias não se diferenciava dos controles (Raine et al, 2000).

8 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Vale ressaltar a existência de diversos estudos investigando a existência de subtipos de TOC apresentando uma fisiopatologia específica. O nosso estudo, em função do número da nossa amostra, não pôde investigar as possíveis diferenças destes subtipos frente às nossas variáveis.

Como é uma doença de grande impacto na vida dos pacientes, existia um número grande de indivíduos com TOC, em nossa amostra, que tinham ou estavam realizando tratamento psicoterápico isolado ou combinado com medicação. Tentamos formar subgrupos com estas variáveis, mas, no entanto, o número de cada subgrupo ficou muito reduzido, impedindo obter dados esclarecedores. Da mesma forma, existia uma dificuldade muito grande dos pacientes fornecerem dados claros sobre o tipo de tratamento realizado.

CONCLUSÕES

Existe uma modificação fisiológica da função autonômica mensurada pela CEP tanto nos indivíduos com TOC quanto nos controles quando submetidos a uma situação de estresse.

O prejuízo das funções executivas nos sujeitos com TOC se concentram em tarefas mais específicas, especialmente ligadas à inibição de impulsos e mudança de estratégias, conforme examinadas pelo WCST. Da mesma forma, a duração da doença não influencia na CEP e nos testes neuropsicológicos. A severidade da doença, não interfere na resposta autonômica, assim como na performance dos testes neuropsicológicos. A marcada participação de sistemas relacionados à ansiedade no TOC contrabalança potenciais alterações nos marcadores-somáticos decorrentes de alterações frontais. Deve-se então, entender o controle frontal sobre os marcadores-somáticos no contexto mais amplo de redes neurais. Os indivíduos com TOC apresentam níveis elevados de ansiedade e depressão quando comparados aos indivíduos controles, constituindo-se em uma característica deste transtorno, mas estes sintomas não interferem na performance de testes frontais nem nas respostas autonômicas.

REFERÊNCIAS

Abdel-Khakek AM, Lester D. Criterion-related validity of the Arabic Obsessive-compulsive Scale in Kuwaiti and American students. *Psychological Report* 1999;85(3 Pt 2):1111-1.

Almeida Filho, N.; Mari, J.J.; Coutinho, E.; et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Revista ABP-APAL* 14(3):93-104, 1992.

American Psychiatric Association. *Diagnóstico and Statical Manual of Mental Disorders*. Fourth edition. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.

Amorim Patrícia. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [periódico na Internet]. 2000 Sep [citado em 2006 Dez 14]; 22(3): 106-115. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000300003&lng=en&nrm=iso. doi: 10.1590/S1516-44462000000300003.

Arzeno MEG. *Psicodiagnóstico Clínico*. Porto Alegre: Artmed, 1995.

Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2006;40:1031-1038.

Bagshaw MH, Kimble CP, Pribram KH. The GSR of monkeys during orienting and habituation and after ablation of the amygdala, hippocampus and inferotemporal cortex, *Neuropsychologia*. L. Weiskrantz, 1965.

Baxter JR et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*.1992;49,9:681-9.

Baxter JR et al. Specific brain system mediation of obsessive-compulsive disorder responsive either medication or behavior therapy. In: Goodman WK, Rudorfer MV, Maser JD. *Obsessive-compulsive disorder: contemporary issues in treatment*. New Jersey: Lawrence Erlbaum; 2000;28:573-610.

Bagshaw MH, Kimble DP, Pribram KH. The GSR of monkeys during orienting and habituation and after ablation of the amygdala, hippocampus and inferotemporal cortex, *Neuropsychologia*. L. Weiskrantz, 1965.

Bland, R.C.; Newman, S.C. and Orn, H. Age of onset psychiatry disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 77(suppl 338):43-9, 1988.

Bernik, MA. Ansiedade relevância dos quadros ansiosos na prática médica. 2003. Disponível em: <http://www.amban.org.br/profissionais/artigos.asp?hyperlink=artigo&art=1>.

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al.

Functioning magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;49:545-606.

Bucci P, Mucci A, Volpe U, Merlotti E, Galderisi S, Maj M. Executive hypercontrol in obsessive-compulsive disorder: electrophysiological and neuropsychological indices. *Clinical Neurophysiology* 2004:1340-1348.

