

Felipe Filardi da Rocha

**Associação entre o polimorfismo do 5-HTTLPR e o
comportamento impulsivo em adultos com
Transtorno Obsessivo-Compulsivo**

Belo Horizonte
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Felipe Filardi da Rocha

Associação entre o polimorfismo do 5-HTTLPR e o comportamento impulsivo em adultos com Transtorno Obsessivo-Compulsivo

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação do Departamento de Farmacologia Bioquímica e Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Ciências Biológicas: Farmacologia Bioquímica e Molecular

Orientação: Humberto Corrêa

**Belo Horizonte
Departamento de Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais**

2007

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador e colega de profissão, Humberto Corrêa, pelo apoio, confiança, conselhos e por ser referência do profissional que quero me tornar.

Aos professores Antônio Lúcio Teixeira e Leandro Malloy. A convivência fez de vocês quase que orientadores, além de amigos.

Aos amigos e companheiros da residência que tornaram meu trabalho diário mais agradável e divertido.

Aos preceptores do Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UFMG pela contribuição na difícil, porém essencial, conjugação da pesquisa com a prática clínica.

A toda minha família pelo carinho e apoio.

Aos amigos queridos cujos nomes não precisam ser citados, pois sabem quem são e que são companheiros eternos e merecedores da minha confiança e amizade incondicional.

RESUMO

O transtorno obsessivo compulsivo (TOC) é o quarto transtorno psiquiátrico mais freqüente no mundo, além de ter um curso crônico e elevada morbidade. Existem diversas evidências da necessidade de investigar o TOC como transtorno heterogêneo, aumentando, dessa forma, a chance de encontrar genes específicos de vulnerabilidade e determinados fatores de risco e/ou protetores no ambiente que tenham, de fato, papel na sua etiologia.

Cada vez mais a impulsividade tem sido estudada como uma perturbação psicobiológica comum a diversos transtornos. Essa disfunção se apresentaria em um *continuum*, compreendendo diversos transtornos, dentre eles, o TOC. Além disso, estudos vêm demonstrando a estrita correlação ente o hipofuncionamento do sistema serotoninérgico e o comportamento impulsivo. Este, por sua vez, pode ser uma característica importante para uma melhor compreensão do transtorno, precisando ser investigada e compreendida dentro do contexto neurobiológico e fisiopatológico do TOC.

O objetivo deste trabalho foi medir e caracterizar a impulsividade (atencional, motora e por falta de planejamento) em pacientes com TOC, além de averiguar se há associação desta com o polimorfismo do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR). A mensuração da impulsividade foi realizada com a escala BIS-11 e os testes CPT-II e IGT.

41 pacientes com TOC foram avaliados e comparados com 38 controles sem diagnóstico de transtornos psiquiátricos. Os pacientes com TOC apresentaram maiores taxas de impulsividade em todas as subcategorias. Também observamos

que pacientes com início precoce dos sintomas apresentam maior impulsividade ao serem comparados com aqueles com início tardio.

O alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR mostrou-se correlacionado com a impulsividade por falta de planejamento, o que está de acordo com modelos neuroanatômicos e neuroquímicos do TOC.

Esses achados são importantes por contribuírem para a compreensão da fisiopatologia do TOC, além de sugerir que o fenótipo impulsivo seja um endofenótipo e, desta forma, requer maiores estudos para sua melhor caracterização.

ABSTRACT

The obsessive-compulsive disorder (OCD) is the fourth more frequent psychiatric disorder in the world, besides having a chronic course and high morbidity. There are several evidences of the necessity to investigate OCD as heterogeneous disorder, increasing, of this form, the possibility to find specific genes of vulnerability and factors of risk and/or protectors in the environment that have, in fact, paper in its etiology.

Impulsiveness has been studied as a common psychobiology disturbance of several disorders, amongst them, OCD. Moreover, studies have demonstrating the relationship of serotonin hypofunction to impulsive behavior. This, in turn, can be an important characteristic for better understanding of OCD.

The aim of this work was to measure and to characterize the impulsiveness (atencional, motor and non-planning) in patients with OCD, besides inquiring association between impulsiveness and serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR. The impulsiveness measurement was carried through the scale BIS-11 and neurophysiological tests (CPT-II and IGT).

41 patients with OCD had been evaluated and compared with 38 controls without diagnosis of psychiatric disorders. The OCD group showed more signs of impulsivity on all dimensions of BIS, committed more errors of omission and commission on the CPT-II, and made more disadvantageous choices on the IGT.

5-HTTLPR S allele was correlated with the non-planning impulsiveness, what is in accordance with neuroanatomic and neurochemistry models of OCD.

These findings are important to the understanding of its physiopathology, besides suggesting that impulsivity behavior should be an endophenotype of OCD.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HTT - Serotonina

5-HIAA - Ácido 5-hidroxiindolacético

5-HTTLPR - Serotonin transporter-linked polymorphism region

BIS-11 - Barrat Impulsiveness Scale versão 11

CPT-II - Teste de Performance Contínua

DNA - Ácido desoxirribonucleico

IGT - Iowa gambling task

ISRS - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview

NA - Noradrenalina

PCR - Reação em Cadeia de Polimerase

SNC - Sistema nervoso central

SPSS - Statistical Package for Social Science

ST - Síndrome de Tourette

TDAH - Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

TOC - Transtorno obsessivo-compulsivo

WCST - Wisconsin Card Sorting Test

LISTA DE TABELAS	PÁGINA
Tabela 1 - Estudos que mostram associação entre o alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR e comportamentos impulsivo/agressivos	30
Tabela 2 - Comparação entre casos e controles de acordo com sexo, idade e escolaridade	57
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com TOC de acordo com o(s) principal(ais) domínio(s) dos sintomas obsessivo-compulsivos	58
Tabela 4 - Transtornos psiquiátricos comórbidos entre os pacientes com TOC	59
Tabela 5 - Impulsividade entre casos e controles segundo a BIS-11, IGT e CPT	60
Tabela 6 - Correlação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e impulsividade em pacientes com TOC	62
Tabela 7 - Impulsividade entre pacientes com TOC de acordo com a presença ou não de comportamento suicida	64
Tabela 8 - Correlação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e pacientes com TOC de acordo com o sexo, presença de tiques associados e idade de início dos sintomas	65
Tabela 9 - Impulsividade entre pacientes com TOC de acordo com o sexo	65
Tabela 10 - Impulsividade entre pacientes com TOC de acordo com o início precoce ou não dos sintomas obsessivo-compulsivos	66
Tabela 11 - Impulsividade entre pacientes com TOC de acordo com a presença ou ausência de tiques motores e/ou vocais	67

LISTA DE GRÁFICOS**PÁGINA**

- Gráfico 1** - Em um típico exame de um paciente sem prejuízo, observamos três fases durante o exame. Na primeira (aproximadamente as trinta primeiras escolhas), a diferença $C/D - A/B$ é de aproximadamente zero. Isso se deve a uma exploração inicial por todos os baralhos com o intuito de compreender a lógica e funcionamento do jogo. Devido aos maiores ganhos aparentes dos dois primeiros baralhos, a diferença pode alcançar valores negativos nessa primeira fase. A segunda fase (próximas 40 escolhas) é caracterizada por uma maior percepção da desvantagem dos montes A/B , ocorrendo aprendizado com a diferença tendendo a alcançar valores positivos. A terceira fase (últimas 30 escolhas) corresponde à consolidação do aprendizado, com uma curva ascendente positiva.
- 53
- Gráfico 2** - Desempenho entre casos e controle no IGT. As diferenças observadas entre as escolhas vantajosas e desvantajosas nos blocos 2, 3, 4 e 5 se mostraram estatisticamente significativas.
- 60
- Gráfico 3** - Desempenho entre pacientes com TOC divididos em dois grupos: um composto pelos genótipos $SS+SL$ e outro por aqueles homozigóticos para a variante longa. As diferenças observadas entre as escolhas vantajosas e desvantajosas nos blocos 3 e 4 se mostraram estatisticamente significativas.
- 62

LISTA DE FIGURAS**PÁGINA**

Figura 1 - Espectro Impulsivo: agrupamento de uma série de transtornos que apresentam o fenótipo impulsivo como característica psicobiológica básica

33

SUMÁRIO

TÓPICOS	PÁGINA
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 IMPULSIVIDADE OU FENÓTIPO IMPULSIVO	15
1.1.1 DINÂMICA DA IMPULSIVIDADE E FATORES DE CONTROLE DO COMPORTAMENTO	15
1.2 CLASSIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO IMPULSIVO SEGUNDO MODELOS NEUROPSICOLÓGICOS	18
1.3 NEUROQUÍMICA DA IMPULSIVIDADE	21
1.3.1 CONCENTRAÇÕES DO ÁCIDO 5-HIDROXIINDOLACÉTICO (5-HIAA) NO LÍQUOR	21
1.3.2 BAIXA REAÇÃO A FENFLURAMINA E DEPLEÇÃO AO TRIPTOFANO	23
1.4 IMPULSIVIDADE, HEREDITARIEDADE E GENÉTICA	24
1.4.1 HEREDITARIEDADE E GENÉTICA DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS QUE PROVAVELMENTE APRESENTAM A IMPULSIVIDADE COMO CARACTERÍSTICA	24
1.4.2 GENÉTICA DO COMPORTAMENTO IMPULSIVO: QUAL O GENE RESPONSÁVEL?	27
1.4.2.1 O GENE DO TRANSPORTADOR DA SEROTONINA (SLC6A4) – POLIMORFISMO 5-HTTLPR	27
1.5 IMPULSIVIDADE E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS	32
1.5.1 TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO	35
1.5.1.1 EPIDEMIOLOGIA	35
1.5.1.2 ASPECTOS CLÍNICOS	36
1.5.1.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	37
1.5.1.4 NEUROBIOLOGIA	38
1.5.1.5 ASPECTOS GENÉTICOS	39
1.5.1.6 TOC: UMA DOENÇA HETEROGÊNEA - A BUSCA POR FENÓTIPOS MAIS	41

HOMOGÊNEOS	
2 OBJETIVOS E HIPÓTESES	43
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	44
3.1 AMOSTRA	44
3.2 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA	45
3.3 COLETA DE SANGUE E BIOLOGIA MOLECULAR	47
3.3.1 EXTRAÇÃO DE DNA OU ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLÉICO	48
3.3.1.1 EXTRAÇÃO PELO MÉTODO DA SÍLICA	48
3.3.2 POLIMORFISMO 5-HTTLPR	49
3.3.2.1 ELETROFORESE EM GEL DE POLIACRILAMIDA (PAGE)	50
3.4 MENSURAÇÃO DA IMPULSIVIDADE: ESCALAS E TESTES	50
NEUROPSICOLÓGICOS	
3.4.1 BARRAT IMPULSIVENESS SCALE VERSÃO 11 (BIS-11): CONCEITO E	51
ESTRUTURA	
3.4.2 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	52
3.4.2.1 IOWA GAMBLING TASK (IGT)	52
3.4.2.2 TESTE DE PERFÓRMACE CONTÍNUA (CPT-II)	54
3.5 TESTES ESTATÍSTICOS UTILIZADOS	55
4 RESULTADOS	57
5 DISCUSSÃO	68
5.1 DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	68
5.1.1 COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA	68
5.1.3 TOC E TRANSTORNOS DE TIQUES	70
5.1.4 DIMENSÕES SINTOMÁTICAS NO TOC	71
5.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	73
5.2.1 IMPULSIVIDADE E TOC	73
5.2.2 IMPULSIVIDADE EM PACIENTES COM INÍCIO PRECOCE DOS SINTOMAS	77
5.2.3 IMPULSIVIDADE EM PACIENTES COM COMPORTAMENTO SUICIDA	78

5.2.4 CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES UTILIZADOS	79
5.3 ANÁLISE GENÉTICA	80
5.3.1 POLIMORFISMO 5-HTTLPR: CASOS X CONTROLES	80
5.3.2 POLIMORFISMO 5-HTTLPR E SUA RELAÇÃO COM A IMPULSIVIDADE EM PACIENTES COM TOC	81
5.3.3 IMPULSIVIDADE COMO ENDOFENÓTIPO DO TOC?	83
6 CONCLUSÕES	86
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

1 INTRODUÇÃO

A impulsividade pode ser definida como uma predisposição para reações rápidas e não planejadas a estímulos externos ou internos, sem que sejam avaliadas as possíveis conseqüências de tais comportamentos. (Moeller et al., 2001; Correa et al., 2002c; Kalenscher et al., 2006)

Trabalhos têm demonstrado que o comportamento impulsivo é acompanhado de desempenho acadêmico prejudicado; prejuízo nos relacionamentos interpessoais e sociais; associação com acidentes domésticos, de trabalho e no trânsito; além da relação com outras condições clínicas como, por exemplo, o infarto agudo do miocárdio. (Chamberlain & Sahakian, 2007)

Apesar de classicamente ser descrita como um componente da personalidade, a impulsividade pode ser um fenômeno de liberação de comportamentos adquiridos por alterações do sistema nervoso central (SNC), ou estar presente em portadores de transtornos psiquiátricos como, por exemplo, o transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), o transtorno afetivo bipolar e o transtorno de personalidade *borderline*. Além disso, há outros transtornos psiquiátricos que têm como característica fundamental a impossibilidade de o indivíduo resistir a impulsos de se engajar em comportamentos potencialmente causadores de conseqüências deletérias como, por exemplo, o jogo patológico (caracterizado pela compulsão por jogos de azar), a onimania (caracterizado por compras compulsivas), o impulso sexual excessivo (caracterizado pela dedicação excessiva ao sexo) e o comer compulsivo. (Evenden, 1999; Turecki, 2005; Kalenscher et al., 2006; Chamberlain & Sahakian, 2007)

Como muitas vezes um determinado diagnóstico psiquiátrico abrange uma enorme heterogeneidade clínica, a detecção de grupos mais homogêneos de pacientes possibilitará uma melhor compreensão das características desses transtornos, propiciando diagnósticos mais eficazes e tratamento mais adequado. (Moeller et al., 2001; Correa et al., 2002c; Chamberlain & Sahakian, 2007) A partir disso, com o desenvolvimento e aperfeiçoamento de escalas e testes capazes de quantificar e caracterizar o comportamento impulsivo, esse traço ou característica vem ganhando destaque ao se mostrar como um possível fenótipo dos transtornos psiquiátricos. (Kertzman et al., 2006; Chamberlain & Sahakian, 2007)

O transtorno obsessivo compulsivo (TOC) é o quarto transtorno psiquiátrico mais freqüente no mundo, além de ter um curso crônico e elevada morbidade. (Dell'Osso et al., 2007; Hollander et al., 2007) Assim como em outros transtornos psiquiátricos, existem diversas evidências da necessidade de investigar o TOC como transtorno heterogêneo, aumentando a chance de encontrar genes específicos de vulnerabilidade e determinados fatores de risco ou protetores no ambiente que tenham, de fato, papel na sua etiologia. (Eapen et al., 2006) O fenótipo impulsivo pode ser uma característica importante para essa melhor compreensão do transtorno, precisando ser investigada e compreendida dentro do contexto do TOC.

1.1 IMPULSIVIDADE OU FENÓTIPO IMPULSIVO

1.1.1 DINÂMICA DA IMPULSIVIDADE E FATORES DE CONTROLE DO COMPORTAMENTO

O denominador comum de todos os conceitos atuais de impulsividade primária (aquela que não é mais bem explicada por alterações do humor ou, por exemplo, lesões no SNC) é a desinibição comportamental, que pode ser causada por: suscetibilidade exacerbada aos fatores de provocação de resposta; deficiência dos sistemas de inibição de resposta; ou um desequilíbrio entre ambos.

Os fatores que impelem à resposta comportamental seriam os impulsos primários (ou instintos), inatos à espécie e prévio à aprendizagem e a outros desejos estabelecidos ao longo do desenvolvimento através da experiência e do contato sociocultural;

Já os fatores que atuam no controle e na inibição da resposta comportamental estariam organizados numa estrutura hierárquica de complexidade crescente compatível com o desenvolvimento filogenético do SNC.

O primeiro "freio" comportamental seriam as emoções básicas do medo, da ansiedade ou da tristeza. O temor de uma consequência negativa ou a memória de uma perda intermediada por afetos negativos poderia interromper ou mudar o curso da ação. Tais experiências estariam associadas, principalmente, ao hipocampo e corpo amigdalóide.

A instância reguladora seguinte seriam as funções cognitivas que se prestam ao planejamento da ação, como, por exemplo, a atenção e a memória. Reações instintivas são súbitas, contingentes a estímulos específicos. Já as ações planejadas são suscitadas por um contexto mais complexo, onde a precisão da resposta é mais importante do que sua velocidade. Nesses casos, é interessante refrear a reação instintiva natural, localizar os estímulos mais relevantes e traçar

um esquema mental de ações sucessivas com base em experiências similares anteriores. Enquanto esse plano é executado, os resultados imediatos são avaliados num processo de retro-alimentação que deve corrigir os possíveis desvios de rota. Esse complexo processo executivo, que envolve uma série de operações cognitivas, obviamente retarda a resposta comportamental e eventualmente a aborta, caso os resultados não sejam os esperados; portanto, funciona tanto como controle, quanto como eventual inibição. Supõe-se que tais funções estejam associadas a estruturas frontais e regiões corticais terciárias de interseção dos lobos cerebrais (fronto-temporais), em constante comunicação com o hipocampo, núcleos da base, corpo amigdalóide e córtex do cíngulo.

