

Felipe Filardi da Rocha

**Correlações neuropsicológicas e genéticas do  
processo de tomada de decisão no transtorno  
obsessivo-compulsivo**

Belo Horizonte  
2009

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

# **Correlações neuropsicológicas e genéticas do processo de tomada de decisão no transtorno obsessivo-compulsivo**

Tese 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 doutor em Ciências Biológicas: Farmacologia Bioquímica e Molecular

**Orientação: Humberto Corrêa da Silva Filho**

**Belo Horizonte  
Departamento de Farmacologia  
Instituto de Ciências Biológicas  
Universidade Federal de Minas Gerais  
2009**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador Humberto Corrêa pelo apoio, confiança, conselhos e presença constante. Seus ensinamentos sempre serão lembrados.

A toda minha família pelo carinho e apoio.

Aos amigos queridos que, apesar de poucos, são suficientes para proporcionar uma vida de cumplicidades, alegrias e companheirismo.

Ao meu amor Naira, por ser parte fundamental na minha vida e presença obrigatória na minha história.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

5-HTT - Serotonina

5-HTTLPR - Serotonin transporter-linked polymorphism region

BAI - Escala de Ansiedade de Beck

BDI - Escala de Depressão de Beck

CEP - Condutância elétrica da pele

COF - Córtex orbito-frontal

CPF - Córtex pré-frontal

CPT-II - Teste de Performance Contínua

DNA - Ácido desoxirribonucleico

IGT - Iowa gambling task

ISRS - Inibidores seletivos da recaptção da serotonina

MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview

PCR - Reação em Cadeia de Polimerase

SNC - Sistema nervoso central

SPSS - Statistical Package for Social Science

TME - Teste de Memória Emocional

TOC - Transtorno obsessivo-compulsivo

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

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Diferenças sócio-demográficas, clínicas e neuropsicológicas em pacientes com TOC e controles	50
<b>Tabela 2</b> - Correlações entre características clínicas e neuropsicológicas em pacientes com TOC	55
<b>Tabela 3</b> - Comparação entre o 5-HTTLPR em casos e controles	56
<b>Tabela 4</b> - Diferenças sócio-demográficas, clínicas e neuropsicológicas em pacientes com TOC divididos pelo grupo genotípico	57

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Porcentagem de respostas corretas entre casos e controles no teste de Memória Emocional	52
<b>Gráfico 2</b> – Recordação no Teste de Memória Emocional entre controles submetidos a estímulo emocional e controles submetidos a estímulo neutro	52
<b>Gráfico 3</b> – Impacto emocional nos controles no Teste de memória Emocional submetidos a estímulo neutro e emocional	53
<b>Gráfico 4</b> - Recordação no Teste de Memória Emocional entre controles submetidos a estímulo emocional e controles submetidos a estímulo neutro	53
<b>Gráfico 5</b> - Impacto emocional nos casos no Teste de memória Emocional submetidos a estímulo neutro e emocional	54
<b>Gráfico 6</b> - Porcentagem de respostas corretas entre subgrupos genotípicos de pacientes no Teste de Memória Emocional	59
<b>Gráfico 7</b> - Recordação no Teste de Memória Emocional entre casos com genótipo LaLa submetidos a estímulo emocional e controles submetidos a estímulo neutro	59
<b>Gráfico 8</b> – Impacto emocional nos casos com genótipo LaLa no Teste de memória Emocional submetidos a estímulo neutro e emocional	60
<b>Gráfico 9</b> – Recordação no Teste de Memória Emocional entre casos do subgrupo S/Lg submetidos a estímulo emocional e controles submetidos a estímulo neutro	60
<b>Gráfico 10</b> - Impacto emocional nos casos do subgrupo S/Lg no Teste de memória Emocional submetidos a estímulo neutro e emocional	61

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Esquema do gene da do transportador da serotonina e seus principais polimorfismos 17
- Figura 2** - Representação do modelo trialelo do 5-HTTLPR 19



# SUMÁRIO

TÓPICOS	PÁGINA
INTRODUÇÃO	1
1 TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO	4
1.1 EPIDEMIOLOGIA	4
1.2 ASPECTOS CLÍNICOS	5
1.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	8
1.4 NEUROBIOLOGIA	9
1.4.1 O PAPEL DA SEROTONINA	9
1.4.2 CIRCUITO FRONTO-ESTRIATAL E TOC	9
1.5 ASPECTOS GENÉTICOS	13
1.5.1 O GENE DO TRANSPORTADOR DA SEROTONINA (SLC6A4) – POLIMORFISMO 5-HTTLPR	16
2. PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO	21
2.1 INTRODUÇÃO	21
2.2 NEUROANATOMIA, IOWA GAMBLING TEST E TOMADA DE DECISÃO	22
2.3 SISTEMATIZAÇÃO DO PROCESSO DE TOMADA DE DECISÕES	32
2.4 CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DO PROCESSO DE TOMADA DE DECISÕES	30
2.5 TOMADA DE DECISÃO NO TOC	33
3. OBJETIVOS	35
4. MATERIAIS E MÉTODOS	36
4.1 AMOSTRA	36
4.2 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA	38
4.3 COLETA DE SANGUE E BIOLOGIA MOLECULAR	41
4.3.1 EXTRAÇÃO DE DNA OU ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLÉICO	41
4.3.1.1 EXTRAÇÃO PELO MÉTODO DA SÍLICA	41
4.3.2 POLIMORFISMO 5-HTTLPR	42
4.3.3 ELETROFORESE EM GEL DE POLIACRILAMIDA	42

<b>4.4 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS</b>	44
<b>4.4.1 IOWA GAMBLING TEST (IGT)</b>	44
<b>4.4.2 TESTE DE PERFÓRMACE CONTÍNUA (CPT-II)</b>	44
<b>4.4.3 TESTE DE MEMÓRIA EMOCIONAL</b>	45
<b>4.5 TESTES ESTATÍSTICOS UTILIZADOS</b>	47
<b>5 RESULTADOS</b>	49
<b>6. DISCUSSÃO</b>	62
<b>6.1 COMPROMETIMENTO DA TOMADA DE DECISÃO</b>	62
<b>6.2 5-HTTLPR E TOC</b>	64
<b>6.3 A MEMÓRIA EMOCIONAL NO TOC E SUA RELAÇÃO COM O PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO</b>	68
<b>7. CONCLUSÕES</b>	72
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	74

## **RESUMO**

*Objetivo:* O processo de tomada de decisão é uma função executiva que vem ganhando destaque nos estudos dos transtornos psiquiátricos como, por exemplo, o transtorno obsessivo-compulsivo. É associado ao circuito fronto-estriatal, principalmente ao córtex órbito-frontal e suas conexões.

Sua relação com o sistema serotoninérgico faz deste neurotransmissor um relevante alvo de estudos, principalmente no TOC, transtorno que apresenta forte correlação com a serotonina. Um candidato para estudos de associação seria o 5-HTTLPR, já que pode modular funções cognitivas, especialmente no TOC.

Dessa forma, estudamos, com testes neuropsicológicos, o processo de tomada de decisão em uma amostra de brasileiros brancos com TOC, além de suas associações com o 5-HTTLPR e outras regiões como a amígdala.

*Métodos:* Avaliamos o processo de tomada de decisão em 107 pacientes com TOC segundo critérios do DSM-IV e em 107 controles. Todos participantes também foram submetidos ao Y-BOCS, BDI, BAI, matrizes progressivas de Raven, Teste de Performance Contínua e Teste de Memória Emocional. Na avaliação genética, agrupamos os pacientes em dois grupos, de acordo com o genótipo (La VS. S/Lg)

*Resultados:* Os pacientes apresentaram pior desempenho na segunda metade do IGT e no escore total, assim como o pacientes do subgrupo S/Lg ao serem comparados com casos com genótipo LaLa. O desempenho do Teste de Memória Emocional está diretamente associado ao desempenho no IGT, sugerindo que a amígdala é parte essencial no processo de tomada de decisão no TOC

*Discussão:* Nossos resultados mostraram que há um prejuízo do processo de tomada de decisão em pacientes com TOC. Essa disfunção está associada ao genótipo do 5-HTTLPR e a um comprometimento da amígdala, avaliada, indiretamente, pelo Teste de Memória Emocional.

Palavras-chave: Amígdala, córtex órbito-frontal, Iowa Gambling Test, processo de tomada de decisão, transtorno obsessivo-compulsivo.

## **ABSTRACT**

*Objective:* Decision-making impairment is an important feature of some psychiatric disorders, such as obsessive-compulsive disorder (OCD) and is associated with dysfunction of the fronto-subcortical circuit, mainly the orbitofrontal cortex (OFC). Several data reports support significant correlations between decision-making impairment and the serotonin system. Thus, this neurotransmission system may be a major step in some cognitive features, particularly in OCD because serotonin is associated with this disorder. Therefore, the serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) may be related to the modulation of these cognitive characteristics.

In a sample of white OCD patients, we explored the decision-making process and the link between it and the 5-HTTLPR.

*Method:* We used the Iowa Gambling Task (IGT) to measure decision-making in 107 OCD patients, according to the DSM-IV criteria, and 107 matched controls. All participants were submitted to Y-BOCS, BDI, BAI, the Raven Progressive Matrices, the Continuous Performance Task, and an amygdale-related cognitive task. We grouped S- and/or Lg-carriers in view of the fact that these act in a nearly dominant way.

*Results:* On IGT, patients had significantly lower scores on the second half and total score. S- and/or Lg-carriers had similar findings. The results on IGT were associated to score on score on memory test.

*Discussion:* Based on our study, low performance on IGT is associated with S- and/or Lg-carriers and emotional memory, which suggests amygdala participation in decision-making test.

Key-Words: Amygdala, decision-making process, Iowa Gambling Test, obsessive-compulsive disorder, orbitofrontal cortex.

## INTRODUÇÃO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) afeta aproximadamente 2 a 3% da população geral, acometendo igualmente homens e mulheres. É caracterizado pela presença de pensamentos e/ou comportamentos que o paciente reconhece como excessivos ou irracionais sem, no entanto, conseguir inibi-los. (Heyman et al., 2006; Dell'Osso et al., 2007; Fontenelle & Hasler, 2008)

O transtorno é crônico e pode tornar-se incapacitante em alguns casos, além de causar muito sofrimento, interferindo na vida pessoal, social e profissional do indivíduo e de seus familiares. (Del-Porto, 2001; Fontenelle & Hasler, 2008)

Pouco se sabe a respeito da neurobiologia do TOC. Um dos principais componentes na compreensão do transtorno é o papel da serotonina (5-HTT). Sua importância foi reconhecida quando se percebeu que medicações que inibiam a recaptação da 5-HTT na fenda sináptica contribuíam para a melhora clínica. No entanto, outros neurotransmissores devem estar envolvidos, pois aproximadamente 40% dos pacientes não são beneficiados por essas medicações. (Fontenelle et al., 2007; Westenberg et al., 2007)

Há evidências de importante contribuição genética, com taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos variando entre 60 e 80% aproximadamente, além de elevada prevalência do transtorno em parentes de primeiro grau. Estudos de *linkage* apontam o cromossomo 9 como importante alvo para futuras pesquisas, e análises de segregação sugerem herança poligênica. (Pauls, 2008) Devido à importância reconhecida da serotonina no TOC, genes relacionados a essa via tem sido alvos de estudos de associação, com especial interesse para o gene do transportador da serotonina. No entanto

os resultados são, em sua grande maioria, contraditórios e inconclusivos. (Lin, 2007; Bloch et al., 2008; Pauls, 2008)

Estudos de neuroimagem e neuropsicológicos sugerem comprometimento das estruturas que compõe o circuito pré-frontal – estriado – tálamo – cortical, principalmente o córtex órbito-frontal (COF), núcleos da base e tálamo. (Cavedini et al., 2006; Westenberg et al., 2007; Kwon et al., 2009)

Este circuito apresenta papel fundamental no processamento cortical de informações e no início de respostas comportamentais ou cognitivas. O COF, mais especificamente, é de especial relevância por receber informações aferentes do próprio organismo e do mundo externo, integrando os estados fisiológicos do corpo, estruturas subcorticais e estruturas neocorticais. Associa-se a ele grande contribuição no processo de tomada de decisões, função executiva de extrema importância no dia a dia dos seres humanos.

Atualmente, o processo de tomada de decisão tem sido investigado nos diversos transtornos psiquiátricos com resultados promissores, permitindo melhor compreensão da fisiopatologia dos mesmos. (Cavedini et al., 2006; Malloy-Diniz et al., 2008; da Rocha et al., 2008; Malloy-Diniz et al., 2009, Salgado et al., 2009)

Como a disfunção no COF é um dos principais achados neurobiológicos do TOC, o processo de tomada de decisões pode se encontrar prejudicado nesses pacientes, explicando, em parte, os sintomas apresentados pelos mesmos, além dos prejuízos psicossociais. (Cavedini et al., 2006) Apesar disso, é de se esperar que alterações do sistema serotoninérgico observadas no transtorno possam estar associadas direta e/ou indiretamente com essa função cognitiva, uma vez que esse sistema de neurotransmissão está associado ao circuito



fronto-estriatal. (Sachdev & Malhi, 2005; Cavedini et al., 2006; Westenberg et al., 2007; da Rocha et al., 2008; Kwon et al., 2009)

Poucos são os estudos neuropsicológicos que visam melhor compreensão de como se dá o processo de tomada de decisões nesses pacientes. Somado a isso, apresentam número reduzido de pacientes e ausência de controle estatístico para diversas variáveis clínicas e epidemiológicas que possam interferir na avaliação como, por exemplo, a presença de sintomas depressivos e ansiosos. Finalmente, a avaliação é feita de forma pouco dinâmica, não considerando as conexões com regiões importantes como o sistema límbico e outras regiões do córtex pré-frontal (CPF). (Cavedini et al., 2006; Lawrence et al., 2006; da Rocha et al., 2008)

A necessidade em avançar na compreensão da fisiopatologia e da dinâmica psicopatológica do TOC gerou o interesse em realizar esta pesquisa, estudando de forma abrangente e dinâmica o circuito fronto-estriatal com ênfase na avaliação do processo de tomada de decisões do ponto de vista clínico, genético e neuropsicológico.

