Marcelo Camargo Batistuzzo

**Ativação cerebral associada à memória episódica
verbal no transtorno obsessivo-compulsivo por
meio de ressonância magnética funcional**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Correa Miotto

Coorientador: Prof. Dr. Guilherme Vanoni Polanczyk

São Paulo

2013

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 13 de novembro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Batistuzzo, Marcelo Camargo

Ativação cerebral associada à memória episódica verbal no transtorno obsessivo-compulsivo por meio de ressonância magnética funcional / Marcelo Camargo Batistuzzo. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Neurologia.

Orientadora: Eliane Correa Miotto.

Coorientador: Guilherme Vanoni Polanczyk.

Descritores: 1.Transtorno obsessivo-compulsivo 2.Neuroimagem funcional/psicologia 3.Psiquiatria infantil 4.Memória episódica 5.Córtex pré-frontal 6.Semântica 7.Testes neuropsicológicos 8.Mapeamento encefálico/psicologia 9.Cognição 10.Memória 11.Criança 12.Adolescente 13.Imagem por ressonância magnética 14.Psiquiatria biológica

USP/FM/DBD-392/13

Agradecimentos

Este trabalho não teria se concretizado sem a participação de pessoas que colaboraram em todas as etapas do projeto, as quais agradeço aqui. Primeiramente agradeço ao Euripedes Constantino Miguel, Euri, de quem a liderança, a força de vontade e o trabalho são exemplos a serem seguidos. Obrigado pela confiança e por todo aprendizado: você me motivou a fazer um trabalho melhor. Agradeço à minha orientadora, Eliane Correa Miotto, por sempre ser tão compreensiva e ao meu Coorientador, Guilherme Vanoni Polanczyk, cujas conversas foram sempre encorajadoras. Agradeço à minha família, pela educação e por sempre ter me apoiado nas minhas decisões: obrigado pai, mãe e Thais; em especial a minha avó, fonte inesgotável de reforçamento positivo, e à neguinha Cecília, que me acompanhou nos bons e maus momentos. Obrigado pela ajuda, meu amor, tanto para as coisas da tese como para todo o resto, por estar comigo a cada dia e por cuidar de mim. Obrigado Inuí, pelo companheirismo que alegra minha vida! Gostaria de lembrar de agradecer aos amigos Marcelo Queiroz Hoexter, Carolina Cappi e Joana Bisol Balardin. Em relação aos dois primeiros, perdi a conta de quantos almoços, quantos projetos discutidos e conversas nós tivemos: espero que tudo isto continue! Com relação a última, parceira que estive junto durante todos os momentos: Jô, obrigado por compartilhar comigo este caminho, dividir as dúvidas e as angústias, sem você tudo teria sido muito diferente. Gostaria de agradecer aos colegas Antônio Carlos Lopes e Maria da Graça Moraes Martin, que tanto me instruíram e pelas orientações ao longo deste doutorado: a esta, obrigado por todos ensinamentos a cada encontro que tivemos; àquele, obrigado pela paciência e pelos ensinamentos desde os primeiros anos de PROTOC, quando eu ainda era aluno de iniciação científica. Agradeço a todos os colegas do PROTOC que me

ajudaram e me fizeram crescer a cada reunião: Aires Ribeiro, Alice de Mathis, Aline Sampaio, Ana Hounie, André Gentil, Ariane Lima, Camilla Monti, Carina Chaubet D'Alcante, Carolina Rosa, Cristina Belotto, Daniel Costa, Dante Marino, Daniel Mariani, Helena Brentani, Henrique Seraphim, Idalina Shimoda, Juliana Belo Diniz, Maria Cecília Toledo, Maria Eugênia de Mathis, Marinês Joaquim, Nil Moraes, Potira Requena, Priscila Chacon, Raony Kassab e Victor Fossaluzza. Agradeço, também, todos os colegas e amigos do Lim 44, lugar onde passei grandes angústias da minha vida acadêmica. Obrigado por estarem lá compartilhando e ajudando a “digerir” tudo isso: Ana Paula Arantes, Ana Paula Valadares, Antonio Cesário Junior, Bruno Fraccino Pastorello, Carlos Moraes, Cláudia Marote, Claudinei Biazoli, Gilson Vieira (obrigado pela ajuda Gilsão!), João Sato, Katerina Lukasova, Khallil Taverna Chaim, Mariana Penteado Nucci, Paulo Rodrigo Bazán (valeu rapá!), Raymundo Machado de Azevedo Neto (valeu a ajuda doc!), Sharon Sanz Simon e, em especial, ao Edson Amaro Junior, que me abriu as portas de seu laboratório e tanto me ensinou em suas reuniões, encontros e palestras. Obrigado a toda a equipe do SMART, cujo ambulatório para o tratamento de crianças e adolescentes com TOC permitiu constituir a amostra do presente estudo: Bruna Burkot, Daniel Fatori, Fernando Asbahr, Gabriela Gorenstein, Helena Pascoale, Ligia Corrêa, Livia Faggian, Marina de Marco e Souza, Pedro Gomes de Alvarenga, Rosa Magaly Moraes e, em especial à Roseli Gedanke Shavitt, por ter permitido a realização do estudo com estes pacientes. Aqui, gostaria de ressaltar a fundamental participação do trio Sônia Borcato, Débora Zambori e Elisa Teixeira Bernardes: obrigado por toda ajuda e pelo tempo disponibilizado! Com vocês eu sempre pude contar – nunca havia tempo ruim e vocês sempre estiveram lá. Agradeço especialmente à duas neuropsicólogas que admiro muito: Candida Helena Pires de Camargo, pessoa que considero um exemplo a ser seguido por seu conhecimento, sua

sabedoria e suas conquistas (obrigado pelos puxões de orelha e por me ensinar a dar tanto valor ao conhecimento clínico) e Anita Taub, que sempre me apoiou e me incentivou – você foi quem mais me deu confiança! Obrigado Prof. Dr. Erasmo Casella pela paciência e por toda ajuda. Agradeço à Maria Cristina Ferreira, pela cuidadosa revisão das referências bibliográficas. Obrigado aos colegas do PRODIP, Ana Soledade, Liege Felício, Rachel Verin, Rita Marcato, Taís Moriyama e Tatiane Cristina Ribeiro: vocês voltaram minha atenção para a importância da discussão clínica e para o entendimento que ela nos traz para a pesquisa que fazemos. Ao meu parceiro Cícero Querido, obrigado pela ajuda e pelas conversas: um aluno de IC cujo nível de discussão era de um doutorando! Agradeço meu amigo André Queiroz Miguel: se não fosse você eu não estaria defendendo o doutorado aqui nesta instituição. Valeu rapá! Também agradeço aos amigos baroneses, indispensáveis na minha vida! Finalmente, obrigado a todos os biomédicos do InRad que ajudaram na coleta de dados, em especial ao Daniel, Ricardo, Lu e Rosane. Obrigado pela ajuda e pela paciência. Em especial, agradeço à secretária da pós graduação, Thais Figueira, pelo empenho e preocupação.

Agradeço às instituições de apoio à pesquisa que colaboraram financeiramente com este estudo: à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – processo número 2009/09949-8) e ao Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – processo número 573974/2008-0).

Por fim, obrigado a todas as crianças e adolescentes que participaram deste estudo, bem como os responsáveis que os trouxeram, algumas vezes durante os finais de semana, para realizar os exames. Obrigado pela disponibilidade e pela voluntariedade.

“As nossas vidas são a somatória das nossas memórias. O quanto desejamos perder, da nossa já tão curta vida, por nos distrair em nossos aparelhos de celular; por não prestar atenção ao ser humano à nossa frente; por ser tão preguiçoso e não estar disposto a processar profundamente? Eu aprendi, primeiro, que há capacidades de memorização latentes incríveis em todos nós. Mas, se você quer viver uma vida memorável, você tem que ser o tipo de pessoa que lembra de se lembrar.”

Joshua Foer

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação. 2011.

SUMÁRIO

Lista de Siglas.....	x
Listas de Símbolos	xiii
Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Tabelas.....	xvi
Resumo.....	xvii
Summary.....	xix

1. INTRODUÇÃO..... 1

2. REVISÃO DA LITERATURA 9

2.1 Caracterização do Transtorno Obsessivo-Compulsivo.....	11
2.1.1 Epidemiologia e Apresentação Clínica.....	11
2.1.2 Heterogeneidade do TOC: Abordagens Categórica e Dimensional.....	14
2.1.3 TOC em Crianças e Adolescentes.....	18
2.2 Neurobiologia do TOC.....	21
2.2.1 Técnicas de Neuroimagem.....	24
2.2.1.1 Achados de Neuroimagem Funcional no TOC.....	27
2.2.1.2 Achados de Neuroimagem Estrutural no TOC	29
2.2.2 Achados de Funções Cognitivas em Portadores de TOC.....	34
2.2.2.1 Funções Cognitivas em Crianças e Adolescentes com TOC.....	38
2.2.2.2 Déficits de Memória no TOC e Hipótese da Mediação	40
2.3 Memória Episódica Verbal e Agrupamento Semântico	46
2.4 Ressonância Magnética Funcional	53
2.4.1 RMf em Crianças e Adolescentes.....	59
2.4.2 Modelo Linear Geral (GLM).....	60

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES..... 64

3.1 Objetivo Principal	66
3.2 Objetivos Específicos.....	66
3.3 Hipóteses.....	67

4. SUJEITOS, MATERIAL E MÉTODOS 70

4.1 Desenho Experimental e Casuística.....	72
4.1.1 Critérios de Inclusão para os Participantes com TOC.....	74
4.1.2 Critérios de Exclusão para os Participantes com TOC.....	75
4.1.3 Grupo de Sujeitos Saudáveis.....	75
4.1.4 Análises Estatísticas Empregadas.....	78
4.2 Considerações Éticas.....	79
4.3 Escalas, Questionários e Avaliações	80
4.4 Avaliação Cognitiva	83
4.5 Ressonância Magnética.....	85
4.5.1 Sequências de Pulso e Aquisição de Imagens.....	85
4.5.2 Ressonância Magnética Funcional.....	86
4.5.3 Aparatos para Apresentação do Paradigma	86
4.5.4 Paradigma de Memória Episódica Verbal	88

4.5.4.1 Dados Comportamentais do Paradigma.....	90
4.5.4.2 Reconhecimento	91
4.6 Procedimento do Protocolo de RM.....	92
4.7 Análise de Dados de RMf.....	93
4.7.1 Cálculo de Análise de Poder Estatístico	93
4.7.2 FMRI Expert Analysis Tool (FEAT), versão 6.0.0	94
4.7.3 Featquery.....	98
4.7.4 Análise Covariada	98
4.7.5 Análise de Interação Psicofisiológica (PPI)	99
4.7.6 Resumo da Metodologia de Imagem Cerebral.....	100
5. RESULTADOS	102
5.1 Características Sociodemográficas da Amostra.....	104
5.2 Dados Clínicos.....	105
5.3 Testes Cognitivos.....	108
5.4 Dados Comportamentais do Paradigma.....	110
5.4.1 Evocação Espontânea.....	110
5.4.2 Evocação Dirigida	113
5.4.3 Reconhecimento.....	114
5.4.4 Correlação com Variáveis Clínicas	115
5.5 Dados de RMf – Análises de Grupo	116
5.5.1 Média dos Grupos.....	117
5.5.2 Comparação entre Grupos.....	118
5.5.4 Correlação do Índice Semântico entre Grupos.....	121
5.5.5 Análise de Interação Psicofisiológica (PPI).....	122
6. DISCUSSÃO	125
6.1 Caracterização da Amostra.....	127
6.1.1 Comparação entre Grupos do Desempenho nos Testes Neuropsicológicos	134
6.2 Desempenho no Paradigma de MEV.....	139
6.2.1 Dados Comportamentais.....	139
6.2.2 Ativação Cerebral.....	148
6.2.2.1 Comparação entre Grupos	150
6.2.2.2 Correlação do Índice Semântico com a Ativação.....	158
6.2.2.3 Comparação da Conectividade entre Grupos – PPI	160
6.3 Limitações do Estudo.....	165
6.4 Perspectivas Futuras.....	168
6.5 Conclusão	170
7. ANEXOS.....	174
7.1 Anexo A.....	176
7.2 Anexo B.....	179
7.3 Anexo C	180
7.4 Anexo D	181
7.5 Anexo E	182
7.6 Anexo F.....	183
7.7 Anexo G.....	185
7.8 Anexo H.....	186
7.9 Anexo I.....	187
7.10 Anexo J.....	188
7.11 Anexo K.....	189
8. REFERÊNCIAS.....	192

LISTA DE SIGLAS

AACAP	Associação Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência, do inglês <i>American Association of Child and Adolescent Psychiatry</i>
ACPC	Eixo da comissura anterior e comissura posterior, do inglês <i>Anterior Commissure, Posterior Commissure</i>
ANCOVA	Análise de Covariância, do inglês <i>Analysis of Covariance</i>
ANOVA	Análise de Variância, do inglês <i>Analysis of Variance</i>
APA	Associação Americana de Psiquiatria, do inglês <i>American Psychiatry Association</i>
BET	Ferramenta do FSL para extração do cérebro, do inglês <i>Brain Extration Tool</i>
BOLD	Sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea, do inglês <i>Blood Oxigenation Level Dependent</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCA	Córtex do Cíngulo Anterior
CEPTC	Circuito Córtico-Estriado-Pálido-Talâmico-Cortical
CFM	Córtex Frontal Medial
COF	Córtex Órbito-frontal
CPF	Córtex Pré-frontal
CPFDL	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
CPFVM	Córtex Pré-frontal Ventromedial
CVLT	Teste de aprendizado e memória verbal Califórnia, do inglês <i>California Verbal Learning Test</i>
Y-BOCS	Escala de Gravidade dos Sintomas Obsessivos-Compulsivos de Yale-Brown, do inglês <i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>
DBS	Estimulação Cerebral Profunda, do inglês <i>Deep Brain Stimulation</i>
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, do inglês <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision</i>
DY-BOCS	Escala Dimensional de Sintomas Obsessivo-Compulsivos de Yale-Brown, do inglês <i>Dimesional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i>
FEAT	Ferramenta do FSL para Análises Estatísticas das Imagens de RMf, do inglês <i>FMRI Expert Analysis Tool</i>
FILM	Ferramenta do FSL para Modelagem Linear do Sinal de RM, do inglês <i>FMRI's Improved Linear Model</i>
FLIRT	Ferramenta do FSL para Registro Linear de Imagens, do inglês <i>FMRI's Linear Image Resgistration Tool</i>
FMRIB	Ressonância Magnética funcional do Cérebro, do inglês <i>Funcional</i>

Magnetic Resonance Imaging of the Brain

FOV	Campo de Aquisição, do inglês <i>Field of View</i>
FRH	Função de Resposta Hemodinâmica
FS	Fobia Social
FSL	Software de Bibliotecas do FMRIB para análise de imagens de RMf, do inglês <i>FMRIB Software Library</i>
GABA	Ácido Gama-Amino-butírico, do inglês <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GLM	Modelo Linear Geral, do inglês <i>General Linear Model</i>
GPT	Teste Motor <i>Grooved</i> , do inglês <i>Grooved Pegboard Test</i>
GRE-EPI	Imagem por Sequência de Pulsos do Tipo Gradiente Eco Planar, do inglês <i>Gradient Echo Type Echo Planar Imaging</i>
GUI	Interface Gráfica do Usuário, do inglês <i>Graphical User Interface</i> .
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCND	Hemisfério Cerebral Não Dominante
HD	Hemisfério Direito
HE	Hemisfério Esquerdo
INPD	Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento
InRad	Instituto de Radiologia
IPq	Instituto de Psiquiatria
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina
K-SADS-PL	Entrevista Diagnóstica Kiddie para Transtornos de Ordem Afetiva e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar Presente e ao Longo da Vida, do inglês <i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Present and Lifetime</i>
LIM	Laboratório de Investigação Médica
MCFLIRT	Ferramenta de Correção de Movimento e Registro de Imagem do FMRIB, do inglês <i>Motion Correction FMRIB's Linear Image Registration Tool</i>
MEV	Memória Episódica Verbal
MO	Memória Operacional
NR	Lista de Palavras não Relacionadas em Categorias Semânticas
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons, do inglês <i>Positron Emission Tomography</i>
POTS	Estudo Pediátrico de Tratamento para o TOC, do inglês <i>Pediatric OCD Treatment Study</i>
QI	Quociente de Inteligência
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey, do inglês <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>

RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
SB	Substância Cerebral Branca
SC	Substancia Cerebral Cinzenta
SCARED	Auto-relato para Transtornos Relacionados à Ansiedade na Infância, do inglês <i>Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders</i>
SENSE	Sistema de Aquisições Paralelas de Imagens, do inglês <i>Sensitivity Encoding</i>
SMART	Ensaio Clínico Randomizado de Múltiplas Sequências, do inglês <i>Sequential Multiple Assignment Randomized Trial</i>
SOC	Sintoma Obsessivo-Compulsivo
SPECT	Tomografia por Emissão de Fóton Único, do inglês <i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
SR	Lista de palavras semanticamente relacionadas em categorias
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDE	Teste de Desempenho Escolar
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TOD	Transtorno de Oposição e Desafio
USP	Universidade de São Paulo
VP	Variáveis Preditivas
WAIS	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos, do inglês <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WASI	Escala de Inteligência Wechsler Abreviada, do inglês <i>Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence</i>
WCST	Teste Wisconsin de Classificação de Cartas, do inglês <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WHO	Organização Mundial de Saúde, do inglês <i>World Health Organization</i>
WISC	Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, do inglês <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

mm	milímetros
cm	centímetros
ms	milissegundos
min	minutos
H	hidrogênio
O ₂	oxigênio
Hb	hemoglobina
dB	decibéis
°	graus
≠	diferente