Por último, temos os “freios” social e moral. O desejo de ser aceito e o receio da desaprovação são características da espécie humana e provavelmente de todo animal social que podem moldar, ou também inibir, respostas comportamentais, a fim de permitir melhor ajuste do convívio com outros indivíduos. Valores morais fortalecem a adoção de práticas para preservação do grupo, secundariamente melhorando as chances de sobrevivência do indivíduo. Para isso, é necessária uma operação que envolve memórias afetivas e recursos intelectuais para perceber o outro como seu semelhante, e projetar suas vivências e reações caso você estivesse em seu lugar. Resumidamente, a aquisição de valores morais e normas éticas dependem da empatia. As estruturas comuns, envolvidas independentemente da tarefa usada, são: córtex pré-frontal medial, junção têmporo-parietal e os pólos temporais. Em resumo, consistente com a teoria de instâncias reguladoras estabelecidas por uma hierarquia filogenética, a empatia mostra-se mais complexa, envolvendo também um maior número de estruturas

adicionais correspondentes aos processos cognitivo, sensorial ou afetivo que se busca compreender. (Kalenscher et al., 2006; Tavares, 2006; Chamberlain & Sahakian, 2007)

1.2 CLASSIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO IMPULSIVO SEGUNDO MODELOS NEUROPSICOLÓGICOS

Diversos autores utilizam o conceito de impulsividade com diferentes dimensões e categorias que se baseiam em estudos neuropsicológicos da instância reguladora relacionada às funções cognitivas. (Kertzman et al., 2006; Malloy-Diniz et al., 2007)

Apesar da existência de diversos modelos que explicam e caracterizam o fenótipo impulsivo, vamos nos ater a dois deles, já bem reconhecidos e estudados pela literatura. Eles baseiam-se basicamente em uma base neurológica da impulsividade, com um modelo de funcionamento cortical deficitário que refletiria a incapacidade do indivíduo de prolongar o tempo entre estímulo e resposta para a elaboração de comportamentos mais adaptáveis. Dessa forma, a impulsividade seria resultante de um córtex cerebral “sub-ativado” que falha em inibir comportamentos mais “primitivos” mediados por estruturas ontogeneticamente anteriores como, por exemplo, o corpo amigdalóide. (Patton et al., 1995; Bechara & Van der Linden, 2005; Aron, 2007)

O primeiro modelo, proposto por Barrat, (Patton et al., 1995) classifica a impulsividade como sendo constituída por três sub-categorias básicas: motora; atencional; e por falta de planejamento. A impulsividade motora estaria

diretamente relacionada à incapacidade de inibir respostas imediatas. Poderíamos dar como exemplo a pronta agressão de um jovem a outra pessoa devido a um breve período de desentendimento entre ambos. A sub-categoria atencional correlaciona-se à dificuldade de manter uma atenção focalizada, resultando em comportamentos fora do contexto em que determinado indivíduo se encontra. Como exemplo poderíamos pensar em um acidente automobilístico ocasionado após o motorista ter desviado o foco da sua atenção ao passar por uma mulher atraente que caminhava pela rua. Finalmente, a impulsividade por falta de planejamento relaciona-se a uma incapacidade de postergar determinada ação ou comportamento visando um ganho imediato em detrimento a um ganho futuro mais compensador. O protótipo desse subtipo seria a criança que insiste em comer um pequeno pedaço da sobremesa preparada por sua mãe mesmo sabendo que isso resultará em um castigo e na proibição de poder comer a quantidade desejada após o jantar.

Adota-se uma divisão didática onde essa classificação apresentaria correlação anatômica e neuroquímica com algumas regiões específicas do SNC. Os sub-tipos motor e atencional estariam mais relacionadas ao córtex pré-frontal dorso-lateral, núcleo caudado, cíngulo anterior e prosencéfalo basal, além de apresentarem certa correlação com o sistema dopaminérgico. Por outro lado, o sub-tipo por falta de planejamento estaria vinculado ao córtex órbito-frontal, com maior representatividade do sistema serotoninérgico. (Bechara & Van der Linden, 2005)

Essa classificação converge, em parte, com o modelo proposto em 2000 por Bechara. (Bechara et al., 2000a) Segundo ele, há diferenças estruturais e funcionais da impulsividade motora, que está relacionada à inibição de respostas

comportamentais, e a impulsividade relacionada à dificuldade na tomada de decisões, a impulsividade cognitiva. Esta estaria, de certa forma, relacionada à categoria “por falta de planejamento” proposta por Barrat. As impulsividades motora e cognitiva também estão relacionadas a regiões distintas do cérebro. Enquanto aquela está vinculada a regiões posteriores das regiões orbitofrontais e ventromediais do córtex pré-frontal, esta se correlaciona com as porções anteriores das mesmas regiões do córtex pré-frontal.

Bechara também propõe um tipo de impulsividade relacionada à categoria “atencional” de Barrat. Ela estaria vinculada ao córtex frontal dorso-lateral e a uma dificuldade de inibir informações irrelevantes presentes na memória de trabalho. (Aron, 2007; Malloy-Diniz et al., 2007) A memória de trabalho é semelhante ao que, no passado, era chamado de memória de curto prazo. Ela fornece um depósito para a conservação transitória de informações como números de telefone ou o nome de uma pessoa recém-conhecida. Também é importante em tarefas que requerem manipulação mental de informações, como problemas de aritmética de múltiplos passos. Entretanto, ela ainda tem uma finalidade mais importante: é o espaço de trabalho em que a informação evocada é efetivamente usada, manipulada e relacionada a outras informações, desse modo permitindo que ocorram processos cognitivos complexos, tais como compreensão, aprendizagem e raciocínio. (Aron, 2007)

É necessário ressaltar, porém, que muitas vezes é difícil de avaliar individualmente a impulsividade motora e atencional em circunstâncias normais, já que, em testes neuropsicológicos que exigem a inibição de uma resposta motora

(impulsividade motora), muitas vezes coexiste a necessidade de compreensão e análise de inúmeras variáveis envolvidas com a tomada de ação, situações diretamente correlacionadas ao componente atencional da impulsividade (memória de trabalho) e, conseqüentemente às funções executivas. (Malloy-Diniz et al., 2007)

Entende-se por funções executivas as funções mentais superiores que modulam as habilidades mais elementares, como, por exemplo, as funções senso-perceptivas, as motoras e as atencivo-mnésicas. O funcionamento executivo, estreitamente ligado à integridade dos lobos frontais e às suas conexões, implica a capacidade de considerar todos os elementos de uma dada situação para então antecipar as situações, selecionar os objetos, planejar as respostas, reavaliar e iniciar as respostas planejadas, monitorar as respostas em execução e avaliar suas conseqüências de modo a modificar o comportamento. (Arnsten & Li, 2005; Fontenelle et al., 2007)

1.3 NEUROQUÍMICA DA IMPULSIVIDADE

Nos últimos 40 anos, baseando-se em trabalhos psicofarmacológicos em modelos animais e humanos, aspectos neuroquímicos que norteiam a impulsividade tem sido desvendados e compreendidos, com resultados implicando principalmente o sistema serotoninérgico. (Correa et al., 2002c; Turecki, 2005)

1.3.1 CONCENTRAÇÕES DO ÁCIDO 5-HIDROXIINDOLACÉTICO (5-HIAA) NO LÍQUOR

Um dos achados mais consistentes da ligação do comportamento impulsivo com o sistema serotoninérgico são as baixas concentrações, no líquido, do principal metabólito da serotonina (5-HTT), o 5-HIAA, em pacientes impulsivo/agressivos, principalmente aqueles com comportamento suicida, uma das inúmeras situações onde se acredita que haja influência direta da impulsividade em um subgrupo de casos. (Linnoila et al., 1983; Higley et al., 1996; Oquendo & Mann, 2000; Mann et al., 2001; Correa et al., 2002a; Correa et al., 2002b; Correa et al., 2002c; Turecki, 2005)

No comportamento suicida, menores concentrações do metabólito são achadas em pacientes com tentativas que se procederam de forma mais violenta e/ou com maior letalidade, comparados aos pacientes que apresentam características contrárias. (Cremniter et al., 1999; Stanley et al., 2000; Spreux-Varoquaux et al., 2001; Correa et al., 2002c; Oquendo et al., 2003) Tais achados também são verificados em outros subgrupos de transtornos psiquiátricos que também se caracterizam por maior impulsividade como, por exemplo, o abuso e/ou dependência de álcool e os portadores de transtorno de personalidade *borderline*. (Gardner et al., 1990; Virkkunen et al., 1994; Mann et al., 2001; Correa et al., 2002c; van Heeringen, 2003; McGirr et al., 2007)

Apesar de vários estudos avaliarem comportamentos impulsivos e agressivos juntamente, a presença deste não é necessariamente vinculada à impulsividade. Parece que a redução da atividade serotoninérgica está relacionada à impulsividade de forma independente. Corroborando essas observações, baixas concentrações líquóricas de 5-HIAA foram observadas em grupos com maior

impulsividade em relação à agressividade em diversos tipos de pacientes como, por exemplo, delinqüentes, portadores de bulimia nervosa, piromania e comportamento suicida. (Stanley et al., 2000; Correa et al., 2002c)

1.3.2 BAIXA REAÇÃO A D-FENFLURAMINA E DEPLEÇÃO AO TRIPTOFANO

Estudos utilizando tomografia de emissão de positrons evidenciaram baixa reação a d-fenfluramina em pacientes impulsivos/agressivos, principalmente nas regiões ventromediais do córtex frontal. A d-fenfluramina promove a liberação e inibe a recaptação de serotonina, ocasionando a elevação dos seus níveis intrasinápticos. Como a serotonina sabidamente controla a liberação de hormônios como o cortisol e a prolactina, uma ação inibida destes hormônios em resposta a d-fenfluramina correlaciona-se indiretamente a um hipofuncionamento serotoninérgico central. (Mann et al., 2001; Correa et al., 2002c; van Heeringen, 2003; Turecki, 2005)

Ainda sobre essa substância, o seu uso parece reduzir tal padrão comportamental em modelos animais, assim como outros facilitadores serotoninérgicos como os agonistas dos receptores da serotonina do tipo 1A e 1B. (Correa et al., 2002c)

Estudos com depleção de triptofano, um aminoácido precursor da serotonina, induz comportamentos impulsivo/agressivos em voluntários sadios provavelmente devido à diminuição da concentração cerebral da serotonina. Além disso, história familiar positiva de alcoolismo, uma condição já relacionada à maior impulsividade,

favorece o aparecimento de tais sintomas em pacientes submetidos ao esgotamento de triptofano. (Correa et al., 2002c; van Heeringen, 2003)

1.4 IMPULSIVIDADE, HEREDITARIEDADE E GENÉTICA

1.4.1 HEREDITARIEDADE E GENÉTICA DOS TRANSTORNOS PSQUIÁTRICOS QUE PROVAVELMENTE APRESENTAM A IMPULSIVIDADE COMO CARACTERÍSTICA

Diversos trabalhos têm sugerido uma base genética para a impulsividade. Estudos com gêmeos mostram uma hereditariedade que varia entre 40 a 60%. (Correa et al., 2002c)

Dentro dos transtornos psiquiátricos que provavelmente apresentam um a impulsividade como característica psicobiológica básica em vários pacientes, o comportamento suicida é um dos que apresenta maior caracterização do componente genético e hereditariedade.

Entre suicidas, observam-se maiores taxas de tentativa ou suicídio em familiares de pacientes com esse comportamento. O contrário também ocorre: pacientes psiquiátricos que possuem história familiar positiva de comportamento suicida apresentam risco maior de tentativa de suicídio.

Em um estudo de família realizado no Brasil (Correa et al., 2004), pacientes esquizofrênicos e com depressão maior que apresentavam história familiar positiva para comportamento suicida, mostraram risco 2.5 maior de tentativa de

suicídio, independentemente da idade, sexo e genótipo do polimorfismo 5-HTTLPR do gene do transportador da serotonina, relacionado à atividade serotoninérgica.

Além disso, parentes de pacientes que cometeram suicídio possuem risco maior de também o fazer ao serem comparados com parentes de pacientes sem esse comportamento. (Roy, 1983; Mitterauer, 1990; Brent et al, 1996; Statham et al, 1998; Baldessarini & Hennen, 2004; Leboyer et al, 2005)

Estudos com gêmeos demonstraram uma grande concordância para suicídio em gêmeos monozigóticos ao serem comparados com gêmeos dizigóticos (14.9% e 0.7% respectivamente). Além disso, elevadas taxas de tentativa de auto-extermínio são observadas no gêmeo monozigótico sobrevivente do grupo em que um dos gêmeos cometera suicídio. (Roy, 1983; Roy et al, 1995; Roy, 1997; Roy & Segal, 2001; Mann et al, 2001; Baldessarini & Hennen, 2004).

Uma das evidências mais consistentes a respeito da transmissão genética do comportamento suicida baseia-se em dois estudos independentes, de adoção, realizados na Dinamarca que mostraram risco maior de suicídio em pais de crianças cedidas para adoção e que cometeram suicídio (3.7% a 4.5%) ao serem comparadas com os pais cujos filhos biológicos que foram conferidos para adoção não possuíam comportamento suicida (0.3% a 0.7%). A partir desses dados estimou-se que aproximadamente 43% do comportamento suicida pode ser explicado por fatores genéticos, enquanto o restante, 57%, seria decorrente de fatores ambientais. (Pfeffer et al, 1994; Mann, 2002; Leboyer et al, 2005; Marusic, 2005)

É importante salientar que, mesmo que outros transtornos psiquiátricos também apresentam transmissão familiar, considerável componente genético e ligação

com aumento do risco de suicídio, este parece apresentar uma transmissão independente. (Turecki, 2005)

Especula-se que a transmissão do comportamento suicida esteja correlacionada à transmissão do comportamento impulsivo/agressivo. Os transtornos psiquiátricos comórbidos e fatores ambientais seriam um “gatilho” que resultaria no desencadeamento do suicídio, em indivíduos susceptíveis devido à presença desses traços comportamentais. (Courtet et al., 2005; Turecki, 2005; McGirr et al., 2007)

Saindo do contexto suicida, os transtornos de personalidade do grupo B (Personalidades anti-social, *borderline*, histriônica e narcisista), que apresentam a impulsividade como característica, possuem agregação familiar e transmissão genética atrelada ao sistema serotoninérgico (Baca-Garcia et al., 2005; Jacob et al., 2005; Lochner et al., 2005; Retz et al., 2005; Lis et al., 2007) Mais especificamente, o transtorno de personalidade *borderline* têm uma hereditariedade moderada a alta, baseada em concordância demonstrada com gêmeos monozigóticos (aproximadamente 35%) e dizigóticos (aproximadamente 7%) (Lis et al., 2007; McGirr et al., 2007)

Além disso, traços de personalidade impulsiva são encontrados em parentes de primeiro grau de pacientes com transtorno de personalidade e índices de hipofuncionamento serotoninérgico. Um estudo demonstrou baixas concentrações de 5-HIAA no líquido de recém-nascidos com antecedentes familiares de transtorno de personalidade anti-social. (Correa et al., 2002c)

Finalizando, diversos estudos vêm revelando a associação entre o abuso e/ou dependências de substâncias psicoativas com transmissão genética vinculada ao

comportamento impulsivo e ao sistema serotoninérgico. (Virkkunen et al., 2004; Gorwood et al., 2000; Enoch et al., 2001; Gerra et al., 2004; Kreek et al., 2005; Retz et al., 2005; Lis et al., 2007)

1.4.2 GENÉTICA DO COMPORTAMENTO IMPULSIVO: QUAL O GENE RESPONSÁVEL?

A partir da observação que o comportamento impulsivo possui um componente genético, espera-se que estudos possam determinar qual(is) gene(s) estariam relacionados à sua transmissão.

A partir das fortes evidências do comprometimento do sistema serotoninérgico com o fenótipo impulsivo, diversos genes codificadores de proteínas que participam da função serotoninérgica foram avaliados e obtiveram resultados positivos, incluindo o gene codificador da monoaminaoxidase A, triptofano hidroxilase, receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT2A. Apesar disso, os resultados mais consistentes dizem respeito ao gene que codifica a proteína do transportador da serotonina. (Mann et al., 2001; Correa et al., 2002c; van Heeringen, 2003; Smith et al., 2004; Meyer-Lindenberg et al., 2006; Lis et al., 2007)

1.4.2.1 O GENE DO TRANSPORTADOR DA SEROTONINA (SLC6A4) – POLIMORFISMO 5-HTTLPR

O gene do transportador de serotonina é de particular interesse porque postula-se que a magnitude e a duração da atividade serotoninérgica seja regulada pelo transportador de serotonina, que controla a recaptura de serotonina na fenda sináptica. (Smith et al., 2004)

O gene codificador do transportador de serotonina (SLC6A4) localiza-se no cromossomo 17 (17q11.1-q12) e tem uma seqüência de 31 kb, sendo organizada em 14 éxons.

Em 1996 foi descoberto um polimorfismo em SLC6A4 que consiste em uma série de repetições dentro da região promotora do gene (região regulatória 5'), denominado por 5-HTTLPR (do inglês - Serotonin transporter-linked polymorphism region). (Heils et al., 1996)

Há dois alelos comuns nesta região, que diferem em 44 pares de base: a variante alélica longa (L) e a variante curta (S), gerada pela deleção de 44 pares de bases. (Heils et al., 1996) Estes autores demonstraram também que o alelo longo tem atividade transcricional basal maior do que o alelo S, com uma maior atividade do transportador de serotonina que apresenta variante L, quando induzida por adenosina monofosfato cíclico ou proteína quinase C, em linhagem celular de coriocarcinoma humano.

Lesch et al. (1996), estudaram linhagens celulares linfoblásticas humanas, expressando os três genótipos comuns neste locus (LL, LS e SS) demonstrando que células homozigóticas para a forma L produzem RNA mensageiro 1.4 a 1.7 vezes maior do que em células contendo uma ou duas cópias da variante alélica curta. Além disso, eles observaram que a concentração da proteína, em preparação de membrana de linfoblastos homozigóticos LL foi maior. Analisando a

taxa de ligação do composto marcado ao transportador, notou-se uma ligação de 30 a 40% maior do que em membranas de células LS ou SS. Em células homocigóticas para a variante alélica longa, a recaptação da serotonina marcada foi 1.9 a 2.2 vezes maior que em células contendo a variante curta em heterocigose ou homocigose.

Este estudo também demonstrou uma relação entre variações polimórficas no locus e traços de personalidade em um grupo de 505 caucasianos, determinando-se uma frequência alélica de 57% para a variante longa e 43% para a variante curta, distribuída da seguinte maneira, pela equação de equilíbrio de Hardy-Weinberg: 32 % para LL, 49% de LS e 19% para SS.

Em 1997, Coccaro et al. confirmaram que, *in vitro*, o alelo longo tem maior atividade transcricional do que alelo curto.

Em todas estas investigações, os dados associados com genótipos de homocigose curta (SS) e heterocigose (LS) foram similares, ambos diferenciados da homocigose longa (LL), sugerindo que este polimorfismo apresenta uma característica maior de efeito dominante-recessivo do que co-dominante aditivo. (Collier et al., 1996; Lis et al., 2007).