Calvocoressi, L.; McDougle, C.I.; Harris, M.; et al. Family accommodation in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152:441-3, 1995.

Calvocoressi L, Mazure C.M. Kasl S.L. et al. Family accommodation of obsessive-compulsive symptoms - instrument development and assessment of family behavior. *The J. of N. and Ment. Dis.* 187:636-642, 1999.

Campos MCR. Transtorno obsessivo-compulsivo de início precoce e de início tardio: características clínicas, psicopatológicas e de comorbidade [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1998.

Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. *Raven*.1981:31-117.

Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, marsh WL, Vaituzis AC, Kaysen D, et al. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*

1994;151:1791-6.

Chia BH. A Singapore study of obsessive compulsive disorder. *Singapore Med J* 1996;37(4):402-6.

Coffey BJ, Miguel EC, Biederman J, Baer L, Rauch SL, Sullivan RLO, et al. Tourettes disorder with and without obsessive-compulsive disorder in adults: are they different? *J Nerv Ment Dis* 1998;186:201-6.

Costa DI, Azambuja LA, Portuguez MW, Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. *Jornal de Pediatria (RJ)* 2004;80(2 Supl): S111-S116.

Cunha JA. *Psicodiagnóstico V*. Porto Alegre: Artmed, 1997.

Damásio A. *O erro de Descartes: emoção, razão e o cérebro humano*. São Paulo: Companhia das Letras; 2000.

Damásio A. *Looking for Spinoza: Joy, Sorrow and the Feeling Brain*. Harcourt Books, New York, 2003.

Davis M. The role of the amygdala in conditioned fear, in Aggleton, *The amygdala: neurobiological aspects of emotion, and mental dysfunction*. New York, Wiley-Liss, 1992.

Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *An Rev Neurosci* 1992;15:353-75.

Del-Porto JA. Epidemiologia e aspectos transculturais do transtorno obsessivo-compulsivo. Rev Bras Psiquiatr 2001;23(Supl II):3-5.

Doin C. Psicanálise e neurociência: uma questão de interesse prático. Revista Brasileira de Psicanálise.2003;37:547-572.

Dougherty DD et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. American Journal of Psychiatry.2002;159:269-75.

Dupont RL, Rice DP, Shivaki S, Rowland CR. Economic costs of obsessive-compulsive disorder. Medical Interface 1995; 89:102-9.

Ferrão YA, Shavitt RG, Bedin NR, Mathis ME, Lopes AC, Fontenelle LF, Torres AR, Miguel EC. Clinical features associated to treatment in obsessive-compulsive disorder. Journal of Affective Disorders, 2006.

Fontenelle L. Aspectos neuropsicológicos do transtorno obsessivo-compulsivo. Rev. Bras. Psiquiatr. [periódico na Internet]. 2001 Oct [citado em 2006 Dez 14];23(Supl II):27-30. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462001000600009&lng=en&nrm=iso. doi: 10.1590/S1516-44462001000600009.

Freud, S. (1916-1917). Obras Psicológicas completas de Sigmund Freud. Conferência XXV, Ansiedade. ed. Standard Brasileira. Rio de Janeiro: Imago Editora Ltda, 1976.

Fuster JM. Frontal lobe syndromes. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao MS (eds).

Neuropsychiatry. Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, 1996. p 407-413.

Gabbard GO. Psiquiatria Psicodinâmica. Porto Alegre: Artmed, 1998.

Galderisi S, Mucci A, Catapano F, D'amato AC, Maj M. Neuropsychological slowness in obsessive-compulsive patients. Is it confined to tests involving the fronto-subcortical systems?

Br J Psychiatry 1995; 167:394-8.

Geller D, Biederman J, Jone J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, et al. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:420-7.

Geller D, Biederman J, Griffin S, Jone J, Lefkowitz TR. Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;13:157-69.

Gloor P, Olivier A, Quesney LF. The role of the amygdala in the expression of psychic phenomena in temporal lobe seizures. In :BenAir. Symposium Amsterdam.1981;20:98-489.

González CH. Aspectos genéticos do transtorno obsessivo-compulsivo. Rev. Bras.

Psiquiatr.2001;23:38-41.

Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA. The Yale Brown Obsessive Compulsive Scale YBOCS part II development, use and reliability. Arch Gen Psychiatry 46:1006-11, 1989.