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Imagem adaptada de Kalra e Swedo (2009) ilustrando as vias do circuito CEPTC. Em verde as vias que aparecem excitadas nos pacientes com TOC, geralmente mediadas por glutamato, e em vermelho as vias inibidas, mediadas via GABA 22
- Figura 2 - O gráfico mostra o resultado do desempenho de pacientes (em pontilhado) e controles (linha contínua) nos escores do CVLT. As barras representam o erro padrão da média. Embora a memória de curto e longo prazo esteja prejudicada em todas as medidas nos pacientes com TOC, eles se beneficiam da evocação estruturada (por meio de pistas semânticas) e têm o reconhecimento semelhante ao dos controles. Adaptada de Savage et al., 2000..... 43
- Figura 3 - Fluxograma dos pacientes atendidos pelo projeto SMART que foram selecionados para a realização do estudo de RMf: o grupo final foi constituído apenas pelos pacientes que completaram o exame (n = 25)..... 73
- Figura 4 - Fluxograma das ligações, avaliações e exames de RM dos controles: o grupo final foi constituído apenas por sujeitos saudáveis que completaram o exame (n = 25) 77
- Figura 5 - A) Eloquence (Invivo), computador usado para controlar a apresentação de estímulos, situado na sala do console; B) Sistema de visualização dos estímulos dentro do *scanner*; C) *trigger* (Zurc & Zurc) para sincronização do paradigma e D) botão de respostas (Zurc & Zurc) para o reconhecimento..... 87
- Figura 6 - Esquema visual do paradigma em Bloco ABC, contrabalanceado, utilizado no experimento. A) Esquema para visualização dos blocos e do tempo que cada uma das condições demorava durante a codificação: SR = Lista de Palavras Semanticamente Relacionadas; NR = Lista de Palavras não Relacionadas; Descanso = intervalo entre as listas “+”; B) Esquema com informações sobre a duração da evocação; C) Esquema com informações sobre o reconhecimento... 88
- Figura 7 - Esquema de visualização das duas condições ativas do paradigma. Cada estímulo permanecia por 2 segundos na tela. SR = Lista Semanticamente Relacionada; NR Lista não Relacionada 89
- Figura 8 - Imagem para visualização do posicionamento das esferas nas RI por meio das quais foram extraídas as séries temporais utilizadas para fazer a análise de PPI. Em verde a RI que representa o COF-LD; em vermelho o COF-MD; em azul o COF-ME e em amarelo o COF-LE 99
- Figura 9 - Diagramas de caixa e bigodes ilustrando: A) o QI Total estimado e B) o tempo para completar o subteste de *leitura* do TDE. Ambas as figuras apresentam o resultado para o grupo de pacientes portadores de TOC (n = 25), em cinza, e para o grupo de controles (n = 25), em branco 108
- Figura 10 - Diagramas de caixa e bigodes ilustrando os desempenhos do grupo de pacientes portadores de TOC (n = 25), em cinza, e do grupo de controles (n=25), em branco, para os testes neuropsicológicos: A) Figura de Rey, total da evocação imediata e B) o RAVLT, total de palavras evocadas 109

- Figura 11 - Gráfico de caixas e bigodes dos dados do índice de classificação semântica para os dois grupos. Em cinza os dados do grupo de pacientes, em branco os controles 111
- Figura 12 - Gráfico em barras ilustrando os dados de evocação espontânea e dirigida para os grupos de pacientes e controles 111
- Figura 13 - Gráfico em linhas ilustrando a regressão linear com o índice semântico como variável preditora e o número total de palavras da lista SR como variável dependente. Para o grupo controle o índice foi capaz de prever a quantidade de palavras evocadas, ao passo que para o grupo de pacientes a regressão não foi significativa..... 112
- Figura 14 - Gráfico em barras ilustrando o desempenho médio de acertos no reconhecimento para o grupo de pacientes portadores de TOC e para o grupo controle nas quatro possibilidades de palavras: SR – palavras semanticamente relacionadas vistas durante a codificação; NR – palavras não relacionadas vistas na codificação; Novas – palavras não relacionadas que não apareceram na codificação e Relacionadas – palavras semanticamente relacionadas que não apareceram na codificação 114
- Figura 15 - Mapas probabilísticos referentes à média do efeito BOLD positivo para os grupos: A) controles e B) pacientes. Fatias no plano axial e imagem da superfície cortical indicam, em escala vermelho-amarela, os *clusters* que passaram o limiar estatístico estabelecido ($Z > 2,3$) para o contraste SR > NR.. 117
- Figura 16 - Mapas probabilísticos referentes ao teste *t* para comparação entre grupos: áreas que apresentaram, em escala vermelho-amarela, os *clusters* mais ativos no grupo de paciente ('pacientes > controles') e, em escala azul-verde os *clusters* menos ativos no grupo de paciente ('controles > pacientes'). Análises covariadas pelas escalas SCARED, CDRS-R e CRI: A) fatias no plano axial e imagem da superfície cortical superior do contraste SR > NR; B) fatias no plano axial e imagem da superfície cortical posterior do contraste SR e C) fatias no plano axial e imagem da superfície cortical posterior do contraste NR 120
- Figura 17 - Comparação entre grupos da correlação entre o índice semântico e o sinal BOLD: A) Ilustração do *cluster* no COF que representa o contraste com maior correlação no grupo de pacientes com relação aos controles durante a codificação da lista SR; B) Gráfico que mostra a correlação entre o desempenho no índice semântico (eixo das abcissas) e a porcentagem de sinal BOLD para o contraste SR > fixação. Em laranja, os pacientes demonstram uma correlação positiva ($r = 0,512$ e $p = 0,008$) e em azul, os controles apresentam correlação negativa ($r = -0,494$ e $p\text{-valor} = 0,012$) 121
- Figura 18 - Superfície cortical com o *cluster* representando a interação psicofisiológica com o COF-LD. As regiões em vermelho representam as áreas nas quais os *voxels* atingiram o limiar estatístico ($Z > 2,3$), para a conectividade está aumentada nos pacientes em relação aos controles, no contraste SR 124

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Resumo dos achados de neuroimagem funcional em pacientes com TOC.....	30
Tabela 2	–	Resumo dos achados de neuroimagem estrutural em pacientes com TOC	30
Tabela 3	–	Localização das RI no COF	99
Tabela 4	–	Características demográficas dos sujeitos do estudo	104
Tabela 5	–	Características clínicas dos SOC do grupo de pacientes (n=25).	105
Tabela 6	–	Caracterização de comorbidades nos participantes do estudo e comparação da pontuação nas escalas clínicas	106
Tabela 7	–	Desempenho nos testes neuropsicológicos entre pacientes com TOC e controles	109
Tabela 8	–	Comparação da evocação espontânea entre os grupos	110
Tabela 9	–	Comparação da evocação dirigida entre os grupos	113
Tabela 10	–	Comparação dos índices de reconhecimento	114
Tabela 11	–	Médias e comparação do movimento (mm)	116
Tabela 12	–	<i>Clusters</i> da média para o contraste SR > NR nos grupos de pacientes e controles.....	118
Tabela 13	–	Coordenadas dos <i>clusters</i> da comparação covariada entre grupos.....	120
Tabela 14	–	<i>Clusters</i> da comparação do índice semântico entre grupos.....	121
Tabela 15	–	<i>Clusters</i> da análise de PPI nas três RI que apresentaram conectividade aumentada no grupo de pacientes para a condição SR > NR	123

RESUMO

Batistuzzo MC. Ativação cerebral associada à memória episódica verbal no transtorno obsessivo-compulsivo por meio de ressonância magnética funcional [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um transtorno psiquiátrico que acomete cerca de 1 a 3,1% das pessoas ao longo da vida. Embora o seu modelo neurobiológico ainda não esteja completamente estabelecido, inúmeras evidências apontam para áreas relacionadas ao circuito córtico-estriado-pálido-talâmico-cortical (CEPTC). Em especial, o córtex órbito-frontal (COF) é uma região que desempenha um papel fundamental dentro da hipótese fisiopatológica do TOC. Paralelamente, esta região já foi associada, em sujeitos saudáveis, com a habilidade de utilização espontânea da estratégia de agrupamento semântico na memorização de palavras – o que facilita sua evocação posterior. Ao mesmo tempo, estudos neuropsicológicos evidenciaram que pacientes com TOC apresentam déficits na memória episódica verbal (MEV) e que tais déficits poderiam ser mediados por dificuldades em funções executivas ligadas ao planejamento, como utilização de estratégias. Portanto, para testar a hipótese de que há diferenças no correlato neural da codificação da MEV entre pacientes com TOC e controles saudáveis, foi utilizado um teste neuropsicológico adaptado para ressonância magnética funcional (RMf): o paradigma tinha apresentação em bloco. O objetivo do presente estudo foi investigar a etapa de codificação da MEV e a capacidade de agrupamento semântico espontâneo em crianças e adolescentes com TOC. Assim, o paradigma foi constituído por duas listas de palavras: uma, semanticamente relacionada (SR), na qual as palavras eram divididas em categorias semânticas e outra, não relacionada (NR), na qual não havia relação aparente entre as palavras. O contraste de maior interesse do estudo foi a diferença entre essas duas condições ($SR > NR$). O nível de agrupamento semântico foi quantificado por um índice semântico. Os grupos foram formados por 25 crianças e adolescentes com TOC e 25 controles saudáveis, pareados por sexo, idade, escolaridade, preferência manual e QI. Embora os grupos estivessem pareados por essas características, eles se diferiram em sintomas clínicos, tais como sintomas de depressão, ansiedade e necessidade de rotina por parte da

criança/adolescente. Os resultados comportamentais do teste de MEV mostraram que os grupos não se diferenciaram: ambos evocaram a mesma quantidade de palavras e não apresentaram diferenças no índice semântico. Apesar disso, a comparação entre os grupos – controlada para variáveis clínicas – revelou menor ativação (sinal BOLD) nos pacientes em diversas regiões cerebrais: frontais, parietais e occipito-temporais. Por outro lado, a análise de interação psicofisiológica (PPI) revelou que os pacientes apresentaram um aumento da conectividade do COF com regiões temporais em relação aos controles. Isso ocorreu para três das quatro regiões de interesse que foram posicionadas no COF: lateral e medial de ambos os hemisférios. Além disso, o grupo de pacientes apresentou uma correlação positiva entre o índice semântico e o efeito BOLD no COF, o que não ocorreu para o grupo controle. Esses resultados indicam diferenças no funcionamento cerebral de crianças e adolescentes com TOC tanto em regiões que estão dentro do modelo neurobiológico proposto para o TOC (circuito CEPTC), como fora dele também. De acordo com os resultados do presente estudo, as diferenças de ativação e de conectividade poderiam ser consideradas como um déficit latente, uma vez que ambos os grupos apresentaram o mesmo desempenho no paradigma.

Descritores: Transtorno obsessivo-compulsivo; Neuroimagem funcional/psicologia; Psiquiatria infantil; Memória episódica; Córtex pré-frontal; Semântica; Testes neuropsicológicos; Mapeamento encefálico/psicologia; Cognição; Memória; Criança; Adolescente; Imagem por ressonância magnética; Psiquiatria biológica.

SUMMARY

Batistuzzo MC. Brain activation associated with verbal episodic memory in obsessive-compulsive disorder using magnetic resonance imaging [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

The obsessive-compulsive disorder (OCD) is a psychiatric disorder that affects 1-3.1% of the general population (lifetime rate). Although its neurobiological model has not been completely established, numerous evidences indicate that areas of the cortico-striatal-pale-thalamic-cortical (CSPTC) circuit are engaged in the disease. In particular, the orbitofrontal cortex (OFC) is a region that plays a key role in the pathophysiological hypothesis of OCD. In parallel to this, in healthy controls this region has been associated with the ability of using spontaneous strategies of semantic clustering at the encoding of related words – in a way that facilitates the posterior retrieval of these words. At the same time, neuropsychological studies showed that OCD patients present verbal episodic memory (VEM) deficits, and that these deficits could be mediated by executive dysfunction – like planning and utilization of strategies. Thus, to investigate the hypothesis that there are differences at the neural correlates of VEM encoding between children and adolescents with OCD and healthy controls, we used a blocked design functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) paradigm to evaluate both groups. The main objective of the study was to investigate the VEM encoding and the ability to spontaneously organize words according to their semantic categories. In order to do this, the fMRI paradigm consisted of two kinds of word lists: a semantically related list (SR), in which words were divided into semantic categories and an unrelated list (UR), where there was no apparent relationship between the words. However, the contrast of most interest of this study, was the difference between the conditions ('SR > UR'). The semantic clustering level was quantified by a semantic clustering index. Groups were constituted by 25 children and adolescents with OCD and 25 healthy controls paired by gender, age, educational level, handedness and IQ. Although both groups were matched for these characteristics, they differed in clinical symptoms such as depression, anxiety and routines. Behavioral results showed that the groups were similar in terms of retrieved words and semantic index. Nevertheless, the comparison

between groups – controlled for clinical variables – showed less activation (BOLD signal) in patients in several brain regions: frontal, parietal and occipito-temporal. On the other hand, the psychophysiological interaction analysis (PPI) revealed that patients have had an increase in the OFC connectivity with the temporal regions. This has occurred in three of the four regions of interest that were placed in the OFC: lateral and medial of both hemispheres. Also, the patients showed a positive correlation between the semantic index and the BOLD effect in the OFC, which was not observed in the control group. These results suggest that there are differences in brain functioning of children and adolescents with OCD in regions that are inside/outside of the neurobiological model for OCD (CSPTC circuit). In accordance with the present results, these differences in brain activation and connectivity could be regarded as a latent deficit, since both groups presented the same behavioral performance.

Descriptors: Obsessive-compulsive disorder; Functional neuroimaging/psychology; Child psychiatry; Memory, episodic; Prefrontal cortex; Semantics; Neuropsychological Tests; Brain mapping/psychology; Cognition; Memory; Child; Adolescent; Magnetic resonance imaging; Biological psychiatry.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é um transtorno neuropsiquiátrico de ansiedade cujos sintomas iniciam-se comumente durante a infância ou adolescência, podendo persistir de maneira crônica mesmo com os tratamentos de primeira linha, farmacológicos ou psicoterápicos (Rasmussen; Eisen, 1990; Stein et al., 1997; Abramowitz et al., 2009). Atualmente, estudos epidemiológicos indicam que o TOC acomete cerca de 1 a 3,1% da população ao longo da vida, independentemente de sexo, etnia ou situação econômica (Ruscio et al., 2010; Andrade et al., 2012; Kessler et al., 2012). O início precoce do transtorno está associado a uma pior resposta ao tratamento (Stewart et al., 2004) e, crianças que apresentam TOC têm maior risco para o desenvolvimento de outros transtornos psiquiátricos (Skoog; Skoog, 1999). Por isso, é crucial para um bom prognóstico que o TOC seja diagnosticado logo após a manifestação dos primeiros sintomas, possibilitando que o tratamento se inicie o mais cedo possível. Uma melhor e mais detalhada caracterização do TOC, assim como a comparação das diferentes características encontradas entre adultos e crianças / adolescentes, será abordada no primeiro subcapítulo da revisão da literatura (2.1, [Caracterização do Transtorno Obsessivo-Compulsivo](#)).

Com relação à fisiopatologia do transtorno, o esclarecimento do seu substrato biológico ainda não está completamente estabelecido. Isso se deve principalmente à alta variabilidade encontrada nos estudos de neuroimagem e à carência de marcadores biológicos que reflitam, de fato, os constructos clínicos atuais (Kandel, 2005; Kapur et al., 2012). Além disso, a própria apresentação clínica dos sintomas do TOC e suas diversas dimensões fizeram com que alguns autores chegassem a especular a existência de diversos transtornos independentes catalogados sob a nomenclatura TOC (ver sessão 2.1.2, [Heterogeneidade do TOC](#)).

Na tentativa de suprir esse quadro de escassez de um conhecimento neurobiológico, diversos tipos de estudos de neuroimagem (funcional e estrutural) foram, e vêm sendo, conduzidos em pacientes com TOC. Em especial, a ressonância magnética funcional (RMf), é uma ferramenta não invasiva que possibilita investigar áreas relacionadas à funções cerebrais, através de diferenças baseadas no acoplamento neurovascular e percebidas pela diferença de intensidade de sinal relacionadas à razão oxi / desoxihemoglobina. Mais detalhes sobre essa metodologia de imagem cerebral podem ser encontrados no subcapítulo 2.4 ([Ressonância Magnética Funcional](#)). Além

de possibilitar a investigação das regiões associadas à execução de determinadas tarefas (paradigmas), recentes metodologias de análise dos dados de RMf propiciaram o estudo, também, da conectividade entre as regiões, possibilitando inferir sobre a relação entre a complexa circuitaria encefálica. Com tal abordagem é possível observar de maneira mais próxima o funcionamento cerebral como ele é concebido, ou seja, por meio de alças, vias e circuitarias.

Os estudos de imagem cerebral do final dos anos 80 (ver subcapítulo 2.2.1, [*Técnicas de Neuroimagem*](#)) contribuíram ao apresentar e elaborar o modelo neurobiológico do TOC, abordado ao longo de todo o subcapítulo 2.2, [*Neurobiologia do TOC*](#). Segundo esse modelo, a manifestação dos sintomas estaria ligada à hiperatividade de regiões do circuito córtico-estriado-pálido-talâmico-cortical (CEPTC) (Baxter et al., 1987, 1988; Swedo et al., 1989; Rauch et al., 1994). A hiperatividade desse circuito foi postulada, inicialmente, por meio dos estudos de neuroimagem funcional em estado de repouso, comparando a atividade cerebral de pacientes portadores de TOC e controles saudáveis. Posteriormente, os estudos com paradigmas de provocação de sintomas¹ também corroboraram o modelo das vias CEPTC, mostrando uma ativação ainda maior nessa rede fronto-estriatal, em regiões do lobo pré-frontal como o córtex órbito-frontal (COF) e o córtex do cíngulo anterior (CCA), assim como regiões dos núcleos da base (núcleos caudado e lentiforme) (Breiter et al., 1996; Adler et al., 2000; Mataix-Cols et al., 2004; Nakao et al., 2005a). Dentre as regiões envolvidas no circuito CEPTC, o córtex pré-frontal, em especial sua porção mais orbital (COF), é uma das áreas mais consistentemente reportadas (Baxter, 1994; Breiter; Rauch, 1996; Saxena et al., 1998; Saxena; Rauch, 2000; Friedlander; Desrocher, 2006; Rotge et al., 2008). Como já sugerido na literatura, a atividade dessa estrutura aparece elevada em pacientes com TOC comparados a controles; tende a ficar ainda mais acentuada com a provocação de sintomas e reduz após a diminuição dos sintomas por meio de tratamento (Swedo et al., 1989; Hoehn-Saric et al., 1991; Saxena et al., 1999). Tanto os estudos de neuroimagem estrutural como os estudos funcionais no TOC são revisados nos subcapítulos 2.2.1.1 e 2.2.1.2, [*Achados de Neuroimagem Funcional no TOC*](#) e [*Achados de Neuroimagem Estrutural no TOC*](#).

¹ Nos estudos de provocação de sintomas os pacientes são confrontados, por meio de fotos ou com os próprios objetos, com os estímulos que lhes causam aversão.

Embora os resultados dos estudos de neuroimagem com crianças e adolescentes difiram em alguns aspectos dos estudos com adultos, há autores que assumem a hipótese de que o mesmo modelo deva ser adotado para ambas as populações (Kalra; Swedo, 2009). Isso porque as semelhanças entre os grupos são inúmeras e muitas das diferenças observadas ainda são variações que ocorrem dentro das regiões já teorizadas como parte da circuitaria CEPTC (Huyser et al., 2009). Porém, mesmo com todas as evidências do comprometimento das vias CEPTC no TOC, ainda é difícil inferir causalidade a partir desses achados: os sintomas podem ser causa ou consequência dos déficits neuroanatômicos/funcionais.