A partir desses achados, são vários os trabalhos que investigaram a associação deste polimorfismo e transtornos psiquiátricos que provavelmente apresentam o comportamento impulsivo/agressivo como característica, com diversos resultados correlacionando o alelo S com esse comportamento. **(Tabela**

1)

Tabela 1 - Estudos que mostram associação entre o alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR e comportamentos impulsivo/agressivos

Walderhaug et al., 2007	Maior comportamento impulsivo em homens sob depleção de triptofano
Must et al., 2007	Maior impulsividade cognitiva em pacientes com depressão maior
Roy et al., 2007	Maior risco de suicídio entre pacientes usuários de substância psicoativas e com história de trauma psicológico durante a infância
Kaufman et al., 2007	Uso abusivo e/ou dependência precoce de álcool
Wasserman et al., 2007	Tentativas de suicídio com métodos violentos
Guerra et al., 2007	Maior risco de uso abusivo e/ou dependência de cocaína
Covault et al., 2007	Uso abusivo e/ou dependência precoce de álcool e outras drogas psicoativas em estudantes com história pregressa de eventos estressantes
Gibb et al., 2006	Maior tentativa de suicídio em pacientes psiquiátricos com história de trauma físico e/ou psicológico durante a infância
Mannelli et al., 2006	Menor resposta no teste da fenfluramina em usuários de cocaína
Pungercic et al., 2006	Comportamento suicida
Roiser et al., 2006a	Impulsividade cognitiva em pacientes com depleção de triptofano
Roiser et al., 2006b	Impulsividade cognitiva em usuários de ecstasy
Segal et al., 2006	Maior risco de suicídio em paciente com depressão maior
Beitchman et al., 2006	Comportamento impulsivo/agressivo em adolescentes
Marques et al., 2006	Maior risco de depressão maior, abuso de drogas e uso de nicotina em alcoolistas
Szilagyi et al., 2005	Maior risco de abuso e/ou dependência de heroína

Mannelli et al., 2005	Maior gravidade do uso abusivo e/ou dependência de álcool
Olsson et al., 2006	Maior risco de uso abusivo/eou dependência de álcool em adolescentes
Guerra et al., 2005a	Maior risco de uso abusivo e/ou dependência em adolescentes com comportamento impulsivo/agressivo
Guerra et al., 2005b	Maior risco de dependência de nicotina em adolescentes
Kweon et al., 2005	Uso abusivo e/ou dependência de álcool em homens
Limosin et al., 2005	Comportamento suicida em alcoolistas do sexo masculino
Liao et al., 2004	Crimes violentos em homens chineses
Shen et al., 2004	Maior número de tentativas de suicídio em chineses com transtorno psicótico e comportamento suicida
Konishi et al., 2004	Uso abusivo e/ou dependência de álcool em mexicanos
Retz et al., 2004	Comportamento impulsivo/agressivo em homens avaliados em um serviço de psiquiatria forense
Guerra et al., 2004	Maior risco de abuso e/ou dependência de heroína
Courtet et al., 2004	Maior risco e número de tentativas em pacientes com comportamento suicida
Herman et al., 2003	Maior gravidade do uso abusivo e/ou dependência de álcool em adolescentes
Sakado et al., 2003	Maiores escores na BIS-11 (total e atencional) em empresários japoneses
Campi-Azevedo et al., 2003	Comportamento suicida
Preuss et al., 2001	Comportamento suicida em alcoolistas
Matsushita et al., 2001	Maior gravidade do consumo de álcool em alcoolistas
Courtet et al., 2001	Comportamento suicida com métodos violentos

Lichter mann et al., 2000	Uso abusivo e/ou dependência de álcool
Bellivier er al., 2000	Comportamento suicida com métodos violentos
Gorwood et al., 2000	Maior risco de suicídio em alcoolistas do sexo masculino
Bondy et al., 2000	Comportamento suicida em pessoas sem comorbidades psiquiátricas
Hammoumi et al., 1999	Uso abusivo e/ou dependência de álcool
Turker et al., 1998	Uso abusivo e/ou dependência de álcool

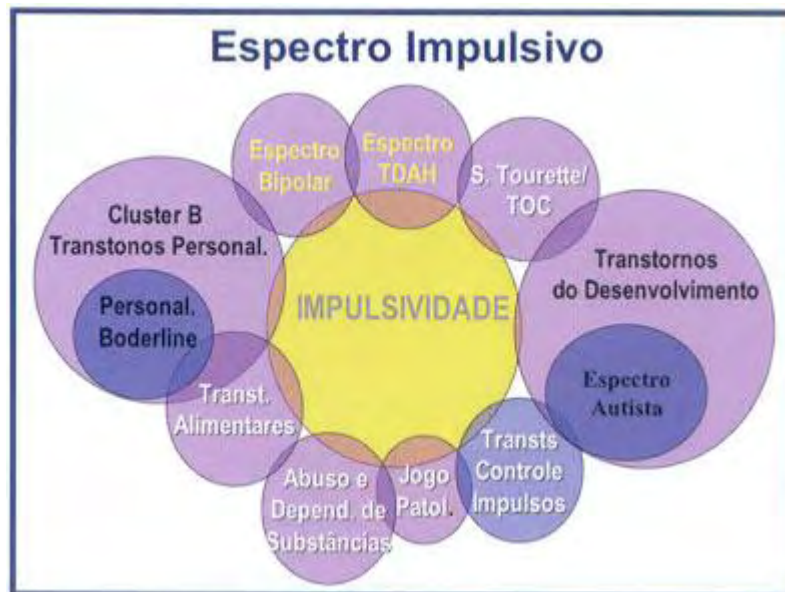
1.5 IMPULSIVIDADE E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Os transtornos psiquiátricos são agrupados em classificações que muitas vezes abrangem entidades psicobiológicas heterogêneas. Esta heterogeneidade pode ser demonstrada pela elevada presença de comorbidades psiquiátricas observadas em estudos epidemiológicos devido à presença de sintomas que preenchem critérios para vários diagnósticos. Além disso, estudos psicofarmacológicos e neuroquímicos evidenciam que alterações do funcionamento de um determinado neurotransmissor são observadas em diferentes categorias de transtornos mentais, além da efetividade de determinados psicofármacos no tratamento de patologias mentais diferentes. (Correa et al., 2002c; Eapen et al., 2006)

Cada vez mais a impulsividade tem sido estudada como uma perturbação psicobiológica comum a diversas patologias. Essa disfunção se apresentaria em um *continuum*, compreendendo os transtornos de controle dos impulsos (como,

por exemplo, a piromania e a cleptomania); entidades clínicas como o comportamento suicida; a bulimia nervosa; comportamentos automutilatórios e comportamentos sexuais impulsivos; alguns tipos de abuso e/ou dependência de substâncias psicoativas; os transtornos de personalidade compreendidas no grupo B; o TOC; o transtorno dismórfico corporal; alguns pacientes com transtorno afetivo bipolar e com transtornos do desenvolvimento; e o transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). (Correa et al., 2000c; Bornovalova et al., 2005; Lochner et al., 2005; Siever, 2005; Chamberlain & Sahakian, 2007 (**Figura 1)**)

Figura 1 - Espectro Impulsivo: agrupamento de uma série de transtornos que apresentam o fenótipo impulsivo como característica psicobiológica básica



O conceito de espectro vem sendo utilizado no sentido de demonstrar que, conforme a interação ambiental, mesmo o sujeito apresentando um gene determinante, pode não vir a expressar o transtorno mental previsível, ou expressá-lo em um amplo espectro de configurações clínicas. (Correa et al., 2002c; Grant & Potenza, 2006)

Esse *continuum* pode ser observado em estudos que demonstram elevada prevalência do uso de álcool e outras substâncias psicoativas em pacientes com transtornos alimentares e entre o transtorno explosivo intermitente e outros transtornos de controle dos impulsos. Observam-se também comportamentos automutilatórios na piromania e jogo patológico, e associação da cleptomania com outros transtornos de controle dos impulsos. (Correa et al., 2000c; Bornovalova et al., 2005)

Certos distúrbios de controle dos impulsos estão associados a transtornos de personalidade do grupo B e/ou traços impulsivos. Enquanto os transtornos de personalidade histriônica e *borderline* são freqüentes na tricotilomania, pacientes com síndrome de compra compulsiva apresentam mais freqüentemente transtorno de personalidade histriônica ou narcisista, e aqueles com comportamento sexual impulsivo estão associados ao transtorno de personalidade histriônica. Trabalhos já demonstraram que os transtornos de personalidade *borderline* e anti-social estão correlacionados ao abuso de substâncias psicoativas além de comportamentos hetero e autoagressivos como, por exemplo, o comportamento suicida, principalmente quando altos níveis de impulsividade estão presentes. Além dessas evidências, é comum o diagnóstico de mais de um transtorno de personalidade do grupo B em um mesmo indivíduo, além do elevado risco de

suicídios nesses pacientes (Correa et al., 2000c; Bornovalova et al., 2005; Lochner et al., 2005; Chamberlain & Sahakian, 2007; Lis et al., 2007; McGirr et al., 2007)

Transtornos como o TOC e o TDAH, podem apresentar maiores taxas de uso e/ou dependências de substâncias psicoativas, transtornos de controle de impulsos como, por exemplo, a tricotilomania, além de compartilharem sintomas em comum. (Biederman & Faraone, 2002; Geller et al., 2002; Lochner et al., 2005; Maia et al., 2005; Spencer et al., 2007)

1.5.1 TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

1.5.1.1 EPIDEMIOLOGIA

A visão psiquiátrica do TOC mudou dramaticamente nas últimas décadas. De um transtorno que antigamente era considerado raro, atualmente sabe-se que o TOC acomete 2 a 3% da população geral, e ocupa o quarto lugar entre os transtornos psiquiátricos mais frequentes, seguido dos transtornos fóbicos, o abuso e/ou dependência de substâncias e o transtorno depressivo maior. Recentemente, um grande estudo epidemiológico, encontrou uma prevalência de 2,5% ao longo da vida nos Estados Unidos. (Dell'Osso et al., 2006; Fontenelle et al., 2006b; Heyman et al., 2006; Hollander et al., 2007)

A distribuição não tem sido diferente entre o sexo masculino e o feminino na idade adulta, embora na infância e adolescência alguns autores tenham encontrado prevalência maior no sexo masculino, sugerindo que a idade média de início nos homens seja mais precoce. (Dell'Osso et al., 2006; Heyman et al., 2006)

A classe social, a inteligência, e fatores culturais e religiosos ainda carecem de maiores estudos, contudo, não parece haver diferenças quando se comparam pacientes com TOC e a população em geral quanto a esses aspectos. (Dell'Osso et al., 2006 Heyman et al., 2006)

1.5.1.2 ASPECTOS CLÍNICOS

O TOC caracteriza-se pela presença de obsessões e/ou compulsões. Obsessões são pensamentos, impulsos ou representações mentais recorrentes, intrusivas e desagradáveis, reconhecidas como produto do próprio psiquismo, mas geralmente estranhos ao referencial próprio do indivíduo, que, apesar de esforçar-se, não consegue eliminá-los de sua consciência.

Compulsões são comportamentos repetitivos e intencionais, motores ou mentais, realizados, em geral, para diminuir sentimentos desagradáveis decorrentes das obsessões, podendo também ocorrer na ausência de obsessões, de acordo com regras rígidas ou de forma estereotipada.

Os indivíduos, em geral, têm a capacidade de perceber as obsessões e compulsões como ilógicas, embora crianças ou pacientes mais graves possam não apresentar essa crítica. (Grant & Potenza, 2006; Heyman et al., 2006; Dell'Osso et al., 2007)

As obsessões e compulsões mais comuns são as preocupações com contaminação e agressão, e os comportamentos de limpeza e verificação, respectivamente. Outros sintomas freqüentes são: preocupação com ordem e simetria, colecionamento, escrupulosidade moral e medo de impulsos sexuais.

Na maioria das vezes, as obsessões e compulsões ocorrem juntas, podendo também surgir isoladamente. O início dos sintomas pode ser agudo ou insidioso, e esses podem modificar bastante durante o curso da doença. Em 90% dos casos a evolução é crônica e os sintomas flutuantes. No entanto, para uma pequena minoria dos casos pode haver um curso episódico com remissão total dos sintomas no período intercrítico. (Dell'Osso et al., 2006; Heyman et al., 2006; Leckman et al., 2007)

Os pacientes demoram, em média, 10 anos até receberem um diagnóstico correto, em parte por dificuldade de se expor aos profissionais de saúde. Porém, uma vez reconhecida a doença, as chances de melhora com o tratamento convencional (farmacoterapia) são de aproximadamente 60%. Após a suspensão do tratamento a taxa de recaída é alta, o que pode ser atenuado pelo tratamento combinado com a terapia comportamental. (Dell'Osso et al., 2006; Heyman et al., 2006; Leckman et al., 2007)

1.5.1.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os critérios diagnósticos mais amplamente utilizados são os do DSM-IV e os da Classificação Internacional das Doenças - décima versão (CID-10). As principais diferenças entre esses instrumentos são a classificação do TOC, pela CID-10, separadamente dos transtornos ansiosos, mas junto com os transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes, e por haver, na CID-10, especificações quanto ao predomínio de obsessões ou de compulsões. Nesse

estudo foram adotados os critérios do DSM-IV (ANEXO A) (Sadock & Sadock, 2007)

1.5.1.4 NEUROBIOLOGIA

As teorias neurobiológicas do TOC podem ser subdivididas nos modelos baseados na anatomia e na farmacologia. Os modelos anatômicos enfatizam o papel de circuitos neuronais corticoestriatais, enquanto o modelo farmacológico focaliza o sistema serotoninérgico.

Tanto estudos de neuroanatomia quanto de neuroimagem revelam que o TOC está relacionado a uma hiperatividade de circuitos neuronais que envolvem o córtex orbitofrontal e cíngulo anterior, bem como o estriado, especialmente o núcleo caudado (aspectos cognitivos) e putamen (aspectos somatossensoriais). As participações do corpo amigdalóide, tálamo, globo pálido e nucleus accumbens, entre outras estruturas, completariam a lista provável, contribuindo para a complexa variedade de sintomas no TOC. (Micallef & Blin, 2001; Westenberg et al., 2007)

No âmbito farmacológico, a observação de que a clomipramina, que tem grande afinidade pelo sítio de recaptura da 5-HTT e baixa afinidade pelo sítio correspondente da noradrenalina (NA), apresenta bons resultados no tratamento do TOC foi a primeira indicação de que a serotonina poderia exercer papel nesse transtorno.

Outras evidências vieram fortalecer a hipótese da mediação serotoninérgica na ação farmacológica anti-TOC. Por exemplo, alguns estudos demonstraram que

antidepressivos com maior ação noradrenérgica são menos eficazes que a clomipramina no TOC. Posteriormente, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) como a fluoxetina, fluvoxamina e sertralina mostraram eficácia no tratamento do transtorno. (Denys, 2006; Rocha et al., 2006; Fontenelle et al., 2007b)

É importante salientar que, mesmo que o sistema serotoninérgico pareça estar diretamente relacionada ao TOC, outras vias de neurotransmissão também aparentam estar envolvidas neste transtorno. Estudos consistentes já demonstraram o acometimento do sistema dopaminérgico, principalmente no subgrupo de pacientes com tiques associados. (Denys, 2006; Rocha et al., 2006)

1.5.1.5 ASPECTOS GENÉTICOS

Os sintomas do TOC são descritos na literatura médica desde o século XIX, mas provavelmente sempre acompanharam o ser humano. Também, há muito, percebe-se que o TOC teria um componente familiar e seria possivelmente hereditário. Pierre Janet, por exemplo, na sua descrição sobre a “psicastenia” em 1903, observou uma frequência de 28% desta condição entre os genitores dos pacientes.

Hoje temos muitas evidências provenientes de estudos de epidemiologia genética, particularmente estudos familiares e com gêmeos, de que o TOC não apenas se agrega em famílias, mas também que seria, pelo menos em parte, geneticamente determinado. (Rocha et al., 2006; Kim & Kim, 2006)

A partir dessas evidências, estudos têm sido realizados com o objetivo de se determinar qual, ou, mais provavelmente, quais seriam os genes associados ao TOC. Esses genes de vulnerabilidade estariam relacionados a fatores ambientais de risco ou protetores que influenciariam diretamente a expressão gênica. Eles poderiam afetá-la indiretamente quando aspectos macroambientais alterassem o microambiente ou sistemas neurais específicos por meio de diversos sistemas de segundos mensageiros e sinais de transdução intracelular. Da mesma forma, esses genes poderiam influenciar diretamente seu microambiente, facilitando ou reprimindo a produção de proteínas específicas.

Duas principais estratégias são usadas na identificação desses genes: os estudos de “escaneamento” genômico global e os estudos de associação. Na primeira abordagem, objetiva-se identificar ligações existentes entre TOC e marcadores genéticos em famílias com múltiplos indivíduos afetados e, com isso, encontrar regiões cromossômicas onde possam existir genes de susceptibilidade para esse transtorno. Esses estudos são mais raros e, recentemente, foi publicado o maior deles, que encontrou como candidatas as regiões cromossômicas 1q, 3q, 6q, 7p e 15q (Rocha et al., 2006; Shugart et al., 2006).

A segunda abordagem, muito mais comum no TOC, são os chamados estudos de associação ou estudos com genes candidatos. Nesse tipo de estudo, as frequências dos diferentes alelos de um determinado gene candidato são comparadas entre um grupo de casos e um grupo controle. Esses genes candidatos são geralmente escolhidos por codificarem proteínas que, do ponto-de-vista neurobiológico ou a partir de considerações teóricas sobre a fisiopatologia do TOC, podem estar associados a esse transtorno. (Rocha et al., 2006)

Baseando-se nas fortes evidências do comprometimento serotoninérgico na fisiopatogenia do TOC, inúmeros trabalhos pesquisaram genes correlacionados à essa via (genes dos receptores serotoninérgico; da proteína recaptadora da serotonina; da triptofano hidroxilase, da cateco-o-metiltransferase e da monoaminaoxidase A), todos com resultados inconclusivos. (Rocha et al., 2006; Lin, 2007)

1.5.1.6 TOC: UMA DOENÇA HETEROGÊNIA - A BUSCA POR FENÓTIPOS MAIS HOMOGÊNEOS

Estudos genéticos, fenomenológicos, clínicos, neuroquímicos e de neuroimagem sugerem que um conjunto heterogêneo de pacientes preenchem os critérios diagnósticos do TOC. Assim, existem hoje diversas tentativas de se encontrar subgrupos mais homogêneos de pacientes, que poderiam compartilhar características genéticas e neurobiológicas, possibilitando identificar fenótipos específicos relacionados a marcadores biológicos e fatores preditivos de prognóstico e resposta ao tratamento. (Lochner et al., 2005; de Mathis et al., 2006; Eapen et al., 2006; Fineberg et al., 2007; Phillips et al., 2007)

Ultimamente, os grupos fenotípicos mais estudados e com substanciais evidências de constituírem agrupamentos válidos para uma melhor compreensão do transtorno são:

- Subgrupos de acordo com a presença de vivências subjetivas que acompanham ou precedem os sintomas obsessivos compulsivos;

- Subgrupos de acordo com a idade de início dos sintomas obsessivos compulsivos;
- Subgrupos de acordo com a presença de comorbidades psiquiátricas;
- Subgrupos baseados nas dimensões a que pertencem os sintomas obsessivo-compulsivos (obsessões de agressão, sexuais, somáticas e religiosas, e compulsões relacionadas; obsessões de simetria e ordenação, e compulsões de contagem e ordenação/arranjo; obsessões de contaminação e compulsões de limpeza e lavagem; obsessões e compulsões de colecionismo);
- Subgrupos baseados na presença ou não de tiques associados;
- Subgrupos baseados no sexo dos pacientes. (Rocha et al., 2006)

A partir da estreita superposição de sintomas que o TOC pode apresentar com transtornos considerados como pertencentes ao “espectro impulsivo”, como os transtornos de tiques, transtornos de controle dos impulsos, transtornos alimentares, hipocondria e transtorno dismórfico corporal, considera-se que o fenótipo impulsivo possa ser uma característica a ser explorada e caracterizada com o intuito de melhor compreensão dos aspectos neuropsicopatológicos do transtorno. Além disso, não se pode deixar de notar a estreita relação do TOC com o sistema serotoninérgico, e conseqüentemente deste com o comportamento impulsivo. (Eapen et al., 2006; Fineberg et al., 2007 Phillips et al., 2007)

2 OBJETIVOS E HIPÓTESES

O objetivo deste trabalho foi medir e caracterizar a impulsividade em pacientes com TOC, além de averiguar se há associação desta com o polimorfismo do gene do transportador da serotonina.