Goodman WK, Price LH. Rating scales for obsessive-compulsive disorder. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (ed). Obsessive compulsive disorder: theory and management. 2nd ed. Littleton, MA, Yearbook Medical Publishers, 1990.

Goodman WK, Rasmussen SA, Price LH, Mazure C, Heninger GR, Charney DS. Yale-brown obsessive compulsive scale (Y-BOCS). Traduzido por: Baptista A, Soares MC, Figueira ML. 1991.

Goodwin AH, Sher KJ. Deficits in set-shifting ability in nonclinical compulsive checkers. J Psychopathol Behav Assess 1992;14:81-92.

Graeff F G. Serotonina, matéria cinzenta periaquedutal e transtorno do pânico. Rev. Bras. Psiquiatr. [periódico na Internet]. 2003 Dez [citado 2007 Jan 03]; 25 42-45. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000600010&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S1516-44462003000600010.

Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.

Greisberg S, McKay D. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications 2003;23:95-117.

Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. BR J Psychiatry 1996;53:653-4.

Guedes ML. Relação família-paciente no transtorno obsessivo-compulsivo. Rev. Bras. Psiquiatr. 2001;23(Supl II):65-7.

Guyton AC. Fisiologia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

Hales RE, Yudofsky SC. Tratado de Psiquiatria Clínica. Porto Alegre: Artmed, 2006.

Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1960;23:56-62.

Hayward C, Clark DB, Taylor CB. Panic disorder, anxiety and cardiovascular risk. In: Ballenger JC, editor. Clinical aspects of Panic Disorder. New York: Wiley-Liss; 1990. p. 99-110.

Hollander E, Wong CM. The relationship between executive function impairment and serotonergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1996; 9:230-3.

Holt D. O papel da Amygdala no medo e no pânico. Disponível em:

http://64.233.179.104/translate_c?hl=pt-

[br&sl=em&u=http://serendip.brynmawe.edu/bb/neuro/neuro98/](http://serendip.brynmawe.edu/bb/neuro/neuro98/)

Husby G. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in Chorea acute rheumatic fever. J Exp Med 1976;144:1094-110.

International Classification of Diseases, 1975 Revision, Volume 1. Geneva, World Health Organization, 1977, pp. xiii-xxiv.

International Classification of Procedures in Medicine. Geneva, World Health Organization, 1978.

International Classification of Impairments, Disabilities, and handicaps. Geneva, World Health Organization, 1980.

International Conference on Health Statistics for the Year 2000. Budapest, Statistical Publishing House, 1984.

Irle E, Exner C, Thielen K, Weniger G, Rütther E. Obsessive-compulsive disorder and ventromedial frontal lesions: clinical and neuropsychological findings. *Am J Psychiatry* 155:2, February 1998.

Kandel E. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am. J. Psychiatry.* 1999;156,4:505-24.

Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Compêndio de Psiquiatria: Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica.* Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I e col.. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos.* Porto Alegre: Artmed, 2004.

Karno M, Golding JM. Obsessive compulsive disorder. In: Robins LN, Regier DA, editors. Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study. New York: Free Press; 1991. p.204-9.

Karno,M.; Golding,J.M.; Sorenson,S.B.; and Burnam, A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Arch Gen Psychiatry, 45:1094-9, 1988.

Koran, L.M.; Thienemann, M. and Davenport, R. Quality of life in patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry, 156:783-8, 1996.

Koran, Lorrin M. Obsessive-compulsive and related disorders in adults. A comprehensive clinical guide. Cambridge, 1999.

Kipper LC, Cordioli AV. Transtorno Obsessivo-Compulsivo. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I e col.. Bases biológicas dos transtornos. Porto Alegre: Artmed, 2004.

Kluver H, Bucy PC. Psychic blindness and other symptoms following bilateral temporal lobe lobectomy in rhesus monkeys. American Journal of Physiology.1937;119:3-352-3.

Kuelz K, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: critical review. Biological Psychology 2004;37:37-47.

Lacerda Acioly Luiz T de, Dalgalarondo Paulo, Camargo Edwaldo Eduardo. Achados de neuroimagem no transtorno obsessivo-compulsivo. Rev. Bras. Psiquiatr. [periódico na Internet]. 2001 Maio [citado 2006 Dez 14]; 23 24-27. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462001000500008&lng=pt&nrm=iso. doi: 10.1590/S1516-44462001000500008.