A procura por déficits cognitivos que possam servir como marcadores específicos para o TOC também padece de dificuldades semelhantes às que encontram os estudos de neuroimagem. Os achados principais dos estudos com testes neuropsicológicos apontam para déficits em funções executivas, corroborando o acometimento de regiões frontais no modelo neurobiológico do transtorno (Chamberlain et al., 2005). Apesar da inteligência dos pacientes com TOC aparecer preservada, principalmente por conta de suas habilidades verbais, inúmeros estudos trouxeram evidências sobre déficits cognitivos em portadores do transtorno, dentre eles, dificuldades em controle inibitório, flexibilidade cognitiva, habilidades visuoespaciais e memória episódica, tanto verbal e como não verbal (ver Kuelz et al., 2004; Olley et al., 2007 para revisões; Shin et al., 2013 para uma meta-análise).

Dentre essas funções cognitivas deficitárias no TOC, o presente estudo visou avaliar a memória episódica verbal (MEV) em crianças e adolescentes com TOC. A MEV é um tipo de memória para eventos presenciados pessoalmente, que pode ser relatada pelos sujeitos – uma revisão mais detalhada sobre a memória episódica está descrita do subcapítulo 2.3, [*Memória Episódica Verbal e Agrupamento Semântico*](#) – e que vem sendo reportada como um déficit constante por diversos estudos neuropsicológicos (Savage et al., 2000; Deckersbach et al., 2005; Kikul et al., 2012; Ornstein et al., 2010), que avaliam tanto sujeitos adultos (Konishi et al., 2011; Tükel et al., 2012), como crianças ou adolescentes com TOC (Andrés et al., 2007). Mesmo estudos após tratamento eficaz indicam que os pacientes, de ambas as faixas etárias,

ainda mostram dificuldades em tarefas mnemônicas (Andrés et al., 2008; Kuelz et al., 2006).

Embora a consolidação da memória não seja classicamente associada com o lobo pré-frontal cerebral², algumas de suas etapas como, por exemplo, a codificação dos estímulos, dependem em grande parte da integridade de circuitos frontoparietais e frontotemporais (Schacter; Wagner, 2013). Assim, uma possibilidade apontada para explicar os déficits mnêmicos no TOC é a hipótese da mediação, na qual a memória dos pacientes estaria impactada por conta de déficits em funções executivas (funções relacionadas ao lobo pré-frontal) (Savage et al., 2000; Deckersbach et al., 2000a; 2000b; 2005). Tais déficits levariam a prejuízos durante a codificação dos estímulos e, subsequentemente, interfeririam também na evocação da informação (Deckersbach 2000a; Schacter; Wagner, 2013). Isso será abordado no subcapítulo 2.2.2.2 da Revisão da Literatura, [*Hipótese da Mediação nos Déficits de Memória no TOC*](#).

Uma das formas de melhorar a codificação dos estímulos verbais, tal como listas de palavras, é a utilização de estratégias de categorização semântica³ - que pode ser avaliada e quantificada por meio de índices. Os diversos tipos de categorização e índices para sua quantificação são descritos na segunda metade do subcapítulo 2.3 da Revisão da Literatura, [*Memória Episódica Verbal e Agrupamento Semântico*](#). De acordo com estudos comportamentais, quanto maior o número de associações semânticas, maior a chance do sujeito evocar uma quantidade maior de informação (Wagner et al., 1998). O correlato neural do uso de estratégias de codificação semântica espontânea (*i.e.* nas quais não há nenhuma instrução ou orientação para a categorização semântica – o sujeito deve descobrir as relações por si só) na MEV foi estudado em adultos saudáveis: os autores encontraram uma correlação positiva entre o fluxo sanguíneo no COF e o índice semântico (Savage et al., 2001). Nesse tipo de condição onde há a possibilidade de codificação semântica espontânea, pacientes com TOC apresentam dificuldades para identificar categorias em comparação a sujeitos saudáveis (Deckersbach et al., 2000a; Savage et al., 2000; Deckersbach et al., 2005). Portanto, essa dificuldade pode estar relacionada aos déficits de ativação em regiões frontais durante a codificação dos estímulos.

² A maioria dos estudos aponta o lobo temporal medial como sítio fundamental para essa função cognitiva.

³ A categorização semântica é usada como uma medida da organização da informação verbal durante o aprendizado. Embora seja quantificada a partir das palavras que o sujeito se lembra durante a evocação, ela se refere ao processo de codificação, quando o sujeito estava lendo as palavras e tentando memorizá-las.

Embora o córtex pré-frontal (em especial o COF) seja uma região altamente associada e implicada no TOC, e também participe do processo de codificação de conteúdo verbal (principalmente quando há estratégia espontânea de categorização semântica), até o momento não há na literatura estudos que tenham observado o funcionamento cerebral de pacientes com TOC durante uma tarefa de MEV. Ademais, o presente estudo avaliou uma população de crianças e adolescentes com TOC, o que também é inédito, na medida em que não há estudos de agrupamento semântico com essa população na literatura. Além disso, há a vantagem desses sujeitos não sofrerem tanto a interferência de fatores confundidores como medicamentos e os próprios anos de doença, que podem moldar plástica e estruturalmente os cérebros dos indivíduos acometidos. As vantagens e desvantagens de estudos com crianças e adolescentes são discutidas no subcapítulo 2.4.1, [Ressonância Magnética funcional em Crianças e Adolescentes](#).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Caracterização do Transtorno Obsessivo-Compulsivo

2.1.1 Epidemiologia e Apresentação Clínica

O TOC é o quarto transtorno psiquiátrico mais frequente na comunidade, acometendo cerca de 1 a 3,1% da população ao longo da vida (Ruscio et al., 2010; Andrade et al., 2012; Kessler et al., 2012). Tais taxas de prevalência são identificadas de forma consistente por estudos epidemiológicos realizados em diversos países e culturas distintas (Del-Porto, 2001). Na população pediátrica, embora a amplitude da prevalência encontrada seja entre 0,5% e 4% (Zohar et al., 1997; Heyman et al., 2001), a maior parte dos estudos sugere taxas entre 1 e 2% da população (Kalra; Swedo, 2009). Ressaltando a importância do estudo em populações pediátricas, até 80% dos adultos têm o início dos sintomas antes dos 18 anos de idade, o que indica tratar-se de um transtorno crônico (Rasmussen; Eisen, 1990; Stein et al., 1997).

O diagnóstico do TOC é clínico, ou seja, realizado pelo profissional de saúde treinado, por meio de entrevista e exame clínico. Segundo a quarta edição revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV-TR), a caracterização do TOC é dada pela presença de obsessões e/ou compulsões, sendo mais frequente a presença concomitante de ambos os sintomas (American Psychiatric Association [APA], 1994). Obsessões são definidas como pensamentos intrusivos que surgem repetidamente sem que o indivíduo tenha controle sobre eles. Estão associadas à angústia e comumente causam grande ansiedade, pois embora o sujeito as reconheça como produto da sua mente, geralmente suas tentativas de ignorá-las ou controlá-las são infrutíferas (World Health Organization [WHO], 1992).

Já as compulsões são comportamentos repetitivos que o indivíduo se sente compelido a realizar de acordo com regras rígidas ou com o intuito de aliviar e/ou evitar a angústia gerada pelas obsessões. As compulsões também podem manifestar-se sob a forma de rituais mentais, como contagem ou rezas repetitivas, e têm como

características fundamentais serem excessivas e não terem, de fato, conexão com o que procuram prevenir (Abramowitz et al., 2009). Apesar de avaliarem suas obsessões como irracionais e suas compulsões como excessivas, os indivíduos acometidos pelo TOC são incapazes de utilizar informações racionais para acalmar sua ansiedade e mudar o seu comportamento. Ainda como parte do critério diagnóstico para o TOC é necessário que os sintomas acarretem em um consumo significativo de tempo (mínimo de uma hora diária), trazendo sofrimento ao portador e interferindo significativamente na sua rotina diária (APA, 1994; WHO, 1992). Com frequência, o TOC provoca ruptura no funcionamento social e profissional dos seus portadores.

Dentre os sintomas mais comuns estão obsessões de contaminação e limpeza; rituais de lavagem; preocupações de que algo ruim possa acontecer a si mesmo ou a conhecidos; checagem de portas ou gás; obsessões de conteúdo moral, religioso ou sexual; rituais de simetria, organização e colecionamento excessivo de objetos sem valor. Estudos com diversas populações ao redor do mundo, inclusive brasileiras, relatam conteúdos semelhantes de obsessões e compulsões, independentemente de diferenças étnicas, geográficas, econômicas ou culturais (Del Porto, 2001). Uma possível forma de interpretar a uniformidade dos sintomas e a universalidade em sua taxa de prevalência é a existência de um substrato neurobiológico comum àqueles pacientes que apresentam o transtorno.

Os avanços ocorridos na psiquiatria e na psicologia nas últimas duas décadas postularam novas teorias, contribuindo para uma melhor compreensão do TOC e traçando um caminho em direção à sua etiologia. Embora ainda haja incerteza nesse campo de pesquisa, sabe-se que o ambiente é um fator crucial para o desenvolvimento do comportamento patológico. Estudos de agregação familiar mostram que o TOC é familiar⁴ e depende, em grande parte, do ambiente para o seu desenvolvimento (Nestadt et al., 2000; Rosário-Campos et al., 2005). Contudo, estudos com gêmeos mostram que fatores genéticos também estão envolvidos no acometimento do transtorno, visto que há maior concordância de diagnóstico de TOC para gêmeos monozigóticos quando comparados a gêmeos dizigóticos (Pauls, 2008; 2010).

Na maior parte dos casos os sintomas são egodistônicos, ou seja, reconhecidos

⁴ O que significa dizer que a presença de um indivíduo da família acometido pelo transtorno aumenta a probabilidade de encontrar o transtorno em um segundo membro da família.

pelo indivíduo como ilógicos, contrários às suas vontades, por isso gerando grande perturbação. O DSM-IV-TR também permite o diagnóstico do TOC na presença de baixo *insight*, ou seja, quando o portador não reconhece os sintomas como excessivos ou sem razão (APA, 1994). Tal característica é particularmente importante entre as crianças e adolescentes, pois cerca de 40% daquelas com diagnóstico de TOC negam que suas compulsões sejam dirigidas pelas obsessões (Storch et al., 2008). O nível de crítica do paciente sobre o seu transtorno tem implicações sobre a escolha do tratamento, pois crianças com maior grau de crítica (do inglês, *insight*) tendem a se beneficiar mais quando adotados tratamentos psicoterápicos (Kalra; Swedo, 2009). É importante aqui, ressaltar que certos rituais – como rituais para dormir ou tomar banho – são esperados em determinados momentos do desenvolvimento e, por serem transitórios, não se configuram em diagnóstico de TOC (Abramowitz et al., 2009).

Se, por um lado, os sintomas do TOC frequentemente aparecem como compulsões em resposta a pensamentos obsessivos, por outro, também é observada a ocorrência de rituais precedidos apenas por sensações físicas de que algo não está certo ou está fora do lugar. Esses sintomas são chamados de fenômenos sensoriais, onde o comportamento não ocorre em resposta a um pensamento, mas sim por uma sensação de incompletude. Alguns exemplos são sensações físicas táteis ou visuais (quadro fora do lugar). Tal apresentação é particularmente comum entre crianças e adolescentes (Rosário-Campos et al., 2009).

Estudos longitudinais com seguimento de longo prazo confirmam a cronicidade do transtorno e, mesmo após tratamento, até 40% dos indivíduos não apresentam melhora dos sintomas (Rasmussen; Eisen, 1990; Pallanti et al., 2002; Ferrão et al., 2007), o que ocorre também entre crianças e adolescentes (Leonard et al., 1993; Micali et al., 2010; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry [AACAP], 2012). De fato, os estudos que procuram relacionar a gravidade do transtorno com a idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) mostram uma correlação negativa entre essas variáveis, indicando maior gravidade quanto mais cedo tenha ocorrido a instalação dos sintomas (Fontenelle et al., 2003; De Mathis, 2007). Ademais, estudos familiares mostram que o surgimento de obsessões ou compulsões antes dos 18 anos é preditivo de TOC em parentes (Nestadt et al., 2000).

Entretanto, apesar da relevância do diagnóstico de TOC entre crianças e

adolescentes, ainda não há na literatura um ponto de corte consensual e claramente estabelecimento entre o TOC de início precoce e o de início tardio (De Mathis et al., 2006). Comumente é adotado o critério de início precoce se os sintomas começam antes do desenvolvimento da puberdade, e tardio se os sintomas instalam-se na idade adulta (Kalra; Swedo, 2009). Porém, é justamente essa faixa de transição, que engloba a puberdade e o início da vida adulta, que causa discussão na literatura, com divergências em relação a qual grupo pertencem os pacientes com início dos sintomas nessa faixa etária (Leckman et al., 1997; Fontenelle et al., 2003; Tükel et al., 2005; De Mathis et al., 2006). Todavia, cabe ressaltar que, para que a divisão entre TOC de início precoce e tardio tenha validade, é fundamental que ela reflita reais diferenças clínicas ou biológicas entre os grupos e não seja baseada em fatores arbitrários (De Mathis et al., 2008). Desse modo, o estágio atual em que se encontram as pesquisas na área não nos permite estabelecer claramente um ponto de corte, embora haja evidências de diferenças entre os grupos, não só em termos de gravidade do transtorno ou de resposta ao tratamento, mas também em termos de funcionamento cognitivo (Hwang et al., 2007) ou mesmo cerebral (Correia et al., 2010; Jaafari et al., 2011). Em termos biológicos é plausível que essa divisão não exista e que, portanto, seja meramente didática: é possível que o efeito que a literatura indica ao contrastar dois grupos seja o reflexo de um efeito contínuo, isto é, quanto maior o tempo com o transtorno e quanto mais cedo ele se instalar, pior o prognóstico.

2.1.2 Heterogeneidade do TOC: Abordagens Categorical e Dimensional

O TOC apresenta marcante heterogeneidade em relação à sua apresentação clínica. Os principais fatores que podem variar são: a) os sintomas, que vão desde checagem até rituais de lavagem ou organização excessivas; b) o padrão de comorbidades, dentre as quais a depressão é a mais frequente; c) a idade de início dos sintomas; d) a história familiar e e) a evolução e resposta ao tratamento (Abramowitz et al., 2009). Essa grande variabilidade supostamente é responsável por introduzir uma alta quantidade de ruído nos estudos focados na avaliação do funcionamento cognitivo, ou naqueles que visam identificar biomarcadores (genéticos ou de neuroimagem). Isso se configura, portanto, como uma importante barreira para a identificação de resultados

consistentes, e se reflete na grande diversidade de resultados encontrada na literatura. Assim, visando reduzir a heterogeneidade clínica entre os indivíduos com TOC, foram propostas estratégias para homogeneizar as amostras estudadas. Além disso, um refinamento do fenótipo (*i.e.* apresentação clínica) do TOC pode trazer vantagens como prover tratamentos específicos, prever melhores prognósticos e também aumentar o conhecimento sobre o transtorno.

Uma estratégia utilizada é a abordagem categorial, que classifica o paciente segundo uma determinada característica clínica (Miguel et al., 2005). Entre as diversas características clínicas supostamente relevantes na redução da heterogeneidade do TOC, destacam-se a idade de início do transtorno e a presença de tiques. Diferentes estudos associam o TOC de início precoce a outras características frequentemente relacionadas a ele, como: a) maior presença de tiques, de transtornos de ansiedade e transtornos do espectro obsessivo-compulsivo⁵ (*i.e.* transtornos somatoformes, transtornos alimentares e de controle do impulso) (De Mathis et al., 2006); b) maior presença de tiques e comportamentos disruptivos (Masi et al., 2010) e c) uma maior associação com história familiar positiva para TOC (Rosário-Campos et al., 2005). Em contrapartida o TOC na presença de tiques parece estar associado a maior presença de compulsões não precedidas de obsessões, fenômenos sensoriais, maior componente genético, menor idade de início dos sintomas e maior comorbidade com transtorno dismórfico corporal, tricotilomania e transtorno afetivo bipolar (TAB) (De Mathis et al., 2009). Devido à manifestação fenomenológica muito próxima de ambos os subgrupos alguns autores chegaram a propor que o TOC de início precoce compartilha etiopatogenia semelhante ao subgrupo com tiques (Eichstedt; Arnold, 2001).

Uma forma de análise chamada classes latentes tem revelado, nos últimos anos, outras possíveis subdivisões do TOC: atentando para o padrão de comorbidades (não apenas presença de tiques), Nestad et al. utilizaram essa análise de classes latentes para estudar a presença de comorbidades psiquiátricas em uma amostra de 706 pacientes com TOC (Nestadt et al., 2009). Três diferentes classes emergiram das análises: a) TOC somado apenas de depressão maior; b) TOC somado com tiques e transtornos relacionados a tiques – onde transtornos afetivos foram considerados raros e c) TOC

⁵ O termo *transtornos do espectro obsessivo-compulsivo* foi cunhado para designar aqueles transtornos que apresentam semelhanças fenotípicas, de herança familiar, de fatores de susceptibilidade e de resposta a tratamento.

comórbido com transtornos afetivos e transtorno do pânico (com muitas comorbidades). Cada um destes subgrupos apresentou uma característica singular, como, por exemplo: o grupo de tiques era predominantemente formado por homens ao passo que o grupo relacionado a humor tinha mais mulheres e menor idade de início dos sintomas.

Usando a mesma forma de análise, mas numa população maior, formada por 1.611 indivíduos com TOC, Delucchi et al. (2011) também encontraram três classes em seu melhor modelo analisado. Porém, como fizeram a análise enfocando os sintomas do TOC, e não a comorbidade como havia feito o estudo anterior, as classes apresentadas se diferenciaram apenas na frequência dos sintomas: quanto mais SOC, mais cedo o início do TOC, maior a gravidade do TOC e maior comorbidade com tiques. Utilizando o mesmo método numa amostra de mais de duas mil crianças avaliadas pela lista de verificação de comportamentos para crianças e adolescentes (do inglês, *Child Behavior Checklist* – CBCL), porém atentando apenas para as oito questões relacionadas ao TOC, os autores chegaram a quatro principais classes: a) “sem sintomas”; b) “preocupação de que as coisas devem ser perfeitas” – possivelmente outros tipos de ansiedade sem ser relacionados ao TOC; c) “problemas de pensamento” – indivíduos que apresentavam obsessões, ideias e comportamentos estranhos e d) “itens de SOC” – nos quais os indivíduos apresentavam muitos dos oito itens (Althoff et al., 2009).