## **1. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO**

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA**

A visão psiquiátrica do TOC mudou drasticamente nas últimas décadas. De um transtorno que antigamente era considerado raro, atualmente sabe-se que acomete 2 a 3% da população geral, e ocupa o quarto lugar entre os transtornos psiquiátricos mais freqüentes, seguido dos transtornos fóbicos, o abuso e/ou dependência de substâncias e o transtorno depressivo. Estas taxas de prevalência não se modificam quando o TOC é estudado nos mais diversos países do mundo com grandes diferenças culturais, assim como idade de início, comorbidades e semelhança dos sintomas tanto com relação à forma, quanto ao conteúdo dos mesmos. (Del-Porto, 2001; Dell'Osso et al., 2006; Fontenelle & Hasler, 2008)

A distribuição não é diferente entre o sexo masculino e o feminino. Porém, alguns autores observaram prevalência maior no sexo masculino na infância e adolescência, 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; Fontenelle & Hasler, 2008)

## 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. (Heyman et. 2006; Ravindran et al. 2009)

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. (Heyman et. 2006; Ravindran et al. 2009)

As obsessões causam desconforto emocional e os rituais compulsivos tendem a aliviá-lo, mas, no entanto, não são prazerosos. A função de neutralizar ou atenuar a ansiedade mantêm os sintomas num ciclo de difícil rompimento em que, paradoxalmente, para sentir-se melhor, o indivíduo se escraviza. (Heyman et. 2006; Ravindran et al. 2009)

Na maioria dos casos os pacientes apresentam múltiplas obsessões e compulsões simultaneamente. No entanto, existem pacientes que apresentam sintomas puramente obsessivos e outros, mais raros, só compulsivos. Neste último caso, as ações são repetidas até o momento que a pessoa alcance um melhor bem estar ou considere que aquilo está “certo” ou concluído. Nestes casos não existe uma preocupação ou temor específico relacionados ao comportamento e sim, uma execução do comportamento estereotipado com o objetivo de aliviar um mal-estar que normalmente é descrito como “dúvida”,

ansiedade, sensação de premência, imperfeição ou incompletude. (Del-Porto, 2001; Dell'Osso et al., 2006; Heyman et al., 2006; Ravindran et al., 2009)

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. (Heyman et al., 2006; Dell'Osso et al., 2007; Ravindran et al., 2009)

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, escurpulosidade moral e medo de impulsos sexuais. Podem apresentar comportamentos de esquiva, lembrando pacientes com fobias, postergações e lentidão para executar tarefas comuns (escovar os dentes, comer, vestir-se) ou tomar uma decisão simples, podendo gastar várias horas de seu dia nestas atividades. (Mataix-Cols et al., 2005; Heyman et al., 2006; Leckman et al., 2007)

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; Ravindran et al., 2009)

Devido ao TOC, muitos pacientes não conseguem obter ou manter um emprego, seguir sua vida escolar, assim como, manter laços de amizade e atividades de lazer. Suas famílias acabam sendo submetidas a um estresse contínuo, ficando impossibilitadas de realizar mudanças, ter um comportamento mais espontâneo, uma vez que a recusa em participar ou se envolver nos

comportamentos obsessivo-compulsivos acarreta grave sofrimento ao paciente. Dessa forma, elas, muitas vezes, ficam forçadas a viverem uma vida de extrema limitação, apreensão e sofrimentos constantes. (Del-Porto, 2001; Dell'Osso et al., 2006; Heyman et al., 2006; Niederauer et al., 2007; Ravindran et al., 2009)

Os pacientes demoram, em média, 10 anos até receberem um diagnóstico correto, em parte por dificuldade de se expor aos profissionais de saúde. (Del-Porto, 2001; Niederauer et al., 2007) 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. (Denys, 2006; Fontenelle et al., 2007)

### **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. Na CID-10, há também especificações quanto ao predomínio de obsessões ou de compulsões. Nesse estudo foram adotados os critérios do DSM-IV (ANEXO A) (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

## **1.4 NEUROBIOLOGIA**

As teorias neurobiológicas do TOC podem ser subdivididas nos modelos baseados na anatomia e na farmacologia. O modelo anatômico enfatiza o papel de circuitos neuronais fronto-estriatais, enquanto o farmacológico focaliza o sistema serotoninérgico.

### **1.4.1 O PAPEL DA SEROTONINA**

No âmbito farmacológico, a observação de que a clomipramina, que tem grande afinidade pelo sítio de recaptura da 5-HTT, apresenta bons resultados no tratamento do TOC, foi a primeira indicação de que a serotonina poderia exercer papel nesse transtorno. (Denis, 2006; Fontenelle et al., 2007; Ravindran et al., 2009)

Posteriormente 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, e inibidores seletivos da recaptura da serotonina (ISRS) como a fluoxetina, fluvoxamina e sertralina mostraram eficácia no tratamento do transtorno. (Denys, 2006; Heyman et al., 2006; Fontenelle et al., 2007; Ravindran et al., 2009)

É importante ressaltar que, mesmo que o sistema serotoninérgico pareça estar diretamente relacionado ao TOC, outras vias de neurotransmissão também aparentam estar envolvidas. Estudos consistentes já demonstraram o acometimento do sistema dopaminérgico, principalmente no subgrupo de pacientes com tiques associados. (Denys, 2006; Fontenelle et al., 2007)

### **1.4.2 CIRCUITO FRONTO-ESTRIATAL E TOC**

A introdução de técnicas que permitem a visualização do cérebro como a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) permitiram identificar as regiões cerebrais envolvidas e especular sobre circuitos neuronais disfuncionais no TOC. (Westenberg et al., 2007; Kwon et al., 2009)

Estudos com PET relatam extenso metabolismo no COF e na cabeça do núcleo caudado nos pacientes com TOC, caracterizando uma “hiperfrontalidade” freqüentemente observada nesses pacientes. (Westenberg et al. 2007) Esses achados foram replicados com testes de indução de sintomas e em pacientes em repouso. Foi observado, ainda, naqueles que responderam ao tratamento com terapia comportamental e com ISRS, redução significativa da hiperatividade do lobo frontal, das regiões órbito-frontais bilaterais, do núcleo caudado e do giro do cíngulo. (Cavedini et al., 2006; Westenberg et al., 2007; Rotge et al., 2009)

Esses estudos ficaram conhecidos pelo fato de terem sido provavelmente os primeiros a documentar as alterações neuroquímicas induzidas por tratamentos de natureza psicológica. Em tese, isto pode determinar que indivíduos com TOC sejam particularmente eficientes ao reconhecimento de reforçadores aversivos condicionados (ou seja, de estímulos que provocam aversão, ansiedade, ‘punição’). Além disto, em função das interações do COF com o sistema límbico, em especial a amígdala, a hiperatividade do COF poderia facilitar o processo de condicionamento de ansiedade (incluindo medo, aversão) em pacientes com TOC. (Cavedini et al., 2006; Westenberg et al., 2007; Menzies et al., 2008; Kwon et al., 2009; Rotge et al., 2009)



Em seu conjunto, eles indicam que os sintomas obsessivo-compulsivos estão associados ao aumento do metabolismo no COF, núcleo caudado, tálamo e giro do cíngulo anterior e sugerem que essas estruturas – ou, como é conhecido, o circuito córtico-estriato-tálamo-cortical – estão envolvidas na fisiopatologia do TOC. (Cavedini et al., 2006; Westenberg et al., 2007; Menzies et al., 2008; Kwon et al., 2009; Rotge et al., 2009)

Uma meta-análise recente reafirmou que estruturas cerebrais do circuito fronto-estriatal encontram-se alteradas no TOC, com redução do tamanho da região anterior do cíngulo à esquerda e do COF bilateralmente. Interessantemente, o tálamo mostrou aumento em seu tamanho e correlação positiva com a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos. (Kuon et al., 2009; Rotge et al., 2009)

Diferenças também foram observadas quando se avalia as dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos. Van den Heuvel e colaboradores (2009) estudaram o volume de substância cinzenta e branca de forma global e regional no cérebro de 55 pacientes sem uso de psicofármacos e comparados a 50 controles. De forma geral, os pacientes com TOC apresentaram redução da substância cinzenta no COF à esquerda, região dorso-lateral à esquerda e parte inferior do lobo frontal ipsilateral, além da face medial do lobo frontal à direita e redução bilateral da substância branca do CPF. Ao averiguar diferenças de acordo com os sintomas obsessivo-compulsivos, foi notado comprometimento diferente, de acordo com a dimensão dos sintomas. Pacientes com a dimensão simetria/ordenação mostraram correlação negativa global (substância cinzenta e branca) no CPF, além da redução de substância cinzenta no córtex motor à direita, na ínsula e região parietal esquerda. A

dimensão lavagem/contaminação associou-se à redução da substância cinzenta bilateralmente no núcleo caudado e da substância branca na região parietal direita. Pacientes com a dimensão checagem apresentavam redução de volume de ambas às substâncias bilateralmente no lobo temporal.

Mataix-Cols e colaboradores (2004), através de testes de indução e exames de neuroimagem, observaram padrões distintos, porém sobrepostos, de ativação cerebral em pacientes com lavagem, checagem e colecionismo. De forma geral, pacientes com dimensão de lavagem exibiram hiperativação da região ventro-medial do CPF, especificamente no giro órbito-frontal e cíngulo anterior. Esse padrão corrobora outros estudos que associam esses sintomas com áreas de extremo envolvimento emocional, principalmente a representação do nojo e aversão. (Shin, 2009) Na dimensão de checagem houve associação com estruturas relacionadas com o controle motor, atenção sustentada e capacidade de inibir respostas como, por exemplo, tálamo, putamen e globo pálido à direita, além de regiões dorso-laterais do CPF. Nos colecionistas, observou-se hiperativação do giro pré-central e COF. Estes achados ainda são inconclusivos, mas especula-se que a intensa carga emocional associada à necessidade de juntar diversos objetos e a extrema ansiedade em se livrar deles poderia justificar o comprometimento do COF. Foi aplicado também a todos os grupos um estímulo aversivo independente dos sintomas obsessivo-compulsivos, com ativação de regiões occipitais e temporais, sugerindo que as observações anteriores seriam específicas dos sintomas de cada grupo.

## 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 pais dos pacientes. (Hemmings & Stein, 2006; Pauls, 2008)

Hoje temos muitas evidências provenientes de estudos de epidemiologia genética de que o TOC não apenas se agrega em famílias, mas que também seria, pelo menos em parte, geneticamente determinado. (Westenberg et al., 2007; Pauls, 2008)

Estudos com gêmeos inferem que os sintomas obsessivo-compulsivos, em adultos, apresentam uma contribuição genética que varia de 27 a 47%, com valores bem mais altos em crianças (45 a 65%). No entanto, os estudos são escassos, com número reduzido de pacientes, além de pecarem por avaliações não cegas entre os gêmeos e não padronização dos critérios diagnósticos entre os estudos. (Hemmings & Stein, 2006; Bloch et al., 2008; Pauls, 2008)

Em relação aos estudos de família, diversos trabalhos já foram publicados, reforçando de forma quase unânime que o TOC apresenta transmissão familiar. Os resultados são ainda mais confirmatórios quando o(s) membro(s) estudados são crianças e/ou jovens. Como fatores culturais e ambientais podem contribuir para a transmissão familiar do TOC, não podemos inferir diretamente que há contribuição genética. (Westenberg et al., 2007; Pauls, 2008)

Estudos de segregação foram conduzidos para tentar elucidar como seria a transmissão do TOC. Dos cinco trabalhos publicados até o momento, não se averiguou um modelo de transmissão próprio. Isso não é surpreendente devido à enorme heterogeneidade do TOC e a significativa possibilidade do mesmo ser mediado por diversos genes, constituindo uma herança genética complexa. Ressaltamos, no entanto, que parece haver uma maior contribuição de um grupo mais restrito de genes com a influência concomitante de outros genes diversos na expressão fenotípica do transtorno. (Westenber et al. 2007; Pauls, 2008)

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 neurocircuitos 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. (Westenberg et al., 2007; Pauls, 2008)

Duas principais estratégias são usadas na identificação desses genes: os estudos de associação e os de escaneamento genômico global.

A primeira abordagem é muito mais comum. 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, podem estar associados ao transtorno específico. (Hemmings & Stein, 2006; Bloch et al., 2008; da Rocha et al., 2008; Pauls, 2008)

Baseando-se nas fortes evidências do comprometimento serotoninérgico na fisiopatologia do TOC, inúmeros trabalhos pesquisaram genes correlacionados à essa via (genes dos receptores serotoninérgico; da proteína recaptadora da serotonina; da triptofano-hidroxilase 2, da catecol-o-metiltransferase e da monoaminaoxidase A), todos com resultados inconclusivos. (Hemmings & Stein, 2006; Lin et al., 2007; Westenberg et al., 2007; Bloch et al., 2008; Pauls, 2008)

Outra via de neurotransmissão significativamente estudada é a dopaminérgica, com alguns estudos correlacionando polimorfismos em genes dos transportadores dopaminérgicos com pacientes com TOC e tiques associados. (Bloch et al., 2008; Pauls, 2008)

Genes relacionados ao sistema glutamatérgico, opiáceo e aos neuropeptídeos ocitocina e vasopressina apresentaram resultados inconclusivos, com exceção de três estudos independentes que, ao avaliarem o gene do transportador de glutamato (SLC1A1), averiguaram associação com o TOC. (Arnold et al., 2006; Dickel et al., 2006; Stewart et al., 2007; Pauls, 2008)

No que diz respeito à segunda abordagem, o escaneamento genômico global, objetiva-se identificar ligações existentes entre o TOC e marcadores genéticos em famílias com múltiplos indivíduos afetados e, com isso, encontrar regiões cromossômicas onde possam existir genes de susceptibilidade. Esses estudos são mais raros, com apenas três realizados até o momento. O

primeiro, em 2002, evidenciou regiões candidatas nos cromossomos 2, 9 e 16, com posterior confirmação da região do cromossomo 9, mais especificamente, na banda 24 do braço curto. (Hanna et al., 2002; Willour et al., 2004) Mais recentemente, foi publicado um estudo maior que encontrou, como candidatas, as regiões cromossômicas 1q, 3q, 6q, 7p e 15q sem, no entanto, confirmar as evidências que sugeriam a região 9p24 (Shugart et al., 2006). No entanto, as amostras desses estudos foram pequenas e, apesar de não replicarem os achados com o cromossomo 9, este apresenta, em seu braço curto, o gene do transportador de glutamato, gene, como dito anteriormente, com três estudos de associação positivos. (Arnold et al., 2006; Dickel et al., 2006; Stewart et al., 2007)

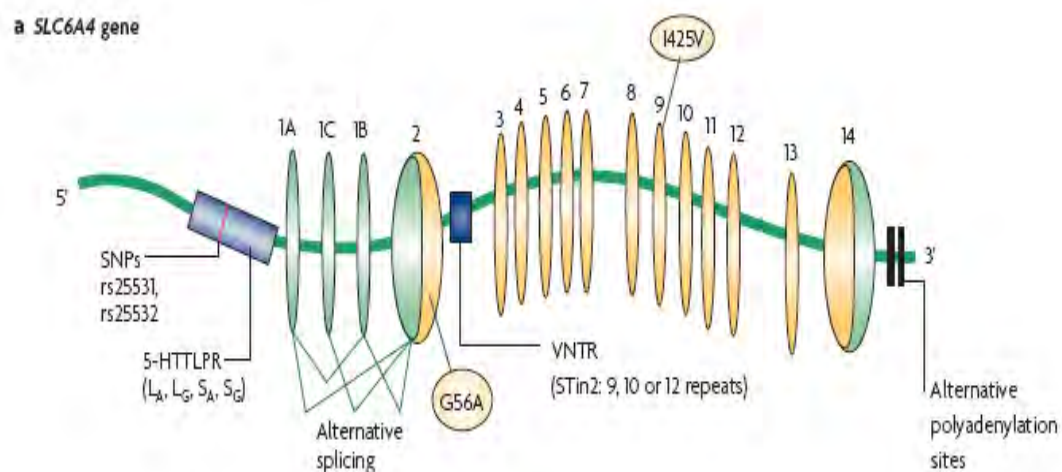
#### **1.5.1 O GENE DO TRANSPORTADOR DA SEROTONINA (SLC6A4) – POLIMORFISMO 5-HTTLPR**

O gene do transportador de serotonina é de particular interesse porque se postula que a magnitude e a duração da atividade serotoninérgica sejam reguladas pelo transportador de serotonina. (Hu et al., 2006; Murphy et al., 2008; da Rocha et al., 2008)

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. (Hu et al., 2006; Murphy et al., 2008)

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) **(Figura 1)**

**Figura 1 – Esquema do gene da do transportador da serotonina e seus principais polimorfismos**



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

Lesch et al. (1996), estudaram linhagens celulares linfoblásticas humanas, expressando os três genótipos comuns neste locus (LL, LS e SS). Demonstraram 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 homozigóticas para a variante alélica longa, a recaptção da serotonina marcada foi 1.9 a 2.2 vezes maior.