Lacerda ALT. Transtorno obsessivo compulsivo: um estudo psicopatológico, neuropsicológico e de fluxo sanguíneo cerebral regional (HMPAO-Tc99m) [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2000.

Lacerda ALT, Dalgalarondo P, Camargo EE. Achados de neuroimagem no transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001;23(Supl):24-27.

Lay reporting of health information. Geneva, World Health Organization, 1978.

LeDoux JE. Emotion and the amygdala. In : Aggleton, The amygdala neuro biological aspects of emotion, and mental dysfunction. New York, Wiley-Liss, 1992.

Lensi P, et al. Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *British Journal of Psychiatry.*1996;69:7-101.

LeDoux JE. Emotion and the amygdala. In: Aggleton, The amygdala neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction. New York, Wiley-Lis, 1992.

LeDoux JE. O cérebro emocional os misteriosos alicerces da via emocional. Rio de Janeiro : Objetiva, 2001.

Levine JB, Gruber SA, Baird AA, Yurgelun-Todd D. Obsessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: an exploratory study using functional magnetic resonance imaging data. *Compr Psychiatry* 1998;39(5):308-11.

Machado A. *Neuroanatomia Funcional*. São Paulo: Atheneu, 2000.

MacDonald PA, Antony MM, Macleod CM, Richter MA. Memory and confidence in memory judgements among individuals with obsessive compulsive disorder and non-clinical controls. *Behav Res Ther* 1997; 35:497-505.

Malloy P. Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. In: Percecman E. *The Frontal Lobes Revisited*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1987, p. 207-23.

Marques C. Tratamento farmacológico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001;23(Supl II):49-51.

Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario-Campos MC, Valle R, et al. The Psychiatric Symptoms of Rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 2000;157:2036-8.

Miguel EC, et al. Phenomenological differences appearing with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette syndrome. *British Journal of Psychiatry.* 1997;170:5-140.

Milner B. Aspects of human frontal lobe function. In: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS (eds). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe*. New York, Raven Press,

1995. p 67-84.

Miranda MA. Transtorno Obsessivo-compulsivo e comorbidade: um estudo do caso-controle [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.

Nestadt G., Bienvenu OJ, Samuels, CG, Eaton SJ. Incidence of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Nerv. Mental Dis.* 186(7):401-406, 1998.

Nestadt G. et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry.* 2000; 57:63-358.

Newman DL, Mopffit TE, Caspi A, Silva PA. Comorbid mental disorders: implications for treatment and sample selection. *J Abnorm Psychol* 1998;107:305-11.

Okasha A, Rafaat M, Mahallawy N, El Nahas G, El Dawla AS, Sayed M, et al. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:281-5.

Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

Otto MW. Normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:825-48.

Palmini A. O cérebro e a tomada de decisões. In: Knapp P (ed). *Terapia Cognitivo Comportamental na Prática Psiquiátrica*, Porto Alegre: Artmed, 2004, 71-88.

Paul DL et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*.1995;57:76-84.

Petribú K. Comorbidade no transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(Supl II):17-20.

Piacentini J. cognitive behavioral Therapy of Childhood OCD. *Child And Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999;8:599-616;

Portuguez M, Charchat H. Avaliação neuropsicológica do lobo frontal. In: Jaderson da Costa e Costa; André Palmirini. (Org.). *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos clínicos e cirúrgicos*. São Paulo: Lemos, 1998.

Pujol J, Torres L, Deus J, Cardoner N, Pifarre J, Capdevila A. et al. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during Word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45(7):891-7.

Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol Psychiatry* 1998 Mar 1;43(5):348-57.

Raine A, Lencz T, Bihrlé S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:119-127.

Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive

disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 15:743-58, 1988.

Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 51(suppl 10-3):discussion 14, 1990.

Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 53(suppl 10):4-10, 1992.

Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 58 (suppl 13):9-13, 1997.

Rauch SL, Savage CR. Investigating cortico-striatal pathway in obsessive-compulsive disorders: procedural learning and imaging. In: Goodman WK, Rudorfer MV, Maser JD. *Obsessive-compulsive disorder: contemporary issues in treatment*. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 2000;43-68.

Rauch SL, Graybiel AM. Toward a Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuron*, vol. 28, 343-347, November, 2000.