Além da abordagem categorial acima mencionada, outra estratégia utilizada para reduzir a heterogeneidade dos pacientes com TOC é a abordagem dimensional, que procura agrupar os sintomas obsessivo-compulsivos que se manifestam mais frequentemente associados em determinadas dimensões (Rosário-Campos et al., 2006). Essas dimensões de sintomas são criadas por meio de análise de fatores, método estatístico que identifica padrões de correlação entre grupos de variáveis altamente relacionadas, identificando grupos (fatores) compostos pelos itens com maior correlação entre si (Dancey; Reidy, 2006). Embora não exista na literatura um consenso sobre o número ou a caracterização dos fatores de sintomas no TOC, em geral os estudos concordam em agrupar os sintomas em dimensões semelhantes. Diversas escalas já foram desenvolvidas visando obter a melhor forma de agrupamento dos sintomas, variando os fatores de quatro a seis dimensões. Alguns exemplos dessas escalas são: 1) *Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (DY-BOCS) (Leckman et al., 1997; Rosário-Campos et al., 2006); 2) *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*

Symptom Checklist (para forma de análise de fatores ver Mataix-Cols et al., 1999); 3) *Padua Inventory* (Sanavio, 1988); e 4) *Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory* (MOCI) (Hodgson; Rachman, 1977).

Recentemente, a abordagem dimensional recebeu atenção pelo fato da separação da condição de colecionista patológico⁶ do escopo do TOC, firmando-se como uma entidade nosológica própria na quinta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) (An et al., 2009; Mataix-Cols; Pertusa, 2012). Contribuíram para essa nova visão não só as pesquisas fenomenológicas – ou seja, de apresentação dos sintomas clínicos do transtorno – e de resposta ao tratamento, mas também àquelas relacionadas a funções cognitivas e imagem cerebral, que sugeriam que esse grupo de pacientes apresentam características específicas (Mataix-Cols et al., 2011). Porém, talvez o que mais tenha pesado nessa decisão foi o fato do comportamento colecionista patológico muitas vezes ocorrer isoladamente ou independentemente de outros transtornos, o que reforçou a ideia de que ele deveria ser separado do TOC. Mesmo assim, o comportamento colecionista continua sendo uma das possíveis dimensões do TOC, quando ocorre como consequência da sua sintomatologia (secundário ao TOC). Desse modo, o comportamento colecionista patológico pode ocorrer isoladamente, secundário a diversas condições psiquiátricas, tais como esquizofrenia, TOC e depressão (Pertusa et al., 2012).

Os estudos de análise de fatores com a população de crianças e adolescentes em geral concordam em agrupar os sintomas de maneira semelhante aos estudos com adultos. O próprio estudo de validação da DY-BOCS utilizou parte da amostra com sujeitos de 6 a 18 anos e não encontrou distinção dos fatores quando comparados aos pacientes adultos (Rosário-Campos et al., 2006). Ademais, numa recente meta-análise envolvendo 5.124 sujeitos, dos quais 679 eram menores de 18 anos e 4.445 adultos, Bloch (2008) identificou quatro fatores subjacentes aos sintomas do TOC, postulando um modelo muito similar para ambos os grupos etários. Nos menores de 18 anos, 81.7% da variância total dos sintomas foi explicada por quatro fatores: obsessões por simetria, ordem, checagem, repetição e contagem (28.7%); limpeza, contaminação e obsessões somáticas (19.9%); obsessões e compulsões com colecionismo (16.7%) e obsessões de conteúdo agressivo, sexual e religioso (16.4%) (Bloch, 2008). A pequena diferença

⁶ Ou acumulador patológico, do inglês *hoarder*.

encontrada entre os modelos dos adultos e dos menores foi relacionada aos sintomas somáticos e de checagem. No grupo de adultos, ambos os sintomas apareceram no fator chamado “pensamentos proibidos”, enquanto nas crianças e adolescentes o primeiro apareceu no fator “limpeza” e o segundo (checagem) ficou agrupado dentro do fator “simetria”.

Portanto, os estudos se dividem sobre qual a melhor forma de tipificar os sintomas e subtipos do TOC e, embora a abordagem dimensional seja importante nos estudos de resposta a tratamento, imagem cerebral, com testes neuropsicológicos e em estudos com famílias, a abordagem categorial tem seu valor quando se considera a experiência clínica (Pine, 2011). No final, todas as formas de se debruçar sobre o problema da heterogeneidade são válidas e contribuem para um conhecimento mais profundo a respeito das características do TOC.

2.1.3 TOC em Crianças e Adolescentes

A natureza psicopatológica dos sintomas do TOC é discutida na literatura apontando-se para semelhanças e diferenças de estudos com pacientes adultos, crianças e adolescentes (Kalra; Swedo, 2009). Embora haja aproximadamente a mesma taxa de prevalência nas duas amostras (entre 1 e 3,1%), podendo variar até 4% na população infanto-juvenil (Flament et al., 1988), algumas características como o acometimento por sexo e comorbidades, parecem diferir entre as faixas etárias (Riddle et al., 1990; Leckman et al., 1997).

A prevalência do TOC nos gêneros masculino ou feminino tem a mesma proporção entre homens e mulheres na idade adulta. Entretanto, durante a infância os estudos constataam maior taxa de prevalência em meninos do que em meninas, chegando a proporções de 3:2 (AACAP, 2012) ou até mesmo 2:1 (Leonard et al., 1993; Castle et al., 1995). Por outro lado, durante a adolescência as mulheres são diagnosticadas em maior número, o que faz com que a proporção entre os sexos, em adultos, se equipare em 1:1 (Zohar et al., 1997). Apesar de ainda não ter sido considerado um subgrupo a parte, o estudo de gênero no TOC já aponta também para diferenças na fenomenologia dos sintomas (De Mathis et al., 2011).

Com relação ao padrão de comorbidades associadas, de um modo geral, a taxa é alta para ambos os grupos, adultos e crianças: alguns estudos estimam que até 75% dos pacientes com TOC possuam algum tipo de comorbidade na vida adulta (Viana et al., 2009; Ruscio et al., 2010), enquanto nas crianças as taxas variam dos mesmos 75% (Kalra; Swedo, 2009) a até 90% (Geller et al., 1996). A diferença, no entanto é que durante a infância são mais comuns o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), a depressão, o transtorno de tiques, o transtorno de oposição e desafio (TOD) e outras formas de ansiedade (Fireman et al., 2001; Geller, 2006). Enquanto na idade adulta, a depressão e a ansiedade, em especial a fobia social e agorafobia, são as comorbidades mais prevalentes dos pacientes com TOC (Mancebo et al., 2008).

O tratamento de primeira linha para as crianças e adolescentes também não difere dos pacientes adultos, ou seja, antidepressivos e terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Kalra; Swedo, 2009). Embora outros fármacos possam ser utilizados, como neurolépticos, benzodiazepínicos ou antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) são os mais estudados e que apresentam menores efeitos colaterais. Da mesma maneira, as formas de terapia comportamental ou TCC são extremamente úteis nos casos de TOC da infância por não apresentarem riscos de efeitos colaterais, e também por alguns pais ainda recearem dar medicamentos para seus filhos. Ainda assim, a combinação entre os dois tipos de tratamento, *i.e.* TCC e medicação, em especial ISRS, é o modo mais eficaz conhecido para redução de SOC (Ferren et al., 2013).

Por fim, uma das diferenças mais marcantes entre crianças com TOC e adultos que tiveram o início de seus sintomas tardiamente relaciona-se à história familiar do transtorno: indivíduos com TOC de início precoce têm maior número de familiares acometidos pelo transtorno, refletindo possivelmente uma maior influência de fatores genéticos (Nestadt et al., 2000; Walitza et al., 2010). Ademais, a influência genética parece ser maior em crianças e adolescentes com TOC, nos quais a herdabilidade fica entre 45-65% ao passo que para os adultos a taxa de herdabilidade é de 27-47% (Van Grootheest et al., 2005). Outras metodologias de estudo também trazem comparações entre adultos e crianças acometidos pelo TOC, encontrando semelhanças e diferenças no desempenho dos testes neuropsicológicos (Hwang et al., 2007) e no padrão de ativação cerebral, no volume e na espessura cortical de regiões cerebrais (Huyser et al., 2009), o

que será abordado mais profundamente no próximo capítulo. De um modo geral parecem ser semelhantes às áreas cerebrais que se encontram associadas ao transtorno tanto em crianças e adolescentes como em adultos (Kalra; Swedo, 2009).

2.2 Neurobiologia do TOC

As pesquisas que estudam a fisiopatologia do TOC consideram-no não como o resultado de um processo degenerativo do cérebro, mas provavelmente de processos que ocorrem durante o neurodesenvolvimento, posto que na maioria das vezes o transtorno inicia-se durante a infância ou adolescência (AACAP, 2012). A maioria dos estudos que envolvem a neurobiologia do TOC converge para a identificação de alterações do circuito córtico-estriado-pálido-talâmico-cortical (CEPTC). Muitos deles foram influenciados pela revisão de Alexander et al. (1986) sobre a descrição do funcionamento de cinco alças córtico-estriado-talâmicas segregadas e paralelas, que conectam o córtex frontal aos núcleos basais. Dentre esses circuitos estão: a) a alça motora; b) a alça oculomotora; c) um circuito envolvendo córtex pré-frontal dorso-lateral (CPFDL); d) um circuito envolvendo córtex órbito-frontal (COF) lateral e núcleo caudado e e) um último circuito conectando o córtex do cíngulo anterior (CCA) e o estriado ventral. Nos estudos de neuroimagem no TOC, ao menos três dessas alças (a saber: 'c', 'd' e 'e') parecem estar alteradas e implicadas em sua fisiopatologia, o que será melhor abordado ulteriormente.

Segundo o modelo das vias CEPTC, a manifestação dos sintomas estaria ligada à hiperatividade de células nervosas, detectadas pelo maior fluxo e consumo de oxigênio, nas áreas cerebrais relacionadas com essa circuitaria (Baxter, 1994; Rauch et al., 1994). No entanto, quando as pesquisas passam do nível de regiões cerebrais para o nível celular, ou mais especificamente para o nível de neurotransmissores, ainda não há consenso sobre quais deles participam e contribuem com a sintomatologia da doença.

As vias glutamatérgicas e gabaérgicas contribuem para explicar o modelo das vias CEPTC. O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais abundante do sistema nervoso central, enquanto o ácido gama-aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor inibitório que mais atua em sinapses inibitórias (aquelas que reduzem a probabilidade de disparo do potencial de ação). Postula-se que um aumento na liberação de glutamato nas fendas sinápticas do córtex pré-frontal levaria a um aumento na excitação neuronal de uma região subcortical conhecida como corpo estriado (composto pelo núcleo caudado

e putâmen). O aumento da atividade estriatal acarretaria em maior quantidade de sinal inibitório (gabaérgico) enviado para porções internas do globo pálido e para substância negra (*pars reticulata*). Isso diminuiria a inibição que essas estruturas exercem sobre o tálamo (também por meio de vias gabaérgicas) e, como resultado final desse processo, o tálamo, menos inibido, atuaria excitando o córtex frontal por vias glutamatérgicas, criando uma alça (do inglês *loop*) de retroalimentação (do inglês *feedback*) positiva (Figura 1) (Saxena; Rauch, 2000; Rotge et al., 2008; Kalra; Swedo, 2009). Essa alça estaria diretamente relacionada com a sintomatologia do transtorno, uma vez que: a) estudos de provocação de sintomas mostraram hiperativação acentuada nessas regiões e b) estudos encontraram redução dessa hiperativação após tratamento do TOC (MacMaster, 2010).

Figura 1 – Imagem adaptada de Kalra e Swedo (2009) ilustrando as vias do circuito CEPTC. Em verde as vias que aparecem excitadas nos pacientes com TOC, geralmente mediadas por glutamato, e em vermelho as vias inibidas, mediadas via GABA

O primeiro modelo proposto dentro de um contexto neuroquímico foi o modelo relacionado com o sistema serotoninérgico envolvido na fisiopatologia do TOC – este modelo ficou conhecido como a 'hipótese serotoninérgica' (Fontaine; Chouinard, 1985). Não obstante, o medicamento mais utilizado para o tratamento do TOC são os ISRS, que atuam liberando uma maior quantidade de serotonina na fenda sináptica. No entanto, essa hipótese está baseada em achados clínicos, de diminuição da gravidade dos SOC (Belotto-Silva et al., 2012) e não em termos de circuitaria cerebral, visto que a maior parte desse neurotransmissor se encontra nos núcleos da rafe, onde é produzido,

se projetando por meio de axônios para inúmeras áreas corticais difusas. Embora os ISRS sejam eficazes em diminuir os sintomas do TOC, o porquê de seu funcionamento ainda não está bem estabelecido. Seguindo a mesma linha clínica dos estudos com resposta ao tratamento, a dopamina (outro neurotransmissor) também foi considerada como parte do modelo neurobiológico do TOC, uma vez que a adição de antagonistas dos receptores de dopamina pode potencializar os efeitos dos ISRS no tratamento dos sintomas em pacientes que não respondem a monoterapia serotoninérgica (Greenberg et al., 2010).

Recentemente, a N-acetilcisteína (NAC) foi considerada como uma escolha alternativa para o tratamento do TOC, haja vista sua participação no sistema glutamatérgico. Este, por sua vez, já foi reportado como sendo associado à fisiopatologia do TOC: o excesso do glutamato na fenda sináptica, juntamente com a diminuição de receptores de glutamato, foi encontrado em portadores de TOC (Wu et al., 2012) e pode estar associado com apoptose celular via aumento do estresse oxidativo celular (Shungu, 2012).

No entanto, independentemente do neurotransmissor que possa estar envolvido na fisiopatologia do TOC, eles estão espalhados pelo cérebro com expressão em diferentes lugares. Além do mais, os neurotransmissores estão envolvidos com muitas funções cognitivas, o que torna extremamente difícil compreender a totalidade da complexidade das interações entre esses fatores (Brandl et al., 2012).

A participação do circuito CEPTC no TOC tem sido fundamentada majoritariamente por meio de estudos com indivíduos adultos. No entanto, inúmeros achados apontam também para o desenvolvimento atípico do cérebro nos estudos de amostras pediátricas, constituídas por crianças e adolescentes. Se por um lado os estudos de neuroimagem (funcional e estrutural) com essas populações corroboram o envolvimento do circuito CEPTC, por outro sugerem a existência de algumas diferenças neurobiológicas em relação aos adultos, ainda que elas ocorram em regiões do circuito CEPTC: nas crianças e adolescentes parece haver maior envolvimento do tálamo e de núcleos da base (putâmen e globo pálido), enquanto nos adultos estruturas como córtex órbito-frontal (COF) e núcleo caudado parecem ser mais relevantes (Huyser et al., 2009).

Em resumo, parece haver uma relação entre gravidade dos sintomas e maior

ativação em áreas cerebrais do circuito CEPTC, mesmo que o mecanismo de ação subjacente (glutamatérgico, serotoninérgico ou outro) ainda não tenha sido completamente elucidado. Entretanto, embora achados recentes corroborem os déficits em vias CEPTC, é importante ressaltar que este não é o único modelo fisiopatológico do TOC. Estudos recentes com métodos de neuroimagem e de neuropsicologia indicam o envolvimento de outras áreas cerebrais, fora do circuito CEPTC, como regiões límbicas (amígdala, hipocampo e ínsula), circuitos fronto-temporo-parietais e fronto-cerebelares, corpo caloso e glândulas pituitárias, que também contribuiriam com os SOC (Menzies et al., 2008; Milad; Rauch, 2012; Melloni et al., 2012). Por se tratar de um transtorno heterogêneo, com diversas dimensões de sintomas associadas, há ainda alguns autores que propõem diferentes circuitos relacionados especificamente com as dimensões do TOC (Mataix-Cols et al., 2004; Van den Huevel et al., 2009).

2.2.1 Técnicas de Neuroimagem

Estudos de imagem cerebral realizados nos últimos 25 anos têm contribuído para o desenvolvimento do conhecimento das regiões cerebrais envolvidas no TOC. Em geral os resultados mais replicados na área corroboram o modelo das vias CEPTC, com os pacientes apresentando a circuitaria fronto-estriatal hiperativada em estado de descanso⁷ quando comparados a sujeitos saudáveis (Harrison et al., 2009). Esse padrão fica ainda mais acentuado em paradigmas de provocação de sintomas (Mataix-Cols et al., 2004) e se atenua após tratamento eficaz (Saxena et al., 2002).

Diferentes metodologias não invasivas permitem mapear características estruturais e funcionais do cérebro humano. Os métodos de neuroimagem estrutural têm melhor resolução espacial quando comparado aos funcionais, e incluem técnicas como: a) volumetria, para o acesso de densidade e volume⁸; b) tractografia, que permite a inferência a respeito dos tratos de substância branca cerebral; c) espectroscopia de prótons, que identifica a concentração dos metabólitos de determinada área cerebral tridimensional e d) análise de espessura ou superfície cortical, que visam mapear detalhadamente as características do córtex cerebral, sua espessura, circunvolução e

⁷ Estado de descanso se refere aos experimentos que visam acessar o funcionamento cerebral dos participantes enquanto eles são instruídos a repousar, como ao fixar o olhar numa cruz, fechar os olhos ou não pensar em nada específico.

⁸ Esta técnica pode ser aplicada nas substâncias branca ou cinzenta, mas é principalmente utilizada na substância cinzenta.

girificação. Já no campo da neuroimagem funcional, as técnicas mais conhecidas são: a) tomografia por emissão de pósitrons (PET) com marcador de fluordesoxiglicose (FDG), técnica na qual um marcador imunohistoquímico se liga a moléculas de glicose; b) tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), outra técnica que utiliza marcadores para estudar a química cerebral, podendo se ligar em receptores de neurotransmissores e c) ressonância magnética funcional (RMf), que não utiliza radiação ionizante como as outras, adquirindo suas imagens via pulsos de radiofrequência que alteram os momentos magnéticos dos átomos de hidrogênio quando estão submetidos a um alto campo magnético (Amaro, 2007).