Este estudo também determinou uma freqüência 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 e colaboradores 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 homozigose curta (SS) e heterozigose (LS) foram similares, ambos diferenciados da homozigose longa (LL), sugerindo que este polimorfismo apresenta uma característica maior de efeito dominante-recessivo do que co-dominante aditivo. (Collier et al., 1996; Lin et al., 2007).

A partir desses achados, são vários os trabalhos que investigaram a associação deste polimorfismo e transtornos psiquiátricos, com diversos resultados correlacionando o alelo S com características como: impulsividade, falha terapêutica com antidepressivos em pacientes deprimidos, ansiedade, alcoolismo e comportamento agressivo. (Murphy et al., 2008; da Rocha et al., 2008)

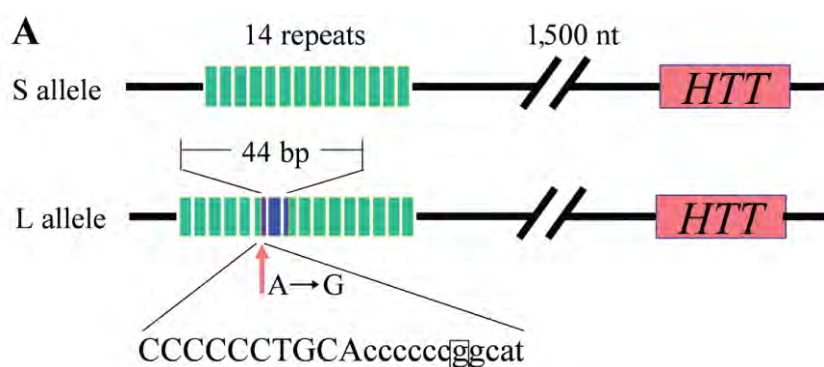
No TOC, diversos estudos avaliaram a associação do 5-HTTLPR, tendo em vista a importância da serotonina na sua fisiopatologia. Contudo, os resultados são inconclusivos e, muitas vezes contraditórios. Enquanto uma meta-análise de 2007 observou uma associação do genótipo SL com o TOC, no ano seguinte, uma revisão sistemática atribuiu associação do alelo L com transtorno, principalmente em sub-grupos específicos de pacientes como, por



exemplo, caucasianos e aqueles com início precoce dos sintomas. (Lin, 2007; Bloch et al., 2008)

Em 2006, Hu e colaboradores observaram que o 5HTTLPR apresentava um terceiro alelo, devido a uma substituição de uma adenina por uma guanina no alelo L. Dessa forma, teríamos um modelo trialélico com importantes repercussões funcionais. Essa terceira variante, denominada Lg, apresenta reduzida transcrição de RNA mensageiro em relação à variante sem a substituição, o alelo La. O alelo Lg seria funcionalmente equivalente ao S, ambos agindo de forma dominante.

**Figura 2 – Representação do modelo trialelo do 5-HTTLPR**



Como essa nova variante pode apresentar frequência elevada em alguns grupos étnicos como, por exemplo, americanos leucodermos e afro-americanos, diversos estudos que abordavam o 5-HTTLPR podem ter seus resultados questionados. Indivíduos com alelo L poderiam apresentar essa nova variante sendo, desta forma, erroneamente classificados em grupos de forma indevida. Neste mesmo estudo, a variante La foi associada com o TOC, sugerindo que os diversos estudos contraditórios realizados até o momento podem ter seus resultados inadequadamente avaliados. (Hu et al., 2006)

Recentemente nosso grupo de pesquisa replicou este achado observando uma associação entre o TOC e brasileiros caucasianos. (da Rocha et al., 2009)

## 2. PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO

### 2.1 INTRODUÇÃO

A palavra DECISÃO é uma das mais pronunciadas e ouvidas, e a sua correta aplicação, a mais almejada. No cotidiano, praticamente em todos os instantes, as pessoas necessitam tomar decisões. Enquanto algumas são simples, outras são bem mais complexas. Normalmente estas decisões envolvem diferentes níveis de hierarquização de etapas a serem seguidas. Para qualquer situação, é perguntado: *Então, o que deve ser feito? Qual a sua decisão? Já identificou o problema? E quanto a possíveis soluções alternativas?* Etapas, como esta, podem ocorrer seqüencialmente ou simultaneamente.

Por ser algo tão rotineiro, supõe-se que esse processo seja algo totalmente compreendido. Entretanto, isso não é verdadeiro. Diversos estudos buscam modelos que possam nortear como se procede a tomada de decisão e assim responder perguntas como: *Quais seriam as estruturas envolvidas? Qual seria o papel dos diversos neurotransmissores no processo?; e Como esse processo pode ser aperfeiçoado tendo em vista sua enorme importância?.* (Phillips et al., 2003; Ernest & Paulus, 2005))

## **2.2 NEUROANATOMIA, IOWA GAMBLING TEST E TOMADA DE DECISÃO**

Assim, como outras funções executivas, o processo de tomada de decisões envolve diversas formas de informação com complexas integrações entre as mesmas. Enquanto algumas decisões são tomadas de forma simples e rápida, outras requerem maior deliberação, avaliando-se, por exemplo, riscos e gratificações relacionadas com as diversas opções cabíveis e a influência de experiências semelhantes passadas. (Phillips et al., 2003; Rangel et al., 2008)

As principais contribuições para a compreensão desse complexo processo vieram dos estudos de lesões específicas do lobo frontal, mais especificamente no CPF. (Bechara, 2004a; Bechara, 2004b)

A participação do CPF no processo de tomada de decisão começou a ser verificada desde o conhecido caso de Phineas Gage que, após um acidente de trabalho numa ferrovia, tornou-se despreocupado e passou a ter uma conduta social inapropriada, com extrema dificuldade em tomar decisões corriqueiras. (Murray et al., 2007; Rangel et al., 2008; Rilling et al., 2008)

Diversos modelos dividem o CPF em regiões que teriam funções específicas, apesar de manterem extensas conexões entre elas. De particular interesse na tomada de decisão, temos a região ventro-medial, que engloba a porção medial do COF e a área ventral da região medial dos lobos frontais. A avaliação de pacientes com lesões nesta região demonstravam prejuízos na capacidade de tomar decisões, com ênfase na disfunção de processos emocionais associada. (Bechara et al., 1994; Bechara et al., 2000; Bechara, 2004a; Bechara, 2004b; Ernst & Paulus, 2005)

Além da relevância do CPF, estruturas subcorticais como a amígdala e os núcleos da base, têm sido percebidas como partes fundamentais do processo, provavelmente devido às suas conexões com o circuito fronto-estriatal. (Phillips et al., 2003; Cahill et al., 1995; Phelps, 2006)

Um teste que ganhou extensa popularidade e reconhecimento como paradigma nas pesquisas envolvendo tomada de decisão é o Iowa Gambling Test (IGT). (Bechara et al., 2000; Malloy-Diniz et al., 2008) Ele envolve características que estão disfuncionais como, por exemplo, aversão a risco, punição e gratificação.

Durante o IGT, os sujeitos se deparam com um computador onde estão quatro baralhos de cartas. Recebem inicialmente um “empréstimo” de dois mil reais 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 leva 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, conduzindo a um ganho global. Os sujeitos não são informados dessa regra, devendo descobrir na medida em que jogam. Pressupõem-se que os sujeitos percebam que os montes A e B são desvantajosos e mais arriscados, optando, ao longo do teste, pelos blocos C e D, mais vantajosos. Este teste pode ser avaliado de duas formas. Na sua primeira metade avalia-se o processo de tomada de decisões sem aprendizado consolidado, baseando as escolhas sem determinação das relações entre riscos e benefícios.

Esse processo, determinado “decision-making under ambiguity”, é correlacionado a áreas de gratificação imediata e regiões utilizadas na exploração e compreensão dos testes. É essencial, neste momento, processos emocionais associadas às escolhas. As alterações autônomas desencadeadas como, por exemplo, taquicardia e ansiedade, passam a influenciar escolhas futuras. Esse mecanismo é chamado de *marcador somático* e será descrito posteriormente. As conexões do COF com estruturas do sistema límbico como a amígdala são cruciais neste momento. Podemos citar como exemplo, um indivíduo que, ao selecionar uma carta do monte A, sofre uma perda significativa de dinheiro. Essa perda desencadeia alterações fisiológicas e emocionais como raiva, hiperventilação, sudorese e taquicardia. Essas alterações ganham uma representação cognitiva e, inconscientemente, ocorrem novamente perante uma provável escolha do monte A. Essas alterações irão interferir ativamente na concretização dessa escolha. (Cahill et al, 1995; Ernst & Paulus, 2005; Phelps, 2006; Brand et al., 2007)

Apesar do IGT ser considerado um teste que avalia principalmente o tipo “under ambiguity”, podemos considerar que ocorre um aprendizado durante sua realização. Os pacientes passam a perceber os riscos e benefícios inerentes a cada bloco. Suas escolhas adquirem, assim, uma nova conotação, baseadas nas escolhas já realizadas e o reconhecimento das regras do jogo. O nome dado a esse tipo de decisão é “decision-making under risk” e corresponderia, aproximadamente, à segunda metade do teste. Ressalta-se que as representações emocionais adquiridas até o momento continuam a exercer influência expressiva nas escolhas futuras. (Cavedini et al., 2006; Brand et al., 2007; da Rocha et al., 2008; Menzies et al., 2008; Starcke et al., 2009)

Classicamente é reconhecido que pacientes com lesões ventro-mediais apresentam maior número de escolhas de cartas desvantajosas durante o teste, mesmo compreendendo os riscos inerentes ao mesmo. Essa atitude demonstra uma incapacidade em desenvolver aversão ao risco, ocasionando escolhas desvantajosas persistentemente. (Bechara, 2004a; Bechara, 2004b)

Reforçando o componente emocional implícito ao teste, temos a avaliação da condutância elétrica da pele (CEP). Em indivíduos hígidos, após perceberem o risco inerente aos blocos desvantajosos, apresentam uma resposta eletrodérmica antecipatória antes das escolhas desses blocos, fato não observado em indivíduos com lesão ventro-medial. Esta alteração da CEP no IGT também já foi observada em pacientes com comprometimento das amígdalas e no TOC. (Bechara et al., 1994; Damasio, 1996; Bechara et al., 2000; Bechara, 2004a; Bechara, 2004b; Phelps, 2006; Starcke et al., 2009)

No entanto, diversos estudos posteriores demonstraram que essas alterações não são exclusivas de lesões ventro-mediais, já que resultados semelhantes tendo sido observados em outras lesões.

Além de aparentemente não haver especificidade em relação ao lado da lesão, acometimento muito restrito ao COF ou a própria região ventro-medial não parece, *per se*, ocasionarem prejuízos significativos. Tem se observado que são necessárias lesões mais extensas, acometendo, muitas vezes, mais de uma região e, algumas vezes, estruturas subcorticais. (Bechara et al., 2000; Rolls, 2000; Bechara, 2004a; Bechara, 2004b; Phelps, 2006; Murray et al., 2007)

### 2.3 SISTEMATIZAÇÃO DO PROCESSO DE TOMADA DE DECISÕES

Existem modelos que subdividem o processo em diversas etapas, umas mais bem compreendidas, outras ainda sem muitos estudos e evidências. Essas etapas podem ocorrer paralelamente ou em série, de acordo com o modelo estudado, aumentando ainda mais as variáveis a serem desvendadas. (Fellows, 2004; Ernst & Paulus, 2005)

Basicamente, o processo de tomada de decisão pode ser dividida em três fases, apesar de existirem modelos com maior número de etapas:

1) A **primeira fase** corresponde ao acesso às opções de ações possíveis, avaliação e seleção da(s) mesma(s). Inicialmente as diversas opções cabíveis são reconhecidas e representadas em áreas específicas no encéfalo. Existe um mecanismo adaptativo chamado “stopping rule” onde as alternativas são limitadas a um número possível e plausível de serem avaliadas e processadas. Pouco se conhece a respeito deste mecanismo, porém admite-se que lesões no CPF possam comprometê-lo, prolongando demasiadamente essa fase inicial. (Cavedini et al., 2002; Fellows, 2004; Ernst & Paulus, 2005; Rangel et al., 2008; Rilling et al., 2008)

O processo de deliberação e avaliação é a etapa que vem recebendo maior destaque em estudos, com extensas pesquisas para elucidar como que o ser humano e os animais atribuem características como, por exemplo, probabilidade de acerto, aversão ao risco dentre outras às opções selecionadas. Essas etapas parecem apresentar uma dinâmica muito complexa, porém sabemos que experiências pregressas e seus respectivos desfechos, reações fisiológicas autonômicas, representação emocional atribuída à determinada opção, capacidade de adiar ou postergar suas ações,



dentre outros, são fatores determinantes na escolha. (Damasio, 1996; Cavedini et al., 2002; Fellows, 2004; Ernst & Paulus, 2005; Rangel et al., 2008; Rilling et al., 2008)

Estudos em camundongos, primatas e de neuroimagem em humanos observaram que um componente muito importante desse processo é o COF e suas conexões, principalmente com a amígdala. Este neurocircuito estaria relacionado com a representação emocional das conseqüências da escolha de determinada opção. O COF também exerce funções que averiguam e monitoram as alterações que ocorrem durante escolhas no que diz respeito à mudança das perspectivas de recompensa e gratificação. (Cahill et al., 1995; Phillips et al., 2003; Bechara, 2004b; Ernst & Paulus, 2005; Phelps, 2006) Ainda mais, lesões no COF de animais e humanos demonstram déficits em testes que envolvem reforço positivo e gratificações, com extrema dificuldade em alterar determinado comportamento a despeito de uma alteração, por exemplo, no contingente emocional do estímulo que levou o paciente a optar por aquela escolha. (Phillips et al., 2003; Bechara, 2004b; Ernst & Paulus, 2005; Phelps, 2006; Murray et al., 2007)

Devido à importância de processos emocionais nesta etapa, uma teoria desenvolvida por Damasio (1996) contribui para uma melhor elucidação de como processos emocionais inconscientes podem interferir na tomada de decisões.

Segundo ele, tomar decisões é escolher uma opção que satisfaça uma demanda entre as muitas possíveis num determinado momento e em uma determinada situação. Nesse processo é necessário avaliar e reconhecer: (1) a situação que exige tal decisão; (2) as distintas opções de ação pertinentes para

a situação; e, (3) as conseqüências imediatas ou futuras de cada uma das ações. Estes passos requerem uma resposta rápida, e uma perspectiva lógica dedutiva levaria muito tempo. Por essa razão, Damasio propõe a hipótese do *marcador somático*, onde uma situação se une a um estado somático específico. O estado somático dirige a atenção para eventuais conseqüências negativas das condutas, tornando as decisões mais rápidas e efetivas. Os estados somáticos desenvolvidos durante o processo não são aleatórios, mas baseiam-se em experiências prévias e como o padrão somatossensorial foi relevante naquele contexto.