Regier DA, Burke JD-Jr, Burke KC. Comorbidity of addictive and anxiety disorders in the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. In: Maser JD, Cloninger CR, editors. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press; 1990. p. 113-22.

Report of the Expert Committee on the International Classification of Diseases – 10th

Revision: First meeting. Geneva, World Health Organization, 1984 (unpublished document DES/EC/ICD-10/84.34).

Report of the Expert Committee on the International Classification of Diseases – 10th

Revision: Second meeting. Geneva, World Health Organization, 1987 (unpublished document WHO/DES/EC/ICD-10/87.38).

Report of the Preparatory Meeting on ICD-10. Geneva, World Health Organization, 1983 (unpublished document DES/EC/ICD-10/83.19).

Report of the Consultation on Primary Care Classifications. Geneva, World Health Organization, 1985 (unpublished document DES/PHC/85.7).

Riddle MA, Scahill L, King R. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:766-72.

Ronchetti R, Böhme ES, Ferrão YA. A hipótese imunológica no Transtorno Obsessivo-Compulsivo: revisão de um subtipo (PANDAS) com manifestação na infância. *R. Psiquiatr, RS*, 26(1):62-69, jan/abr 2004.

Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M, Hilton-Chalfen S, Hestrin L, Bietendorf J, Berman DS. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine* 1988;318:1005-1001.

Sachdev PS, Malhi GS. Obsessive-compulsive behavior: a disorder of decision-making. *Aust N Z J Psychiatry* 2005 Sep; 39(9):757-63.

Santos FH. Funções executivas. In: *Neuropsicologia hoje*, 2006.

Savage CR, Baer L, Keuthen NJ. Organizational strategies and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropsychol* 1995;9:293-4.

Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6:82-101.

Sierra M, Senior C, Dalton J, McDonough M, Bond A, Phillips ML, o'Dwyer AM, David AS. Autonomic Response in depersonalization Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:833-838.

Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:121-7.

Szeszko P, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Wu H, Bogerts B. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:913-919.

Spitzer RL, Endicott J. Psychiatric rating scales. In: Freedman AM, Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Vol 2. Second Edition. The Williams & Wilkins Company. Baltimore, pp. 2015-2031, 1975.

Swedo SE et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical descriptions of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155:71-264.

Swerdlow NR. Obsessive-compulsive disorder and tic syndromes. *Medical Clinics of North America* 2001;85:735-755.

Swoboda KJ, Jenike MA. Anormalidades frontal em um paciente com transtorno obsessivo compulsivo: o papel e as lesões estruturais no comportamento obsessivo-compulsivo. *Neurology* 1995;45:2130-2134.

Tezcas E, Millet B. Phenomenologie du trouble obsessivo-compulsivo. Formes et caractéristiques des obsessions et compulsions em Turquie. *L'Encéphale* 1997; 23(5):342-50.

Thomsen PH. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Epidemiological and clinical aspects. *Ugeskr Laerger* 1996;158(34):4740-3.

Torres AR. Diagnóstico diferencial do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001;23(Supl):21-3.

Torres AR, Smaira SI. Quadro clínico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2001;23(Supl II):6-9.

Valdes JLG, Torrealba FL. La corteza prefrontal medial controla el alerta conductual y

vegetativo: Implicancias en desórdenes de la conducta. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [periódico na Internet]. sep. 2006, vol.44, no.3 [citado 2006 Dez 14], p.195-204. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272006000300005&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0717-9227.

Van der Heuvel OA, Veltman DJ, Goenewegen HJ, Dolan RJ, Cath DC, Boellaard R, et al. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Res.* 2004 Dec 30;132(3):225-37.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(supl 3):5-10.

Williams JBW, Link MJ, Rosenthal NE, Terman M. Structured interview guide for the Hamilton depression rating scale seasonal affective disorders version (SIGH-SAD). New York State Psychiatric Institute. New York, 1990.

WHO Official Record, N. 233, 1976, p.18.

Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, I: anatomy, neurocircuitry, and obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 8:125-138.

Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, II: function and relevance to obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical*

Neurociences 1996; 8:249-261.

Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents.

Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 1999;8:445-60.

Yaryura-Tobias JA, Grunes MS, Todaro J, McKay D, Neziroglu FA, Stockman R.