A maior parte dos estudos de neuroimagem utiliza um desenho transversal, comparando grupos com ou sem uma determinada característica clínica e buscando diferenças (ou semelhanças) na estrutura ou funcionamento cerebral (Rauch; Britton, 2010). No campo do TOC, frequentemente são realizados estudos que comparam pacientes em relação a controles saudáveis (Rauch et al., 1994; Szeszko et al., 1999), mas há também aqueles estudos que comparam pacientes com TOC em relação a indivíduos com outros transtornos ansiosos (Mataix-Cols; Van den Heuvel, 2006; Van den Heuvel et al., 2011), transtornos afetivos (Saxena et al., 2002; Fallucca et al., 2011), ou mesmo indivíduos em risco para o transtorno (Gilbert et al., 2008). Outro tipo de comparação leva em conta determinadas características clínicas de um subgrupo de indivíduos com TOC, por exemplo: início precoce versus tardio (Hwang et al., 2007), ou indivíduos com remissão de sintomas versus refratários (Atmaca et al., 2006). Há também estudos que investigam o efeito de intervenções medicamentosas ou psicoterápicas sobre a estrutura ou funcionamento cerebral, realizando imagem antes e depois da intervenção (Ho Pian et al., 2005; Hoexter et al., 2012a), ou utilizando o tamanho ou a funcionalidade de certas estruturas como fatores preditivos para o tratamento dos sintomas (Sanematsu et al., 2010; Hoexter et al., 2012b). Especificamente em relação às técnicas de neuroimagem funcional, as mais utilizadas no estudo do TOC são aquelas que comparam diferentes tipos de tarefas cognitivas (Nakao et al., 2005b; Rauch et al., 2007; Woolley et al., 2008), estudos provocativos, que expõem os estímulos aversivos aos pacientes (Nakao et al., 2005a; Rotge et al., 2008; Mataix-Cols et al., 2009), e estudos em estado de descanso (do inglês, *resting-state*) (Harrison et al., 2009; Jang et al., 2010; Fitzgerald et al., 2011).

Com relação a este último, uma metodologia muito utilizada atualmente para análise das imagens em estado de descanso é aquela que descreve as correlações entre a atividade neural gerada por áreas cerebrais espacialmente remotas. Para isso tal metodologia visa associar diferentes áreas cerebrais que se correlacionam temporalmente ao longo do experimento, ou seja, que possuem variação semelhante do efeito BOLD em sua série temporal. Dentre os métodos de conectividade, distinguem-se aqueles relacionados à conectividade funcional, nos quais apenas pode se observar a direção da conectividade; e aqueles chamados de conectividade efetiva, nos quais pode se inferir o sentido da conexão entre regiões cerebrais. Uma forma de análise de conectividade funcional é chamada de interação psicofisiológica (do inglês, *analysis of psychophysiological interaction*, PPI). Neste caso, que será melhor explicado ulteriormente, é necessário que uma ou mais regiões de interesse (RI) sejam marcadas, para que o pesquisador consiga procurar alguma região cerebral que tenha sinal semelhante e que se correlacione com o sinal vindo da RI. É extremamente importante, dentro dessa metodologia, que haja hipóteses claras *a priori*, pois o sinal BOLD de diferentes áreas do cérebro pode se correlacionar de maneira espúria.

Apesar da maioria dos estudos em pacientes com TOC ter sido conduzido com populações adultas (Whiteside et al., 2004; Rotge et al., 2009; Radua; Mataix-Cols, 2009; Del Casale et al., 2011), uma das vantagens de se estudar amostras menores de 18 anos é permitir o desenho de estudo longitudinal que possibilita identificar os processos atípicos durante o neurodesenvolvimento. Além disso, as crianças são potencialmente menos expostas a medicações ou ao efeito que sintomas comórbidos, como depressão e abuso de substâncias, podem exercer sobre o cérebro ao longo do tempo, o que acaba por reduzir a influência desses fatores confundidores. Por outro lado, o estudo de crianças e adolescentes apresenta desafios práticos e limitações técnicas, como a restrição ao uso de radiação ionizante e excesso de movimentação (Bookheimer, 2000; Casey et al., 2005; Rauch; Britton, 2010; Shaw et al., 2010). Finalmente, dentro do contexto da psiquiatria do neurodesenvolvimento, estudos de neuroimagem com crianças e adolescentes também têm o grande potencial de, ao delinear os processos cerebrais atípicos que resultam no transtorno, identificar biomarcadores (*i.e.* características cerebrais específicas ligadas ao transtorno) em estágios prodrômicos, o que permite a implementação de intervenções precoces, antes da instauração de

processos irreversíveis (MacMaster, 2010). Uma das formas para se delinear mais precisamente as alterações funcionais existentes em indivíduos acometidos por transtornos psiquiátricos é a utilização de paradigmas que recrutem habilidades cognitivas específicas (Rauch; Britton, 2010).

2.2.1.1 Achados de Neuroimagem Funcional no TOC

Os primeiros estudos funcionais no TOC, datados do final da década de 80 e início de 90, chegaram a conclusão de que os pacientes adultos apresentam alterações em regiões frontais do cérebro (Del Casale et al., 2011). Um dos primeiros e mais consistentes resultados foi apresentado por um estudo conduzido por Rauch et al., (1994) no qual o fluxo sanguíneo cerebral regional, marcado via PET, estava aumentado no COF bilateral dos pacientes com TOC. Outras áreas com maior fluxo sanguíneo encontradas nesse estudo de provocação de sintomas foram: o núcleo caudado do hemisfério direito, tálamo e o CCA do hemisfério esquerdo. Depois desse trabalho, inúmeros outros utilizando PET e RMf também encontraram maior ativação de regiões frontais, como COF, CCA, córtex frontal medial (CFM) e também nos núcleos da base, principalmente no núcleo caudado (Baxter, 1994; Saxena et al., 1998; Milad; Rauch, 2012), o que forneceu ainda mais subsídios para o estabelecimento do modelo da circuitaria CEPTC no TOC. Posteriormente, uma meta-análise incluindo estudos de neuroimagem funcional reportou alterações consistentes no COF e no núcleo caudado em sujeitos adultos (Whiteside et al., 2004).

Assim, ao tentar identificar o substrato neurobiológico dos SOC, Graybiel e Rauch (2000) sugerem que a hiperativação estriatal, área ligada ao aprendizado implícito, ao influenciar o CPF poderia ser o correlato neural “responsável” pela intrusão de pensamentos no domínio da consciência, o que por sua vez levaria aos rituais. Apesar de não ser possível refutar ou estabelecer essa hipótese em função de limitações técnicas, a sua sugestão reflete o grande potencial e o conhecimento acumulado na área.

Já em amostras infantis com TOC, estudos em estado de descanso com SPECT e

RMf, também trouxeram informações a respeito da circuitaria cerebral relacionada ao TOC dessa população específica. A primeira técnica, por utilizar radiação ionizante, foi utilizada em apenas dois estudos na literatura, consistentes com os resultados encontrados em adultos: o primeiro mostrou aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional no CPFDL bilateral, CCA e no núcleo caudado dos pacientes em relação aos controles, o que desapareceu após três meses de tratamento (Diler et al., 2004). O segundo apresentou correlação negativa entre idade de início do TOC e fluxo sanguíneo cerebral em regiões frontais e parietais (Castillo et al., 2005).

Por outro lado, os estudos de RMf em amostras infantis em estado de descanso indicaram diminuição da conectividade dos pacientes entre regiões como CFM e o cíngulo dorsal e também entre o CCA dorsal (CCAd) e a ínsula (Fitzgerald et al., 2010). O mesmo grupo avaliou outros 60 pacientes, entre crianças e adultos, concluindo que, na amostra pediátrica, os padrões de conectividade fronto-estriatais também estavam reduzidos quando comparados aos controles, ao passo que quando toda a amostra foi agrupada e comparada com controles, a conectividade do estriado dorsal com áreas do CFM estava aumentada (Fitzgerald et al., 2011). Esses achados de hipoatividade fronto-estriatal durante a infância não corroboram os estudos com adultos, nos quais são reportados aumentos da conectividade entre o núcleo caudado ventral e o CFM (Harrison et al., 2009; Jang et al., 2010; Stern et al., 2012), e mais pesquisas nesse campo são necessárias para que os resultados sejam replicados e esclarecidos (Friedlander; Desrocher, 2006).

Evidências de estudos longitudinais de resposta ao tratamento com neuroimagem funcional em adultos, indicam redução da ativação no COF após o tratamento, o que leva a associação da hiperativação dessa área à gravidade dos sintomas (Rubin et al., 1995; Saxena et al., 1999, 2002; Kang et al., 2003a). Em contrapartida, na população pediátrica, dois estudos longitudinais não chegaram exatamente aos mesmos resultados: o primeiro envolveu uma tarefa de aprendizado implícito e mostrou reduções nas ativações da ínsula e putâmen esquerdos dos pacientes depois do tratamento com inibidores seletivos de recaptação da serotonina (Lázaro et al., 2008). No segundo estudo, os pacientes foram comparados com controles por meio de duas tarefas cognitivas. Uma peculiaridade metodológica desse estudo foi ter pesquisado os pacientes apenas após o tratamento com medicação que, portanto, estavam com seus

sintomas controlados. Em nenhuma das tarefas houve diferenças comportamentais, o que indica o bom desempenho dos pacientes adequadamente tratados; no entanto, em relação aos achados de RMf, durante a tarefa de controle inibitório (*stroop test*) os pacientes ativaram menos regiões fronto-estriatais e durante a tarefa de flexibilidade cognitiva, também tiveram regiões frontais ventrais, temporoparietais e cerebelares menos ativadas do que controles (Woolley et al., 2008). Ambos os estudos são interessantes na medida em que seus achados de hipoativação são incomuns no TOC, mas corroboram os recentes estudos de conectividade funcional acima mencionados (Fitzgerald et al., 2010, 2011) e são consistentes com a literatura que descreve a redução da hiperativação dessas áreas após intervenções terapêuticas. Apesar disso, vale ressaltar que ambos os estudos foram realizados com amostras pequenas (12 e 10 sujeitos, respectivamente), o que pode resultar em significativa variabilidade dos dados, fator limitante para tirar conclusões generalizáveis para uma população.

Em resumo, embora alguns resultados de estudos de crianças e adolescentes corroborem os achados encontrados em adultos, esses ainda são em menor número (Tabela 1). Portanto, o campo se beneficiaria com novos e mais variados estudos funcionais, que contribuiriam para esclarecer os substratos neurais referentes aos déficits de funções cognitivas apresentados no TOC. Como decorrência desses estudos, novas formulações de atuações terapêuticas, mais específicas, direcionariam o sentido das descobertas da fisiopatologia em direção à clínica, e não o contrário, como habitualmente tem sido feito nas últimas décadas.

2.2.1.2 Achados de Neuroimagem Estrutural no TOC

A maioria dos estudos de neuroimagem estrutural em adultos e crianças e/ou adolescentes com TOC foi conduzido de maneira vinculada ao modelo das vias CEPTC, pelo fato de ser muito difícil que análises exploratórias, sem hipóteses *a priori*, sobrevivam às correções por comparações múltiplas. Isso quer dizer que as pesquisas envolvendo estruturas cerebrais dedicaram a atenção para as regiões de interesse (RI), com foco nas localizações específicas previamente levantadas nos estudos funcionais.

A técnica de morfometria baseada em *voxel* (do inglês, *voxel based morphometry*, VBM) permitiu detectar diferenças volumétricas em estudos transversais

Tabela 1 – Resumo dos achados de neuroimagem funcional em pacientes com TOC

Autor	Ano	Técnica	Tipo de estudo	Tamanho amostral	Resultado
ADULTOS					
Rauch et al.,	1994	PET	Provocação de sintomas	TOC = 8	↑ COF bilateral ↑ NC direito ↑ CCA esquerdo
Whiteside et al.,	2004	PET e SPECT	Meta-análise	-	≠ COF e NC entre pacientes e controles
Harrison et al.,	2009	RMf	Estado de descanso	TOC = 21 / CS = 21	↑ CC entre estriado regiões frontais (COF)
Jang et al.,	2010	RMf	Estado de descanso	TOC = 22 / CS = 22	↓ CC funcional CCA, GFM e putamen ↓ CC entre CFM ventral e cíngulo posterior
Fitzgerald et al.,	2011	RMf	Estado de descanso	TOC = 60 / CS = 61	↑ CC entre estriado dorsal e CFM ventral
Rotge et al.,	2008	RMf e PET	Meta-análise de provocação de sintomas	TOC = 77	↑ COF, CCA, GFM, GFI, globo pálido bilateral ↑ Hipocampo esquerdo ↑ Úncus direito
Stern et al.,	2012	RMf	Estado de descanso	TOC = 30 / CS = 32	↓ CC do CCP, CFM, lóbulo parietal inferior e parahipocampo e insula
CRIANÇAS					
Diler et al.,	2004	SPECT	Caso/controle e tratamento	TOC = 18 / CS = 12	↑ NC, CPFDL e cíngulo bilaterais – com redução após o tratamento
Castillo et al.,	2005	SPECT	Correlação com sintomas	TOC = 14	Correlação de GFS e córtex parietal bilaterais com sintomas
Fitzgerald et al.,	2011	RMf	Estado de descanso	TOC = 29 / CS = 29	↓ CC entre estriado dorsal e CCA rostral e entre tálamo dorsal e CCA dorsal
Fitzgerald et al.,	2010	RMf	Estado de descanso	TOC = 18 / CS = 18	↓ CC entre CCA e opérculo anterior no hemisfério direito

CC – conectividade \ CCA – córtex do cíngulo anterior \ CCP – córtex do cíngulo posterior \ CMF – córtex frontal medial \ COF – córtex órbito-frontal \ GFM – giro frontal médio \ GFI – giro frontal inferior \ GFS – giro frontal superior \ NC – núcleo caudado

Tabela 2 – Resumo dos achados de neuroimagem estrutural em pacientes com TOC

Autor	Ano	Técnica	Tipo de Estudo	Tamanho amostral	Resultado
ADULTOS					
Rotge et al.,	2009	RM	Meta-análise	TOC = 371 / CS = 407	↓ volume do COF bilateral, CCA esquerdo e ↑ tálamo bilateral nos pacientes
Radua et al.,	2009	RM	Meta-análise	TOC = 407 / CS = 376	↑ volume da SC nos NL e NC bilaterais e ↓ no GMfD e CCA bilateral nos pacientes
CRIANÇAS					
Rosenberg et al.,	1997a	TC	Caso – controle	TOC = 19 / CS = 19	↓ volume do corpo estriado e ↑ do terceiro ventrículo
Rosenberg et al.,	1997b	TC	Caso – controle	TOC = 21 / CS = 21	↑ volume corpo caloso
Gilbert et al.,	2000	RM	Tratamento e controles	TOC = 21 / CS = 21	↑ volume do tálamo antes do tratamento e diminuição após tratamento
Szeszko et al.,	2004	RM	Caso – controle	TOC = 23 / CS = 27	↓ volume do globo pálido e ↑ volume da SC no CCA
Szeszko et al.,	2008	RM	Caso – controle	TOC = 37 / CS = 26	↑ volume de SC no COF e putamen bilateral
MacMaster et al.,	2010	RM	Caso – controle	TOC = 28 / CS = 21	↑ SB no COF direito e correlação do volume da SC no COF bilateral com gravidade dos sintomas
Falluca et al.,	2011	RM	Caso – controle	TOC = 24 / CS = 30	↓ espessura cortical do giro supramarginal

RM – ressonância magnética \ TC – tomografia computadorizada \ SB – substância branca \ SC – substância cinzenta \ CCA – córtex do cíngulo anterior \ GMfD – giro frontal medial dorsal \ COF – córtex órbito-frontal \ NL – núcleo lenticular \ NC – núcleo caudado

comparando adultos com TOC em relação a controles saudáveis. Geralmente esses estudos não encontram diferenças no volume total de substância cinzenta (SC) cerebral entre os grupos, mas quando o cérebro é dividido em RI específicas, algumas diferenças podem ser inferidas. Duas meta-análises sobre o assunto foram publicadas nos últimos anos: enquanto uma analisou dados de 371 indivíduos com TOC e 407 controles, apontando para a redução do volume do COF bilateral, redução do CCA esquerdo e aumento do volume do tálamo bilateral nos pacientes (Rotge et al., 2009); a outra, envolvendo 401 sujeitos com TOC e 376 controles saudáveis, revelou aumento significativo do volume da SC nos núcleos lenticulares e núcleo caudado bilaterais e diminuição dos volumes do giro frontal medial dorsal e do CCA bilaterais (Radua; Mataix-Cols, 2009). Embora haja semelhanças na comparação dos resultados entre as duas revisões, que juntas poderiam contribuir para formular um único modelo, há também diferenças em seus resultados, que podem ser explicadas devido à utilização de diferentes parâmetros em cada uma delas. Por exemplo, o filtro espacial gaussiano⁹, que foi de 12 mm no primeiro estudo e 25 mm no segundo (Ferreira; Busatto, 2010). Além disso, como também há estudos que encontraram o volume de diferentes regiões cerebrais associados às principais dimensões do TOC, isso também pode ser um fator a contribuir na variabilidade dos dados dependendo das amostras de cada um dos estudos (Mataix-cols; Van den Heuvel, 2006; Van den Heuvel et al., 2009).

Uma das maiores limitações dos estudos com adultos é não poder afirmar se as alterações anatômicas descritas nos pacientes com TOC são a causa ou a própria decorrência do transtorno (Maia et al., 2008). Embora não consigam dar uma resposta final a essa questão, estudos de seguimento longitudinal e com populações pediátricas podem ajudar a elucidá-la. Em grande parte, os achados de neuroimagem estrutural em crianças e adolescentes corroboram os de adultos, mas também apresentam suas peculiaridades e, assim como o exemplo dos estudos funcionais, algumas vezes apontam para a direção oposta das pesquisas com adultos. Os pacientes pediátricos, por exemplo, apresentaram maior volume de substância branca (SB) do COF direito em relação aos controles, além de correlação positiva do volume de SC bilateral do COF com a gravidade dos sintomas¹⁰ (MacMaster et al., 2010). Este resultado corrobora o de

⁹ O filtro espacial gaussiano é usado para suavização e borrimento das imagens, tendo como função aumentar a taxa sinal/ruído e está relacionado ao grau de definição do resultado.

¹⁰ Os sujeitos controles desse estudo apresentaram assimetria hemisférica, ou seja, a SB do COF esquerdo aumentada em relação ao COF direito, o que não ocorreu no grupo de pacientes (MacMaster et al., 2010).

outro estudo de VBM em crianças no qual RI manualmente determinadas foram comparadas e houve um aumento significativo no volume da SC do COF dos pacientes em relação aos controles (Szeszko; Christian, 2008). Possíveis explicações para essa importante diferença de direção (aumento ou redução) do volume do COF entre as populações pediátrica e adulta podem relacionar-se ao efeito da medicação no grupo de pacientes adultos ou à hipótese de que a mielinização da SB do COF ocorra antes e mais extensivamente em indivíduos com TOC, diferença que é perdida durante outros estágios do desenvolvimento (Maia et al., 2008). Outros sugerem que as alterações estruturais encontradas no circuito CEPTC de pacientes pediátricos possam estar relacionadas a falhas na poda de conexões neurais dessas estruturas, que deveriam ter ocorrido durante o desenvolvimento típico (Saxena; Rauch, 2000). Por outro lado, não há estudos *post mortem* consistentes na literatura que poderiam acrescentar evidências, ajudando a embasar essa hipótese, o que deixa a questão ainda em aberto.