As seguintes hipóteses foram consideradas:

- 1) O TOC apresenta maiores taxas de impulsividade em relação a pacientes sem diagnóstico de transtorno psiquiátrico;
- 2) O alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR está relacionado a maiores taxas de impulsividade;
- 3) Altas taxas de impulsividade estão relacionadas a grupos fenotípicos distintos entre os pacientes com TOC.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 AMOSTRA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Este estudo seguiu as recomendações de Helsinque de 1975. Todos os pacientes que aceitaram participar estão em acompanhamento e tratamento ambulatorial adequado no Ambulatório Bias Fortes, parte do complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da UFMG.

Foram estudados 50 pacientes caucasianos com diagnóstico de TOC e 38 controles, todos com idade entre 18 e 65 anos.

Os pacientes com TOC foram constituídos por todos os casos novos, consecutivos, do Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de maio de 2006 a maio de 2007. Esses pacientes preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- a. Diagnóstico de TOC de acordo com os critérios do DSM-IV (ANEXO A)
- b. Idade maior que 18 anos e menor que 65 anos.

Foram considerados como critérios de exclusão:

- a. Presença atual de sintomas psicóticos;
- b. Retardo mental;
- c. Diagnóstico atual de dependência de álcool ou outras drogas, de acordo com os critérios do DSM-IV;
- d. Antecedente de outras doenças sistêmicas ou neurológicas, ou de uso de medicamentos capazes de induzir manifestações psicopatológicas;

e. Antecedência de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática.

O grupo controle foi constituído por voluntários, escolhidos aleatoriamente, da comunidade acadêmica da Universidade Federal de Minas Gerais e da Fundação Mineira de Educação e Cultura, FUMEC. Os casos foram pareados quanto a sexo, idade e escolaridade com o grupo controle.

Antes de ser admitido no projeto, todos os indivíduos, pacientes e seus responsáveis legais, foram informados sobre os objetivos da pesquisa, seus riscos e tempo médio de duração das entrevistas, sendo incorporados ao projeto apenas quando assinado o termo de consentimento esclarecido. (ANEXO B)

3.2 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

Em um primeiro momento os pacientes e controles passaram por uma entrevista semi-estruturada com o intuito de confirmar ou excluir o diagnóstico de TOC, assim como outros diagnósticos psiquiátricos comórbidos. Foi utilizada a versão PLUS do Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), aplicado por um psiquiatra treinado.

O MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10, destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria. A versão Plus do MINI, mais detalhada, gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV. (Sheehan et al., 1998) O MINI foi traduzido e validado para o português há aproximadamente sete anos (Amorim, 2000)

Os controles, após exclusão de qualquer diagnóstico psiquiátrico, foram encaminhados para avaliação neuropsicológica e coleta de sangue.

Enquanto isso, os casos receberam um caderno com questionário médico, de fatores de risco e avaliação do TOC. Após o levarem para casa e preencheram com auxílio de um membro da família, ele foi sistematicamente revisado pelo autor desta tese, em conjunto com o paciente. Procurou-se realizar toda a coleta de dados em apenas uma entrevista, que teve a duração média de duas horas e meia, com a presença do paciente e pelo menos um familiar.

Este instrumento é composto por questões relativas a dados demográficos (tais como sexo, idade, estado civil, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão), história médica pessoal e antecedentes familiares. Além disso, contem as seguintes escalas diretamente relacionadas ao TOC:

Escala de Gravidade da Yale-Brown de Sintomas Obsessivo-Compulsivos (YBOCS)

A YBOCS é uma escala que foi construída como uma medida de gravidade específica para sintomas obsessivos-compulsivos, para ser utilizada em ensaios clínicos e na prática clínica diária. Foi desenvolvida de modo a não ser influenciada pelo número de obsessões e compulsões eventualmente presentes no quadro clínico. Ela é composta por dez questões, com variação de 0 a 4, e pontuação máxima de 20 pontos para obsessões e 20 pontos para compulsões. Investiga a duração dos sintomas, interferência nas atividades, angústia ou incômodo causado pelos mesmos, além da tentativa de resistência e controle que o paciente tem sobre as obsessões e/ou compulsões. (Goodman et al., 1989)

Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale

Escala elaborada para agrupar pacientes com determinados tipos de sintomas obsessivo-compulsivos, nas chamadas “dimensões”. Assim, obteve-se 6 dimensões com os seguintes conteúdos: 1) agressividade; 2) sexual e religiosa; 3) simetria, ordenação e arranjo; 4) contaminação e limpeza; 5) colecionismo; e 6) diversos. De modo diferente da Y-BOCS, os escores não são dados para obsessões e compulsões e sim pela dimensão. Cada dimensão pode possuir obsessões e compulsões relacionadas. As características avaliadas para cada dimensão são o tempo despendido, o desconforto e a incapacitação por aquela dimensão proporcionada, variando de “0” a “5”. Ainda, para se ter o escore total avalia-se o nível de prejuízo geral do paciente por causa do TOC (varia de “0” a “12”). A escala em si é aplicada pelo entrevistador, mas a lista de sintomas é auto-aplicável, sendo apenas conferida pelo entrevistador. (Rosario-Campos et al., 2006)

Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)

A YGTSS avalia a presença de tiques motores e/ou vocais. A gravidade dos tiques é dada por um escore resultante de questões sobre número, freqüência, intensidade, complexidade, interferência e comprometimento. (Leckman et al., 1989)

3.3 COLETA DE SANGUE E BIOLOGIA MOLECULAR

O DNA genômico foi extraído a partir do sangue periférico dos pacientes (10 ml para cada participante), coletado através de sistema à vácuo, em tubos com EDTA. O DNA extraído foi submetido à reação em cadeia da polimerase (PCR),

Após amplificação, os produtos de PCR foram digeridos com enzimas de restrição, de acordo com as instruções do fabricante. Os fragmentos foram analisados por eletroforese, após coloração pela prata.

Todas as técnicas acima descritas são de uso rotineiro no laboratório de farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais e serão abordadas neste capítulo.

3.3.1 EXTRAÇÃO DE DNA OU ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLÉICO

Dez mililitros de sangue periférico de todos participantes foram coletados em tubos com EDTA. Inicialmente, as amostras foram refrigeradas e depois congeladas, com o objetivo de evitar degradação do material genético até o momento da extração. Foram utilizados dois métodos de extração de DNA.

3.3.1.1 EXTRAÇÃO PELO MÉTODO DA SÍLICA

Este método para extração de DNA genômico consiste primeiramente em separar leucócitos dos demais elementos sangüíneos, através da adição de uma solução hipotônica (EDTA 10 mM, NaCl 10 mM) ao sangue para hemólise. Centrifuga-se a 1300 x g por 10 minutos. O sobrenadante é descartado e o resíduo obtido é novamente suspenso e lavado, na mesma solução hipotônica, até obter-se sedimento (*pellet*) claro. Tal sedimento é ressuspenso em 500 µl da solução hipotônica. Retira-se, e então, uma alíquota de 100 µl que será o substrato para a extração do DNA.

Adicionam-se à aliquota 900 µl de tampão de lise (97g Cloridrato de Guanidina; 100 ml Tris-HCl 0,1 M pH 6,4; 22 ml EDTA 0,2 M pH 8,0; 2,6 g Triton X-100) e 40 µl de suspensão de sílica (60g Dióxido de Sílica em 500 ml de H₂O qsp). Homogeneiza-se. Incuba-se em banho de areia a 56° C por 10 a 20 minutos; homogeneiza-se novamente e centrifuga-se a 20.000 x g por 1 minuto. Descarta-se o sobrenadante. Adicionam-se 900 µl de tampão de lavagem (97g Cloridrato de Guanidina; 100 ml Tris-HCl 0,1 M pH6,4) por duas vezes, centrifugando-se a cada lavagem, e descarta-se o sobrenadante.

São realizadas duas lavagens com 900 µl de etanol 70% e, finalmente, uma lavagem com a mesma quantidade de acetona. Descarta-se o sobrenadante, seca-se a sílica em banho de areia a 56° C por 10 minutos, e adiciona-se 250 µl de TE pH 8,0. Tal composto é, então, centrifugado a 20.000 x g por 2 minutos e o sobrenadante contendo o DNA extraído é transferido para novo tubo eppendorf.

3.3.2 POLIMORFISMO 5-HTTLPR

Os iniciadores foram:

5` CCGCTCTGAATGCCAGCACCTAAC 3`

5`AGAGGGACTGAGCTGGACAACCAC 3`

Após o programa do PCR, a variante alélica longa (L) apresenta 522 pares de bases; e a variante alélica curta (S), 478 pares de bases. No caso de genótipo

heterozigoto observa-se ambas as variantes alélicas. Os pacientes podem ser classificados genotipicamente em LL, LS e SS, através da leitura em gel.

3.3.2.1 ELETROFORESE EM GEL DE POLIACRILAMIDA

A verificação do produto amplificado da PCR foi realizada em gel de poliacrilamida não desnaturante (PAGE). Neste trabalho, utilizamos 1 µl do padrão de peso molecular 100pb (12 µl de 100 pb DNA Ladder- Invitrogen, 58 µl de tampão de amostra e 130 µl de H₂O_d). Alíquotas de 10 µl do produto da PCR, adicionadas a µl de tampão de amostra (0,25% Azul de Bromofenol, 0,25% Xileno Cianol, 30% Glicerol) foram aplicadas no gel de poliacrilamida.

A eletroforese foi realizada utilizando um sistema vertical, com placas de 10 cm de comprimento e com uma corrente de 100 a 150 mV e amperagem livre, sendo tamponada por TBE 1X (1000ml H₂O_d e 10 ml TBE 10 X: 60,5 g Tris Base, 30, 85g ácido bórico, 3,72 EDTA dissódico bi-hidratado em 1000 ml H₂O_d) durante 2 horas.

O gel de poliacrilamida foi preparado a partir de uma solução estoque 30% (1:29 bis-acrilamida e acrilamida) A polimerização foi realizada utilizando APS (persulfato de amônio 10%) e TEMED (Bio Rad).

Após a corrida, os produtos amplificados por PCR foram visualizados utilizando sais de prata e finalmente revelados com a solução reveladora.

3.4 MENSURAÇÃO DA IMPULSIVIDADE: ESCALAS E TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

3.4.1 BARRAT IMPULSIVENESS SCALE VERSÃO 11 (BIS-11): CONCEITO E ESTRUTURA

Um dos métodos mais difundidos e aceitos para quantificar a impulsividade em humanos é a BIS-11. (Patton et al., 1995) Ela é uma escala de autopreenchimento composta de 30 itens que descrevem formas habituais de agir. Foi desenvolvida baseando-se completamente no modelo de impulsividade desenvolvido por Barrat. As opções de resposta são: “nunca”; “as vezes”; “freqüentemente” e “quase sempre/sempre”. A BIS-11 fornece um escore total (mínimo de 30 e máximo de 120) resultante da soma dos seus 30 itens e sub-escores para cada um dos três sub-fatores que a compõe:

- Impulsividade atencional (escore mínimo de oito e máximo de 32)

Exemplo: “Eu tenho pensamentos rápidos”; “Eu me concentro facilmente”

- Impulsividade motora (escore mínimo de 10 e máximo de 40)

Exemplos: “Eu faço coisas sem pensar”; “Eu compro coisas por impulso”

- Impulsividade por Falta de Planejamento (escore mínimo de 12 e máximo de 48)

Exemplo: “Eu sou mais interessado no presente do que no futuro”; “Eu planejo viagens com bastante antecedência”

Como mencionado anteriormente, os sub-fatores “Impulsividade motora” e “Impulsividade por Falta de Planejamento” constituem categorias independentes. Por outro lado, o sub-fator “Impulsividade atencional” correlaciona-se indiscriminadamente com os outros dois sub-fatores e fortemente com a soma total de todos os outros itens da BIS-11, sugerindo que mecanismos cognitivos subjacentes sejam uma base comum para os sub-fatores da impulsividade como um todo. (Patton et al., 1995; Malloy-Diniz et al., 2007) Ressalta-se que a Impulsividade

por Falta de Planejamento é de especial interesse em avaliações clínicas, pois, dentre todos, é o que aparentemente melhor discrimina pacientes psiquiátricos de controles normais. (Patton et al., 1995)

A versão de número 11, a mais recente, é traduzida para o português. A tradução já foi checada por uma retro-tradução realizada por tradutor independente juramentado. As versões original e retro-traduzida foram comparadas e apresentaram concordância aceitável para todos os itens. (Fuentes et al., 2006)

3.4.2 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

Basicamente, o modelo de impulsividade desenvolvido por Bechara é composto por dois subtipos básicos: “Impulsividade Motora” e “Impulsividade Cognitiva”. (Bechara et al., 2000a) Atualmente existe uma série de testes que são utilizados para a mensuração desses subtipos. (Kertzman et al., 2006) Descreverei aqui aqueles que foram utilizados neste projeto, tendo suas escolhas determinadas por dados da literatura que corroboram seus usos e efetividade na mensuração da impulsividade. (Bechara et al., 2000b; Bechara et al., 2005; Kertzman et al., 2006)

3.4.2.1 IOWA GAMBLING TASK (IGT)

Um dos testes mais conceituados para a avaliação da Impulsividade Cognitiva (com correlação com o sub-fator “Impulsividade por Falta de Planejamento” do modelo de Barrat) é o Iowa gambling task (IGT). (Bechara et al., 2000b; Bechara et al., 2005)

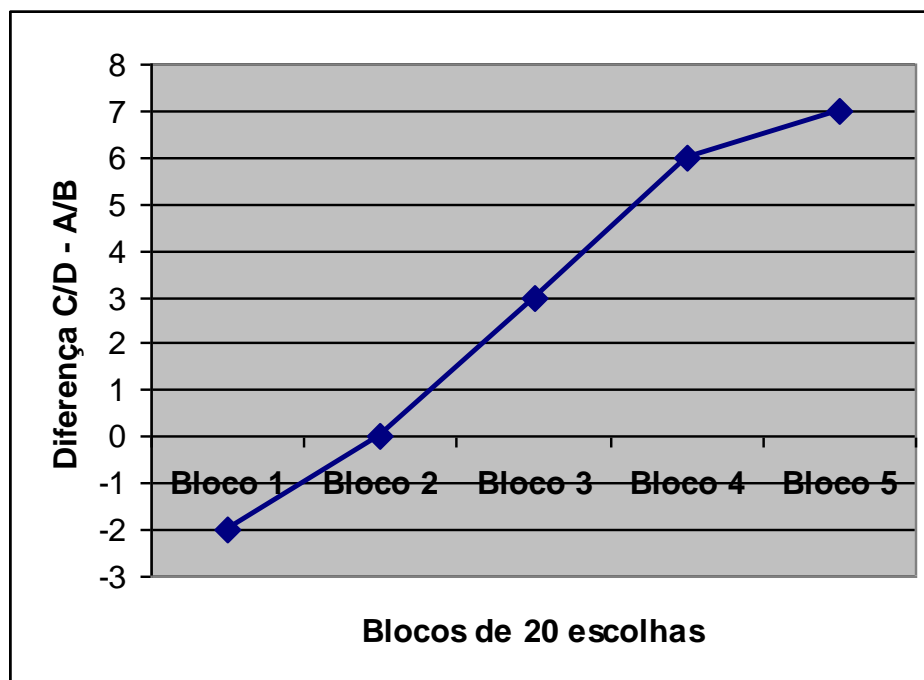
Durante o IGT, Os sujeitos se deparam com um computador onde estão quatro baralhos de cartas. Recebem inicialmente um “empréstimo” de dois mil dólares para que comece a jogar. O sujeito deverá escolher cartas tirando as uma a uma, de forma a ganhar o máximo de dinheiro. Tirar uma carta dá direito a um ganho imediato. No entanto, de maneira imprevisível, algumas cartas implicarão em perdas que irão variar em magnitude. Os baralhos A e B trazem ganhos grandes e imediatos, mas as cartas com “multas” são mais freqüentes ou mais vultuosas. Escolher mais vezes os baralhos A e B conduz a uma perda global. Já as cartas dos montes C e D levam a ganhos pequenos em curto prazo, mas perdas menos freqüentes e de menor quantidade. Escolher mais vezes os baralhos C e D conduz a um ganho global. Os sujeitos não são informados dessa regra, devendo descobrir na medida em que jogam. O jogo termina quando o sujeito escolhe a 100^a carta.

Para a análise dos resultados, divide-se as 100 escolhas em grupos de 20, compondo, então, cinco grupos. Além disso, para cada grupo, subtrai-se o número de escolhas dos montes C e D do número de escolhas dos montes A e B. A partir disso, no grupo controle, observamos uma curva de aprendizado ascendente já que, com o passar do teste, o número de escolhas dos baralhos C/D passa a ser cada vez maior, com a observação de que tais baralhos são mais vantajosos em longo prazo.

(Gráfico 1)

Gráfico 1 - Em um típico exame de um paciente sem prejuízo, observamos três fases durante o exame. Na primeira (aproximadamente as trinta primeiras escolhas), a diferença C/D – A/B é de aproximadamente zero. Isso se deve a uma exploração inicial por todos os baralhos com o intuito de compreender a

lógica e funcionamento do jogo. Devido aos maiores ganhos aparentes dos dois primeiros baralhos, a diferença pode alcançar valores negativos nessa primeira fase. A segunda fase (próximas 40 escolhas) é caracterizada por uma maior percepção da desvantagem dos montes A/B, ocorrendo aprendizado com a diferença tendendo a alcançar valores positivos. A terceira fase (últimas 30 escolhas) corresponde à consolidação do aprendizado, com uma curva ascendente positiva.



3.4.2.2 TESTE DE PERFÓRMACE CONTÍNUA (CPT-II)

O CPT-II foi desenvolvido para avaliação da atenção sustentada. No entanto, na atualidade, vários de seus componentes tem sido utilizados para avaliação de outros aspectos cognitivos como controle inibitório. Na versão desenvolvida por Conners 1994 o sujeito é exposto a uma série de letras apresentadas rapidamente, uma de

cada vez, a intervalos relativamente curtos e nos quais o sujeito deve pressionar um botão cada vez que aparece uma letra. No entanto, essa regra só valerá se a letra não for X. Caso apareça a letra X o sujeito deverá inibir a resposta de apertar a barra de espaço do computador. Esta tarefa fornece medidas sobre erros de comissão (o sujeito pressiona a barra mediante a letra x), omissão (o sujeito não pressiona a barra quando vê uma determinada letra) e tempo de reação. A medida de erros por comissão será utilizada como avaliadora da impulsividade motora e os erros por omissão como medida da impulsividade atencional. (Cooners et al., 2003; Malloy-Diniz et al., 2007)

3.5 TESTES ESTATÍSTICOS UTILIZADOS

A análise estatística foi realizada inicialmente pelo cálculo das freqüências e distribuições de cada variável em cada grupo para posterior comparação.

Variáveis categóricas na comparação entre dois ou mais grupos foram analisadas por tabela de contingência, utilizando-se o teste qui-quadrado de homogeneidade ou o teste exato de Fisher, quando necessário.