Nosological Insertion of Axis I Disorder. J Anxiety Dis 2000;14:19-30.

ANEXO A

OFÍCIO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCRS



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP - PUCRS



Ofício nº 550/04-CEP

Porto Alegre, 12 de agosto de 2004.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa intitulado: "A relevância do córtex pré-frontal no transtorno obsessivo-compulsivo".

Sua avaliação está autorizada a partir da presente data.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Délio José Kipper
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)
Mest Geferson Otavio Sucolotti
N/Universidade

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Transtorno Obsessivo Compulsivo é uma doença psicológica que atinge muitas pessoas, mas sua causa ainda não é plenamente conhecida. Pessoas com este problema tem pensamentos e/ou comportamentos que lhe invadem a consciência de forma intrusiva, contra sua vontade, mas que não consegue resistir a eles. Existem algumas regiões do cérebro que parecem ter um funcionamento alterado nessa doença. O objetivo deste trabalho é aprofundar neste conhecimento, visando contribuir para avanços no tratamento deste problema. Para atingirmos estes objetivos teremos que fazer algumas avaliações com o Sr. (a) que consistem em:

- 1- testes neuropsicológicos que avaliam funções das diversas áreas do cérebro.
- 2- uma avaliação com um neurologista, no caso do Sr.(a) ter a suspeita de doença neurológica, para verificar se não existe nenhum problema neurológico.
- 3- um questionário com perguntas, que avaliam se a pessoa tem ou não sintomas obsessivo-compulsivos, e em caso positivo, qual sua intensidade. Um questionário que avalia níveis de depressão e outro questionário que avalia níveis de ansiedade.
- 4- um questionário, que vai verificar se o Sr.(a) tem algum outro tipo de doença psicológica.
- 5- teste de condutância elétrica da pele, que consiste no seguinte: o Sr.(a) vai ficar relaxado, de olhos fechados e tentando pensar em coisas neutras e evitar de pensar em situações desagradáveis. Depois disto, o Sr.(a) irá conversar com o pesquisador, durante 5

minutos sobre seus aspectos negativos: seus defeitos, falhas, aquelas coisas que o Sr.(a) não gosta em si mesmo ou sente vergonha de ter feito. Será colocada, também, uma pequena placa de metal (eletrodo) em um dos dedos da sua mão direita, que será ligado a um aparelho que mede a quantidade de energia que passa na pele, durante esta conversa. Este teste não apresenta perigo nenhum, não é doloroso, não dá choque, o máximo que o sr. pode sentir é um pequeno beliscãozinho. Além disso, no lugar do dedo onde é colocada a placa de metal, pode ficar um pouco vermelho, mas em pouco tempo desaparece. Este teste permite entender como seu cérebro se modifica durante uma conversa como essa.

O nosso estudo pode ajudar a compreender melhor a relação de várias áreas do cérebro com os sintomas obsessivo-compulsivo. Se conseguirmos isto, outros estudos poderão ser feitos, e quem sabe, no futuro, encontrar métodos mais eficazes de prevenção e tratamento.

Ressaltamos também que todos os dados obtidos em todas as formas de avaliação do estudo serão confidenciais e mantidas em total sigilo.

Eu, _____, fui informado dos objetivos da pesquisa acima citada de maneira clara e detalhada. Recebi informações a respeito das avaliações e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu desejar. O Dr. Geferson Otavio Sucolotti certificou-me que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, em face destas informações.

Fui informado de que não terei nenhum custo sobre as avaliações.

Caso tiver novas perguntas sobre o estudo, posso chamar o Dr. Geferson no telefone **(55) 3512-2189**. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos neste estudo, ou se penso que

fui prejudicado, posso chamar o Dr. André Palmimi, orientador deste estudo.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

_____	_____	_____
Assinatura do Paciente	Nome	Data
_____	_____	_____
Assinatura do Pesquisador	Nome	Data

ANEXO C

FICHA DE ANAMNESE

Nome:

Estado Civil:

Data de Nascimento:

Sexo:

Escolaridade:

Endereço:

Telefone:

1- Período da doença?

2- Tratamento psiquiátrico atual ou anterior e o tipo de medicação utilizada?

3- Tratamento Neurológico atual ou anterior e o tipo de medicação utilizada?

4- Tratamento psicológico atual ou anterior?