Uma lesão no CPF ventro-medial ocasionaria falhas na utilização de sinais somáticos para guiar a conduta. Assim, eles se mostram alheios às futuras conseqüências de seus atos e atuam segundo suas perspectivas imediatas. (Damasio, 1996; Bechara et al., 2000; Phillips et al., 2003; Ernest & Paulus, 2005)

Numerosos investigadores têm provado esta hipótese usando o IGT. Pacientes com lesões nessa área preferem as jogadas menos vantajosas. Além disso, não é desencadeada uma resposta eletrodérmica cutânea perante a expectativa de ganhar ou perder, o que ocorre com os controles. Isso sugere que não se encontra presente o *marcador somático* adequado, ou seja, suas escolhas no jogo eram alheias às conseqüências pregressas de seus atos. (Bechara, 2004a; Bechara, 2004b; Stacke et al., 2009)

Contrariamente, a região dorso-lateral não apresenta muitas aferências de regiões específicas, sofrendo poucas influências de estímulos autônomos, sensoriais e emocionais. Observa-se que os pacientes com lesão pré-frontal dorsolateral direita teriam déficits nas tarefas que envolviam a memória de

trabalho, mas teriam uma resposta eletrodérmica antecipatória adequada ante à expectativa de ganhar ou perder, no paradigma do jogo de cartas. Entretanto, pacientes com lesões pré-frontais ventromediais bilaterais rendem bem nas tarefas que envolvem a memória de trabalho, mas têm abolido a resposta eletrodérmica antecipatória perante a expectativa de ganhar ou perder um jogo de cartas. (Bechara et al., 1994; Damasio, 1996; Bechara et al., 2000; Cavedini et al., 2002; Bechara, 2004a; Bechara, 2004b)

Na teoria do mercado somático, as conexões do COF com estruturas límbicas tornam-se essenciais por integrarem o estado emocional à tomada de decisão. Desde os experimentos de Kluver e Bucy, em que a extirpação bilateral da amígdala em macacos produziu mudanças emocionais (como hipersexualidade, cegueira psíquica, falta de reatividade perante estímulos naturalmente perigosos ou rechaço social por parte dos macacos sãos), a amígdala despertou o interesse por sua intervenção na cognição social. (Phillips et al., 2003; Phelps, 2006)

Na tomada de decisão, ela intervém elaborando uma avaliação cognitiva do conteúdo emocional de estímulos perceptivos complexos. Acredita-se que o núcleo basal, por ser o de maior interconexão com CPF ventro-medial, atua no pareamento de sinais emocionais com o contexto apropriado. (Phelps, 2006; Brand et al., 2007; Murray et al., 2007; Kauer-Sant'anna et al., 2008) Por outro lado, manda eferências para áreas sensoriais primárias antes de ocorrer a representação cortical do estímulo. Deste modo, ela deve regular, de uma forma dirigida, o que o córtex sensorial processa. (Phillips et al., 2003; Brand et al., 2007; Kauer-Sant'anna et al., 2008)

2) A **segunda fase** seria a própria tomada de decisão. É bem reconhecido que muitas vezes a ação em si difere da opção selecionada na etapa anterior. Não é incomum acharmos indivíduos que sabem os prejuízos decorridos de determinadas ações, insistem em dizer “Não!” para as mesmas, mas, no final, persistem no erro. Parece haver uma dissociação dos neurocircuitos envolvidos nesta fase e na anterior. (Fellows, 2004; Ernst & Paulus, 2005; Murray et al., 2007)

Supõe-se que regiões como os núcleos da base, córtex frontal dorso-lateral e região medial do córtex pré-frontal, principalmente o cíngulo anterior, seriam responsáveis por diversas funções executivas essenciais para a concretização da ação sendo, por exemplo, capazes de inibir ações pré-determinadas, manter uma capacidade de se adaptar a qualquer mudança do cenário que desencadeou a tomada de decisão com mudanças do cenário cognitivo, dentre outros. A região anterior do cíngulo em particular, associada ao núcleo accumbens e amígdala, parecer monitorar os valores e características associadas às opções em decisões rápidas. Além disso, o cíngulo anterior relaciona-se ao processo motivacional, extremamente importante no processo de tomada de decisões. (Fellows, 2004; Ernst & Paulus, 2005; Rangel et al., 2008; Rilling et al., 2008)

3) A **terceira** e última etapa corresponde a avaliação da opção tomada, associando e avaliando os risco e benefícios assumidos, sensações experimentadas, comparação com estratégias não utilizadas dentre outros.

A teoria do *marcador somático* aplica-se também a esta fase. Enquanto na primeira etapa “expectativas” resultantes de alterações somáticas e fisiológicas atuam no processo de tomada de decisão, nesta etapa essas mesmas

características são associadas ao comportamento resultante, possibilitando, no futuro que essas “novas impressões” atuem na seleção de novas ações e comportamentos. (Fellows, 2004; Phillips, 2003; Rilling et al., 2008)

Um fator extremamente importante é a representação emocional da ação realizada e das opções que não foram selecionadas. Estudos reforçam que o COF e a porção ventral do *striatum* são importantes nessa comparação de “valores” e conseqüente modulação do comportamento. (Fellows, 2004; Ernst & Paulus, 2005; Phelps, 2006)

## **2.4 CONSIDERAÇÕES A RESPEITO DO PROCESSO DE TOMADA DE DECISÕES**

A contribuição dos sistemas neuroquímicos nessas fases ainda são pouco conhecidas.

O CPF recebe extensa afluência de neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos que sabidamente influenciam as diversas funções cognitivas como, por exemplo, sistemas de recompensa, impulsividade e processamento emocional. Existem, ainda, outras vias de neurotransmissão essenciais como a colinérgica, diretamente associada ao processamento da memória, e a noradrenérgica, importante na manutenção da atenção. (Ernst & Paulus, 2005; Cavedini et al., 2006)

Apesar de simples e ainda carente de maiores detalhes, essas etapas começam a nortear como são feitas as decisões e quais circuitos estariam relacionados. Diversos estudos tornam-se necessários. A avaliação de indivíduos que sabidamente apresentam alterações neuroanatômicas e funcionais nesses circuitos poderiam contribuir na melhor compreensão de todo o processo, papel que pode ser efetuado por pacientes com transtornos neuropsiquiátricos.

## 2.5 A TOMADA DE DECISÃO NO TOC

O estudo da tomada de decisões no TOC pode contribuir para uma melhor compreensão desta função executiva, já que estruturas sabidamente associadas ao processo estão alteradas no transtorno de acordo com exames de neuroimagem e neuropsicológicos. (da Rocha et al., 2008)

Apenas cinco estudos independentes utilizando o IGT visaram uma melhor compreensão do processo de tomada de decisão no TOC, com resultados inconclusivos e contraditórios. (Cavedini et al., 2002; Cavallaro et al., 2003; Nielen et al., 2002; Lawrence et al., 2009; Starcke et al., 2009)

Enquanto dois evidenciaram um prejuízo na performance do IGT em relação aos controles (Cavedini et al., 2002; Cavallaro et al., 2003), Nielen e colaboradores (2002), ao avaliarem 27 pacientes com TOC não medicados e 26 controles, não observaram diferenças.

Interessantemente, no estudo de Cavedini e colaboradores (2002) os pacientes com TOC também apresentaram desempenho pior no IGT em relação a 16 pacientes com transtorno do pânico. No entanto, o desempenho em outro teste que avalia o CPF dorso-lateral foi semelhante ao grupo controle, fato não observado nos paciente com transtorno do pânico. Os autores sugeriram que o comprometimento do COF seria uma característica do TOC e, a região dorso-lateral não estaria comprometida neste transtorno.

Recentemente, um estudo avaliou a CEP em 14 pacientes com TOC submetidos ao IGT e comparados a 15 controles. Além do desempenho desfavorável entre os pacientes com TOC, a CEP não evidenciou diferenças durante as escolhas, o que nos sugere um prejuízo no processamento emocional do processo de decisão. (Starcke et al., 2009) Lawrence e

colaboradores (2006) também observaram pior desempenho no IGT em pacientes colecionistas, assim como invariabilidade da resposta eletrodérmica antecipatória entre as escolhas. Os pacientes que apresentavam perfis de sintomas diferentes não diferiram dos controles.

Reforçando a importância do IGT no TOC, Viswanath e colaboradores (2009) averiguaram que o processo de tomada de decisão pode constituir um endofenótipo. Ao aplicarem o IGT em 25 irmãos saudáveis de pacientes com TOC familiar e compará-los a 25 controles pareados, aqueles demonstraram desempenho inferior, com maior número de escolhas desvantajosas. (Gottesman & Gould, 2003)

Todos esses estudos não conseguem estabelecer conclusões homogêneas, sugerindo que o desempenho dos pacientes pode estar associada a características clínicas e sócio-demográficas, além do escasso número de pacientes avaliados.



### **3 OBJETIVOS**

Avaliar o processo de tomada de decisão em uma amostra de pacientes brasileiros caucasianos, e averiguar a influência de polimorfismos de genes associados ao sistema serotoninérgico sobre a performance dos mesmos.

Objetivos específicos:

- 1) Avaliar através de testes neuropsicológicos o processo de tomada de decisões em pacientes com TOC;
- 2) Avaliar a influência do 5-HTTLPR no desempenho desses pacientes.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 AMOSTRA**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

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 107 pacientes brancos (declaração de etnia feita pelo próprio paciente) com diagnóstico de TOC e 107 controles, todos com idade entre 18 e 65 anos e pareados por idade e sexo.

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 2009. 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;
- c. Concordância em participar do estudo;
- d. Declaração por parte do paciente de etnia caucasiana;
- e. Manutenção da mesma dosagem dos psicofármacos utilizados por um período de quatro meses.

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;

f. História atual de episódio hipomaníaco ou maníaco, assim como episódio depressivo moderado a grave segundo critérios do DSM-IV.

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)

## **4.2 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 nove 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 três entrevistas, que teve a duração média de duas horas e meia cada, 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:

#### 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)

#### Escalas de ansiedade e depressão de Beck

A Escala de Depressão de Beck (BDI) consta de 21 itens, cada um com quatro alternativas em graus crescentes de intensidade de depressão. A Escala de Ansiedade de Beck (BAI) é composto por 21 itens, cada um com quatro pontos que refletem níveis de gravidade crescente de cada um dos sintomas.

As escalas de Depressão e de Ansiedade de Beck são utilizadas para mensurar os sintomas ansiosos e depressivos. Os pontos de corte normalmente adotados para a BDI e BAI são 11 e 10 respectivamente.

### **4.3 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.

#### **4.3.1 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.

##### **4.3.1.1 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 H<sub>2</sub>O qsp). Homogeiniza-se. Incuba-se em banho de areia a 56° C por 10 a 20 minutos; homogeiniza-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.

#### **4.3.2 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.

#### **4.3.3 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 H<sub>2</sub>O<sub>d</sub>). 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 H<sub>2</sub>O<sub>d</sub> e 10 ml TBE 10 X: 60,5 g Tris Base, 30,85g ácido bórico, 3,72 EDTA dissódico bi-hidratado em 1000 ml H<sub>2</sub>O<sub>d</sub>) 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.

Para identificação do alelo Lg, o produto da PCR foi digerido com 10U da enzima Msp I durante a noite, a uma temperatura de 37 °C. Após eletroforese seguindo os mesmos padrões descritos, a visualização também foi feita utilizando sais de prata solução reveladora. (da Rocha et al., 2008)

## **4.4 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS**

### **4.4.1 IOWA GAMBLING TASK (IGT)**

Um dos testes mais conceituados para a avaliação da tomada de decisão é o Iowa Gambling Task (IGT). (Bechara et al., 2000b; Bechara et al., 2005)

Para a análise dos resultados, divide-se as 100 escolhas em dois grupos de 50. 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.

### **4.4.2 TESTE DE PERFÓRMACE CONTÍNUA (CPT-II)**

O CPT-II foi desenvolvido para avaliação da atenção sustentada. No entanto, na atualidade, vários de seus componentes têm sido utilizados para avaliação de outros aspectos cognitivos como, por exemplo, controle inibitório. 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 (incapacidade de inibir respostas) e os erros por omissão como medida da capacidade de manter a atenção sustentada. (Cooners et al., 2003; da Rocha et al., 2008)

#### 4.4.3TESTE DE MEMÓRIA EMOCIONAL

O Teste de Memória Emocional consiste, basicamente, na história de uma mãe e seu filho que vão visitar seu pai no local de trabalho, apresentada numa seqüência de 11 diapositivos. A narração da história pode se dar de duas formas: uma neutra e outra de forma emocional. Na versão neutra, no caminho, mãe e filho passam por um carro acidentado que chama a atenção do garoto. No hospital onde o pai trabalha, o menino participa de um treinamento de emergência. Na versão emocional, no caminho para visitar o pai, um carro bate no menino que fica gravemente ferido. No hospital ele sofre uma operação de emergência. (Cahill &, McGaugh, 1995; Kazul et al., 2000)

O teste apresenta imagens semelhantes para ambas as situações, além de ser narrado pela mesma pessoa sem diferenças da entonação da voz e foi reproduzido em um *laptop* com caixas de sons acopladas. A sala utilizada era calam e minimizava estímulos visuais e sonoros que pudessem atrair a atenção do paciente.

O teste pode ser dividido em três fases:

- 1) Diapositivos um a quatro, onde a narração é igual para as duas versões;
- 2) Diapositivos cinco a oito, onde a narração difere entre os dois grupos experimentais. É nesta fase que a versão emocional apresenta a narração de conteúdo com alertamento;
- 3) Dispositivos nove a onze, onde a narração tende a um final comum, com conteúdo emocional similar para as duas versões.

Puderam-se fazer comparações entre grupos “Neutro” e “Emocional” para cada fase da série de diapositivos e, por sua vez, cada grupo é seu próprio controle, mediante a comparação entre as fases, dentro de uma mesma versão.

Após a apresentação da história, foi solicitado a cada sujeito que atribuísse um valor numérico, correspondente a sua opinião, quanto ao nível de emocionalidade (avaliação subjetiva e verbal da história) em uma escala de zero “0” a dez “10”, onde 0 = “não emocional” e 10 = “altamente emocional”.

Após 10 dias os sujeitos foram submetidos a um questionário com 65 perguntas de múltipla escolha, referentes aos detalhes da história. O questionário avalia de 5 a nove itens relacionados a cada diapositivo, e contou-se um ponto para cada resposta correta.

#### 4.5 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 efeito de variáveis foi averiguado utilizando testes de covariância e de correlação.

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

O nível de significância estatística estabelecido foi de 5%.

## 5. RESULTADOS

Foram avaliados 128 indivíduos com diagnóstico de TOC de acordo com o DSM-IV e 126 voluntários para controle. Inicialmente, 18 pacientes preencheram critérios de exclusão, resultando em uma amostra final de 111 pacientes. Destes, 107 completaram todas as etapas do estudo e foram avaliados para o presente trabalho.

Os motivos para exclusão dos 18 pacientes foram: cinco não se declararam caucasianos; cinco não aceitaram preencher o termo de livre consentimento; quatro apresentavam episódio depressivo atual moderado/grave; dois apresentavam sintomas psicóticos; e dois apresentavam uso abusivo de etílicos.

Com relação ao tratamento 84 pacientes estavam utilizando psicofármacos durante a avaliação. No entanto, a dose dos mesmos permaneceu inalterada nos quatro meses anteriores. As medicações utilizadas eram: apenas antidepressivos - 39 pacientes; antidepressivo + benzodiazepínico - 18 (os benzodiazepínicos foram suspensos gradativamente nas duas semanas que antecederam a avaliação); antidepressivo + modulador de humor - 2; antidepressivo + benzodiazepínico + psicoestimulante (metilfenidato) - 1; antidepressivo + antipsicótico - 12. Em relação a tratamento psicoterápico, o tempo foi computado em número de anos, não sendo considerado o tipo de psicoterapia realizada. Oitenta e cinco indivíduos nunca realizaram tratamento, cinco indivíduos por um período inferior a 1 ano, três outros por 1 a 3 anos e 14 por mais de 3 anos.