Antes de decidir por qual teste estatístico utilizar na comparação destas médias foi verificada se as variáveis contínuas apresentavam uma distribuição normal ou Gaussiana com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Este teste compara a distribuição dos dados estudados com uma distribuição normal gerada por uma média e um desvio padrão supostamente conhecido (populacionais). Esta comparação é efetuada com base na maior diferença entre essas duas curvas, denominada geralmente de D. Quando o valor de p deste teste for considerado estatisticamente significativo

devemos rejeitar a hipótese de normalidade da distribuição e acatar a hipótese de que a distribuição não é normal ou simétrica. Neste caso devemos usar um teste não-paramétrico.

Além de verificar sobre a normalidade ou assimetria da distribuição das variáveis contínuas, foi verificado também se a variância dessas variáveis era homogênea entre os dois grupos, sendo utilizado o qui-quadrado de Bartlett.

Para variáveis numéricas com distribuição normal, a análise entre dois grupos foi feita pelo teste t de Student, e pela análise de variância (ANOVA) ao se comparar três grupos.

Quando a suposição de distribuição normal não era válida, os testes utilizados foram Kruskal Wallis e Mann Whitney, respectivamente.

O nível de significância estatística estabelecido foi 5% sendo assim.

Para a análise estatística foi utilizado o Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 10.0.

4 RESULTADOS

A partir dos 50 casos iniciais, obtivemos uma amostra final de 41 pacientes. Dois foram excluídos pela presença de sintomas psicóticos; dois pelo uso e/ou dependência de substâncias psicoativas; três por se recusaram a participar da pesquisa; e dois por apresentar retardo mental.

Dessa forma, a amostra abrange um total de 41 pacientes com diagnóstico de TOC segundo critérios do DSM-IV, com média de idade de 34.20 ± 13.65 anos (idade mínima de 18 anos e máxima de 52 anos). Todos os 41 pacientes se submeteram à análise polimórfica do transportador de serotonina, à avaliação psiquiátrica, ao preenchimento da escala BIS-11 e à avaliação neuropsicológica (CPT, IGT). A média de escolaridade destes pacientes foi de 12.42 ± 3.15 anos de estudo (mínima de seis anos e máxima de 17 anos).

Ao se comparar os casos e controles em relação ao sexo, idade e escolaridade, não observamos diferenças. **(Tabela 2)**

Tabela 2 - Comparação entre casos e controles de acordo com sexo, idade e escolaridade

	Casos (n=41)	Controle (n=38)	p
Sexo: Masculino	21	16	0.4172
Feminino	20	22	
Idade (anos)	34.20 ± 13.65	31.21 ± 12.02	0.3040
Escolaridade (anos)	11.42 ± 4.15	13.39 ± 2.55	0.1970

A média de pontuação na YBOCS foi de 19.50 ± 6.43 (mínimo de sete e máxima de 34), o que representaria um grupo com intensidade moderada de sintomas obsessivo-compulsivos. A idade média de início dos sintomas foi de 21.17 ± 7.56 anos (mínimo de sete e máximo de 33).

A partir do trabalho de Lechman et al. (1997), dividimos os pacientes de acordo com quatro domínios sintomáticos. Utilizamos a maior gravidade dos sintomas baseados no preenchimento da Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, selecionando o(s) domínio(s) que causou(aram) maior comprometimento para o paciente na última semana antes da sua inclusão na pesquisa. Houve predomínio significativo de pacientes com obsessões de contaminação e compulsões de limpeza e lavagem. Alguns pacientes apresentaram mais de um domínio dos sintomas.

(Tabela 3)

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com TOC de acordo com o(s) principal(ais) domínio(s) dos sintomas obsessivo-compulsivos

Dimensões sintomáticas	Pacientes com TOC (n=41)	
	n	%
Obsessões de contaminação e compulsões de limpeza e lavagem	20	48.78
Obsessões e compulsões de colecionismo	6	14.63
Obsessões de simetria e ordenação, e compulsões de contagem e ordenação/arranjo	15	36.58
Obsessões de agressão, sexuais, somáticas e religiosas, e compulsões relacionadas	9	21.95
Total	50	121.94

Dentre os 41 pacientes avaliados, 63.41% (n=26) possuíam pelo menos um diagnóstico psiquiátrico comórbido, sendo que apenas 15 apresentavam o TOC como único diagnóstico psiquiátrico. Os pacientes apresentaram uma média de 1.9 diagnósticos comórbidos, sendo a fobia social, o transtorno de ansiedade generalizada e a agorafobia os principais. **(Tabela 4)**

Tabela 4 - Transtornos psiquiátricos comórbidos entre os pacientes com TOC

Transtorno psiquiátrico	TOC (n=41)	
	Número	Porcentagem
Episódio depressivo maior	4	9.75%
Transtorno distímico	1	2.43%
Transtorno bipolar I	1	2.43%
Transtorno bipolar II	4	9.75%
Transtorno de pânico	4	9.75%
Agorafobia	8	19.51%
Fobia social	12	29.26%
Fobia específica	2	4.87%
Transtorno de estresse pós-traumático	2	4.87%
Anorexia nervosa	0	0.00%
Bulimia nervosa	2	4.87%
Transtorno de ansiedade generalizada	11	26.82%
Transtorno de somatização	0	0.00%
Hipocondria	1	2.43%
Transtorno dismórfico corporal	5	12.19%
Transtorno doloroso	1	2.43%
TDAH	5	12.19%
Transtorno de ajustamento	6	14.63%
Transtorno disfórico pré-menstrual	7	17.07%
Transtorno misto de ansiedade e depressão	2	4.87%

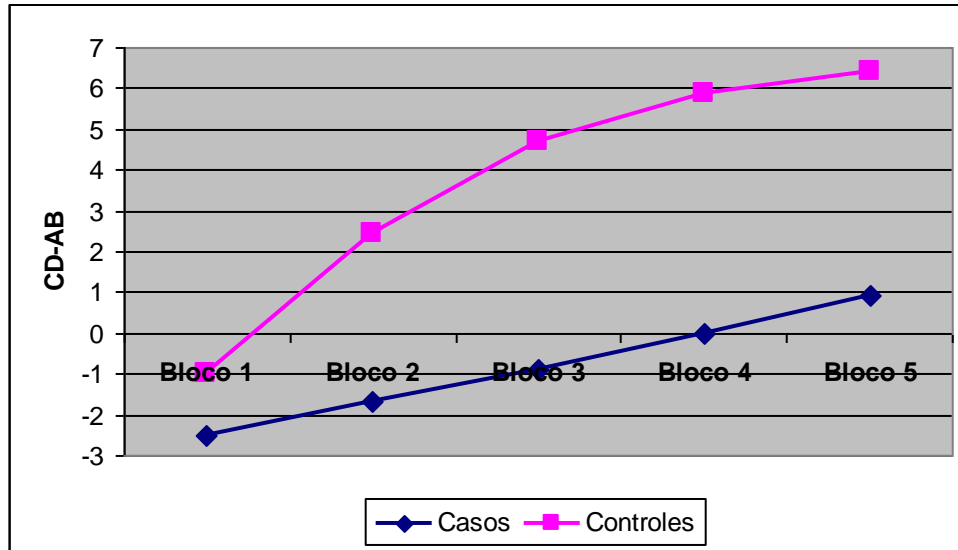
Interessante ressaltar que 73.17% dos pacientes (n=30) preencheram critério para transtorno depressivo maior progressivo, com 11 pacientes relatando história de tentativa de suicídio progressiva (26.82%).

Ao se comparar casos e controles em relação aos resultados obtidos na escala e testes utilizados para mensurar a impulsividade, observamos maior índice de impulsividade para quase todas as categorias entre os pacientes com TOC. **(Tabela 5) (Gráfico2)**

Tabela 5 - Impulsividade entre casos e controles segundo a BIS-11, IGT e CPT

		Casos (n=41)	Controle (n=38)	p
BIS-11	Impulsividade atencional	22.09±3.72	18.50±3.57	<0.0000
	Impulsividade motora	23.82±3.88	20.65±5.79	0.0061
	Impulsividade por falta de planejamento	26.07±5.14	22.26±5.63	0.0025
	Total	71.90±10.11	61.10±12.89	0.0001
CPT	Omissões	8.85±6.46	2.18±3.16	<0.0000
	Comissões	11.73±7.33	8.86±5.67	0.0544
	Velocidade de processamento	400.34±39.77	394.68±72.46	0.6719
IGT	(C/D - A/B) Bloco 1	-2.53±5.20	-1.00±7.40	0.2950
	(C/D - A/B) Bloco 2	-1.70±3.17	2.42±7.08	0.0018
	(C/D - A/B) Bloco 3	-0.87±4.26	4.68±7.84	0.0003
	(C/D - A/B) Bloco 4	0.00±5.00	5.89±8.34	0.0004
	(C/D - A/B) Bloco 5	0.90±5.47	6.42±10.47	0.0053
	Escore total	-4.36±14.36	18.42±26.61	<0.0000

Gráfico 2 – Desempenho entre casos e controle no IGT. As diferenças observadas entre as escolhas vantajosas e desvantajosas nos blocos 2, 3, 4 e 5 se mostraram estatisticamente significativas.



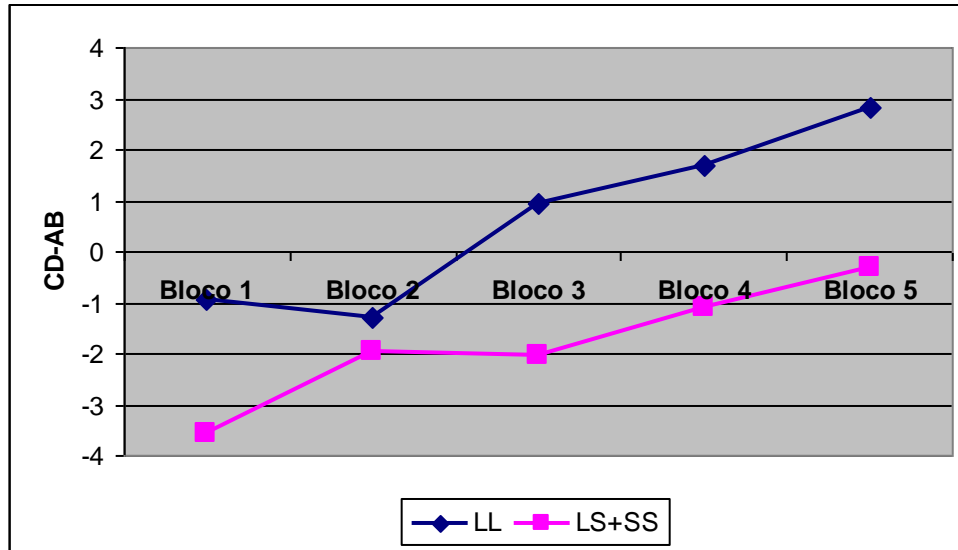
Ao se avaliar o polimorfismo 5-HTTLPR, não houve diferenças entre casos e controles ao se comparar as frequências genotípicas: LL [16 (39.02%) x 17 (44.73%)]; SL [18 (43.90%) x 15 (39.47%)]; e SS [7 (17.07%) x 6 (15.78%)]. ($p=0.87$). Ambos os grupos estão de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Ressaltamos que todos os pacientes avaliados, assim como os controles, são caucasianos, impossibilitando um viés da frequência do polimorfismo secundário a diferença por etnia.

Para analisar a influência do polimorfismo com a impulsividade, dividimos os casos em dois grupos: aqueles com presença da variante curta (SL+SS) e aqueles com a variante longa em homozigose (LL). Observamos que o alelo S está relacionado a maiores índices de impulsividade nos seguintes itens: BIS-11 (subcategoria “por falta de planejamento” e escore total) e IGT (Blocos 3, 4, 5 e escore total). **(Tabela 6)**
(Gráfico 3)

Tabela 6 - Correlação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e impulsividade em pacientes com TOC

		LL (n=16)	SL+SS (n=25)	p
BIS-11	Impulsividade atencional	21.06±3.19	22.72±3.49	0.1265
	Impulsividade motora	23.56±5.70	24.00±3.60	0.7854
	Impulsividade por falta de planejamento	23.12±3.93	27.96±4.99	0.0014
	Total	67.50±10.43	74.64±9.75	0.0362
CPT	Omissões	6.75±4.79	10.20±7.10	0.0710
	Comissões	9.75±7.39	12.92±6.92	0.1799
	Velocidade de processamento	405.32±37.53	392.56±43.10	0.3235
IGT	(C/D - A/B) Bloco 1	-0.93±2.95	-3.56±6.06	0.0720
	(C/D - A/B) Bloco 2	-1.31±2.75	-1.96±3.44	0.5282
	(C/D - A/B) Bloco 3	0.95±1.87	-2.04±4.94	0.0099
	(C/D - A/B) Bloco 4	1.68±2.57	-1.08±5.87	0.0467
	(C/D - A/B) Bloco 5	2.81±3.79	-0.32±6.07	0.0491
	Escore total	3.18±7.02	-9.20±15.82	0.0016

Gráfico 3 - Desempenho entre pacientes com TOC divididos em dois grupos: um composto pelos genótipos SS+SL e outro por aqueles homozigóticos para a variante longa. As diferenças observadas entre as escolhas vantajosas e desvantajosas nos blocos 3, 4 e 5 se mostraram estatisticamente significativas.



Devido à estreita relação entre o comportamento suicida e o fenótipo impulsivo, resolvemos avaliar os casos em dois grupos: com e sem história pregressa de tentativa de suicídio. Ao compararmos ambos os grupos de acordo com a presença ou não da variante curta do polimorfismo 5-HTTLPR, não encontramos diferenças pelo teste exato de Fisher ($p=0.15$). Porém, ao avaliarmos as mensurações da impulsividade, observamos que os pacientes com história prévia de suicídio apresentam maior escore total e “por falta de planejamento” na BIS-11, menor velocidade de processamento medido no CPT e maior número de escolhas desvantajosas nos blocos 1, 2 e 3 do IGT, além de pior desempenho no escore total deste teste. **(Tabela 7)**

Tabela 7 - Impulsividade entre pacientes com TOC de acordo com a presença ou não de comportamento suicida

		Suicídio (n=11)	Não-suicídio (n=30)	p
BIS-11	Impulsividade atencional	23.54±4.36	21.53±2.93	0.1802
	Impulsividade motora	25.72±4.56	23.13±4.31	0.1216
	Impulsividade por falta de planejamento	31.36±3.93	24.13±4.08	0.0001
	Total	74.64±9.75	67.50±10.43	0.0565
CPT	Omissões	11.90±9.54	7.73±4.63	0.1917
	Comissões	15.27±9.11	10.43±6.25	0.1277
	Velocidade de processamento	426.36±39.56	390.80±35.92	0.0189
IGT	(C/D - A/B) Bloco 1	-5.90±5.75	-1.30±4.47	0.0308
	(C/D - A/B) Bloco 2	-3.54±3.47	-1.03±2.82	0.0480
	(C/D - A/B) Bloco 3	-4.27±5.47	0.36±2.95	0.0205
	(C/D - A/B) Bloco 4	-4.81±6.61	-1.76±2.72	0.1656
	(C/D - A/B) Bloco 5	-0.90±7.62	1.56±4.42	0.3323
	Escore total	-20.00±14.52	1.36±9.21	0.0005

Resolvemos também caracterizar a impulsividade dos pacientes com TOC de acordo com três grupos fenotípicos específicos: sexo, idade precoce ou tardia (menor ou maior que 16 anos respectivamente) de início da doença e presença ou ausência de tiques motores associados.

Ao compararmos esses grupos com a caracterização alélica do polimorfismo 5-HTTLPR, observamos que há uma maior disposição da variante curta entre pacientes do sexo feminino e da variante longa (homozigose) entre o sexo masculino. **(Tabela 8)**

Tabela 8 - Correlação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e pacientes com TOC de acordo com o sexo, presença de tiques associados e idade de início dos sintomas

		SS+SL (n=25)	LL (n=16)	p
Sexo	Masculino	9	12	0.0148
	Feminino	16	4	
Idade de início	Precoce	14	7	0.4439
	Tardio	11	9	
Tique	Presente	6	4	1
	Ausente	19	12	

Em relação ao sexo dos pacientes, não observamos diferenças nos testes utilizados para mensurar a impulsividade, apesar de existir uma tendência em vários parâmetros de maior impulsividade entre as mulheres. **(Tabela 9)**

Tabela 9 - Impulsividade entre pacientes com TOC de acordo com o sexo

		Masc. (n=21)	Fem. (n=20)	p
BIS-11	Impulsividade atencional	21.23±2.52	22.95±4.07	0.1159
	Impulsividade motora	23.33±4.78	24.35±4.18	0.4709
	Impulsividade por falta de planejamento	24.66±5.38	27.55±4.54	0.0703
	Total	69.04±10.62	74.80±9.78	0.0786
CPT	Omissões	7.09±4.44	10.70±7.76	0.0796
	Comissões	10.71±6.82	12.80±7.87	0.3740
	Velocidade de processamento	393.43±47.84	407.60±28.50	0.2552
IGT	(C/D - A/B) Bloco 1	-2.28±6.28	-2.80±3.90	0.9903
	(C/D - A/B) Bloco 2	-1.19±2.92	-2.25±3.40	0.2922
	(C/D - A/B) Bloco 3	0.23±3.38	-2.05±4.82	0.0902
	(C/D - A/B) Bloco 4	1.00±3.44	-1.05±6.15	0.2010
	(C/D - A/B) Bloco 5	0.42±5.49	1.40±5.54	0.5729
	Escore total	-2.28±15.03	-6.55±13.65	0.3466

Baseando-se na idade de início dos sintomas, os pacientes com início precoce dos sintomas (<16 anos) mostraram maior impulsividade em todas as categorias da BIS-11; maior número de erros por comissão no CPT e menor velocidade de processamento; e pior desempenho no primeiro bloco de 20 escolhas e no escore total do IGT. **(Tabela 10)**

Tabela 10 - Impulsividade entre pacientes com TOC de acordo com o início precoce ou não dos sintomas obsessivo-compulsivos

		Precoce (n=21)	Tardio (n=20)	p
BIS-11	Impulsividade atencional	23.19±3.61	20.90±2.88	0.0304
	Impulsividade motora	25.52±4.67	22.05±3.56	0.0108
	Impulsividade por falta de planejamento	28.33±4.82	23.70±4.43	0.0027
	Total	76.95±9.71	66.50±8.60	0.0008
CPT	Omissões	10.47±7.18	7.15±5.26	0.0988
	Comissões	15.33±8.03	7.95±4.00	0.0008
	Velocidade de processamento	414.86±34.32	385.10±40.15	0.0152
IGT	(C/D - A/B) Bloco 1	-4.09±5.30	-0.90±4.67	0.0476
	(C/D - A/B) Bloco 2	-2.57±3.09	-0.80±3.07	0.0737
	(C/D - A/B) Bloco 3	-1.95±5.09	0.25±2.88	0.0966
	(C/D - A/B) Bloco 4	-0.95±6.07	1.00±3.44	0.2125
	(C/D - A/B) Bloco 5	0.90±5.61	0.90±5.46	1
	Escore total	-8.95±14.73	0.45±12.56	0.0338

Dez pacientes (24.39%) apresentavam tiques, sendo que metade é do sexo masculino (n=5) e 80% (n=8) estavam associados a início precoce dos sintomas (p=0.06; Teste exato de Fisher). Apesar de uma tendência de pior desempenho dos testes neste grupo, não observamos diferenças estatisticamente significativas.