Em um dos primeiros artigos dessa literatura, Rosenberg et al. (1997a) identificaram, em crianças com TOC sem exposição a tratamento prévio (do inglês *drug naïve*), que o volume do corpo estriado, *i.e.* núcleos caudado e lentiforme, correlacionava-se inversamente à gravidade dos sintomas (Rosenberg et al., 1997a). No mesmo ano, outra publicação praticamente com a mesma amostra apresentou correlação positiva entre porções anteriores do volume do corpo caloso e gravidade dos sintomas. O corpo caloso, responsável pela conexão entre hemisférios, e principalmente sua área mais frontal (o joelho), apresentava-se aumentado em pacientes em comparação a controles (Rosenberg et al., 1997b). A hipótese dos autores é a de que uma maior mielinização dessa área de conexão inter-hemisférica acarretaria em maior atividade fronto-estriatal, atividade esta apontada acima nos estudos funcionais.

Em geral, os estudos com tomografia computadorizada (TC) e RM em crianças e adolescentes com TOC comparadas a controles saudáveis apresentam resultados como: menor volume no putâmen e maior terceiro ventrículo (Rosenberg et al., 1997b); maior taxa ventrículo/cérebro (Behar et al., 1984); maior volume do corpo caloso (Rosenberg et al., 1997b); maior volume do cíngulo anterior (Rosenberg; Keshavan, 1998; Szeszko et al., 2004); maior volume do tálamo (Gilbert et al., 2000; Rosenberg et al., 2000); aumento da substância branca do COF bilateral (Szeszko; Christian, 2008) e apenas direito (MacMaster et al., 2010). Com relação ao efeito do tratamento foram observadas

diminuições no volume do tálamo (Gilbert et al., 2000) e amígdala (Szeszko et al., 2004) em pacientes respondedores a ISRS.

Dentre esses resultados, chama a atenção a identificação, por dois estudos independentes, do volume aumentado do giro do cíngulo anterior (Rosenberg; Keshavan, 1998; Szeszko et al., 2004) e também os já comentados maiores volumes de COF (Szeszko; Christian, 2008; MacMaster et al., 2010). Tais resultados são notáveis, dado que são raras as replicações nesse campo de pesquisa. Assim, relacionando os aumentos do cíngulo anterior com diminuição de volumes nos núcleos de base, Rosenberg e Keshavan (1998) sugeriram a hipótese de displasia na rede do neurodesenvolvimento, provavelmente decorrente de falhas na poda neural durante o período pós-natal: o aumento do cíngulo refletiria atrasos na poda, enquanto a diminuição do volume estriatal e/ou o aumento da taxa ventricular poderia significar maior poda naquela região. Tal displasia acarretaria nas alterações pré-frontais-estriatais ventrais, que por sua vez estariam ligadas ao TOC.

Estudos analisando a espessura cortical também podem trazer informações relevantes sobre a poda neural cortical pós-natal. Achados de neuroimagem sugerem que diferentes regiões de um mesmo indivíduo têm distintas trajetórias maturacionais durante o desenvolvimento típico. Isso provavelmente se deve a características da evolução da espécie, já que regiões filogeneticamente mais recentes, como áreas de associação, maturam depois de regiões filogeneticamente mais antigas, como as áreas sensoriomotoras (Gogtay et al., 2004). Nesse sentido, alterações nos processos maturacionais podem refletir em transtornos neurodesenvolvimentais, como o TOC.

Em um dos únicos estudos com medidas de espessura média de regiões do córtex cerebral ligadas ao circuito CEPTC em crianças, Falluca et al. (2011) encontraram diferenças entre pacientes com depressão maior e TOC, com o primeiro grupo apresentando giro pré-central, giro parietal superior, cúneo e giro supramarginal mais finos e maior espessamento da região temporal polar em relação ao grupo de TOC. Com relação à comparação de TOC versus sujeitos controles, a única região encontrada foi o giro supramarginal esquerdo mais fino nos pacientes. De todo modo, esses resultados ressaltam a importância de caracterização da amostra, pois eventuais comorbidades podem confundir os achados (Fallucca et al., 2011).

Em suma, a maioria dos achados de neuroimagem volumétrica corrobora o

modelo dos circuitos CEPTC, inclusive com algumas áreas sendo replicadas em estudos independentes na literatura (Tabela 2). Ao mesmo tempo, é importante salientar que não há resultados de diferenças anatômicas no córtex do cíngulo posterior (CCP) e nem no CPFDL em populações pediátricas (Huyser et al., 2009). Dentre os resultados mais consistentes na literatura de neuroimagem estrutural em crianças e adolescentes com TOC, há alterações volumétricas em estruturas subcorticais, como tálamo, putâmen e globo pálido, enquanto nos adultos a diminuição no COF e núcleo caudado aparecem como achados mais frequentes. Uma possível inconsistência dentre os estudos de adultos e crianças, o aumento volumétrico do COF na população pediátrica pode estar relacionado a diferenças na maturação neural e na consolidação inicial das funções neuroanatômicas (Friedlander; Desrocher, 2006), ao efeito do tratamento ou das comorbidades associadas (Maia et al., 2008). Há hipóteses, ainda, de que alterações anatômicas possam ser consideradas primárias nas crianças e adolescentes, e secundárias em adultos, ou seja, fruto do resultado ou da adaptação de um primeiro déficit (Huyser et al., 2009). Os frequentes achados de alterações estruturais nos pacientes pediátricos indicam que o desenvolvimento cerebral, principalmente a poda neural e a mielinização, seguem caminhos distintos em pacientes com TOC e sujeitos não acometidos pelo transtorno.

2.2.2 Achados de Funções Cognitivas em Portadores de TOC

Embora a neuropsicologia tenha se desenvolvido com o objetivo de avaliar as funções cognitivas e associá-las ao funcionamento cerebral, tal tarefa é extremamente complexa. Este é um dos motivos pelos quais os resultados de estudos neuropsicológicos no campo da psiquiatria têm sido tão inconsistentes nos últimos tempos (Lezak et al., 2004; Kapur et al., 2012). Em crianças, adolescentes ou adultos com TOC, esse cenário não é diferente, ainda mais devido a fatores limitantes, tais como a escassez de estudos na área, a heterogeneidade do transtorno e ao frequente padrão de comorbidades, entre as quais se encontram a depressão e o TDAH, que podem confundir os achados (Andrés et al., 2007; Chamberlain; Menzies, 2009). Contudo, apesar dessas dificuldades é possível perceber um padrão de déficits específicos, ou pelo menos uma tendência, na literatura.

Da mesma maneira que os estudos de neuroimagem estrutural, a maior parte da literatura que discorre sobre testes neuropsicológicos no TOC tem como ponto de partida para suas hipóteses o modelo de alterações no circuito CEPTC (Olley et al., 2007), visto que há uma associação entre funcionamento cerebral e o comportamento decorrente dele (*i.e.* funções cognitivas). É postulado que os déficits cognitivos no TOC possam contribuir com o aparecimento e manutenção dos SOC, por exemplo: falhas atencionais, no processo de codificação da memória ou em sua evocação poderiam levar a dúvidas crônicas, checagem repetitiva ou outras compulsões (Chamberlain et al., 2005). Além disso, maior tempo de duração do transtorno já foi associado com déficits de atenção e memória operacional (MO) não verbal (Nakao et al., 2009), o que reforça a hipótese da interferência das funções cognitivas nos sintomas.

Em adultos, os achados neuropsicológicos mais consistentes indicam déficits em funções executivas¹¹ como planejamento, controle inibitório, flexibilidade cognitiva e perda da manutenção da meta, além de dificuldades em habilidades visuoespaciais e na memória (Kuelz et al, 2004). A única meta-análise envolvendo uma ampla variedade de testes neuropsicológicos no TOC, reportou déficits em pacientes adultos em inúmeras áreas cognitivas (Shin et al., 2013). Além de analisar os testes separadamente, os autores apresentaram os resultados agrupando os testes em diferentes domínios cognitivos: os pacientes apresentaram déficits em cinco dos seis domínios avaliados, a saber: memória verbal, memória visual, funções executivas, fluência verbal e velocidade de processamento. O único domínio em que os pacientes não apresentaram dificuldades em relação aos controles foi na atenção, que misturava testes de atenção visual (Teste de Desempenho Contínuo, do inglês *Continuous Performance Test*) e auditiva (Dígitos).

Apesar de tantos déficits, os pacientes não aparentam ter diferenças em relação ao nível de funcionamento intelectual global (inteligência – QI), quando comparados aos controles. Tem-se como hipótese de que isso ocorra, principalmente, por conta de suas habilidades verbais, dado que tanto os adultos (Savage et al., 1999) como as crianças (Andrés et al., 2007) tendem a apresentar dificuldades nas habilidades visuoespaciais, o que pode ser notado em testes como “Cubos” da Escala de Inteligência Wechsler para adultos (WAIS) (Wechsler, 1997), Figura de Rey (Rey, 1959) ou

¹¹ Funções executivas são os processos de alto nível de complexidade necessários para a realização de um comportamento (uma meta dirigida), desde o planejamento e encadeamento dos processos até a sua execução de maneira efetiva.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton, 1993). Essas tarefas não verbais avaliam funções mais proximamente ligadas ao hemisfério cerebral não dominante (HCND, direito na maioria dos casos). Assim, mesmo sem apresentar déficits no funcionamento intelectual global, o padrão “clássico” do perfil cognitivo no TOC está relacionado a uma discrepância do quociente de inteligência (QI) verbal (aumentado) em relação ao QI de execução.

Nesse sentido, dois estudos longitudinais acrescentam evidências para a caracterização da hipótese de dificuldades em funções do HCND. No primeiro, uma coorte de 1.037 crianças prospectadas ao longo de 32 anos visou obter informações sobre o perfil neuropsicológico pre-mórbido de sujeitos que desenvolveram TOC na vida adulta. O desenho do estudo contava com uma avaliação aos 13 anos, quando 740 voluntários passaram por uma bateria de testes cognitivos, e outra aos 32 anos, quando 700 desses sujeitos (68% da coorte original) foram reavaliados em relação ao diagnóstico de TOC. Os autores compararam o desempenho nos testes neuropsicológicos aos 13 anos dos 700 sujeitos, dividindo-os entre os que apresentavam TOC (n=13) e aqueles que não tinham o diagnóstico (n=687) na idade adulta. Ao fazer isso constataram que os pacientes que tinham TOC aos 32 anos já apresentavam, desde a infância, déficits em habilidades visuoespaciais (avaliado por meio da cópia e evocação tardia da Figura de Rey), visuoespaciais (subteste Matrizes do WISC) e visuomotoras (avaliadas pelo teste *Grooved Pegboard Test*, GPT), mas não para atenção, inteligência (QI) ou habilidades verbais (Grisham et al., 2009). Em outro estudo na mesma linha, Bloch et al. (2011) acompanharam 24 crianças, todas diagnosticadas com TOC, por aproximadamente sete anos e verificaram que aquelas que apresentavam maiores dificuldades na coordenação motora fina (medida pelo *Purdue Pegboard Test*) e em praxia construtiva (medido pelo subteste Cubos do WISC) tinham mais chance de persistir com os SOC durante a vida adulta, o que não ocorreu com testes de inteligência.

Embora os resultados advindos dos estudos longitudinais sejam importantes por serem consistentes com a hipótese de déficits cognitivos relacionados com funções ligadas ao HCND, os estudos de neuroimagem abordados em sessões anteriores não especificavam hemisférios no modelo das vias CEPTC. Uma possível explicação alternativa para a preponderância dos achados de déficits não verbais no TOC seria a

alta demanda de processos estratégicos que tais estímulos recrutam, já que muitas vezes sua natureza é mais abstrata e complexa do que estímulos verbais, aos quais se podem dar sentido e significado. Desse modo, mais consistentes com os achados de neuroimagem, há inúmeros estudos com testes neuropsicológicos que sugerem prejuízos nas funções executivas dos pacientes com TOC (Kuelz et al, 2004). Nesses casos, falhas de controle inibitório e flexibilidade cognitiva poderiam estar subjacentes aos sintomas do transtorno¹², ou também relacionados aos próprios déficits cognitivos, uma vez que já foi mostrado que os pacientes apresentam dificuldades nessas funções (Chamberlain et al., 2005).

Considerando todos esses achados, uma importante lacuna na literatura neuropsicológica da área diz respeito à natureza dos déficits cognitivos no TOC: se a sua presença deve ser considerada como um traço ou um estado associado aos sintomas (Rao et al., 2008). A definição de traço sugere que o déficit cognitivo seja anterior e independente da sintomatologia; enquanto um estado relacionado à doença aparece como consequência de sua sintomatologia, tendendo a melhorar com a remissão dos sintomas.

Com o intuito de responder essa questão, estudos têm sido feitos envolvendo o tratamento do TOC, a avaliação das funções cognitivas pré-mórbidas e até mesmo os parentes de primeiro grau não afetados (estudos com endofenótipos¹³) (Chamberlain; Menzies, 2009). Assim, o controle inibitório, a flexibilidade cognitiva e a memória não verbal foram propostos como possíveis endofenótipos para o TOC, em estudos com familiares não afetados (Chamberlain et al., 2007, 2008; Menzies et al., 2007, 2008) e em estudos com pacientes em remissão de sintomas versus controles saudáveis (Rao et al., 2008). Particularmente interessante foi o desenho desse último estudo, no qual 30 pacientes foram avaliados após remitirem seus sintomas (média final de 3 pontos na escala de gravidade dos SOC). Ainda assim eles apresentavam déficits cognitivos quando comparados aos controles nas seguintes funções: memória visuoespacial, inibição da resposta, alternância de estímulos e mudança de categoria (Rao et al., 2008). Esses achados, bem como aqueles de estudos longitudinais reportados anteriormente,

¹² Os SOC podem estar relacionados a dificuldades no controle inibitório ou na flexibilidade cognitiva, como, por exemplo, quando o paciente começa suas compulsões de checagem ou de organização e não consegue pará-las antes de chegar ao final.

¹³ Os endofenótipos, ou fenótipos intermediários, são marcadores comportamentais ou biológicos de predisposição genética, podendo ser uma medida cognitiva. São características altamente herdáveis, que precisam estar associadas com a doença e ao mesmo tempo serem independente do seu estado clínico, ou seja, persistirem mesmo com a melhora dos sintomas. Além disso devem ocorrer de maneira concomitante nos pacientes e familiares de primeiro grau não afetados.

servem de argumento para a hipótese de que déficits neuropsicológicos, principalmente aqueles ligados a habilidades visuoespaciais são um traço do TOC, uma vez que já apareciam antes mesmo do início dos sintomas.

Por outro lado, existem autores que defendem os déficits neuropsicológicos como estado-relacionados à doença. Dentre os argumentos utilizados, eles ponderam que: a) há relatos de pacientes que melhoraram o seu desempenho nos testes neuropsicológicos após a remissão dos sintomas; b) outro estudo de coorte não corroborou os achados longitudinais mencionados acima (Douglass et al., 1995); c) o pequeno número de sujeitos com TOC dos estudos longitudinais ($n = 13$ e $n = 24$) também é um fator que limita a generalização dos dados (Mushtaq et al., 2009) e d) outros estudos com diferentes amostras de crianças e adolescentes com TOC (medicadas ou sem tratamento prévio) e com pacientes que tiveram o início dos sintomas durante a infância, não conseguiram os mesmos resultados (Beers et al., 1999; Roth et al., 2005; Hwang et al., 2007).

A discussão sobre os déficits neuropsicológicos serem um traço ou estado relacionados ao transtorno ainda permanece na literatura, mas é certo que os pacientes com TOC apresentam déficits em funções cognitivas. É possível que ambas as hipóteses estejam parcialmente certas: ao mesmo tempo em que os pacientes, melhorando de seus sintomas, conseguem melhorar os déficits neuropsicológicos (o que seria uma evidência para o estado) eles ainda podem apresentar dificuldades em relação aos controles (o que seria um argumento para a hipótese do traço). Independentemente disso as dificuldades cognitivas parecem acometer, ainda que de maneira leve, os pacientes com TOC (Shin et al., 2013). Mantendo em mente os déficits cognitivos em adultos apresentados durante essa sessão, passaremos a seguir para uma breve revisão dos déficits cognitivos em crianças e adolescentes com TOC.

2.2.2.1 Funções Cognitivas em Crianças e Adolescentes com TOC

Poucos são os estudos que avaliaram crianças e adolescentes com TOC por meio de testes neuropsicológicos, não obstante os resultados dessa literatura pareçam ser, em sua maioria, consistentes. De maneira geral, os achados seguem aqueles relatados pelos estudos em adultos, corroborando tanto disfunções fronto-estriatais como de hemisfério

não dominante¹⁴. Dessa forma, os prejuízos mais constantemente reportados em amostras pediátricas se situam nas habilidades de controle inibitório, coordenação motora fina, memória, funções visuoespaciais e funções executivas (Andrés et al., 2007; Shin et al., 2008; Ornstein et al., 2010).

Dentre os estudos transversais, três se destacam por contribuírem com informações sobre o perfil cognitivo de crianças e adolescentes com TOC. Shin et al. (2008), ao compararem um grupo de 17 pacientes com TOC com diversos outros transtornos (TDAH, depressão, tiques e controles), encontraram maior QI verbal, porém dificuldades em habilidades perceptuais visuoespaciais e em flexibilidade cognitiva (WCST). Outro estudo comparando 14 pacientes com TOC pediátrico e 24 controles, observou déficits em atividades de velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, fluência não verbal, habilidade de planejamento, memória episódica e aprendizado verbal (Ornstein et al., 2010). Por fim, Andrés et al. (2007) analisaram 35 pacientes com TOC de 7 a 18 anos, sem comorbidades psiquiátricas e 35 controles pareados por idade e sexo: as crianças e adolescentes com TOC realizaram as atividades de memória episódica (verbal e visual) e velocidade de processamento significativamente piores que o grupo controle.

Com relação aos estudos de desenho longitudinal, a comparação do desempenho neuropsicológico antes do tratamento entre respondedores e não respondedores foi avaliada por Flessner et al. (2010). Os autores encontraram que o pior desempenho no teste Figura de Rey predizia pior resposta ao tratamento, em especial a TCC. Segundo os autores, isso se deve ao fato dos pacientes que apresentam dificuldades em memória e em funções executivas também têm dificuldades em lidar com os conceitos e com o estilo do tratamento psicoterápico, no qual o paciente tem um papel decisivo e fundamental.