Dos 107 indivíduos controles, somente quatro tomavam medicação psiquiátrica (amitriptilina 12,5 a 25 mg/dia para fibromialgia e profilaxia de migrânea), e somente um indivíduo havia realizado tratamento psicoterápico.

A **Tabela 1** mostra as características sócio-demográficas dos grupos TOC e Controle, além dos resultados obtidos no IGT e CPT-II.

De forma geral, os pacientes com TOC demonstram pior desempenho na segunda metade do IGT e no seu escore total. Observamos também prejuízos na capacidade de suprimir estímulos (erros por comissão no CPT-II) e em manter atenção sustentada (erros por omissão no CPT-II).

**Tabela 1 – Diferenças sócio-demográficas, clínicas e neuropsicológicas em pacientes com TOC e controles**

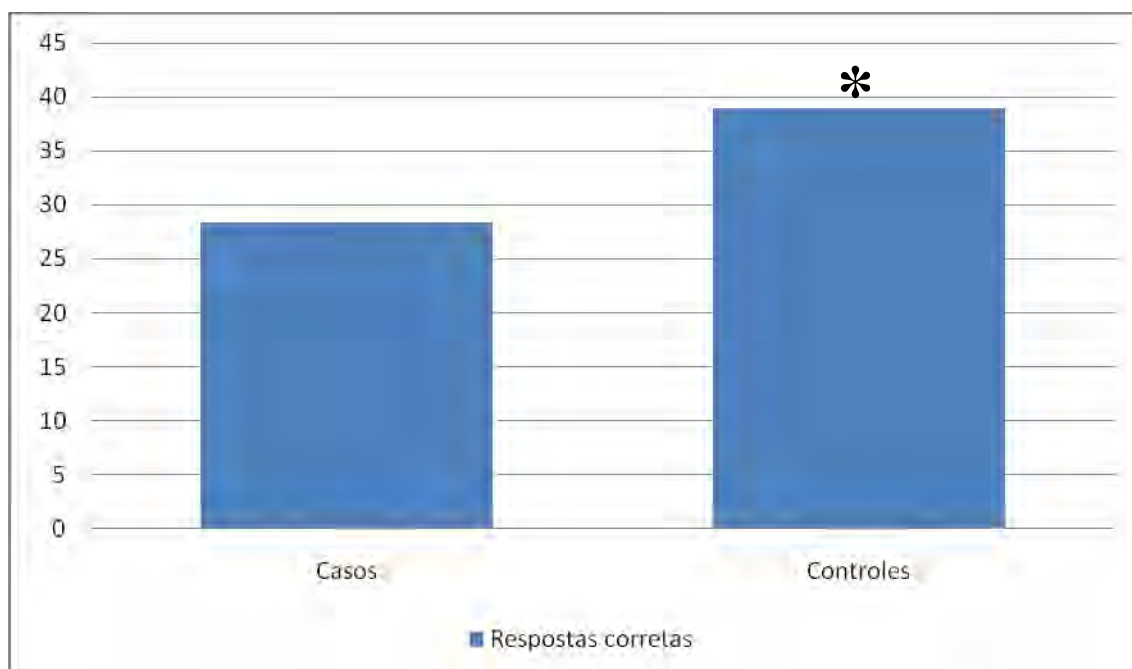
<b>Características sócio-demográficas</b>			
	TOC (n=107)	Controles (n=107)	<b>p value</b>
Idade, média ± DP, anos	28.40±14.12	29.33±13.22	p>0.05
Gênero, masculino (%)	54.20% (n=58)	52.33% (n=56)	p>0.05
Estado matrimonial, casado (%)	31.75% (n=34)	36.44% (n=39)	p>0.05
Anos de educação formal, média ± DP, anos	10.87±4.75	10.26±5.02	p>0.05
<b>Características clínicas</b>			
Inteligência	42.08±6.70	41.95±7.56	p>0.05
Duração do transtorno, média ± DP, meses	111.54±94.36	-	-
Início do transtorno, média ± DP, anos	18.54±9.94	-	-
Tempo sem tratamento médico, média ± DP, meses	78.40±43.01	-	-
Y-BOCS, média ± DP	-	-	-
• Obsessões	12.20±1.96	-	-
• Compulsões	14.33±5.31	-	-
• Total	26.61±7.70	-	-
BAI, média ± DP	20.14±9.98	7.42±4.66	<b>P&lt;0.01</b>



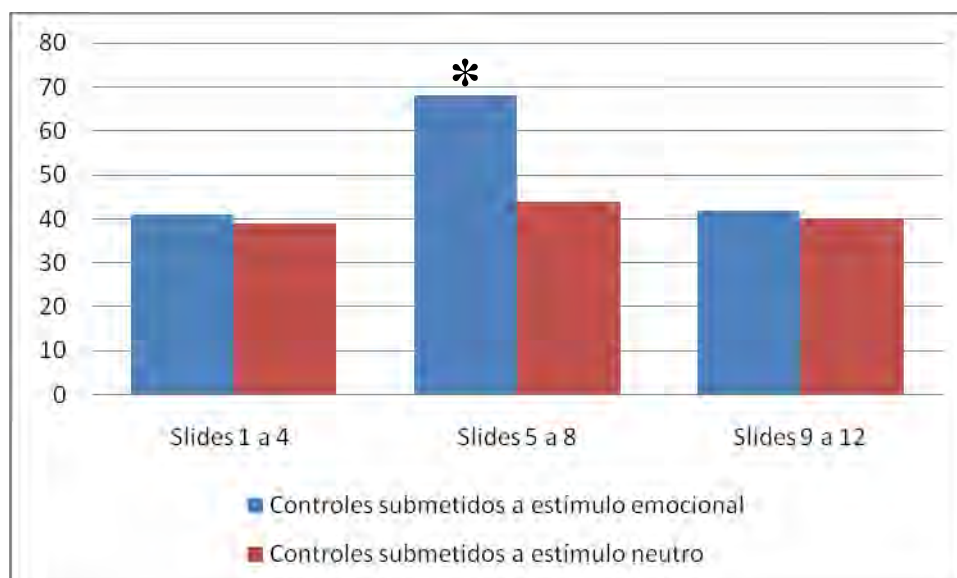
BDI, média ± DP	9.97±5.86	4.21±3.06	<b>P&lt;0.01</b>
Ausência de comorbidades psiquiátricas do eixo I (%)	23.36% (n=25)	-	-
História familiar de TOC (pelo menos um parente do primeiro grau com diagnóstico dado por especialista)	14.01% (n=15)	-	-
Dimensão dos sintomas obsessivo-compulsivos	-	-	-
• Checagem	38.31% (n=41)	-	-
• Ordenação/simetria	54.20% (n=58)	-	-
• Contaminação/limpeza	59.81% (n=64)	-	-
• Colecionismo	5.60% (n=6)	-	-
<b>Performance no IGT</b>			
IGT – Net Score	-4.96±12.85	6.42±21.88	<b>P&lt;0.01</b>
IGT – [(C+D) – (A=B)] para primeira metade	-0.94±15.43	0.76±18.43	p>0.05
IGT – [(C+D) – (A=B)] para segunda metade	-2.78±11.08	6.87±15.33	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Teste de performance continua</b>			
Erros de omissão, média ± DP	15.30±33.65	3.04±3.41	<b>P&lt;0.01</b>
Erros de comissão, média ± DP	14.76±8.02	9.54±7.34	<b>P&lt;0.01</b>

Quando avaliamos o teste de memória emocional, observamos que os controles apresentaram maior número de acertos no teste como um todo. Além disso, o impacto emocional foi significativamente maior entre os controles, não havendo influência do componente emocional nos pacientes com TOC. **(Gráficos 1, 2, 3, 4, 5)**

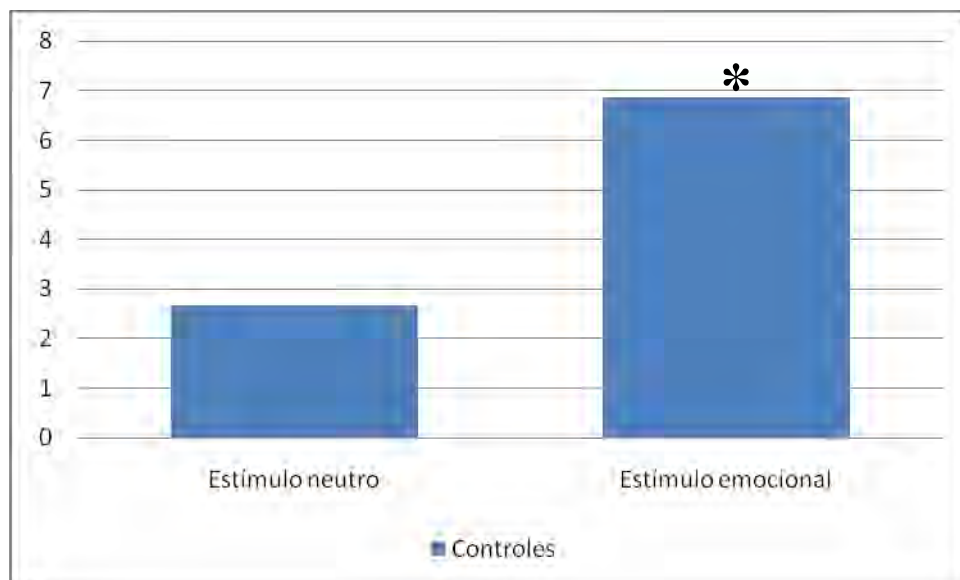
**Gráfico 1 – Porcentagem de respostas corretas entre casos e controles no teste de Memória Emocional**



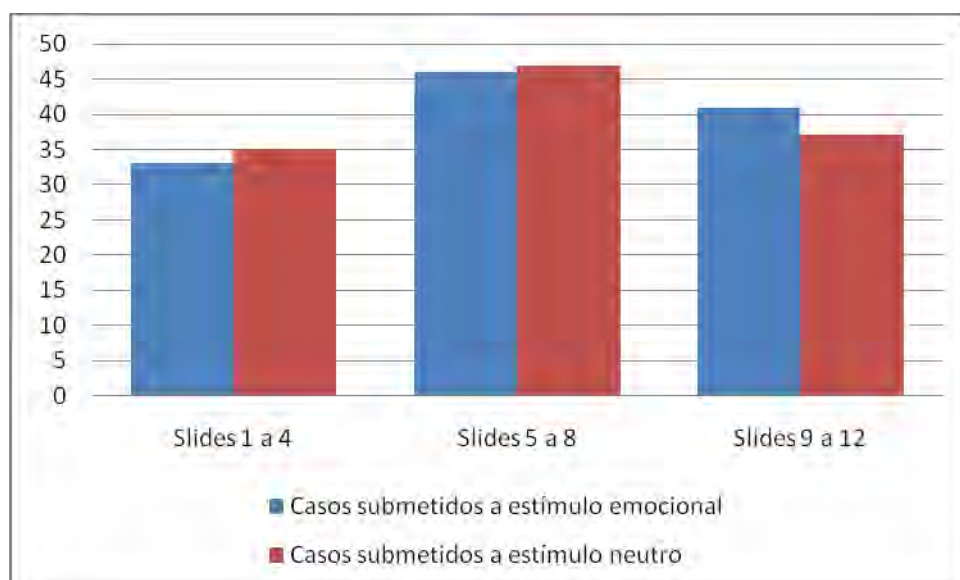
**Gráfico 2 – Recordação no Teste de Memória Emocional entre controles submetidos a estímulo emocional e controles submetidos a estímulo neutro**



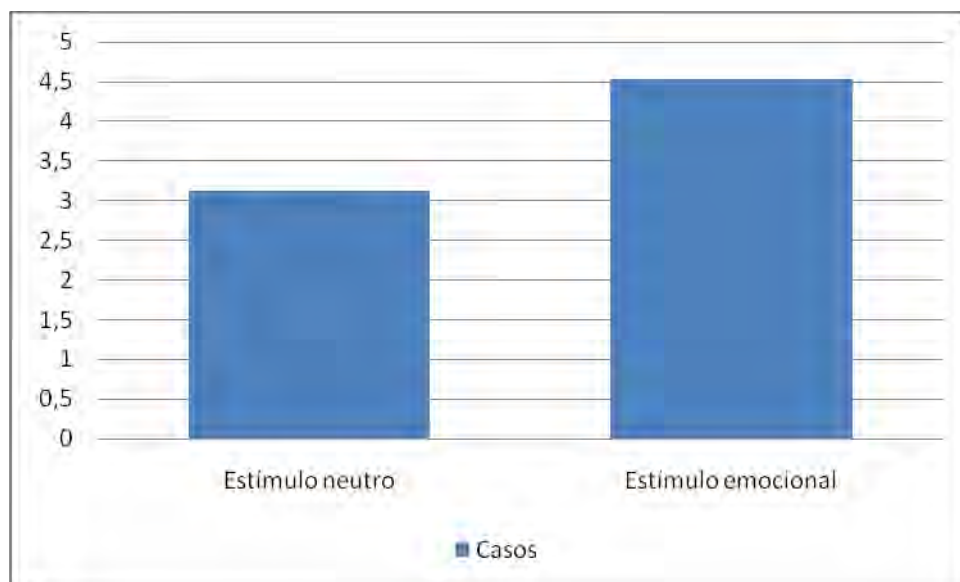
**Gráfico 3 – Impacto emocional nos controlos no Teste de memória Emocional submetidos a estímulo neutro e emocional**



**Gráfico 4 - Recordação no Teste de Memória Emocional entre controlos submetidos a estímulo emocional e controlos submetidos a estímulo neutro**



**Gráfico 5 - Impacto emocional nos casos no Teste de memória Emocional submetidos a estímulo neutro e emocional**



Devido às diversas associações que possam existir entre as diferentes avaliações neuropsicológicas e características sócio-demográficas, foi realizado estudos de correlação controlados por sexo, idade, escolaridade e inteligência.

**Tabela 2 – Correlações entre características clínicas e neuropsicológicas  
em pacientes com TOC**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>1 Erro comissão</b>	x	.04	-.07	-.11	-.09	.12	.13	.01	.15	-.17	.05
<b>2 Erro omissão</b>		X	-.12	-.02	-.16	.03	-.16	.14	.08	.14	-.05
<b>3 IGT-Net Score</b>			x	<b>.39**</b>	<b>.41**</b>	<b>.45***</b>	<b>.24*</b>	.11	.08	.04	.02
<b>4 IGT – Primeira metade</b>				x	<b>.34**</b>	<b>.27**</b>	<b>.23*</b>	-.06	.03	-.08	.04
<b>5 IGT – Segunda metade</b>					x	<b>.56***</b>	<b>.27**</b>	.17	.17	-.15	.10
<b>6 Impacto emocional no TME</b>						x	<b>.28**</b>	.12	.18	.08	.06
<b>7 Recordações totais no TME</b>							x	-.06	.03	-.18	-.12
<b>8 Idade de início to TOC</b>								x	<b>.28**</b>	<b>.22*</b>	.12
<b>9 BAI</b>									x	<b>.34**</b>	<b>.23*</b>
<b>10 BDI</b>										x	.17
<b>11 YBOCS</b>											x

Ao avaliarmos o polimorfismo do 5-HTTLPR entre os pacientes com TOC, observamos distribuição alélica e genotípica semelhante à da literatura, com equilíbrio de Hardy-Weinberg. O alelo La mostrou-se associado ao TOC quando comparamos com os controles. (Tabela 3)

**Tabela 3 – Comparação entre o 5-HTTLPR em casos e controles**

Alelos e genótipos	TOC (n=107)	Controles (n=107)	p
<b>Frequência genotípica</b>			
SS	0.22 (n=24)	0.23 (n=23)	<b>Não avaliável</b>
SLa	0.26 (n=28)	0.42 (n=45)	
SLg	0.02 (n=3)	0.07 (n=8)	
LgLg	0.01 (n=2)	0.04 (n=5)	
LgLa	0.07 (n=8)	0.06 (n=7)	
LaLa	0.39 (n=42)	0.17 (n=19)	
<b>Frequência alélica</b>			
S	0.36 (n=79)	0.46 (n=99)	<b>&lt; 0.05</b>
Lg	0.07 (n=15)	0.11 (n=25)	
La	0.56 (n=120)	0.42 (n=90)	
<b>Grupos de alelos segundo expressão de RNA mensageiro</b>			
S/Lg	0.43 (n=94)	0.57 (n=124)	<b>&lt; 0.01</b>
La	0.56 (n=120)	0.42 (n=90)	

O modelo trialélico do 5-HTTLPR propicia embasamento teórico para avaliarmos a influência desse polimorfismo em dois grupos. Em um selecionamos os pacientes que apresentam apenas alelo LA (genótipo LaLa), correspondendo a 42 pacientes. No outro grupo são incluídas todas as outras variantes genotípicas (n=65). As características já avaliadas são analisadas entre os pacientes com TOC.