(Tabela 11)

Tabela 11 - Impulsividade entre pacientes com TOC de acordo com a presença ou ausência de tiques motores e/ou vocais

		Não-tique (n=31)	Tique (n=10)	p
BIS-11	Impulsividade atencional	21.54±3.29	23.70±3.52	0.1086
	Impulsividade motora	23.25±3.88	25.60±5.85	0.2596
	Impulsividade por falta de planejamento	25.45±5.04	28.00±5.22	0.1970
	Total	70.16±9.94	77.10±10.97	0.0970
CPT	Omissões	7.64±5.15	12.60±8.75	0.1172
	Comissões	10.54±5.58	15.40±10.75	0.2003
	Velocidade de processamento	397.84±43.25	408.10±26.52	0.3780
IGT	(C/D - A/B) Bloco 1	-1.87±4.62	-4.60±6.53	0.2435
	(C/D - A/B) Bloco 2	-1.29±3.02	-3.00±4.30	0.2655
	(C/D - A/B) Bloco 3	-0.25±3.37	-2.80±6.10	0.2358
	(C/D - A/B) Bloco 4	0.58±4.05	-1.80±7.19	0.3423
	(C/D - A/B) Bloco 5	0.61±4.85	1.80±7.29	0.3435
	Escore total	-2.41±13.52	-10.40±15.93	0.1767

Através de análise de correlação (Pearson), observamos que a subcategoria “atencional” da BIS-11 está relacionada aos erros por omissão no CPT ($r = +0.82$); a subcategoria “motora” aos erros por comissão ($r = +0.83$); o escore total da BIS-11 com o escore total no IGT ($r = -0.80$); a subcategoria “por falta de planejamento” com os escores dos blocos 1 ($r = -0.48$), 2 ($r = -0.45$), 3 ($r = -0.64$), 4 ($r = -0.60$), 5 ($r = -0.52$) e escore total ($r = -0.90$) no IGT.

Observamos também correlação entre a velocidade de processamento medido no CPT com: o escore total ($r = +0.40$), subcategoria “por falta de planejamento” ($r = +0.40$) e “atencional” ($r = +0.32$) na BIS-11; assim como correlação com os escores total ($r = -0.39$), bloco 1 ($r = -0.36$) e 2 ($r = -0.32$) no IGT.

5 DISCUSSÃO

5.1 DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A nossa amostra apresenta características clínicas e epidemiológicas semelhantes as encontradas em outros estudos: número aproximado entre homens e mulheres; aproximadamente metade dos pacientes apresentando os primeiros sintomas durante a infância ou adolescência; quase 90 % dos pacientes apresentando sintomas das dimensões: 1) obsessões de contaminação e compulsões de limpeza e lavagem, e 2) obsessões de simetria e ordenação, e compulsões de contagem e ordenação/arranjo; elevadas taxas de outros diagnósticos psiquiátricos comórbidos; e presença de aproximadamente um quarto dos pacientes com tiques.

5.1.1 COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA

Em nosso estudo, mais de dois terços dos pacientes possuíam pelo menos um diagnóstico psiquiátrico comórbido, com predomínio dos transtornos de ansiedade.

Os estudos sistematizados têm demonstrado que pelo menos 50% dos pacientes com TOC apresentam um outro transtorno do eixo I, e no mínimo 40% preenchem critérios para um transtorno de personalidade. Os pacientes portadores de TOC apresentam risco maior, 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 varia de 5,8 a 15,6 vezes. (Petribú, 2001)

Em 1999, Miranda encontrou percentuais altos de comorbidades: a média dos diagnósticos psiquiátricos ao longo da vida nos pacientes com TOC foi de 4,6 e 3,4 diagnósticos no momento atual. (Miranda, 1999)

Recentemente, Nestadt et al. (2003) realizaram uma análise de 450 sujeitos com o objetivo de gerar diferentes subgrupos relacionados ao TOC a partir de comorbidades e depois compará-los de acordo com a familiaridade, idade de início e gravidade do TOC. Neste estudo, quatro subgrupos foram encontrados. O primeiro inclui uma classe de poucas comorbidades; uma segunda com forte relação entre o transtorno depressivo e o transtorno de ansiedade generalizada; uma terceira com muitas comorbidades, incluindo, por exemplo, o transtorno dismórfico corporal; e a quarta classe com comorbidades com transtorno do pânico (com ou sem agorafobia), transtorno de ansiedade de separação e transtornos de tiques. Quando essas quatro classes foram comparadas com as demais variáveis clínicas, tais como idade de início, história familiar e gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, os autores encontraram que as três primeiras classes fariam parte de um grande subgrupo, enquanto a quarta classe corresponderia a outro subgrupo de pacientes com TOC. A partir deste trabalho, Chacon et al. (2004) propuseram, alternativamente, a presença de dois subgrupos de TOC para a quarta classe: um ligado ao espectro do TOC com maior familiaridade e idade de início dos sintomas mais precoce, e outro ligado a outros transtornos de ansiedade, tais como o transtorno de pânico. (Chacon et al., 2007)

Esses dados são compatíveis com a hipótese de haver tanto heterogeneidade clínica como causal na origem do TOC. Na heterogeneidade clínica, a mesma predisposição genética poderia gerar mais de uma expressão fenotípica de acordo

com variáveis moderadoras, incluindo fatores ambientais. Desta forma, entenderíamos as diferentes características clínicas dos transtornos do espectro obsessivo-compulsivo. A heterogeneidade causal, onde duas ou mais causas podem levar à mesma síndrome clínica, poderia explicar os dois grupos propostos. Ou seja, um ligado ao espectro obsessivo-compulsivo, mais genético, e outro ligado ao transtorno do pânico e ansiedade de separação, onde fatores ambientais seriam mais importantes. (Chacon et al., 2007)

Surpreendentemente foi a taxa de pacientes com comportamento suicida (26.82%), já que, entre os transtornos ansiosos, o TOC aparentemente apresenta as menores taxas de suicídio. (Apter et al., 2003) Apesar desse dado, estudos focando o comportamento suicida especificamente em pacientes com TOC ainda não foram realizados, além desses pacientes apresentarem elevada prevalência de depressão durante a vida, o que pode estar relacionado a esse comportamento. Além disso, estudos recentes mostram que os transtornos ansiosos são um comportamento de risco independente para o suicídio (Sareen et al., 2005; Bolton et al., 2007)

5.1.3 TOC E TRANSTORNOS DE TIQUES

Mais de um quarto dos nos pacientes apresentavam tiques motores e/ou vocais, sendo que a grande maioria (80%) estavam relacionados ao aparecimento precoce do TOC.

A associação entre TOC e a Síndrome de Tourette (ST) vem atraindo a atenção da literatura nos últimos anos. A ST caracteriza-se basicamente pela presença de tiques vocais e motores de início na infância. Diversos estudos têm sugerido elevada

prevalência de TOC em paciente com ST, com pacientes com TOC também apresentando freqüência aumentada de tiques, principalmente os motores. Esses achados também se baseiam em estudos de família, com parentes de pacientes com ST demonstrando maior prevalência de TOC. (Dell'Osso et al., 2006; Heyman et al., 2006; Chacon et al., 2007; Leckman et al., 2007)

O TOC associado a tiques tende a apresentar um início mais precoce, acometer mais freqüentemente o sexo masculino e apresentar obsessões relacionadas a imagens e idéias intrusivas violentas, além de simetria e exatidão. (Chacon et al., 2007; Leckman et al., 2007)

Fisiopatologicamente considera-se que ambas as patologias apresentam acometimento dos gânglios da base. Especula-se que as diferentes formas de acometimento dessas estruturas possam explicar as diversas expressões clínicas desses transtornos ao interferir em suas projeções límbicas, talâmicas e frontais. (Micallef & Blin, 2001; Chacon et al., 2007; Westenberg et al., 2007)

Do ponto de vista terapêutico, estudos sugerem que esses pacientes possam se beneficiar da associação de neurolépticos aos ISRS por modular a via dopaminérgica que, como já mencionado posteriormente, associa-se a esse grupo de pacientes. (Rocha et al., 2006; Fontenelle et al., 2007b)

5.1.4 DIMENSÕES SINTOMÁTICAS NO TOC

Uma das tentativas de se estudar o TOC a partir de grupos mais homogêneos, é classificar os pacientes de acordo com as características dimensionais dos sintomas obsessivo-compulsivos, reduzindo-os através de análise fatorial a dimensões de

sintomas consistentes e válidas do ponto de vista clínico e etiopatogênico. (Mataix-Cols et al., 2004)

Em 1994, Baer, em um estudo com 107 pacientes com TOC, determinou três agrupamentos diferentes de sintomas: “simetria/coleccionismo”; “contaminação/verificação”; e “obsessões puras”. Constatou também que pacientes do primeiro agrupamento apresentavam maior comorbidade com tiques crônicos e transtorno de personalidade anancárstica.

Três anos depois, avaliando 292 pacientes, Lechman et al. (1997) encontraram quatro dimensões sintomatológicas:

- Obsessões de agressão, sexuais, somáticas e religiosas, e compulsões relacionadas;
- Obsessões de simetria e ordenação, e compulsões de contagem e ordenação/arranjo;
- Obsessões de contaminação e compulsões de limpeza e lavagem;
- Obsessões e compulsões de colecionismo.

Hoje, diversos estudos já foram publicados com análises fatoriais dos sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com TOC. Apesar de terem utilizado métodos e instrumentos diferentes, seus resultados apresentaram mais semelhanças do que diferenças, com a grande maioria explicando mais de 60% da variância total com pelo menos três dimensões. (Rosário et al., 2007)

Esse tipo de abordagem parece ser extremamente útil para guiar pesquisas futuras em neurobiologia, genética e resposta terapêutica TOC.

Para uma abordagem dimensional ser considerada válida, é necessário que os fatores mantenham uma certa estabilidade com o avançar do tempo.

Interessantemente, essas dimensões parecem apresentar esta estabilidade, sendo que, apesar dos sintomas variarem ao longo de um determinado período, essa variação ocorreria dentro da mesma dimensão dos sintomas. (Mataix-Cols et al., 2004; Rosário et al., 2007)

Apesar disso, alguns fatores tem dificultado essa caracterização dimensional entre pacientes com TOC: primeiramente, subgrupos “puros” de cada dimensão são raros, necessitando de amostras suficientemente grandes de cada subgrupo, o que torna o trabalho muito difícil; vários inventários supervalorizam alguns sintomas específicos, tais como verificação e limpeza, enquanto omitem outros como, por exemplo, colecionismo, simetria e compulsões de ordenação e arranjo; vários estudos utilizam escalas de gravidade que se baseiam na totalidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, inviabilizando a análise da diversidade dos mesmos. (Rosário et al., 2007)

Em nosso estudo, utilizamos os quatro domínios propostos por Lechman et al. (2007). Ressaltamos que apesar de apresentar uma divisão direta, muitas vezes torna-se difícil delimitar o paciente como pertencente a um único domínio, com alguns pacientes possuindo até três domínios sintomáticos. Devido à essa limitação optamos por não caracterizar a impulsividade e o polimorfismo 5-HTTLPR no contexto dessa característica.

5.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

5.2.1 IMPULSIVIDADE E TOC

A neuropsicologia tem colaborado com o avanço da compreensão do TOC em diversos aspectos. Em primeiro lugar, tem permitido identificar as diversas áreas de comprometimento e de preservação das funções cognitivas de pacientes com TOC. Em segundo lugar, tem proporcionado, juntamente com estudos de neuroimagem e de processamento de informações, a elaboração de modelos fisiopatológicos do TOC cada vez mais sofisticados. Em terceiro lugar, os estudos neuropsicológicos têm contribuído para fortalecer as evidências que sustentam a concepção de que o TOC representa uma entidade diagnóstica distinta, do ponto de vista cognitivo, de outras patologias do sistema nervoso central. Finalmente, a neuropsicologia tem emergido como área de potencial relevância para o manejo terapêutico do TOC. (Aouizerate et al., 2004; Moritz et al., 2005; Fontenelle et al., 2007a)

Um número impressionante de diferentes disfunções executivas tem sido identificado em pacientes com TOC. Como os testes neuropsicológicos possuem função localizadora limitada e insatisfatória por identificar “sistemas” disfuncionais e não regiões neuroanatômicas específicas, qualquer tentativa de atribuir uma disfunção cognitiva a uma região ou uma estrutura cerebral específica deve ser considerada com cautela.

Baseando-se em todos os achados até o devido momento, dois sistemas parecem estar envolvidos no TOC: o circuito pré-frontal dorso-lateral (CPFDL) e o circuito pré-frontal órbito-medial (CPFOM).

Dentre os achados supostamente compatíveis com uma disfunção do CPFDL, temos:

- Comprometimento da memória operante avaliada com o Self Ordering Pointing Task e com o Spatial Working Memory;

- Comprometimento do planejamento de acordo com achados na Tower of Hanói e Tower of London;
- Comprometimento da fluência verbal avaliado com o Controlled Oral Word Association Test;
- Comprometimento na mudança do cenário cognitivo, avaliada com instrumentos como o Wisconsin Card Sorting Test (WCST), o Trail Making Test e a Attentional Set-Shifting Task, do Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery;
- Disfunção na atenção seletiva demonstrada, por exemplo, pelo Stroop Test.

Por outro lado, padrões sugestivos com disfunção do CPFOM seriam:

- Comprometimento da capacidade de tomada de decisões, de acordo com o desempenho no IGT;
- Preservação do desempenho no WCST associada ao declínio da capacidade de alternância em curto prazo, avaliada com o Objects Alternation Test ou testes semelhantes;
- Comprometimento da capacidade de identificação olfatória avaliada com o University of Pennsylvania Smell Identification Test;
- Lentidão na execução e adoção de estratégias organizacionais improdutivas no Rey-Osterrieth Complex Figure Test;
- Comprometimento na execução de testes que avaliam pensamentos e ações rápidas e espontâneas como o Digit Connection e o Weight Sorting Task;
- Comprometimento no desempenho no teste *go-no-go*;
- Respostas confabulatórias identificadas através do Califórnia Verbal Learning Test. (Chamberlain et al., 2006; Fontenelle et al., 2006a; Henry, 2006; Fontenelle et al., 2007a; Olley et al., 2007)

Nosso trabalho demonstrou que pacientes com TOC apresentam alterações na impulsividade motora e cognitiva ao serem comparados com o grupo controle. Essas características devem ser resultantes, em parte, das prováveis disfunções nos circuitos CPFDL e CPFOM.

Apesar desses achados, os circuitos que seriam realmente disfuncionais em pacientes com TOC é uma questão que ainda não foi bem esclarecida. Enquanto estudos identificaram alterações em ambos os circuitos, outros demonstram alterações em um ou outro. Além disso, diversas críticas são realizadas, já que alguns trabalhos foram realizados com pacientes com menor inteligência ou por apresentarem sintomas depressivos clinicamente significativos, na ausência de um grupo controle adequado. Isso poderiam causar interpretações errôneas dos resultados. Além dos mais, diversos estudos são realizados com pacientes já em tratamento farmacológico. Trabalho realizado por Abbruzzese et al, 1995 evidenciou que pacientes com TOC em uso de doses elevadas de fluvoxamina (300 mg) por pelo menos seis semanas apresentaram desempenho significativamente superior no WCST ao se comparar com pacientes sem tratamento farmacológico.

Por outro lado, mais recentemente, um estudo mostrou que o tratamento adequado com fluoxetina não alterou os déficits de planejamento, memória espacial e resposta motora observadas em um grupo de pacientes com TOC. (Nielen & Den Boer, 2003). Além disso, diversos autores têm demonstrado que as performances nas avaliações neuropsicológicas parecem tratar-se de achados provenientes do próprio transtorno, independentemente de outros diagnósticos comórbidos ou da própria gravidade dos sintomas obsessivos compulsivos. (Aycicegi et al., 2003; Chamberlain et al., 2005;

Fenger et al., 2005; Muller & Roberts, 2005; Cavedini et al., 2006; de Geus et al., 2007; Olley et al., 2007)

5.2.2 IMPULSIVIDADE EM PACIENTES COM INÍCIO PRECOCE DOS SINTOMAS

Em alguns estudos, foram realizadas tentativas de avaliação neuropsicológica de subtipos de TOC já amplamente estudados do ponto de vista clínico e terapêutico, como aqueles baseados na idade de início e na presença de tiques. (Chamberlain et al., 2005; Roth et al., 2005; Bannon et al., 2006, Fontenelle et al., 2007a)

Em nosso trabalho, observamos uma maior impulsividade em pacientes com início precoce dos sintomas obsessivo-compulsivos. Estes pacientes já foram correlacionados com um maior componente genético para o desenvolvimento do transtorno. Enquanto isso, aqueles com início tardio estariam mais relacionados a fatores ambientais. (Chabane et al., 2005; Hanna et al., 2007)

Estudos de neuroimagem sugerem que o TOC de início precoce apresenta redução do volume do núcleo caudado e putâmen, além de alterações no tálamo e córtex frontal, achados não observados naqueles pacientes que desenvolveram o transtorno em idades mais avançadas. (van den Heuvel et al., 2005; Chacon et al., 2007)

Esses achados nos refletem a pensar que aspectos neurobiológicos definidos desde idades mais precoces também estejam correlacionados com a presença de maior impulsividade, tanto no que diz respeito à “carga genética” maior quanto a alterações em neurocircuitos frontoestriatais. Além disso, considerando a

impulsividade como uma característica que, em parte, é determinada geneticamente, presumimos que essa possa ser um endofenótipo do TOC e, mais uma vez, ser mais observada em pacientes com início precoce do TOC (Essa discussão será aprofundada posteriormente). (Chabane et al., 2005; van den Heuvel et al., 2005; Roth et al., 2005; Lawrence et al., 2006; Westenberg et al., 2007)

Apesar disso, recentemente, Hwang et al. (2007) não observaram alterações em funções executivas (fluência verbal avaliado com o Controlled Oral Word Association Test; e cópia e reconstituição no Rey-Osterrieth Complex Figure Test) entre pacientes com início precoce dos sintomas e grupo controle, além de evidenciarem prejuízo em ambos os testes no grupo constituído por casos com início tardio do transtorno. Esse dado só reforça a necessidade de mais estudos para uma melhor compreensão das bias neurológicas acometidas no TOC. Além disso, apesar do início tardio dos sintomas estarem correlacionados mais fortemente à presença de fatores ambientais desencadeantes, ainda existe um componente genético e neurológico predisponente nesse grupo, o que pode justificar os achados.