Em outro estudo de tratamento, avaliando o desfecho neuropsicológico dos pacientes antes e depois da intervenção e controles, Andrés et al. (2008) investigaram 29 pacientes com TOC de 7 a 18 anos. Inicialmente os pacientes apresentaram déficits em relação aos controles em testes de memória episódica, velocidade e processamento da informação e funções executivas (controle inibitório e flexibilidade cognitiva). Contudo,

¹⁴ Cabe ressaltar, entretanto, que a exemplo dos estudos de neuroimagem, nem sempre as alterações de funções cognitivas no TOC entre crianças e adultos são semelhantes: QI, preferência manual, gênero, comorbidades, subtipos ou dimensões do TOC podem desempenhar efeitos confundidores sobre os resultados.

após seis meses de tratamento naturalístico, os pacientes melhoraram seu desempenho, assemelhando-se ao perfil neuropsicológico dos controles, com exceção de um teste de memória episódica verbal (MEV) que permaneceu significativamente pior nos pacientes – o que leva a associar essa função cognitiva como um traço do transtorno (Andrés et al., 2008).

A exemplo desse estudo em crianças e adolescentes com TOC com déficits de MEV, outros já reportaram as mesmas dificuldades em adultos (Savage et al., 2000; Deckersbach et al., 2004a, 2004b, 2005; Tükel et al., 2012). Portanto, a memória parece ser um dos achados mais consistentes no TOC, mesmo entre diversas populações. A seguir, os déficits mnêmicos serão melhor apresentados e discutidos se devem ser considerados como um déficit primário, ou se poderiam estar relacionados a outras dificuldades cognitivas nos pacientes com TOC.

2.2.2.2 Déficits de Memória no TOC e Hipótese da Mediação

Uma das motivações iniciais da avaliação da memória no TOC veio da própria sintomatologia apresentada pelos pacientes como, por exemplo, os rituais de checagem: embora o sujeito saiba que já foi checar o gás, que literalmente moveu seu corpo na direção do fogão e conferiu se estava ligado ou não, acaba por ficar na dúvida se o que checou está, de fato, da maneira que deveria. Por essa razão, a memória dos pacientes com TOC passou a ser estudada como uma função cognitiva possivelmente associada ao transtorno e, a partir de então, inúmeros déficits vêm sendo reportados em pacientes com TOC, por meio de testes que avaliam especifica e formalmente a memória episódica (Savage; Rauch, 2000; Kuelz et al., 2004; Rao et al., 2008).

Em geral os pacientes têm dificuldades para recordar informações que aprenderam em testes específicos de conteúdo verbal ou não verbal, tais como listas de palavras, histórias com contexto ou figuras geométricas. Mesmo assim, os estudos ainda não encontraram falhas na memória para auto-ações¹⁵ (Chamberlain et al., 2005), ou para a retenção do conteúdo aprendido, o que estaria mais relacionado à memória

¹⁵ Do inglês *self-actions*: ações realizadas pelo próprio paciente. Embora o paciente saiba que já conferiu inúmeras vezes se a porta estava trancada, sente a necessidade de checar, pois fica na dúvida se a porta de fato está trancada.

límbica¹⁶. Ou seja, se os pacientes conseguem se lembrar dos estímulos aos 3 minutos (evocação imediata), provavelmente também os lembrarão depois de 30 minutos (evocação tardia) (Kashyap et al., 2013). Portanto, a característica das dificuldades mnêmicas dos pacientes é intrigante, pois ao mesmo tempo em que apresentam dificuldades na evocação espontânea dos estímulos, não pareciam ter déficits de memória límbica, pois conseguiam reconhecer os estímulos em meio a falsas pistas tão bem quanto os controles (Savage et al., 1996; Olley et al., 2007). Além disso, basta conversar com um paciente para perceber que não demonstram dificuldades em relatar detalhadamente o conteúdo de suas obsessões, ou como fazem para se livrar delas, e que eles também não apresentam dificuldades em tomar os remédios prescritos nos dias e horários corretos. Ou seja, aparentam ter memória suficiente para se lembrar de eventos específicos. Por conseguinte, a deficiência parecia estar em outro setor da memória, que não na evocação. Assim, foi postulado que, ao invés de apresentarem prejuízos no córtex temporal medial, região classicamente associada à consolidação da memória (Scoville; Milner, 1957, 2000), os pacientes deveriam ter dificuldades em funções cognitivas que recrutassem áreas frontais do cérebro, de acordo com o que era apresentado pelo modelo das vias CEPTC.

Para tentar esclarecer a questão dos déficits de memória episódica apresentados pelos pacientes com TOC durante avaliações formais, algumas hipóteses foram estabelecidas: uma delas se baseava na pior representação da memória do que a memória em si, ou seja, menos confiança na memória por parte dos pacientes – um declínio na metamemória¹⁷ (Tuna et al., 2005). Porém, outros estudos de metamemória no TOC não encontraram diferenças entre controles, pacientes checadores e pacientes não checadores, em termos de conteúdo semântico (Tekcan et al., 2007). Por outro lado, as dificuldades na memória também poderiam se dar por conta dos próprios rituais de checagem apresentados, uma vez que até mesmo controles parecem diminuir a confiança na memória depois de checar repetidamente o mesmo estímulo (Van den Hout; Kindt, 2003). Uma terceira hipótese levantada foi a de que os pacientes apenas guardariam partes irrelevantes do material a ser aprendido e, por fixarem a sua atenção nestes estímulos irrelevantes, teriam pior memória que os controles (Konishi et al.,

¹⁶ A memória límbica é a memória que está relacionada ao lobo temporal medial. É comumente deficitária nos pacientes com algum tipo de demência, como a doença de Alzheimer, que apresentam enormes prejuízos na evocação de memórias.

¹⁷ Metamemória pode ser definida como o sujeito percebe e sente a sua própria memória – é uma avaliação de auto-eficácia.

2011). No entanto, não foi isso que os autores desse estudo encontraram: primeiramente, eles pediram aos pacientes e controles memorizassem duas listas de palavras e, logo depois da codificação, orientaram os participantes a esquecer uma delas, mantendo a outra na memória de longo prazo. Os resultados indicam que os pacientes se lembram tão bem quanto os controles de palavras que foram solicitados a esquecer, porém evocam menos estímulos da lista que deveriam lembrar (Konishi et al., 2011). O que sugere, portanto, que os pacientes têm pior MEV quando comparados aos controles e que isso não ocorre por conta de consolidarem estímulos irrelevantes – pelo contrário, eles são hábeis em inibir os estímulos desnecessários já codificados.

No entanto, uma visão diferente levantou a quarta hipótese, a possibilidade de que os déficits mnêmicos seriam secundários a dificuldades de funções executivas e de planejamento dos estímulos durante a codificação. Essa hipótese, mais consistente com as alterações frontais encontradas nos estudos de neuroimagem, ficou conhecida como 'hipótese da mediação' e levou a diversos estudos sobre o fenômeno. Como se verá ulteriormente, a presença de estratégias durante o aprendizado dos estímulos afeta sua consequente evocação (Shear et al., 2000). Nesse sentido, quanto mais “profunda” a codificação, por mais tempo a informação será armazenada (Schacter; Wagner, 2013). Para testar a hipótese de que dificuldades no uso de estratégias organizacionais são, em grande parte, responsáveis pelos déficits mnêmicos no TOC, Savage et al. (2000) avaliaram a MEV em adultos com TOC em comparação a sujeitos saudáveis. Como o maior interesse dos autores era avaliar o efeito do uso da estratégia de categorização semântica na evocação das palavras, foi utilizado o teste de aprendizado e memória verbal Califórnia (do inglês, *California Verbal Learning Test* [CVLT]) (Delis et al., 1987). Nesse teste, uma lista de 16 palavras, itens que se pode comprar num mercado, são divididos em 4 categorias (com 4 palavras cada) e apresentados por 5 vezes – após cada repetição o sujeito deve dizer o máximo de palavras da lista que conseguir lembrar. As palavras são lidas em voz alta para o sujeito em uma ordem preestabelecida, na qual duas palavras da mesma categoria não aparecem sequencialmente. Para quantificar a estratégia utilizada durante a apresentação das palavras, os autores se basearam no índice de categorização semântica, que também será explicado ulteriormente. Resumidamente, ele considera que, quanto mais palavras da mesma categoria são lembradas subsequentemente durante a evocação, maior categorização semântica os

sujeitos estavam realizando durante o aprendizado das palavras. Desse modo, os autores identificaram nos pacientes dificuldades de aplicar a estratégia de categorização semântica espontaneamente, além de prejuízos nas evocações de curto e longo prazo (Savage et al., 2000). Entretanto, os pacientes não apresentaram dificuldades em estocar a informação verbal ao longo do tempo, o que seria evidenciado por meio de diferenças nos escores de reconhecimento (Figura 2). Assim, é provável que a ausência de estratégias durante a codificação tenha acarretado piores evocações, o que foi constatado em outro estudo por meio de análise de regressão linear: de fato o desempenho da evocação podia ser previsto pelo índice de agrupamento semântico (Deckersbach et al., 2000a).

Figura 2 - O gráfico mostra o resultado do desempenho de pacientes (em pontilhado) e controles (linha contínua) nos escores do CVLT. As barras representam o erro padrão da média. Embora a memória de curto e longo prazo esteja prejudicada em todas as medidas nos pacientes com TOC, eles se beneficiam da evocação estruturada (por meio de pistas semânticas) e têm o reconhecimento semelhante ao dos controles. Adaptada de Savage et al., 2000

Em 2005 o estudo de Deckersbach et al. encontrou, mais uma vez, dificuldades que corroboravam a hipótese da mediação no TOC. Ele comparou o desempenho de pacientes e controles em 3 diferentes tipos de listas de palavras: 1) palavras que não tinham relação entre si (condição não relacionada); 2) palavras semanticamente relacionadas apresentadas de modo embaralhado (condição espontânea) e 3) palavras semanticamente relacionadas apresentadas sequencialmente (condição estruturada).

Como resultado, o estudo apontou diferenças entre pacientes e controles na condição espontânea, já que uma pior classificação semântica predizia piores evocações de curto e longo prazo e os pacientes apresentaram piores índices de categorização semântica. No entanto, não foram observadas diferenças para as condições estruturada ou não relacionada entre pacientes e controles, o que sugere dificuldades executivas na aplicação espontânea de estratégias de organização semântica. Ou seja, se a estratégia for instruída aos pacientes, eles conseguem melhorar sua evocação, equiparando seu desempenho ao de controles (Deckersbach et al., 2005). Isso evidenciou, portanto, que os problemas de memória em pacientes com TOC não eram primários, mas sim mediados por prejuízos nas funções executivas (Deckersbach et al., 2000a; Savage et al., 2000).

Em um recente estudo que utiliza uma bateria abrangente de testes neuropsicológicos, Tükel et al. (2012) corroboraram, novamente, os déficits em MEV e a hipótese da mediação em pacientes com TOC. Para isso, os autores avaliaram uma amostra de 72 pacientes adultos sem tratamento prévio e sem comorbidades, comparando-os com 54 controles saudáveis pareados por idade, sexo e anos de educação formal. A MEV foi avaliada por meio do CVLT e os autores encontraram prejuízos em 12 das 14 variáveis analisadas: eles justificaram tais dificuldades argumentando perdas durante a fase de aprendizado, quando os investigados ouviam e registravam as palavras. Exemplificando que os déficits são fruto de um registro comprometido, os pacientes iniciaram o teste evocando menor quantidade de palavras (amplitude atencional), aprenderam menos palavras ao longo das cinco repetições¹⁸ e evocaram menos palavras durante todo o teste. Além disso, eles ainda usaram menos estratégias de classificação semântica e cometeram mais erros de repetições perseverativas, o que indica falhas no processo de automonitoramento. Entretanto, por não apresentarem maiores níveis de intrusões¹⁹ e nem dificuldades na memória de retenção²⁰ quando comparados aos controles, os pacientes com TOC não apresentam indícios de déficits de memória límbica, tais como aqueles apresentados por pacientes com demências frontotemporais ou doença de Alzheimer (Tükel et al., 2012).

¹⁸ O aprendizado é calculado subtraindo a evocação da 1ª evocação da 5ª evocação.

¹⁹ As intrusões são palavras inapropriadas que não fazem parte da lista alvo que deveria ser lembrada.

²⁰ A memória de retenção diz respeito à quantidade de palavras que permanece na memória após um longo período. Pode ser calculada por meio de uma simples conta de porcentagem, dividindo-se o número de palavras evocadas tardiamente pelo número de palavras da evocação imediata, e multiplicando o resultado por 100.

A hipótese da mediação foi encontrada tanto para estímulos verbais como para não verbais (Anderson; Savage, 2004; Savage; Rauch, 2000). No campo da memória episódica não verbal, quando instruídos a copiar uma figura geométrica complexa, como, por exemplo, a Figura de Rey, os pacientes geralmente acabam se confundindo na codificação das informações e por isso apresentam prejuízos durante as evocações posteriores. Por outro lado, se forem orientados a usar estratégias durante o período em que estão memorizando os estímulos, os pacientes não apresentam qualquer dificuldade em aplicá-las, o que melhora substancialmente a codificação das informações e, por consequência, acaba por refletir nos escores das futuras evocações. Por exemplo, uma possível estratégia para a cópia de figuras complexas é focar a atenção inicialmente nas macroestruturas que dão forma e corpo à figura, para depois completar os detalhes (Savage et al., 1999).

Portanto, apesar dos prejuízos nos testes de memória serem abundantes e consistentes na literatura de TOC, há evidências de que esses déficits não são primários, mas sim mediados por dificuldades nas funções executivas (Savage et al., 2000). Isso significa que o desempenho aquém nos testes de memória poderia ser melhor explicado por falhas na codificação dos estímulos, mais especificamente devido à falta de emprego de estratégias organizacionais adequadas (Deckersbach et al., 2000a; Kuelz et al., 2004; Savage; Rauch, 2000). Possivelmente essas dificuldades de organização e planejamento estão associadas a disfunções fronto-estriatais, de acordo com o que é estabelecido pelo modelo da circuitaria CEPTC.

Para um maior aprofundamento da MEV e da sua relação com o agrupamento semântico, a sessão a seguir abordará os diferentes estágios da memória episódica, assim como os processos mnemônicos a ela relacionados. Além disso, o próximo subcapítulo irá descrever as diversas formas possíveis de se quantificar as relações semânticas feitas pelos sujeitos durante a evocação – índice semântico.

2.3 Memória Episódica Verbal e Agrupamento Semântico

A memória episódica situa-se dentro do grupo de memórias que são chamadas de memórias declarativas (ou explícitas), isto é, memórias de eventos, fatos ou conhecimentos que podemos relatar ou declarar (Squire, 1996). As lembranças de experiências pessoais, de eventos que assistimos ou dos quais participamos são todas denominadas “episódicas” (Tulving, 1972). Assim, uma característica fundamental da memória episódica é a capacidade de lembrar eventos específicos, para tanto três aspectos são necessários: um sistema que classifique aquela lembrança como diferente das outras (uma codificação diferente), além de um método de armazenamento duradouro e outro de busca que seja eficiente (Baddeley et al., 2011). Já a memória de novos vocábulos ou conceitos aprendidos, e os conhecimentos de português ou matemática são chamados memória “semântica”, também parte das memórias declarativas (Izquierdo, 2002). É importante manter em mente que essa divisão da memória declarativa entre episódica e semântica é didática, ou seja, não existe uma marca “biológica” que defina uma ou outra – há inclusive uma espécie de conexão entre ambas, por exemplo, uma memória de um evento específico pode se acumular e consolidar formando a base da memória semântica. Por isso, o prejuízo em uma delas pode estar associado ao mau funcionamento da outra. Para qualquer formação de uma nova memória declarativa, seja ela qual for, o córtex temporal medial é uma região essencial. Todavia, as lembranças de longo prazo não ficam guardadas em apenas uma região do cérebro e atualmente considera-se que elas ficam distribuídas ao longo de todo o córtex cerebral (Schacter; Wagner, 2013). Para fins didáticos, toda memória declarativa é composta pelos processos de codificação, estocagem, consolidação e evocação de informações, explicitados a seguir.

A *codificação* é o processo de entrada da informação que será estocada, fase de aquisição, na qual os inputs sensoriais são registrados e, por vezes relacionados ao conteúdo já existente. Para que uma memória persista e seja lembrada de forma clara, o conteúdo da informação deve ser codificado completamente, o que alguns autores chamam de “codificação profunda” (Gazzaniga et al., 1998). Essa etapa é, em grande

parte, afetada pela motivação e disponibilidade que o indivíduo dispõe para a realização da tarefa. A *estocagem* se refere aos mecanismos neurais pelos quais a memória se mantém ao longo do tempo. Por exemplo, para informações retidas na memória de trabalho²¹, a estocagem é limitada, restando-se a uma pequena quantidade de estímulos de cada vez, ao passo que para estocagens de longo prazo não parece haver limites para a quantidade de estímulos que possam ser guardados (Schacter; Wagner, 2013). A *consolidação* é a fase na qual ocorre a criação de uma representação mais sólida e estável do estímulo ao longo do tempo. Em um nível mais biológico, essa etapa requer a expressão gênica e síntese de proteínas, que levam a mudanças estruturais no nível das sinapses, criando novos caminhos por onde as reações químicas e elétricas podem fluir (Schacter; Wagner, 2013). Por fim, a *evocação* é o processo pelo qual as informações guardadas são lembradas, criando uma representação consciente das informações que passaram pelos outros estágios. Envolve trazer novamente à mente diferentes tipos de informações, localizadas em sítios diferentes (Gazzaniga et al., 1998). Muitos estudos já confirmaram que essa etapa se torna mais eficiente na presença de pistas sobre como as informações foram codificadas no primeiro contato com o estímulo²².

Dentro de um contexto neurobiológico, a memória de conteúdo episódico depende da interação entre o lobo temporal medial com os córtices de associação, e um bom exemplo disso é a fase de codificação dos estímulos, que recruta tanto o primeiro como o córtex pré-frontal (CPF), principalmente se a codificação for profunda. Enquanto lesões no lobo temporal medial (principalmente hipocampo) acarretam em déficits generalizados, ou seja, em todas as fases memória episódica, lesões do CPF prejudicam mais os processos de codificação e de evocação (Schacter; Wagner, 2013). Isso ocorre para todos os tipos de estímulos, sejam eles verbais ou não. Quando o conteúdo episódico aprendido é de origem verbal, o chamamos de memória episódica verbal, por ter estímulos relacionados à linguagem. Nesses casos, há maior participação do hemisfério dominante (esquerdo na maioria das pessoas) no processo de memorização (Cabeza; Kingstone, 2006).

A participação do CPF durante o processo de codificação é de crucial

²¹ Segundo Izquierdo (2002), a memória de trabalho é uma memória breve e fugaz, que atua gerenciando a realidade ao manter e informações por alguns segundos (no máximo alguns minutos), enquanto elas são processadas. Produz poucas alterações bioquímicas, parecendo dependente fundamentalmente da atividade elétrica dos neurônios do córtex pré-frontal.