Ao compararmos os pacientes em dois grandes grupos baseados no genótipo apresentado, observamos que o genótipo La está associado a menores escores de ansiedade e melhor desempenho no escore total e na segunda metade do IGT.

**Tabela 4 - Diferenças sócio-demográficas, clínicas e neuropsicológicas em pacientes com TOC divididos pelo grupo genotípico**

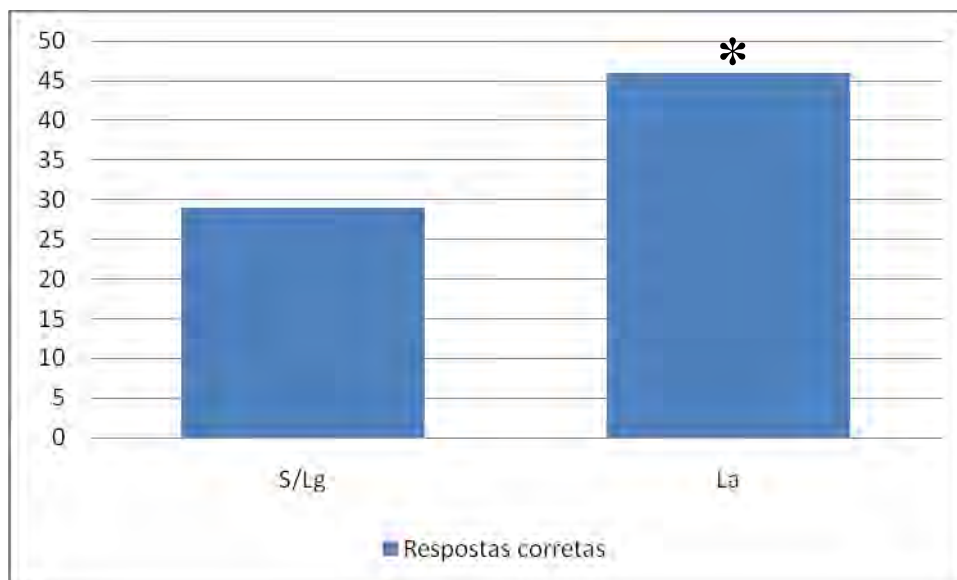
	TOC – La (n=42)	TOC – S/Lg (n=65)	p
<b>Características sócio-demográficas</b>			
Idade, média ± DP, anos	27.76±14.12	28.89±12.65	p>0.05
Gênero, masculino (%)	57.14% (n=24)	52.30 (n=34)	p>0.05
Estado matrimonial, casado (%)	33.33 (n=15)	30.76 (n=20)	p>0.05
Anos de educação formal, média ± DP, anos	9.98±6.12	10.53±5.98	p>0.05
<b>Clinical features</b>			
Inteligência	42.79±7.01	41.04±8.33	p>0.05
Duração do transtorno, média ± DP, meses	107.72±87.90	110.54±98.40	p>0.05
Início do transtorno, média ± DP, anos	18.65±9.92	17.76±10.23	p>0.05
Tempo sem tratamento médico, média ± DP, meses	79.61±56.21	74.56±47.87	p>0.05
Y-BOCS, média ± DP	-	-	-
• Obsessões	12.00±1.86	13.17±1.99	p>0.05
• Compulsões	14.22±5.85	14.54±6.18	p>0.05
• Total	26.54±8.90	27.16±8.24	p>0.05
BAI, média ± DP	18.34±9.38	24,65±8.73	<b>P&lt;0.01</b>
BDI, média ± DP	9.29±6.20	10.34±4.47	p>0.05
Ausência de comorbidades psiquiátricas do eixo I (%)	16.66% (n=7)	27.69% (n=18)	p>0.05
História familiar de TOC (pelo menos um parente do primeiro grau com diagnóstico dado por especialista)	9.52% (n=4)	16.92% (n=11)	p>0.05
Dimensão dos sintomas obsessivo-compulsivos	-	-	-
• Checagem	40.47% (n=17)	36.92% (n=24)	p>0.05
• Ordenação/simetria	52.38% (n=22)	55.38% (n=36)	p>0.05
• Contaminação/limpeza	47.61% (n=20)	67.69% (n=44)	<b>P&lt;0.05</b>
• Colecionismo	7.14% (n=3)%	4.61% (n=3)	p>0.05
<b>Performance no IGT</b>			

IGT – Net Score	-0.32±12.56	-5,86±13.54	<b>P&lt;0.05</b>
IGT – [(C+D) – (A=B)] para primeira metade	-1.56±14.09	-1.79±17.45	p>0.05
IGT – [(C+D) – (A=B)] para segunda metade	2.67±14.56	-4.87±13.98	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Teste de performance continua</b>			
Erros de omissão, média ± DP	15.85±35.21	14.56±37.98	p>0.05
Erros de comissão, média ± DP	14.43±10.76	15.39±8.90	p>0.05

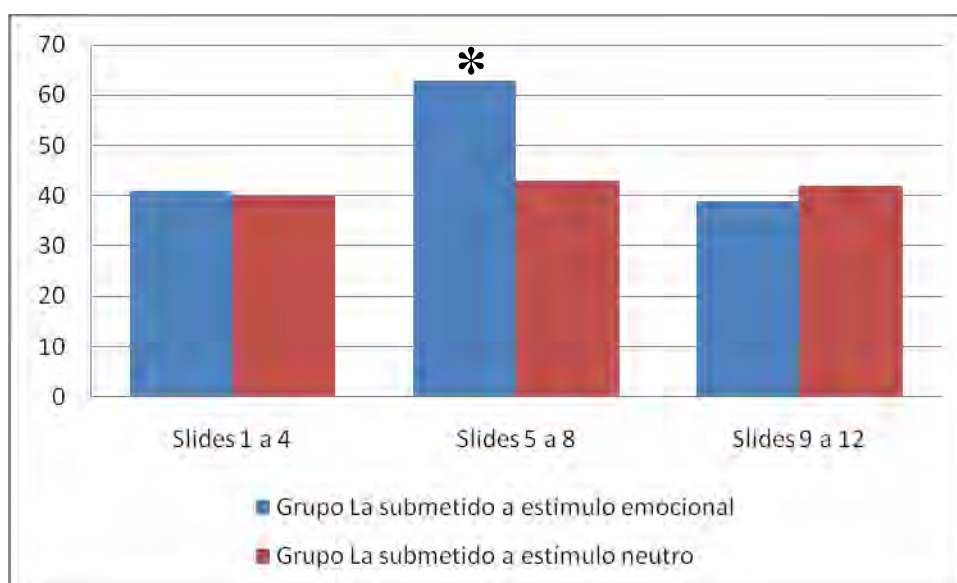
Avaliamos também o desempenho de ambos os grupos no teste de memória emocional. Os paciente com genótipo LaLa apresentaram resultados muito semelhantes aos controles, sem diferenças estatisticamente significativa entre os mesmos ( $p>0.05$ ). O grupo S/Lg não demonstraram impacto emocional e maior número de recordações nos slides 5 a 8 quando submetidos a estímulo emocional. **(Gráficos 6, 7, 8, 9, 10)**



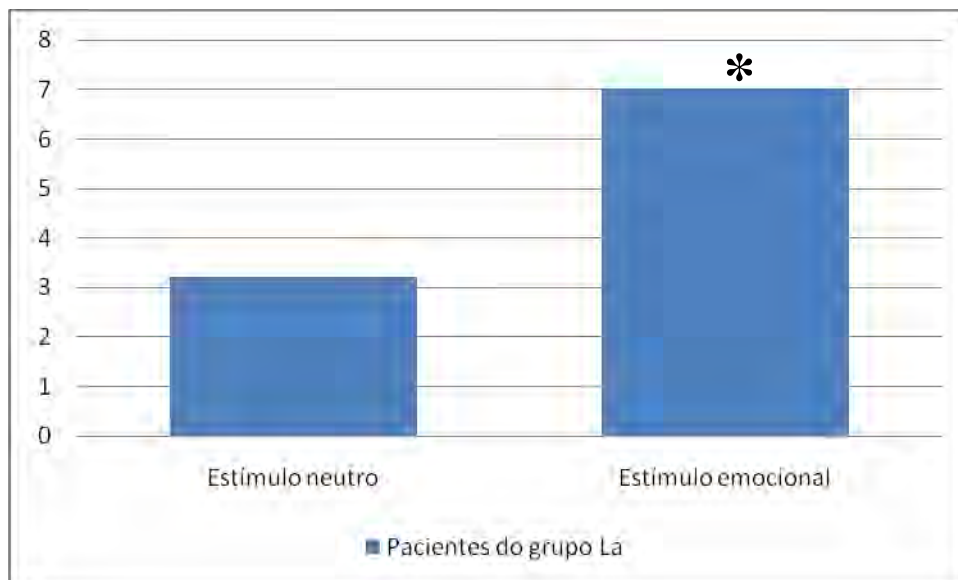
**Gráfico 6 - Porcentagem de respostas corretas entre subgrupos genotípicos de pacientes no Teste de Memória Emocional**



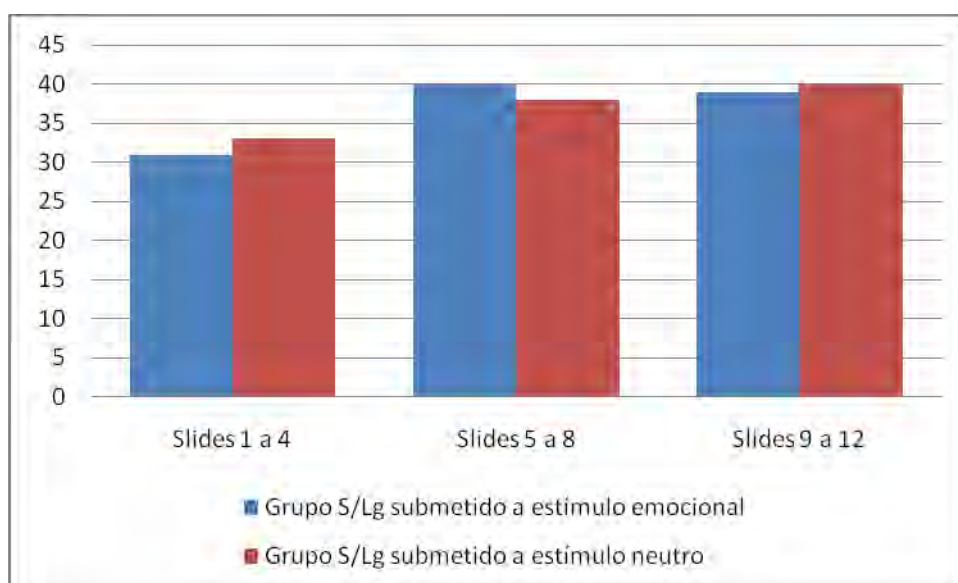
**Gráfico 7 - Recordação no Teste de Memória Emocional entre casos com genótipo LaLa submetidos a estímulo emocional e controles submetidos a estímulo neutro**



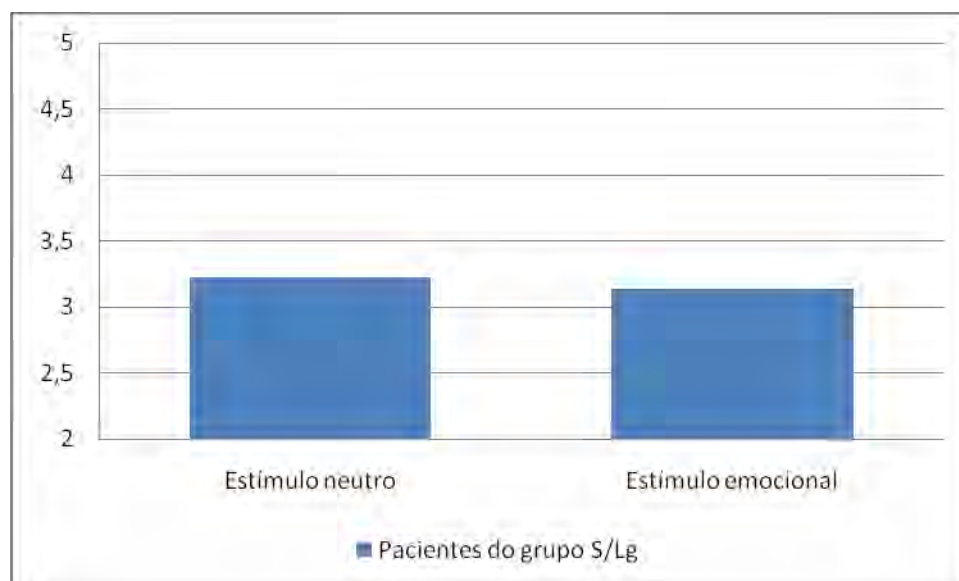
**Gráfico 8 – Impacto emocional nos casos com genótipo LaLa no Teste de memória Emocional submetidos a estímulo neutro e emocional**



**Gráfico 9 – Recordação no Teste de Memória Emocional entre casos do sub-grupo S/Lg submetidos a estímulo emocional e controles submetidos a estímulo neutro**



**Gráfico 10 - Impacto emocional nos casos do subgrupo S/Lg no Teste de memória Emocional submetidos a estímulo neutro e emocional**



Com os resultados observados ao se dividir os pacientes em grupos segundo o genótipo do 5-HTTLPR resolvemos avaliar se a função da amígdala (avaliada pelo teste de memória emocional) poderia interferir diretamente no processo.

Já havíamos averiguado correlações positivas importantes entre o IGT (Score total e segunda metade) e o impacto emocional mensurado pelo teste.

Um teste de covariância controlado pelo impacto emocional e recordações totais nos slides 5 a 8 do teste de memória emocional demonstrou que não havia diferença entre a performance do IGT entre os grupos (TOC vs. controles; TOC – La vs. TOC – S/Lg) ( $p < 0.05$  e  $p < 0.01$  respectivamente).

## **6. DISCUSSÃO**

### **6.1 COMPROMETIMENTO DA TOMADA DE DECISÃO**

De uma forma geral, observamos um comprometimento da tomada de decisão em pacientes com TOC.