5.2.3 IMPULSIVIDADE EM PACIENTES COM COMPORTAMENTO SUICIDA

Observamos que entre os pacientes com TOC que apresentavam comportamento suicida, estes possuem impulsividade cognitiva e/ou por falta de planejamento mais elevados, assim como menor velocidade de processamento. Apesar de não existirem estudos correlacionando esse tipo de impulsividade com o comportamento suicida, alguns trabalhos já mostraram que ela é mais específica para discriminar pacientes

psiquiátricos, que, por sua vez, já apresentam maiores taxas de suicídio do que os pacientes não psiquiátricos. (Patton et al., 1995)

Além disso, o comportamento suicida pode ser avaliado, de certa forma, como uma incapacidade momentânea de analisar situações desfavoráveis, impossibilitando o paciente a se visualizar, dentro de um tempo, em um estado melhor do que se encontra atualmente. Isso levaria a uma decisão de encerrar a própria vida, visando um “ganho” momentâneo. Esse ponto de vista correlaciona-se com o conceito da impulsividade observada nesses pacientes.

5.2.4 CORRELAÇÃO ENTRE OS TESTES UTILIZADOS

Em nosso trabalho, observamos uma correlação direta entre:

- BIS-11 e CPT: subcategoria “atencional” com os erros por omissão; subcategoria “motora” com os erros por comissão;
- Escore total da BIS-11 com o escore total no IGT; a subcategoria “por falta de planejamento” com os escores total e de todos os blocos no IGT.

Esses achados corroboram estudos que correlacionam ambos os modelos de impulsividade utilizados em nosso estudo (O de Barrat e o de Bechara). Recentemente Malloy-Diniz et al. (2007) obtiveram resultados semelhantes ao estudarem adultos com TDAH.

Esse tipo de abordagem torna-se importante na estruturação de um modelo único de impulsividade, além de possibilitar maior padronização na avaliação desse fenótipo em populações psiquiátricas e/ou com outras doenças médicas. Muitas vezes, devido à indisponibilidade e/ou impossibilidade de uma avaliação

neuropsicológica prolongada, a escala BIS-11 tornar-se-ia instrumento útil e fidedigno da mensuração da impulsividade.

Achado interessante foi a relação direta entre a velocidade de processamento medida pelo CPT com o escore total, subcategoria “por falta de planejamento” e “atencional” na BIS-11, assim como correlação negativa com os escores total e dos blocos 1 e 2 no IGT.

A princípio esperaríamos que esses índices fossem inversos: quanto mais rápido o paciente levaria para processar informações, maior a chance de agir de forma impulsiva, sem ponderar todas as variáveis para uma adequada tomada de decisão.

No TOC, isso não se mostrou, em parte, verdade. Os aspectos da impulsividade mencionados estão correlacionados a um maior tempo de processamento, o que pode indicar déficits na análise e interpretação dos dados e informações que estão sendo processadas, o que se justificaria novamente com disfunções executivas decorrentes do comprometimento de circuitos frontoestriatais.

Desta forma, disfunções nas funções executivas do paciente resultam em um maior tempo para o processamento das informações, processamento este que ainda é falho, levando ao comportamento impulsivo.

5.3 ANÁLISE GENÉTICA

5.3.1 POLIMORFISMO 5-HTTLPR: CASOS X CONTROLES

Em relação ao 5-HTTLPR, a maioria dos estudos entre casos e controles tem obtido resultados negativos, com apenas quatro trabalhos tendo demonstrado

associações estatisticamente significativas desse polimorfismo com o TOC. (Rocha et al., 2006)

Ao se procurar associações não apenas com o diagnóstico de TOC, mas com características clínicas específicas, outros resultados foram obtidos. Ao se correlacionar a resposta a fluvoxamina e o genótipo do paciente, achados significativos foram encontrados apenas no subgrupo constituído por pacientes sem tiques (Di Bella et al., 2002). No mesmo ano, em um subgrupo de pacientes com tiques, encontrou-se associação entre o genótipo L/L com maiores escores para rituais de contagem e repetição pela Y-BOCS (Cavallini et al., 2002). Posteriormente, foi observado que o alelo L está relacionado a sintomas da esfera religiosa e somática (Kim et al., 2005), e que o alelo S e genótipo S/S estão relacionados a obsessões de simetria e compulsões de contagem, repetição e arrumação (Hasler et al., 2006). Diferenças entre os sexos também já foram observadas, com os casos do sexo feminino apresentando maior frequência do alelo S (Denys et al., 2006).

Apesar de não acharmos diferenças entre casos e controles, ausência ou presença de tiques, e início precoce dos sintomas, observamos resultados semelhantes ao estudo de Denys et al. (2006) onde o sexo feminino correlacionou-se à variante curta.

5.3.2 POLIMORFISMO 5-HTTLPR E SUA RELAÇÃO COM A IMPULSIVIDADE EM PACIENTES COM TOC

Um achado que obtivemos consistentemente, foi um relação entre o alelo S do 5-HTTLPR e a impulsividade secundária à uma disfunção na tomada de decisões, com dificuldade de postergar ganhos imediatos em detrimento a ganhos futuros mais

vantajosos, (subcategoria “por falta de planejamento” segundo modelo de Barrat ou “cognitiva” pelo modelo de Bechara).

Dentre as funções cognitivas, o processo de tomada de decisão parece estar diretamente comprometido no TOC devido a alterações no circuito CPFOM e suas conexões com os núcleos da base. Estudos de neuroimagem mostraram alterações no metabolismo desse circuito e regularização desse metabolismo após o uso de ISRS, com correlação com a diminuição dos sintomas obsessivo-compulsivos. Além disso, cada vez mais se atribui a essa região o controle e processamento entre recompensa e determinado comportamento adotado. (Cavedini et al., 2006)

Baseando-se na perspectiva sintomatológica do TOC, as obsessões e compulsões podem ser avaliadas como ações de ganho a curto prazo, em detrimento a prejuízos maiores no futuro. Por exemplo, se um paciente lava ritualisticamente suas mãos durante duas horas para aliviar momentaneamente a ansiedade ocasionada por suas obsessões, ele não percebe que chegará atrasado no trabalho ou perderá um importante compromisso com sua família, sendo incapaz de mudar o “cenário cognitivo” visando uma recompensa futura, ou melhor, evitando um prejuízo futuro.

Além disso, o sistema serotoninérgico parece estar mais vinculado ao CPFOM do que o CPFDL, que estaria mais relacionado a alterações dopaminérgicas. (Bechara & Van der Linden, 2005)

Claro que essa diferenciação não é tão simplista. Além dos dois sistemas estarem interconectados, ambas as regiões do córtex frontal recebem fibras dopaminérgicas e serotoninérgicas. (Bechara et al., 2000a; Bechara et al., 2000b; Bechara et al., 2005; Cavedini et al., 2006)

Em 2001, observou-se que os resultados encontrados para avaliar a tomada de decisão pelo IGT apresentam contribuição do sistema serotoninérgico e dopaminérgico de forma equivalente, porém em momentos diferentes. Enquanto esta se correlaciona diretamente na primeira metade do exame, quando as escolhas são feitas de forma mais aleatória e exploratória, aquela está vinculada à segunda etapa do exame, quando as decisões são tomadas de forma consciente a partir de critérios de quais escolhas são “boas” ou “ruins”. (Cavedini et al., 2006)

Em nosso estudo observamos que o alelo S (SL+SS) está relacionado a maior número de escolhas desvantajosas nos blocos 3, 4 e no escore total do IGT, o que corrobora a relação do sistema serotoninérgico na segunda metade do exame e na capacidade de decisão em relação às escolhas mais ou menos adequadas.

5.3.3 IMPULSIVIDADE COMO ENDOFENÓTIPO DO TOC?

Observamos que a impulsividade representa uma característica presente no TOC, corroborando o conceito de *continuum* entre o TOC e outros transtornos como, por exemplo, a jogo patológico e o transtorno de personalidade *borderline*.

A correlação encontrada entre o alelo S e maiores taxas de impulsividade cognitiva ou por falta de planejamento sugere que a tomada de decisão pode ser um endofenótipo do TOC, o que propiciaria a possibilidade de uma melhor compreensão do transtorno.

De acordo com a literatura especializada, o conceito de endofenótipo vem sendo cada vez mais difundido no estudo genético dos transtornos psiquiátricos já que podem possibilitar uma identificação mais precisa de genes candidatos relacionados ao transtorno em estudo.

Gottesman & Gould (2003) citam os critérios que determinado fenótipo deve apresentar para ser considerado um endofenótipo:

- Deve estar relacionado ao transtorno em questão;
- Deve ser hereditário;
- Deve ser independente do transtorno em questão, manifestando-se com ou sem a presença dele;
- Entre famílias, o endofenótipo e o transtorno devem apresentar segregação entrelaçada;
- Deve apresentar maior prevalência em famílias com história de determinado transtorno do que em famílias sem história.

Recentemente, três estudos mostraram que a impulsividade é um traço presente em parentes de primeiro grau de pacientes com TOC e que não apresentam esse diagnóstico. Chamberlain et al. (2007) verificaram que parentes de primeiro grau de pacientes com TOC possuíam maior impulsividade motora, assim como diminuição da flexibilidade cognitiva, apesar de preservação da capacidade de tomada de decisão. Ettelt et al. (2007), utilizando a escala BIS-11, observaram maior impulsividade atencional entre os parentes com história familiar positiva de TOC, ao serem comparados com os sem história na família. Delorme et al. (2007) também observaram disfunção cognitiva entre tais sujeitos.

Estes estudos evidenciaram disfunções relacionadas ao CPFDL, que podem ser possíveis endofenótipos nos pacientes com TOC.

Contrariamente, nosso estudo não demonstrou uma correlação genética com esse circuito. Apesar disso, novos estudos devem ser realizados. Uma maior caracterização da impulsividade em pacientes com TOC e a procura de genes

candidatos deve ser realizada com amostras maiores de pacientes e/ou com grupos mais homogêneos.

6 CONCLUSÕES

As principais conclusões no nosso estudo são:

- A impulsividade é uma característica do TOC;
- Grupos fenotípicos diferentes, dentre os pacientes com TOC, parecem apresentar a impulsividade como característica mais pronunciada;
- O alelo S do 5-HTTLPR parece estar correlacionado com a impulsividade cognitiva (por falta de planejamento), fato bem caracterizado nos blocos 3, 4, 5 e escore total no IGT.

Ressaltamos que, apesar do número pequeno de pacientes avaliados, este estudo é, até o presente momento, o que apresenta a maior amostragem dentre aqueles que tentaram caracterizar o fenótipo impulsivo em pacientes com TOC. Além disso, é o primeiro a sugerir uma relação dessa característica mensurada por testes neuropsicológicos com o polimorfismo estudado.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res.* 1995;58(1):37-43.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):106-15.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol.* 2004;72(3):195-221.
- Apter A, Horesh N, Gothelf D, Zalsman G, Erlich Z, Soreni N, Weizman A. Depression and suicidal behavior in adolescent inpatients with obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2003;75(2):181-9.
- Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1377-84.
- Aron AR. The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist.* 2007;13(3):214-28.

- Aycicegi A, Dinn WM, Harris CL, Erkmen H. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *Eur Psychiatry*. 2003;18(5):241-8.
- Baca-Garcia E, Salgado BR, Segal HD, Lorenzo CV, Acosta MN, Romero MA, Hernandez MD, Saiz-Ruiz J, Fernandez Piqueras J, de Leon J. A pilot genetic study of the continuum between compulsivity and impulsivity in females: the serotonin transporter promoter polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(5):713-7.
- Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl:18-23.
- Baldessarini RJ, Hennen J. Genetics of suicide: an overview. *Harv Rev Psychiatry*. 2004;12(1):1-13.
- Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(11-12):1031-8.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000(a);10:295–307.3.

- Bechara, A., Tranel, D. Damasio, H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*. 2000(b);123:2189-202.
- Bechara A, Van Der Linden M. Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(6):734-9.
- Beitchman JH, Baldassarra L, Mik H, De Luca V, King N, Bender D, Ehtesham S, Kennedy JL. Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1103-5.
- Bellivier F, Szoke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, Hardy P, Rouillon F, Launay JM, Laplanche JL, Leboyer M. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000;48(4):319-22.
- Biederman J, Faraone SV. Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*. 2002;6 Suppl 1:S7-16.
- Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry*. 2000;5(2):193-5.

- Bolton JM, Cox BJ, Afifi TO, Enns MW, Bienvenu OJ, Sareen J. Anxiety disorders and risk for suicide attempts: findings from the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *Depress Anxiety*. 2007; [Epub ahead of print]
- Bornovalova MA, Lejuez CW, Daughters SB, Zachary Rosenthal M, Lynch TR. Impulsivity as a common process across borderline personality and substance use disorders. *Clin Psychol Rev*. 2005;25(6):790-812.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1145-52.
- Campi-Azevedo AC, Boson W, De Marco L, Romano-Silva MA, Correa H. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 2003;8(11):899-900.
- Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchiodi F, Bellodi L. Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet*. 2002;114:347-53.
- Cavedini P, Gorini A, Bellodi L. Understanding obsessive-compulsive disorder: focus on decision making. *Neuropsychol Rev*. 2006;16(1):3-15.

- Chabane N, Delorme R, Millet B, Mouren MC, Leboyer M, Pauls D. Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(8):881-7.
- Chacon P, Hounie AG, Rosário MC, Miguel EC. Características Psicopatológicas do Transtorno Obsessivo-compulsivo e seus Subgrupos. In: de Oliveira IR, do Rosário MC, Miguel EC. *Princípios e Prática em Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo*. 2007; Rio de Janeiro – Editora Guanabara Koogan: 14-29.
- Chacon P, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Lopes AC, Curi M, Miguel EC. Comment on "the identification of OCD-related subgroups based on comorbidity". *Biol Psychiatry*. 2004;55(9):960.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(3):399-419.
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1282-4.

- Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, Blackwell AD, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):335-8.
- Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(3):255-61.
- Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(6):573-88.
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Trestman RL, Gabriel SM, Cooper TB, Siever LJ. Serotonin function in human subjects: intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatry Res*. 1997;73(1-2):1-14.
- Collier DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Müller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry*. 1996;1(6):453-60.
- Conners CK, Epstein JN, Angold A, Klaric J. Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *J Abnorm Child Psychol*. 2003;31(5):555-62.

- Correa H, Campi-Azevedo AC, De Marco L, Boson W, Viana MM, Guimarães MM, Costa E, Miranda DM, Romano-Silva MA. Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(6):459-64.
- Correa H, De Marco L, Boson W, Viana MM, Lima VF, Campi-Azevedo AC, Noronha JC, Guatimosim C, Romano-Silva MA. Analysis of T102C 5HT2A polymorphism in Brazilian psychiatric inpatients: relationship with suicidal behavior. *Cell Mol Neurobiol.* 2002a;22(5-6):813-7.
- Correa H, Duval F, Mokrani MC, Bailey P, Tremeau F, Staner L, Diep TS, Crocq MA, Macher JP. Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002b;56(1-2):75-85.
- Correa H, Romano-Silva MA, Staner L. Impulsiveness as a basic psychobiological trait: nosologic, neurobiological and genetic evidences. *J Brasi Psiquiatr.* 2002c;51(5):291-298.
- Courtet P, Jollant F, Castelnau D, Buresi C, Malafosse A. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;133(1):25-33.
- Courtet P, Picot MC, Bellivier F, Torres S, Jollant F, Michelon C, Castelnau D, Astruc B, Buresi C, Malafosse A. Serotonin transporter gene may be involved in

short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry*. 2004;55(1):46-51.

- Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger JP, Castelneau D, Mouthon D, Malafosse A, Buresi C. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*. 2001;6(3):338-41.

- Covault J, Tennen H, Armeli S, Conner TS, Herman AI, Cillesen AH, Kranzler HR. Interactive effects of the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and stressful life events on college student drinking and drug use. *Biol Psychiatry*. 2007;61(5):609-16.

- Cremniter D, Jamain S, Kollenbach K, Alvarez JC, Lecrubier Y, Gilton A, Jullien P, Lesieur P, Bonnet F, Spreux-Varoquaux O. CSF 5-HIAA levels are lower in impulsive as compared to nonimpulsive violent suicide attempters and control subjects. *Biol Psychiatry*. 1999;45(12):1572-9.

- de Mathis MA, Diniz JB, do Rosario MC, Torres AR, Hoexter M, Hasler G, Miguel EC. What is the optimal way to subdivide obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectr*. 2006;11(10):762-8,771-4,776-9.

- Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Marazziti D, Hollander E. Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(8):464-75.

- Dell'Ossso B, Altamura AC, Mundo E, Marazziti D, Hollander E. Diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):98-104.
- Delorme R, Gousse V, Roy I, Trandafir A, Mathieu F, Mouren-Simeoni MC, Betancur C, Leboyer M. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry.* 2007;22(1):32-8.
- Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006a;29(2):553-84.
- Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg H. Association between the dopamine D(2) receptor TaqI A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16:446-50.
- Di Bella D, Erzegovesi S, Cavallini MC, Bellodi L. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J.* 2002;2:176-81.
- de Geus F, Denys DA, Sitskoorn MM, Westenberg HG. Attention and cognition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61(1):45-53.

- Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. The role of clinical phenotypes in understanding the genetics of obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res.* 2006;61(3):359-64.
- Enoch MA, Goldman D. The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Curr Psychiatry Rep.* 2001;3(2):144-51.
- Ettelt S, Ruhrmann S, Barnow S, Buthz F, Hochrein A, Meyer K, Kraft S, Reck C, Pukrop R, Klosterkötter J, Falkai P, Maier W, Wagner M, Freyberger HJ, Grabe HJ. Impulsiveness in obsessive-compulsive disorder: results from a family study. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(1):41-7.
- Evenden JL. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol.* 1999;13:180–192
- Fenger MM, Gade A, Adams KH, Hansen ES, Bolwig TG, Knudsen GM. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. *Nord J Psychiatry.* 2005;59(1):39-44.
- Fineberg NA, Sharma P, Sivakumaran T, Sahakian B, Chamberlain S. Does obsessive-compulsive personality disorder belong within the obsessive-compulsive spectrum? *CNS Spectr.* 2007;12(6):467-82.

- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Mattos P, Versiani M. Aspectos Neuropsicológicos do Transtorno Obsessivo-compulsivo e suas Implicações Terapêuticas. In: de Oliveira IR, do Rosário MC, Miguel EC. Princípios e Prática em Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo. 2007(a); Rio de Janeiro – Editora Guanabara Koogan: 103-144.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Mattos P, Versiani M. Neuropsychological Findings in Obsessive-Compulsive Disorder and its Potential Implications for Treatment. *Current Psychiatry Reviews*. 2006(a);2(1):11-26.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006(b);30(3):327-37.
- Fontenelle LF, Nascimento AL, Mendlowicz MV, Shavitt RG, Versiani M. An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2007(b);8(5):563-83.
- Fuentes D, Tavares H, Artes R, Gorenstein C. Self-reported and neuropsychological measures of impulsivity in pathological gambling. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12(6):907-12.