Diversos são os trabalhos que correlacionam o processo de decisão a estruturas do CPF, mais especificamente, ao COF e suas conexões. Como essas estruturas estão acometidas no TOC, o resultado não nos surpreende em parte. (Bechara et al., 1994; Damasio, 1996; Bechara et al., 2000; Bechara, 2004a; Bechara, 2004b; Phelps, 2006; da Rocha et al., 2008; Starcke et al., 2009)

Esse prejuízo foi muito significativo na segunda metade do teste, caracterizando, em parte, o subtipo “under risk”. Este subtipo parece estar mais associado ao COF já que sofre influência de estados emocionais adquiridos previamente a partir das escolhas tomadas. Como os pacientes, nesse momento do teste, já reconhecem os riscos e benefícios das suas decisões, o componente emocional é extremamente importante para as escolhas a serem realizadas.

Acredita-se que exista uma diferença básica nos neurotransmissores mais significativos nos dois momentos do teste, mais especificamente, nos subtipos “under ambiguity” e “under risky”. No subtipo “under ambiguity” vias dopaminérgicas parecem ser mais importantes, principalmente suas relações com áreas associadas ao prazer. Além disso, circuitos exploratórios como o CPF dorso-lateral e núcleos da base parecem assumir papel significativo para a compreensão da situação e no processo exploratório inicial.

No “under risk” a serotonina seria mais relevante, com importância para suas projeções ao COF, sistema límbico e áreas associativas do CPF. Dessa forma, a própria importância das vias serotoninérgicas na fisiopatologia do TOC pode

explicar, em parte, esses achados. Esse fato torna-se ainda mais relevante quando percebemos que o genótipo LaLa apresenta, nos pacientes, uma associação com melhor performance da segunda metade do IGT. (Bechara et al., 1994; Damasio, 1996; Bechara et al., 2000; Bechara, 2004a; Bechara, 2004b; Cavedini et al., 2006; Phelps, 2006; Starcke et al., 2009)

No entanto, é importante ressaltar que outras vias de neurotransmissão são importantes no funcionamento das diversas funções cognitivas, sendo necessário estudos mais amplos para uma melhor compreensão das associações entre essas vias e seus neurotransmissores. (Bechara et al., 1994; Damasio, 1996; Bechara et al., 2000; Bechara, 2004a; Bechara, 2004b; Cavedini et al., 2006)

Dos estudos já realizados a respeito da tomada de decisão no TOC, questionou-se se o prejuízo observado seria uma característica própria do TOC ou um achado secundário a características como, por exemplo, sintomas ansiosos e depressivos. (Cavedini et al., 2006)

Ao estudar diversas variáveis, só observamos correlação do desempenho no IGT com o teste de memória emocional. Variáveis como gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos e capacidade de inibir respostas não se mostraram relevantes. O tamanho da nossa amostra, o maior até o presente momento, assim como o estudo de variáveis clínicas, demográficas e neuropsicológicas, torna este achado muito importante, corroborando que o prejuízo da tomada de decisão seria uma característica própria do transtorno.

## 5.2 5-HTTLPR e TOC

Desde a verificação do papel da serotonina no TOC, genes relacionados a essa via de neurotransmissão tornaram-se alvos em estudos de associação.

O 5-HTTLPR é o polimorfismo mais estudado dado a sua importância na transmissão serotoninérgica e aos seu importante papel em diversas condições psiquiátricas. (Hu et al., 2006; Lin et al., 2007; Bloch et al., 2008; Murphy et al., 2008)

Nós observamos uma associação positiva do alelo La com o TOC. Este dado já foi publicado parcialmente por nosso grupo de pesquisa, replicando, na população caucasiana brasileira, o achado de Hu e colaboradores (2006) e as observações de Bloch e colaboradores (2008). As diversas inconsistências observadas em estudos de associação passados podem ser explicadas pelo modelo utilizado até pouco tempo, onde o 5-HTTLPR era visto como bialélico.

Ainda mais, o TOC é um transtorno extremamente heterogêneo. Estudos genéticos, fenomenológicos, clínicos, neuroquímicos e de neuroimagem sugerem que um conjunto heterogêneo de pacientes preencha 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. (Westenberg 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;
- Subgrupos baseados na etnia dos pacientes. (Heyman et al., 2006; Westenberg et al., 2007; da Rocha et al., 2008)

Nossa amostra não apresenta características que a possibilite incluir em algum subgrupo específico. Apesar de estudarmos indivíduos caucasianos, já foi mostrado que o conceito de etnia no Brasil é inconsistente devido, principalmente, à extrema miscigenação presente no país. (Parra et al., 2003)

Fato curioso é a associação especificamente da variante La. Normalmente, os transtornos psiquiátricos estão associados à variante S e/ou Lg, como, por exemplo, o comportamento suicida, ansiedade e transtorno depressivo. (Hu et al., 2006; Murphy et al., 2008; Kwon et al., 2009; Ravindran et al., 2009)

O TOC, apesar de ser considerado um transtorno da ansiedade, apresenta uma enorme heterogeneidade de sintomas e peculiaridades, o que pode explicar essa contradição. Ainda mais, o alelo La já foi associado a um aumento da substância cinzenta em algumas regiões do CPF, o que poderia estar associado à “hiperfrontalidade” observada em exames de neuroimagens. (Hu et al., 2006; Lin et al., 2007; Westenberg et al., 2007; Kwon et al., 2009 ) Além disso, o TOC provavelmente apresenta uma herança poligênica, sendo essencial a busca de outros genes associados que possam estar interagindo com o polimorfismo estudado , desta forma, elucidar os resultados obtidos.

Ao avaliarmos os pacientes em dois grupos genotípicos (La VS. S/Lg), a variante La demonstrou melhor desempenho no IGT, principalmente na segunda metade. O prejuízo da transmissão serotoninérgica associada às variantes S e Lg pode prejudicar o funcionamento de estruturas e neurocircuitos vinculados à tomada de decisão.

Ainda mais, já foi observado aumento da substância cinzenta na amígdala em indivíduos com a variante La. Além disso, um estudo já demonstrou redução global do volume em pacientes SI e SS. (Scherk et al., 2009)

A variante alélica La pode influenciar positivamente a dinâmica relação da amígdala com o CPF, principalmente o COF. Dessa forma, o 5-HTTLPR desencadearia um papel central no processamento emocional durante o IGT nos pacientes com TOC, compensando, assim, a disfunção do circuito fronto-estriatal observada e que culmina em prejuízos da tomada de decisão. (Hu et al., 2006; Phelps, 2006; da Rocha et al., 2008; Murphy et al., 2008)



Observamos ainda uma maior presença de sintomas ansiosos em pacientes do grupo S/Lg, corroborando achados pregressos da literatura científica. (Westenberg et al., 2007; Murphy et al., 2008)

### **5.3 A MEMÓRIA EMOCIONAL NO TOC E SUA RELAÇÃO COM O PROCESSO DE DECISÃO**

O desempenho dos nossos controles está de acordo com outros estudos, onde se espera que o estímulo emocional aumente o impacto emocional atribuído à história, assim como um maior número de recordações do segundo terço dos slides apresentados. (Kauer-Sant'anna et al., 2008)

A amígdala exerce papel importante no processo mnêmico associado à carga emocional significativa, assim como a capacidade de reagir e perceber esses contextos de forma diferente. (Phillips et al., 2003; Phelps, 2006; Kauer-Sant'anna et al., 2008)

Os pacientes com TOC não demonstraram esses resultados, não ocorrendo influência do estímulo emocional durante o teste. Como não encontramos correlações com características que poderiam comprometer os resultados (sintomas depressivos, gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos dentre outras) sugere-se um comprometimento próprio de neurocircuitos associados com a amígdala e suas funções. (Phillips et al., 2003; Phelps, 2006; Brand et al., 2007; Atmaca et al., 2008; Kauer-Sant'anna et al., 2008)

Nos novos modelos de comprometimento do circuito fronto-estriatal no TOC, a amígdala tem ganhado destaque crescente. Estudos de neuroimagem já documentaram alterações nas regiões temporais do cérebro de pacientes com TOC. Tanto o hipocampo quanto a amígdala apresentam tamanhos alterados nesses pacientes, comprometendo indiretamente áreas associadas a essas regiões como o COF. (Atmaca et al., 2008)

Além do mais, já foi observado que os ISRSs, medicações de escolha no tratamento do TOC, resultam em alterações funcionais na amígdala através da

observação com exames de neuroimagem. Alterações metabólicas na amígdala esquerda, assim como no *striatum* e hipocampo ipisilaterais, também foram associadas com melhora clínica após estimulação capsular anterior em pacientes com TOC refratário ao tratamento convencional. (Phelps, 2006; Van Laere et al., 2006; Brand et al., 2007; Kauer-Sant'anna et al., 2008; Scherk et al., 2009)

Essas evidências só corroboram a importância dessa estrutura na fisiopatologia do TOC, apesar de maiores explicações serem necessárias, já que o número de pacientes estudados é pequeno, e alguns resultados são contraditórios como, por exemplo, o tamanho da amígdala.

Os nossos resultados sugeriram uma importância essencial dessa estrutura no processo de tomada de decisões nos pacientes.

Na primeira metade do teste, onde as escolhas são baseadas principalmente sem uma noção de quais serão os resultados, e feitas de forma mais exploratória, não houve diferenças entre os grupos. Porém já notamos uma correlação positiva importante nessa etapa com os resultados no teste de memória emocional. Isso sugere que melhores resultados nesta primeira fase já estão associados a uma função da amígdala na sua capacidade de desencadear e representar conteúdos emocionais. (Phillips et al., 2003; Phelps, 2006; Brand et al., 2007; Atmaca et al., 2008; Kauer-Sant'anna et al., 2008)

Na segunda etapa do teste, os pacientes com TOC apresentaram desempenho muito pior, com uma correlação inversa ainda maior com o teste de memória emocional. Não observamos correlações com outras variáveis, o que sugere a importância central da amígdala nas decisões tomadas.

Provavelmente, com a incapacidade de associar representações emocionais às escolhas no início do teste, as opções tomadas na segunda metade continuavam a serem imediatistas, visando ganhos mais imediatos, sem aversão ao risco, mesmo com os pacientes afirmando e indicando quais são os blocos “bons e ruins” no final da avaliação. Corroborando esta hipótese, Cannistraro e colaboradores (2004) observaram uma provável disfunção da amígdala em pacientes com TOC ao serem submetidos a teste de reconhecimento facial. Os pacientes não apresentam ativação da amígdala quando submetidos a estímulos que causam temor, além de uma redução basal em relação aos outros estímulos. Outro estudo utilizando estímulos de provocação de sintomas avaliados por PET mostrou uma redução da capacidade da amígdala de pacientes com TOC associados a estímulos aversivos, demonstrando, novamente, uma interrupção do circuito fronto-estriatal e suas conexões límbicas. (van Del Heuvel et al. 2004)

Análise de covariância demonstrou que, controlando as variáveis associadas ao teste de memória emocional, o desempenho do pacientes com TOC se aproxima dos controles, além de não observarmos mais diferenças entre os subgrupos de pacientes.

Essa observação, só reforça a importância da amígdala no processo de decisão mensurado pelo IGT. Além disso, já foi observada a ausência de resposta eletrodérmica antecipatória entre as escolhas durante esse teste em pacientes com TOC, reforçando a teoria do *marcador somático* e a importância do processamento emocional na dinâmica da tomada de decisões. (Stacke et al., 2009)

Ao avaliáramos os pacientes de acordo com os subgrupos genotípicos, observamos diferenças no IGT, com os pacientes apresentando o genótipo LaLa demonstrando um desempenho muito melhor no exame, novamente com ênfase na segunda etapa. Com o resultado da análise de covariância controlando as variáveis associadas ao teste de memória emocional, os resultados entre os subgrupos não se mostraram mais significativos. Deduzimos, assim, que esse alelo pode estar associado à função da amígdala e/ou das suas conexões com o COF, apresentando um efeito “positivo” no desempenho do IGT.

Poucos são os estudos que apresentam evidências de como esse efeito poderia ocorrer. No entanto, já foi demonstrado que a serotonina está estritamente associada ao funcionamento da amígdala, com aumento da substância cinzenta nos sujeitos com o alelo La. Essa associação pode balancear uma provável disfunção do neurocircuito que envolve o COF e suas conexões. (Brand et al., 2006; Atmaca et al., 2008; Scherk et al., 2009)

## 6. CONCLUSÕES

De forma sucinta, observamos que o prejuízo na tomada de decisões é um achado próprio do TOC, sendo influenciado de forma consistente por conexões com a amígdala.

O processo emocional já havia ganhado repercussão como fator determinante no processo de decisões. A principal hipótese que explica como as emoções podem interferir em nossas escolhas foi dada por Damásio, a hipótese do *marcador somático*. Neste contexto, estruturas do sistema límbico e suas conexões com o CPF, especialmente o COF ganham importância.

Verificamos indiretamente o comprometimento da amígdala no TOC e seu papel central no desempenho desses pacientes no IGT.

Outras variáveis também devem contribuir com o processo decisório, principalmente a nível neuroquímico. A influência do polimorfismo 5-HTTLPR fortalece essa idéia, com a capacidade de “contornar” a disfunção da amígdala sugerida.

Novos estudos precisam ser realizados para replicá-los e melhor elucidar esses achados. É necessário estudar esses resultados em grupos distintos de pacientes tendo em vista a extensa heterogeneidade do TOC. No entanto, ressaltamos que nossa amostra passou por controle clínico e neuropsicológico rigoroso, além de constituir a maior já estudada na literatura. Ainda mais, foi possível compreender um pouco mais das alterações neuropsicológicas do TOC e do papel de polimorfismos nos mesmos.

Concluindo, diferentes paradigmas que estudem a tomada de decisão, exames de neuroimagem funcional e outros polimorfismos de vias de

neurotransmissão importantes na compreensão do TOC poderão contribuir na compreensão neurobiológica deste e de outros transtornos neuropsiquiátricos.

## 7. REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn, text revision) (DSM–IV–TR). APA, 2000.
2. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 22(3):106-115.
3. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. 2006. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:769-776.
4. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Ozler S, Kara B, Ozler Z, Kanmaz E, Mermi O, Tezcan E. 2008. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(5):1283-1286.
5. Bechara A. 2004a. Disturbances of emotion regulation after focal brain lesions. *Int Rev Neurobiol* 62:159-193.
6. Bechara A. 2004b. The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn* 55:30-40.
7. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
8. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. 2000. Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cereb Cortex* 10:295-307.
9. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56(6):893–897.



10. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571.
11. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Sen S, Dombrowski P, Kelmendi B, Coric V, Pittenger C, Leckman JF. 2008. Association of the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive disorder: systematic review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(6):850-858.
12. Brand M, Grabenhorst F, Starcke K, Vandekerckhove MM, Markowitsch HJ. 2007. Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 45(6):1305-1317.
13. Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. 1995. The amygdala and emotional memory. *Nature* 377:295–296.
14. Cannistraro PA, Wright CI, Wedig MM, Martis B, Shin LM, Wilhelm S, Rauch SL. Amygdala responses to human faces in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 56(12):916-920.
15. Cavallaro R, Cavedini P, Mistretta P, Bassi T, Angelone SM, Ubbiali A, Bellodi L. 2003. Basal-corticofrontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biol Psychiatry* 54(4):437-443.
16. Cavedini P, Gorini A, Bellodi L. 2006. Understanding obsessive-compulsive disorder: focus on decision making. *Neuropsychol Rev* 16(1):3-15.
17. Cavedini P, Riboldi G, D'Annunzi A, Belotti P, Cisima M, Bellodi L. 2002. Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder:

- Ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia* 40(2): 205-211.
18. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Trestman RL, Gabriel SM, Cooper TB, Siever LJ. 1997. Serotonin function in human subjects: intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatry Res* 73(1-2):1-14.
19. 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. 1996. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1(6):453-460.
20. Conners CK, Epstein JN, Angold A, Klaric J. 2003. Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *J Abnorm Child Psychol* 31(5):555-562.
21. Damasio AR. 1996. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1413-1420.
22. da Rocha FF, Malloy-Diniz L, Lage NV, Romano-Silva MA, de Marco LA, Correa H. 2008. Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *Behav Brain Res* 195(1):159-163.
23. da Rocha FF, de Marco LA, Romano-Silva MA, Correa H. 2009, Obsessive-compulsive disorder and 5-HTTLPR. *Rev Bras Psiquiatr.* (Epub ahead of print)

24. Dell'Osso B, Altamura AC, Mundo E, Marazziti D, Hollander E. 2007. Diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Int J Clin Pract* 61(1):98-104.
25. Delorme R, Durand CM, Betancur C, Wagner M, Ruhrmann S, Grabe HJ, Nygren G, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T, Courtet P, Jollant F, Buresi C, Aubry JM, Baud P, Bondolfi G, Bertschy G, Perroud N, Malafosse A. 2006. No human tryptophan hydroxylase-2 gene R441H mutation in a large cohort of psychiatric patients and control subjects. *Biol Psychiatry* 60(2):202-203.
26. Del-Porto JA. 2001. Epidemiologia e aspectos transculturais do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr* 23(Supl II):3-5.
27. Denys D. 2006. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 29(2):553-584.
28. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. 2006. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:778-785.
29. Ernst M, Paulus MP. 2005. Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry*. 2005. 58(8):597-604.
30. Fellows LK. 2004. The cognitive neuroscience of human decision making: a review and conceptual framework. *Behav Cogn Neurosci Rev* 3(3):159-172.

31. Fontenelle LF, Hasler G. 2008. The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(1):1-15.
32. Fontenelle LF, Nascimento AL, Mendlowicz MV, Shavitt RG, Versiani M. 2007. An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 8(5):563-583.
33. Frank JE, Tomaz CA. 2000. Enhancement of declarative memory associated with emotional content in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res* 33(12):1483-1489.
34. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, Fuchs C, Zohar J, Lerer B, Buniak SF, Landa S, Poyurovsky M, Shapira B, Weizman R. 2000. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 10(3):205-209
35. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 46(11):1012-6.
36. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. 1989a. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 46(11):1012-1016.
37. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. 1989b. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46(11):1006-1011.

38. Gottesman II, Gould TD. 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160(4):636-645.
39. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D, Altemus M, Humphries J, Cassano G, Rotondo A, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. 1999. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol Psychiatry* 45(5):615-619.
40. Hanna GL, Veenstra-Vander Weele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. 2002. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* 114:541-552.
41. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 66(6):2621-2624.
42. Hemmings SM, Stein DJ. 2006. The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 29(2):411-444.
43. Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA. 2006. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ* 333(7565):424-429.
44. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. 2006. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 78(5):815-826.

45. Invernizzi RW. 2007. Role of TPH-2 in brain function: news from behavioral and pharmacologic studies. *J Neurosci Res* 85(14):3030-3035.
46. Kauer-Sant'anna M, Yatham LN, Tramontina J, Weyne F, Cereser KM, Gazalle FK, Andreazza AC, Santin A, Quevedo J, Izquierdo I, Kapczinski F. 2008. Emotional memory in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 192(6):458-463.
47. Kwon JS, Jang JH, Choi JS, Kang DH. 2009. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 9(2):255-69.
48. Lahiri DK, Nurnberger JI Jr. 1991. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19(19):5444
49. Lawrence NS, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Speckens A, Phillips ML. 2006. Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology* 20(4):409-419.
50. Leckman JF, Rauch SL, Mataix-Cols D. 2007. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: implications for the DSM-V. *CNS Spectr* 12(5):376-387, 400.
51. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274(5292):1527-1531.

52. Lin PY. 2007. Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(3):683-689.
53. Malloy-Diniz LF, Leite WB, Moraes PH, Correa H, Bechara A, Fuentes D. 2008. Brazilian Portuguese version of the Iowa Gambling Task: transcultural adaptation and discriminant validity. *Rev Bras Psiquiatr* 30(2):144-148.
54. Malloy-Diniz LF, Neves FS, Abrantes SS, Fuentes D, Corrêa H. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. 2009. *J Affect Disord* 112(1-3):231-236.
55. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005 Feb;162(2):228-38.
56. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. 2004. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61(6):564-576.
57. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. 2008. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 32(3):525-549.
58. Mössner R, Walitza S, Geller F, Scherag A, Gutknecht L, Jacob C, Bogusch L, Remschmidt H, Simons M, Herpertz-Dahlmann B, Fleischhaker C, Schulz E, Warnke A, Hinney A, Wewetzer C, Lesch

- KP.2006. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9(4):437-442.
59. Murphy DL, Fox MA, Timpano KR, Moya PR, Ren-Patterson R, Andrews AM, Holmes A, Lesch KP, Wendland JR. 2008. How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems. *Neuropharmacology* 55(6):932-960.
60. Murray EA, O'Doherty JP, Schoenbaum G. 2007. What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. *J Neurosci* 27:8166-8169.
61. Nakamura K, Hasegawa H. 2007. Developmental role of tryptophan hydroxylase in the nervous system. *Mol Neurobiol*. 2007 Feb;35(1):45-54.
62. Niederauer KG, Braga DT, Souza FP, Meyer E, Cordioli AV. 2007. Qualidade de vida em indivíduos com transtorno obsessivo-compulsivo: revisão da literatura. *Rev Bras Psiquiatr* 29(3):271-278.
63. Nielen MM, Veltman DJ, de Jong R, Mulder G, den Boer JA. 2002. Decision making performance in obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord* 69(1-3):257-260.
64. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. 2003. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(1):177-182.



65. Pauls DL. 2008. The genetics of obsessive compulsive disorder: A review of the evidence. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 148C:133-139.
66. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. 2006. *Annu Rev Psychol* 57:27–53.
67. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. 2003. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 54:515–528.
68. Ravindran AV, da Silva TL, Ravindran LN, Richter MA, Rector NA. 2009. Obsessive-compulsive spectrum disorders: a review of the evidence-based treatments. *Can J Psychiatry* 54(5):331-43.
69. Raven JC. The comparative assessment of intellectual ability. 1948. *Br J Psychol* 39:12–9.
70. Rangel A, Camerer C, Montague PR. 2008. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci* 9(7):545-556.
71. Rilling JK, King-Casas B, Sanfey AG. 2008. The neurobiology of social decision-making. *Curr Opin Neurobiol* 18(2):159-165.
72. Rolls ET. 2000. The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cereb Cortex* 10:284-294.
73. 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. 2006. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry* 11(5):495-504.

74. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. 2009. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 65(1):75-83.
75. Sachdev PS, Malhi GS. 2005. Obsessive-compulsive behaviour: a disorder of decision-making. *Aust N Z J Psychiatry* 39(9):757-763.
76. Salgado JV, Malloy-Diniz LF, Campos VR, Abrantes SS, Fuentes D, Bechara A, Correa H. 2009. Neuropsychological assessment of impulsive behavior in abstinent alcohol-dependent subjects. *Rev Bras Psiquiatr* 31(1):4-9.
77. Scherk H, Gruber O, Menzel P, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Usher J, Reith W, Meyer J, Falkai P. 2009. 5-HTTLPR genotype influences amygdala volume. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259(4):212-217.
78. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 1998. 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* 20:22-33;quiz 34-57.
79. Shin LM, Liberzon I. 2009. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. (NO PRELO)
80. Shugart YY, Samuels J, Willour VL, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, et al. 2006. Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: Evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol Psychiatry* 11:763-770.
81. Starcke K, Tuschen-Caffier B, Markowitsch HJ, Brand M. 2009. Skin conductance responses during decisions in ambiguous and risky

- situations in obsessive-compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 14(3):199-216.
82. Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C, et al. 2007. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 144B:1027-1033.
83. van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ. 2009. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 132(Pt 4):853-868.
84. van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Dolan RJ, Cath DC, Boellaard R, Mesina CT, van Balkom AJ, van Oppen P, Witter MP, Lammertsma AA, van Dyck R. 2004. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Res* 132(3):225-237.
85. Van Laere K, Nuttin B, Gabriels L, Dupont P, Rasmussen S, Greenberg BD, Cosyns P. 2006. Metabolic imaging of anterior capsular stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: a key role for the subgenual anterior cingulate and ventral striatum. *J Nucl Med* 47(5):740-747.
86. Viswanath B, Janardhan Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T, Chandrashekar CR. 2009. Cognitive endophenotypes in OCD: a study of unaffected siblings of probands with familial OCD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(4):610-615.

87. Zhang X, Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. 2006. Functional polymorphisms of the brain serotonin synthesizing enzyme tryptophan hydroxylase-2. *Cell Mol Life Sci* 63(1):6-11.
88. Walitza S, Wewetzer C, Gerlach M, Klampfl K, Geller F, Barth N, Hahn F, Herpertz-Dahlmann B, Gössler M, Fleischhaker C, Schulz E, Hebebrand J, Warnke A, Hinney A. 2004. Transmission disequilibrium studies in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders pertaining to polymorphisms of genes of the serotonergic pathway. *J Neural Transm* 111(7):817-25.
89. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. 2003 Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 299(5603):76.
90. Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. 2007. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectr* 12(2 Suppl 3):14-27.
91. Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu OJ 3rd, et al. 2004. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 75:508–513.

## ANEXO A

### DIAGNÓSTICO DO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

#### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM IV

O DSM IV estabelece os seguintes critérios para diagnóstico do TOC:

**a) Presença de compulsões ou obsessões:**

**Obsessões definidas conforme 1,2,3 e 4.**

**1)** Pensamentos, impulsos ou imagens persistentes e recorrentes que são experimentados em algum momento durante o transtorno como intrusivos e impróprios e que causam acentuada ansiedade ou desconforto;

**2)** Os pensamentos, impulsos ou imagens não simplesmente preocupações excessivas sobre problemas de vida reais;

**3)** A pessoa tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens ou neutralizá-los com outros pensamentos ou ações;

**4)** A pessoa reconhece, no entanto, que os pensamentos obsessivos impulsos ou imagens são produtos de sua mente e não como originados de fora.

**Compulsões definidas por: 1 e 2**

**1)** Comportamentos repetitivos (p.ex. lavar as mãos, organizar, verificar), ou atos mentais (rezar, contar, repetir palavras em silêncio) que a pessoa é levada a executar em resposta a uma obsessão ou em virtude de regras que devem ser seguidas rigidamente.

**2)** Os comportamentos ou atos mentais são destinados a prevenir ou reduzir o desconforto, prevenir algum evento ou situação temidos; entretanto não possuem uma conexão realística ou direta com o que pretendem neutralizar ou prevenir ou são claramente excessivos .

**b.** Em algum momento durante o curso da doença a pessoa reconheceu que suas obsessões ou compulsões são excessivas e não razoáveis (isto não se aplica a crianças);

**c.** As obsessões ou compulsões são excessivas, consomem muito tempo (mais de uma hora por dia), ou interferem significativamente nas rotinas normais da pessoa, no seu funcionamento ocupacional ( ou acadêmico) nas atividades sociais ou relacionamentos habituais;

**d.** Se no eixo 1 houver um outro transtorno as obsessões ou compulsões não devem ser restritas a ele (Por exemplo preocupação com comida em Transtornos Alimentares; arrancar cabelos na Tricotilomania; preocupação com aparência no Transtorno do Corpo Dismórfico; preocupação com uma droga no Transtorno de Uso de Substâncias, ou em ter uma doença como na Hipocondria; com impulsos ou fantasias sexuais na presença de Parafilias ou rumações de culpa na presença de Depressão Maior);

**e.** O transtorno não pode ser devido ao efeito direto de uma substância (por exemplo uma droga de abuso, uma medicação) ou uma condição médica geral. Especificar: Com insight pobre ou não.

#### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA CID-10 (F42):

A CID-10 estabelece os seguintes critérios para diagnóstico de TOC:

**A.** Compulsões ou obsessões estão presentes na maioria dos dias, por um período de pelo menos duas semanas.

**B.1)** São reconhecidas como originando-se da mente do paciente e não impostas por pessoas ou influências externas;

**2)** São repetitivas e desagradáveis devendo estar presente pelo menos uma obsessão ou compulsão reconhecida como excessiva e irracional;

**3)** O paciente tenta resistir a elas, mesmo que minimamente, existindo pelo menos uma obsessão ou compulsão à qual resiste sem sucesso;

**4)** A vivência das obsessões ou a realização dos atos compulsivos não são prazerosos (distinguir do alívio de ansiedade).

**C.** Causam angústia ou interferem no funcionamento social ou individual usualmente pela perda de tempo.

**D.** Não são o resultado de outros transtornos mentais

OBS. Todos os critérios devem estar presentes.

A CID-10 distingue diferentes formas de TOC (F42)

\* predominantemente pensamentos obsessivos ou ruminções (F42.0);

\* predominantemente atos compulsivos ou rituais (F42.1);

\* pensamentos e atos obsessivos mistos (F42.2);

\* Outros transtornos obsessivos (F42.8);

\* Transtorno obsessivo-compulsivo não especificado (F42.9)

**ABEXO B****TERMO DE CONSENTIMENTO****Correlações neuropsicológicas e genéticas do processo de tomada de decisão no transtorno obsessivo-compulsivo****1 OBJETIVO DAS INFORMAÇÕES:**

Estas informações estão sendo fornecidas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre o estudo e obter o seu consentimento. Esse estudo tem como objetivo avaliar se características neuropsicológicas, clínicas e genéticas podem estar associadas ao processo de tomada de decisão, habilidade extremamente importante no dia a dia. A melhor compreensão dessa característica possibilitará em maiores conhecimentos a respeito do TOC e, assim, favorecer as pesquisas do mesmo.

**2 PROCEDIMENTOS:**

Esse estudo irá consistir inicialmente de uma série de entrevistas para avaliarmos as características do transtorno obsessivo-compulsivo e em particular aspectos cognitivos. Também será colhido o sangue para análise genética.

**3 BENEFÍCIOS:**

Esse estudo é primariamente dirigido para que possa haver melhor compreensão de parâmetros clínicos e neuropsicológicos que possam estar associados ao transtorno obsessivo-compulsivo impulsividade. Os resultados dos testes neuropsicológicos que vamos realizar estarão à sua disposição. Não é prevista qualquer compensação financeira. Você não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo.

**4 GARANTIA DE ACESSO:**

Em qualquer etapa do tratamento você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo mesmo para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os pesquisadores são o Dr. Felipe Filardi da Rocha (UFMG), e o Prof. Humberto Correa (UFMG). Qualquer informação sobre a pesquisa pode ser obtida pelo telefone

**5 CONFIDENCIALIDADE:**

As informações obtidas serão analisadas pela equipe em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito à privacidade e os profissionais irão tomar as devidas precauções para proteger a confidencialidade de seus registros. Seu nome e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes desse estudo. Cabe a você decidir sobre a opção de participar ou não deste estudo. Você deve ter ciência de que a qualquer momento você pode retirar o seu consentimento de participação.

Eu, \_\_\_\_\_, paciente voluntário (ou responsável), dou consentimento livre e esclarecido, para que se façam os exames necessários a esta pesquisa e posterior uso e publicação dos dados nos relatórios finais e conclusivos, a fim de que estes sirvam para beneficiar a ciência e a humanidade.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Assinatura do paciente:

Assinatura do pesquisador:



# 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](#)