- Gaysina D, Zainullina A, Gabdulhakov R, Khusnutdinova E. The serotonin transporter gene: polymorphism and haplotype analysis in Russian suicide attempters. *Neuropsychobiology*. 2006;54(1):70-4.
- Gardner DL, Lucas PB, Cowdry RW. CSF metabolites in borderline personality disorder compared with normal controls. *Biol Psychiatry*. 1990;28(3):247-54.
- Geller DA, Biederman J, Faraone SV, Craddock K, Hagermoser L, Zaman N, Frazier JA, Coffey BJ, Spencer TJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(1):52-8.
- Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Moi A, Brambilla F, Donnini C. Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;126(1):37-42.
- Gerra G, Garofano L, Castaldini L, Rovetto F, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Branchi B, Brambilla F, Friso G, Donnini C. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *J Neural Transm*. 2005(a);112(10):1397-410.

- Gerra G, Garofano L, Zaimovic A, Moi G, Branchi B, Bussandri M, Brambilla F, Donnini C. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behavior among adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005(b);135(1):73-8.
- Gerra G, Zaimovic A, Garofano L, Ciusa F, Moi G, Avanzini P, Talarico E, Gardini F, Brambilla F, Manfredini M, Donnini C. Perceived parenting behavior in the childhood of cocaine users: relationship with genotype and personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144(1):52-7.
- Gibb BE, McGeary JE, Beevers CG, Miller IW. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, childhood abuse, and suicide attempts in adult psychiatric inpatients. *Suicide Life Threat Behav.* 2006;36(6):687-93.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46(11):1012-6.
- Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry.* 2000;48(4):259-64.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):636-45.

- Grant JE, Potenza MN. Compulsive aspects of impulse-control disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29(2):539-51
- Hammoumi S, Payen A, Favre JD, Balmes JL, Benard JY, Husson M, Ferrand JP, Martin JP, Daoust M. Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol.* 1999;17(2):107-12.
- Hanna GL, Veenstra-Vanderweele J, Cox NJ, Etten MV, Fischer DJ, Himle JA, Bivens NC, Wu X, Roe CA, Hennessy KA, Dickel DE, Leventhal BL, Cook Jr EH. Evidence for a Susceptibility Locus on Chromosome 10p15 in Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry.* 2007; [Epub ahead of print]
- Hasler G, Kazuba D, Murphy DL. Factor analysis of obsessive-compulsive disorder YBOCS-SC symptoms and association with 5-HTTLPR SERT polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141:403-8.
- Henry JD. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive-compulsive disorder. *Cognit Neuropsychiatry.* 2006;11(2):156-76.

- Herman AI, Philbeck JW, Vasilopoulos NL, Depetrillo PB. Serotonin transporter promoter polymorphism and differences in alcohol consumption behaviour in a college student population. *Alcohol Alcohol*. 2003;38(5):446-9.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621-4.
- Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ*. 2006;333(7565):424-9.
- Higley JD, Mehlman PT, Poland RE, Taub DM, Vickers J, Suomi SJ, Linnoila M. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biol Psychiatry*. 1996;40(11):1067-82.
- Hollander E, Kim S, Khanna S, Pallanti S. Obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders: diagnostic and dimensional issues. *CNS Spectr*. 2007;12(2 Suppl 3):5-13.
- Hwang SH, Kwon JS, Shin YW, Lee KJ, Kim YY, Kim MS. Neuropsychological profiles of patients with obsessive-compulsive disorder: early onset versus late onset. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(1):30-7.
- Jacob CP, Muller J, Schmidt M, Hohenberger K, Gutknecht L, Reif A, Schmidtke A, Mossner R, Lesch KP. Cluster B personality disorders are

associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1711-8.

- Kalenscher T, Ohmann T, Gunturkun O. The neuroscience of impulsive and self-controlled decisions. *Int J Psychophysiol*. 2006;62(2):203-11.

- Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Crouse-Artus M, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J. Genetic and environmental predictors of early alcohol use. *Biol Psychiatry*. 2007;61(11):1228-34.

- Kertzman S, Grinspan H, Birger M, Kotler M. Computerized neuropsychological examination of impulsiveness: A selective review. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2006;43(2):74-80.

- Kim SJ, Kim CH. The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions. *Yonsei Med J*. 2006;47(4):443-54.

- Kim SJ, Lee HS, Kim CH. Obsessive-compulsive disorder, factor-analyzed symptom dimensions and serotonin transporter polymorphism. *Neuropsychobiology*. 2005;52:176-82.

- Konishi T, Luo HR, Calvillo M, Mayo MS, Lin KM, Wan YJ. ADH1B*1, ADH1C*2, DRD2 (-141C Ins), and 5-HTTLPR are associated with alcoholism in

Mexican American men living in Los Angeles. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(8):1145-52.

- Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1450-7.

- Kweon YS, Lee HK, Lee CT, Lee KU, Pae CU. Association of the serotonin transporter gene polymorphism with Korean male alcoholics. *J Psychiatr Res.* 2005;39(4):371-6.

- Lawrence NS, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Speckens A, Phillips ML. Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology.* 2006;20(4):409-19.

- Leboyer M, Slama F, Siever L, Bellivier F. Suicidal disorders: a nosological entity per se? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;133(1):3-7.

- Leckman JF, Rauch SL, Mataix-Cols D. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: implications for the DSM-V. *CNS Spectr.* 2007;12(5):376-400.

- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(4):566-73.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-31.
- Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ, Pauls DL. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154(7):911-7.
- Liao DL, Hong CJ, Shih HL, Tsai SJ. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and extremely violent crime in Chinese males. *Neuropsychobiology*. 2004;50(4):284-7.
- Lichtermann D, Hranilovic D, Trixler M, Franke P, Jernej B, Delmo CD, Knapp M, Schwab SG, Maier W, Wildenauer DB. Support for allelic association of a polymorphic site in the promoter region of the serotonin transporter gene with risk for alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2000;157(12):2045-7.

- Limosin F, Loze JY, Boni C, Hamon M, Ades J, Rouillon F, Gorwood P. Male-specific association between the 5-HTTLPR S allele and suicide attempts in alcohol-dependent subjects. *J Psychiatr Res.* 2005;39(2):179-82.
- Lin PY. Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(3):683-9.
- Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci.* 1983 Dec 26;33(26):2609-14.
- Lis E, Greenfield B, Henry M, Guilé JM, Dougherty G. Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32(3):162-73.
- Lochner C, Hemmings SM, Kinnear CJ, Niehaus DJ, Nel DG, Corfield VA, Moolman-Smook JC, Seedat S, Stein DJ. Cluster analysis of obsessive-compulsive spectrum disorders in patients with obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates. *Compr Psychiatry.* 2005;46(1):14-9.
- Maia DP, Teixeira AL Jr, Quintao Cunningham MC, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology.* 2005;64(10):1799-801.

- Malloy-Diniz L, Fuentes D, Leite WB, Correa H, Bechara A. Impulsive behavior in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder: Characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007; [Epub ahead of print]
- Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med.* 2002;136(4):302-11.
- Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(5):467-77.
- Mannelli P, Patkar AA, Murray HW, Certa K, Peindl K, Mattila-Evenden M, Berrettini WH. Polymorphism in the serotonin transporter gene and response to treatment in African American cocaine and alcohol-abusing individuals. *Addict Biol.* 2005;10(3):261-8.
- Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Tharwani H, Gopalakrishnan R, Hill KP, Berrettini WH. Polymorphism in the serotonin transporter gene and moderators of prolactin response to meta-chlorophenylpiperazine in African-American cocaine abusers and controls. *Psychiatry Res.* 2006;144(2-3):99-108.

- Marques FZ, Hutz MH, Bau CH. Influence of the serotonin transporter gene on comorbid disorders among alcohol-dependent individuals. *Psychiatr Genet*. 2006 Jun;16(3):125-31.
- Marusic A. History and geography of suicide: could genetic risk factors account for the variation in suicide rates? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;133(1):43-7.
- Mataix-Cols D, Rahman Q, Spiller M, Alonso MP, Pifarre J, Menchon JM, Vallejo J. Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with obsessive-compulsive disorder? *Appl Neuropsychol*. 2006;13(1):42-50.
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(6):564-76.
- Matsushita S, Yoshino A, Murayama M, Kimura M, Muramatsu T, Higuchi S. Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism. *Am J Med Genet*. 2001;105(5):446-50.

- McGirr A, Paris J, Lesage A, Renaud J, Turecki G. Risk factors for suicide completion in borderline personality disorder: a case-control study of cluster B comorbidity and impulsive aggression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(5):721-9.
- Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri A, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott JH, Egan M, Mattay V, Weinberger DR. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(16):6269-74.
- Micallef J, Blin O. Neurobiology and clinical pharmacology of obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2001;24(4):191-207.
- Miranda MA. Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Comorbidade: um estudo caso-controle [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.
- Mitterauer B. A contribution to the discussion of the role of the genetic factor in suicide, based on five studies in an epidemiologically defined area (Province of Salzburg, Austria). *Compr Psychiatry*. 1990;31(6):557-65.
- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1783-1793.
- Moritz S, Kloss M, Jacobsen D, Fricke S, Cutler C, Brassens S, Hand I. Neurocognitive impairment does not predict treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther*. 2005;43(6):811-9.

- Muller J, Roberts JE. Memory and attention in Obsessive-Compulsive Disorder: a review. *J Anxiety Disord.* 2005;19(1):1-28.
- Must A, Juhasz A, Rimanoczy A, Szabo Z, Keri S, Janka Z. Major depressive disorder, serotonin transporter, and personality traits: Why patients use suboptimal decision-making strategies? *J Affect Disord.* 2007; [Epub ahead of print]
- Nestadt G, Addington A, Samuels J, Liang KY, Bienvenu OJ, Riddle M, Grados M, Hoehn-Saric R, Cullen B. The identification of OCD-related subgroups based on comorbidity. *Biol Psychiatry.* 2003;53(10):914-20.
- Nielen MM, Den Boer JA. Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychol Med.* 2003;33(5):917-25.
- Olley A, Malhi G, Sachdev P. Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: A selective review. *J Affect Disord.* 2007; [Epub ahead of print]
- Olsson CA, Byrnes GB, Lotfi-Miri M, Collins V, Williamson R, Patton C, Anney RJ. Association between 5-HTTLPR genotypes and persisting patterns of anxiety

and alcohol use: results from a 10-year longitudinal study of adolescent mental health. *Mol Psychiatry*. 2005;10(9):868-76.

- Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(1):11-25.

- Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, Campbell C, Keilp J, Brodsky B, Kegeles LS, Cooper TB, Parsey RV, van Heertum RL, Mann JJ. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):14-22.

- Palomo T, Beninger RJ, Kostrzewa RM, Archer T. Comorbidity implications in brain disease: neuronal substrates of symptom profiles. *Neurotox Res*. 2007;12(1):1-15.

- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768-74.

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

- Pfeffer CR, Normandin L, Kakuma T. Suicidal children grow up: relations between family psychopathology and adolescents' lifetime suicidal behavior. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186(5):269-75.
- Phillips KA, Kaye WH. The relationship of body dysmorphic disorder and eating disorders to obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr.* 2007;12(5):347-58.
- Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biol Psychiatry.* 2001;50(8):636-9.
- Pungercic G, Videtic A, Pestotnik A, Pajnic IZ, Zupanc T, Balazic J, Tomori M, Komel R. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms: a study on Slovenian population of suicide victims. *Psychiatr Genet.* 2006;16(5):187-91.
- Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rosler M. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law.* 2004;22(3):415-25.

- Rocha FF, Sousa KCA, Teixeira AL, Fontenelle LF, Romano-Silva MA, Correa H. Studies of association between the obsessive-compulsive disorder and candidate genes: a review. *J Brás Psiquiatr.* 2006;55(4):288-295.
- Roiser JP, Muller U, Clark L, Sahakian BJ. The effects of acute tryptophan depletion and serotonin transporter polymorphism on emotional processing in memory and attention. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006a;:1-13.
- Roiser JP, Rogers RD, Cook LJ, Sahakian BJ. The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology (Berl).* 2006b;188(2):213-27.
- Rosário MC, Galvão A, Leckman JF. Abordagem Dimensional do Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC). In: de Oliveira IR, do Rosário MC, Miguel EC. *Princípios e Prática em Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo.* 2007(a); Rio de Janeiro – Editora Guanabara Koogan: 30-45.
- Rosario-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, Katsovich L, Scahill L, King RA, Woody SR, Tolin D, Hollander E, Kano Y, Leckman JF. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry.* 2006;11(5):495-504.

- Roth RM, Milovan D, Baribeau J, O'Connor K. Neuropsychological functioning in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):208-13.
- Roy A. Family history of suicide. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40(9):971-4.
- Roy A, Hu XZ, Janal MN, Goldman D. Interaction between Childhood Trauma and Serotonin Transporter Gene Variation in Suicide. *Neuropsychopharmacology.* 2007; [Epub ahead of print]
- Roy A, Rylander G, Sarchiapone M. Genetics of suicides. Family studies and molecular genetics. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;836:135-57.
- Roy A, Segal NL. Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disord.* 2001;66(1):71-4.
- Roy A, Segal NL, Sarchiapone M. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry.* 1995;152(7):1075-6.
- Sakado K, Sakado M, Muratake T, Mundt C, Someya T. A psychometrically derived impulsive trait related to a polymorphism in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in a Japanese nonclinical population: assessment by the Barratt impulsiveness scale (BIS). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;121(1):71-5.

- Sadock BJ, Sadock VA. Transtornos de ansiedade. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 2007; Porto Alegre – Artmed: 630-685.
- Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, de Graaf R, Asmundson GJ, ten Have M, Stein MB. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(11):1249-57.
- Segal J, Pujol C, Birck A, Gus Manfro G, Leistner-Segal S. Association between suicide attempts in south Brazilian depressed patients with the serotonin transporter polymorphism. *Psychiatry Res*. 2006;143(2-3):289-91.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- Shen Y, Li H, Gu N, Tan Z, Tang J, Fan J, Li X, Sun W, He L. Relationship between suicidal behavior of psychotic inpatients and serotonin transporter gene in Han Chinese. *Neurosci Lett*. 2004;372(1-2):94-8.

- Siever LJ. Endophenotypes in the personality disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2005;7(2):139-51.
- Shugart YY, Samuels J, Willour VL, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, McCracken JT, Rauch SL, Murphy DL, Wang Y, Pinto A, Fyer AJ, Piacentini J, Pauls DL, Cullen B, Page J, Rasmussen SA, Bienvenu OJ, Hoehn-Saric R, Valle D, Liang KY, Riddle MA, Nestadt G. Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol Psychiatry.* 2006;11:763-70.
- Smith GS, Lotrich FE, Malhotra AK, Lee AT, Ma Y, Kramer E, Gregersen PK, Eidelberg D, Pollock BG. Effects of serotonin transporter promoter polymorphisms on serotonin function. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(12):2226-34.
- Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. *J Pediatr Psychol.* 2007; [Epub ahead of print]
- Spreux-Varoquaux O, Alvarez JC, Berlin I, Batista G, Despierre PG, Gilton A, Cremniter D. Differential abnormalities in plasma 5-HIAA and platelet serotonin concentrations in violent suicide attempters: relationships with impulsivity and depression. *Life Sci.* 2001;69(6):647-57.

- Stanley B, Molcho A, Stanley M, Winchel R, Gameroff MJ, Parsons B, Mann JJ. Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):609-14.
- Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH, Slutske WS, Dunne MP, Martin NG. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med*. 1998;28(4):839-55.
- Stein DJ, Lochner C. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a multidimensional approach. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(2):343-51.
- Szilagyi A, Boor K, Szekely A, Gaszner P, Kalasz H, Sasvari-Szekely M, Barta C. Combined effect of promoter polymorphisms in the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter genes in heroin dependence. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2005;7(1):28-33.
- Tavares H. A Neurobiologia dos Transtornos do Impulso. In: Filho GB. *Fisiopatologia dos Transtornos Psiquiátricos*. 2006; São Pulo – Editora Ateneu: 207-226.
- Turecki G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(6):398-408.
- Turker T, Sodmann R, Goebel U, Jatzke S, Knapp M, Lesch KP, Schuster R, Schutz H, Weiler G, Stober G. High ethanol tolerance in young adults is

associated with the low-activity variant of the promoter of the human serotonin transporter gene. *Neurosci Lett.* 1998;248(3):147-50.

- van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartskamp J, Barkhof F, van Dyck R. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(3):301-9.

- van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. *Can J Psychiatry.* 2003;48(5):292-300.

- Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, Poland RE, Guidotti A, Nemeroff C, Bissette G, Kalogeras K, Karonen SL, Linnoila M. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(1):20-7.

- Walderhaug E, Magnusson A, Neumeister A, Lappalainen J, Lunde H, Refsum H, Landro NI. Interactive Effects of Sex and 5-HTTLPR on Mood and Impulsivity During Tryptophan Depletion in Healthy People. *Biol Psychiatry.* 2007; [Epub ahead of print]

- Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, Rozanov V, Wasserman J. Association of the serotonin transporter promotor

polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(3):230-3.

- Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectr.* 2007;12(2 Suppl 3):14-27.

ANEXO A

CrITÉrios DiagnÓsticos Transtorno Obsessivo-Compulsivo segundo crITÉrios do DSM-IV

A. Obsessões ou compulsões:

Obsessões, definidas por (1), (2), (3) e (4):

(1) pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que, em algum momento durante a perturbação, são experimentados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento;

(2) os pensamentos, impulsos ou imagens não são meras preocupações excessivas com problemas da vida real;

(3) a pessoa tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens, ou neutralizá-los com algum outro pensamento ou ação;

(4) a pessoa reconhece que os pensamentos, impulsos ou imagens obsessivas são produto de sua própria mente (não impostos a partir de fora, como na inserção de pensamentos).

Compulsões, definidas por (1) e (2)

(1) comportamentos repetitivos (por ex., lavar as mãos, organizar, verificar) ou atos mentais (por ex., orar, contar ou repetir palavras em silêncio) que a pessoa se sente compelida a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas;

(2) os comportamentos ou atos mentais visam a prevenir ou reduzir o sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida; entretanto, esses comportamentos ou atos mentais não têm uma conexão realista com o que visam a neutralizar ou evitar ou são claramente excessivos;

B. Em algum ponto durante o curso do transtorno, o indivíduo reconheceu que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais. Nota: Isso não se aplica a crianças.

C. As obsessões ou compulsões causam acentuado sofrimento, consomem tempo (tomam mais de 1 hora por dia) ou interferem significativamente na rotina, funcionamento ocupacional (ou acadêmico), atividades ou relacionamentos sociais habituais do indivíduo.

D. Se um outro transtorno do Eixo I está presente, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele (por ex., preocupação com alimentos na presença de um Transtorno Alimentar; puxar os cabelos na presença de Tricotilomania; preocupação com a aparência na presença de Transtorno Dismórfico Corporal; preocupação com drogas na presença de um Transtorno por Uso de Substância; preocupação com ter uma doença grave na presença de Hipocondria; preocupação com anseios ou fantasias sexuais na presença de uma Parafilia; rumações de culpa na presença de um Transtorno Depressivo Maior).

E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral.

Especificar se: Com Insight Pobre: se, na maior parte do tempo durante o episódio atual, o indivíduo não reconhece que as obsessões e compulsões são excessivas ou irracionais

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)