²² Tais divisões da memória são apenas uma forma didática de se lidar com o problema. Na prática, é difícil separar tanto os processos como os tipos de memória. A fronteira entre a memória episódica e semântica não é tão bem estabelecida, assim como as diferentes fases da memória declarativa podem vir a ocorrer simultaneamente, uma beneficiando a outra.

importância para a posterior evocação correta dos estímulos. Utilizando paradigmas de memória episódica verbal em bloco e relacionado a eventos na RMf, Wagner et al. (1998) examinaram participantes saudáveis enquanto eles deveriam memorizar uma longa série de palavras. Ao testarem a memória dos sujeitos fora da máquina, constataram maior ativação em regiões do CPF esquerdo quando os sujeitos codificavam uma palavra que foi lembrada posteriormente, quando comparada a palavras que eles não conseguiram evocar (Wagner et al., 1998). Assim, muitos estudos apontam para o envolvimento do CPF na codificação da memória episódica verbal, especialmente quando há utilização de estratégias durante a aquisição e consolidação dos estímulos (Fletcher et al., 1998a, 1998b; Savage et al., 2001). O uso de estratégias cognitivas durante a codificação pode refletir em melhorias na evocação, pois como vimos, esses processos estão relacionados. Há diversos tipos de estratégias que podem ser utilizadas, mesmo de forma implícita pelo sujeito, tais como: 1) se basear na posição na qual o estímulo apareceu durante a apresentação: se há maior lembrança dos primeiros itens de uma lista, então há o que se chama de efeito primazia, ao passo que os últimos itens mais evocados estão relacionados ao que se chama de efeito recência; 2) se pautar na ordem na qual o estímulo apareceu, o que é chamado como efeito de categorização serial; ou 3) se os estímulos forem verbais, é possível aplicar a organização (ou categorização) semântica, na qual o sujeito separa mentalmente as palavras em categorias. Por exemplo, ao ler as palavras “maçã”, “cachorro”, “banana” e “vaca”, o sujeito pode identificar que elas pertencem a duas categorias distintas e então as agrupa sob a categoria *frutas* ou *animais*.

Além do relato do próprio sujeito sobre o fato de ele estar ou não usando a estratégia de categorização das palavras durante a etapa de codificação, outro indício de que ele tenha utilizado a organização semântica pode ser obtido durante a evocação, quando o sujeito está a relembrar as palavras que foram apresentadas. Se ele o fizer de uma maneira na qual palavras da mesma categoria são lembradas consecutivamente, uma após a outra, é muito provável que ele tenha utilizado a organização semântica como uma estratégia durante a etapa de codificação. Isso pode ser mensurado por meio do índice de agrupamento semântico, que é uma medida subjetiva de quanto os sujeitos utilizam a estratégia de categorização semântica durante a codificação dos estímulos verbais. Se, ao evocar as palavras o sujeito o fizer de maneira na qual as palavras da

mesma categoria aparecem consecutivamente uma atrás da outra, tem-se um indício de que ele estava categorizando durante o aprendizado das palavras. Na prática, esse índice de agrupamento semântico pode ser calculado de muitas maneiras diferentes, exemplificadas a seguir para a uma lista de 16 palavras e 4 categorias (Stricker et al., 2002):

- 1) A soma bruta do número de relações semânticas em série que o sujeito fez (tem amplitude de 0 a 12):

$$\text{Índice Semântico} = \Sigma \text{Relações semânticas}$$

- 2) O número total de relações semânticas dividido pela quantidade de palavras que o sujeito evocou, ou seja, controlando pelo número total de palavras evocadas. Portanto, quanto mais itens o sujeito evocar, mais relações semânticas deverá fazer, de modo que se não o fizer, o índice diminui (tem amplitude de 0 a 0,75):

$$\text{Índice Semântico} = \frac{\text{Relações Semânticas}}{\text{Total}}$$

- 3) O número total de relações semânticas dividido pelo total de palavras lembradas subtraído pela quantidade de categorias lembradas. Tem o intuito de controlar para a quantidade de agrupamentos possíveis para determinada categoria (tem amplitude de 0 a 1)²³:

$$\text{Índice Semântico} = \frac{\text{Relações Semânticas}}{(\text{Total} - \text{Categorias})}$$

- 4) O número total de relações semânticas observado dividido pelo número de relações semânticas esperado, que depende do número de palavras evocadas e do número de relações feitas para cada categoria (Delis et al., 1987):

²³ Nota-se que este modo de calcular o índice não é sensível ao número de palavras lembradas: tanto o sujeito pode ter lembrado apenas 4 palavras, todas da mesma categoria e ficar com o índice 1 $[3/(4-1)]$, como pode ter lembrado 16 palavras e também pontuar 1 no índice $[12/(16-4)]$.

$$\text{Índice Semântico} = \frac{\text{Relações semânticas}}{\text{Índice esperado}}$$

$$\text{Índice Esperado} = \sum_{n=1}^4 \frac{[T_n(T_n - 1)]}{TOT}$$

n = tipo de categoria (quatro categorias por lista); T_n = número de palavras lembradas da categoria n ; TOT = número total de palavras evocadas i incluindo intrusões e repetições.

- 5) O número total de relações semânticas observado é subtraído pelo índice esperado, que também depende do número de palavras e o número de relações em cada condição do teste, mas não é relacionado a uma categoria específica (tem amplitude de '-3' a '9' [Delis et al., 2010]):

$$\text{Índice Semântico} = \text{Relações semânticas} - \text{índice esperado}$$

$$\text{Índice Esperado} = \frac{[(N-1).(Cat-1)]}{TOT-1}$$

Nesse caso, substituindo os valores de 'Cat' por 4 e 'TOT' por 16, teríamos:

$$\text{Índice Esperado} = \frac{[(N-1).(4-1)]}{16-1} = \frac{(N-1)}{5}$$

N = número de palavras evocadas; Cat = número total de categorias semânticas da lista; TOT = número total de palavras da lista.

A organização semântica pode ser dividida em dois componentes, o processamento semântico e a reorganização dos itens, que podem ser expressos tanto no nível comportamental como no neurobiológico (Fletcher et al., 1998a, 1998b). Em termos de circuitaria cerebral, diferentes regiões do CPF estão envolvidas com cada um dos componentes (Savage et al., 2001; Miotto et al., 2006). Cada qual depende também da integridade da interação entre as vias pré-frontais com estruturas temporais mediais envolvidas na recuperação dos itens durante a evocação (Squire, 1992). As especificações sobre as regiões do CPF envolvidas na categorização semântica foram

abordadas no estudo de Savage et al. (2001) utilizando PET, onde três tipos diferentes de listas de palavras foram manipuladas, o mesmo paradigma de Deckersbach et al. (2005) apresentado acima, com uma condição não relacionada, uma condição espontânea e uma condição estruturada (apresentada sempre depois da espontânea). As comparações entre as três condições indicaram maiores níveis de fluxo sanguíneo cerebral em regiões do CPFDL e do giro frontal inferior, ambos no hemisfério esquerdo (HE), conforme a demanda de relações semânticas aumentava. Mais especificamente, o desenho desse estudo suscitou a hipótese da existência de duas áreas distintas, mas complementares no CPF esquerdo referentes a diferentes partes da tarefa: enquanto o CPFDL estaria mais ligado à *manipulação das palavras* (tarefa que demanda memória operacional verbal), o giro frontal inferior se relacionaria com o *grau de informação semântica* do paradigma, aparecendo com fluxo sanguíneo aumentado quanto maior fosse a relação semântica das condições (estruturada > espontânea > não relacionada).

Além disso, outro achado importante desse estudo foi a predição de quais sujeitos realizaram o agrupamento semântico espontaneamente durante a evocação por meio do fluxo sanguíneo regional do COF. Isso confirmou as hipóteses de que o COF desempenha um papel importante para execução de estratégias mnêmicas, na medida em que inicia a primeira mobilização de comportamentos em novas situações (Savage et al., 2001). Entre outras funções, o COF é uma região que está envolvida na atribuição de significado às consequências das ações do indivíduo, fornecendo suporte à tomada de decisões (Damasio, 1996), à inibição de atividades cognitivas já iniciadas e à capacidade de flexibilidade cognitiva (Chamberlain et al., 2008). Particularmente importante para o presente estudo, o COF parece estar associado à capacidade de iniciar espontaneamente agrupamentos semânticos em tarefas de memória verbal (Savage et al., 2001).

Miotto et al. (2006) usaram RMf em voluntários adultos saudáveis utilizando condições semelhantes ao paradigma de Savage et al. (2001). A vantagem dessa metodologia em relação ao PET é permitir maior resolução espacial e temporal. Como o interesse central desse trabalho era estudar os efeitos do treino semântico na codificação de listas de palavras, os 16 sujeitos saudáveis foram escaneados antes e depois de um treino de categorização semântica. Esse treino foi conduzido fora da máquina, com duração de cerca de 30 minutos, nos quais a estratégia de codificação semântica era

formalmente apresentada e praticada. O correlato neural resultante do efeito do treino de categorização semântica foi um significativo aumento bilateral no CPFDL, no giro frontal inferior e no COF. Por sua vez, o comportamento dos participantes, avaliado por meio do índice de agrupamento semântico, indicava que os voluntários aplicavam mais a estratégia semântica durante a codificação após o treino (Miotto et al., 2006; 2013).

A seguir será apresentada uma introdução sobre a técnica de RMf, metodologia de imagem cerebral utilizada neste estudo. O subcapítulo a seguir também discorrerá sobre as especificidades da utilização da RMf em crianças e adolescentes, e sobre o principal método de análise estatística empregado nos dados adquiridos: o modelo linear geral.

2.4 Ressonância Magnética Funcional

A ressonância magnética funcional (RMf) é um excelente método para integração dos testes cognitivos com suas bases biológicas, pois oferece informações sobre quais são as regiões (eventualmente os circuitos neurais) que estão envolvidas em determinadas atividades. Antes da descoberta do sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea (do inglês, *Blood Oxigenation Level Dependent*, BOLD), descrito pela primeira vez por Ogawa et al. (1990), as oportunidades de se estudar o correlato neural dos testes cognitivos ficavam por conta de pacientes operados ou que sofreram lesões cerebrais, ou por meio de estudos de modelos animais, ou ainda por métodos como PET, SPECT e eletroencefalograma (EEG). Assim, a RMf e o efeito BOLD possibilitaram o estudo do funcionamento cerebral *in vivo* em sujeitos saudáveis, sem nenhum prejuízo para o participante. Todavia, é importante salientar que o efeito BOLD também é um método indireto, ou seja, não mede a própria atividade elétrica cerebral. Segundo Matthews e Jezzard (2004) há duas maneiras possíveis de se detectar o funcionamento do cérebro: mapear a atividade elétrica diretamente (por meio de eletrodos) ou suas consequências (podendo ser elas metabólicas ou fisiológicas), justamente o que faz o BOLD. Embora a RMf tenha a melhor resolução espacial dentro do campo de neuroimagem funcional, na ordem de milímetros, sua resolução temporal é da ordem de segundos, longe da rapidez da atividade elétrica neural medida por EEG ou quaisquer tipos de medição via eletrodos.

As imagens adquiridas por meio da máquina de RM recebem o sinal dos átomos de hidrogênio (H) espalhados no corpo: na presença de um supercondutor que cria um alto campo eletromagnético, os núcleos dos átomos de H (abundantes em meios como água ou lipídios) se alinham ao campo gerado (Huettel et al., 2008). Isso ocorre porque os núcleos dos átomos de H apresentam propriedades magnéticas, *spins*²⁴, e não só são atraídos pelo campo, como giram dentro de uma frequência específica de acordo com o campo magnético. Aplicando-se um pulso de radiofrequência (RF) é possível manipular a orientação dos *spins* dos átomos de H até que o momento magnético deles esteja

²⁴ O *spin* é uma propriedade da matéria, é o momento angular do átomo. Para fins didáticos, ele pode ser ilustrado como o movimento de rotação da Terra girando ao redor do próprio eixo.

perpendicular ao campo magnético principal. Quando o pulso de RF cessa, os *spins* voltam lentamente para a sua posição de alinhamento (relaxamento) e a voltagem gerada durante essa volta pode ser detectada pela bobina que fica no centro do magneto (Huettel et al., 2008). A intensidade do sinal que é recebido pela máquina depende da quantidade de *spins* envolvidos e do tipo de tecido, o que permite determinar a quantidade de água (ou lipídios, ou outros tecidos que tenham H) em qualquer ponto dentro do corpo (Matthews; Jezzard, 2004). A intensidade e a homogeneidade do campo magnético também alteram o sinal e, quanto maiores forem esses parâmetros, melhor a definição espacial da imagem adquirida pela máquina. Para gerar as imagens que detectarão o efeito BOLD, é necessária uma sequência especial de pulsos que seja menos sensível ao sinal gerado dentro e nos arredores dos grandes vasos (Logothetis, 2008). A sequência de pulsos mais comumente utilizada para detecção do efeito BOLD é a sequência gradiente-eco planar (GE-EPI), na qual as imagens são comumente tomadas no plano axial porque esta é uma orientação em que se pode percorrer todas as fatias do cérebro rapidamente. Assim, em uma única sequência de RMf são colhidos inúmeros volumes cerebrais, tipicamente em intervalos de 1 a 3 segundos (s), com fatias de 3mm.

Embora as bases fisiológicas do BOLD ainda não estejam completamente esclarecidas, sabe-se que tal metodologia é sensível a alterações no estado de oxigenação da hemoglobina (Hb) (Logothetis; Wandell, 2004). A Hb tem características magnéticas diferentes dependendo do nível de concentração de oxigênio (O₂): se a molécula de Hb estiver carregando O₂ (oxi-hemoglobina, oxi-Hb) é diamagnética, ou seja, não reage nem causa distorções no campo magnético, porém, na ausência do O₂ (desoxi-hemoglobina, desoxi-Hb), ela se torna paramagnética²⁵ e distorce o campo, fazendo baixar o sinal detectado pela máquina (Logothetis, 2008). Como sempre temos a presença de ambos os tipos de Hb espalhados no cérebro, o BOLD expressa a taxa de oxi-Hb/desoxi-Hb de determinada região. Tipicamente, a amplitude das variações dessa taxa detectadas pelos aparelhos de RM durante estudos de RMf varia entre 0,5 a 5% do sinal, dependendo da intensidade do campo magnético. Por outro lado, o ruído detectado pelo mesmo método pode ser responsável por até 10% do sinal (Matthews;

²⁵ A desoxi-hemoglobina é paramagnética, pois quando o O₂ sai deste glóbulo vermelho, sua estrutura quaternária muda, o que faz com que sua molécula de ferro fique mais “exposta” e atue sobre o campo magnético.

Jezzard, 2004).

A RMf baseia-se na resposta hemodinâmica relacionada à atividade neural, cujos princípios remontam ao final do século XIX, mas mesmo assim continuam não muito bem explicados (Amaro, 2007). A premissa básica é a de que as regiões onde há maior quantidade de atividade elétrica em geral gastam mais energia, demandando maior consumo de oxigênio. Inicialmente, isso se refletiria na redução na taxa de oxi-Hb/desoxi-Hb de determinada região, resultando num decréscimo da linha de base, chamado de queda inicial, do inglês “*initial dip*” (Matthews; Jezzard, 2004). Como o O₂ chega ao interior da mitocôndria por meio de um sistema de pressão, é necessária maior concentração de oxi-Hb para que a região fique em equilíbrio. Nesse momento ocorre a vasodilatação associada a um aumento no fluxo sanguíneo, que traz maior quantidade de oxi-Hb para a região e acaba por “varrer” a desoxi-Hb lá presente. Isso aumenta a taxa de oxi-Hb/desoxi-Hb local, o que na prática se reflete numa imagem menos distorcida, “mais brilhante” (Huettel et al., 2008). Todo esse processo descrito é chamado de função de resposta hemodinâmica (FRH), e é importante ressaltar que ele ocorre cerca de 3 a 5 segundos após a apresentação do estímulo, pois o corpo, em especial os vasos e capilares cerebrais, não reage tão instantaneamente à estimulação.

Assim, a natureza do sinal do efeito BOLD é uma complexa relação entre fluxo e volume sanguíneo, taxa de metabolismo celular e consumo de oxigênio cerebral. Apesar de não ser uma medida da atividade elétrica em si, estudos eletrofisiológicos, que medem simultaneamente o efeito BOLD e os sinais elétricos, por meio de eletrodos inseridos no cérebro de animais, mostram que o BOLD está relacionado à estimulação neural²⁶. De posse de ambos os dados, os pesquisadores tentam prever o efeito BOLD encontrado a partir do sinal elétrico medido por eletrodos inseridos dentro do córtex do animal (Buxton, 2012). Este sinal eletrofisiológico, depois de adquirido é filtrado e dividido em dois componentes: um de alta frequência, denominado atividade de unidades múltiplas, ou potencial de ação coletivo (do inglês *multi-unit activity*, MUA) e outro componente de baixa frequência, o potencial de campo local (do inglês *local field potential*, LFP). Acredita-se que o MUA esteja ligado aos disparos de neurônios (potenciais de ação) situados próximos à ponta do eletrodo, enquanto o LFP refletiria

²⁶ A maior parte desses estudos é feita com estímulos visuais por já se conhecer muito sobre o comportamento das áreas visuais primárias (V1) e adjacentes (V2 e V3), tanto em primatas como em seres humanos.

uma atividade mais dispersa, relacionada à média das diversas sinapses dendríticas de uma região mais ampla (Amaro; Barker, 2006). Logo, quando pesquisadores tentaram prever o sinal BOLD por meio desses sinais eletrofisiológicos, o LFP se correlacionou mais com o sinal BOLD do que o MUA. Isto equivaleria dizer que a atividade neural mensurada indiretamente pelo efeito BOLD tem maior probabilidade de refletir atividade elétrica que chega a uma determinada região (“*input*”), do que aquela que sai para outras regiões (“*output*”) (Logothetis, 2008). Porém, isso é apenas uma hipótese, dado que uma limitação evidente desses estudos eletrofisiológicos é a interferência causada pelo eletrodo no sinal da RM, pois este é um aparato ferromagnético que causa grandes distorções no campo – na prática, isso se repercute na ausência de sinal BOLD na ponta do eletrodo, justamente onde o sinal MUA está sendo medido com maior intensidade e provavelmente também apareceria correlacionado com o BOLD. Então é possível que futuros estudos, com outras metodologias, esclareçam o que de fato está sendo mensurado por meio do efeito BOLD.

Outra questão muito debatida na literatura sobre o efeito BOLD é sobre sua linearidade. Os primeiros experimentos pareciam indicar certa linearidade no efeito BOLD, pois foi constatado que o seu aumento era, em grande parte, proporcional à estimulação, ou seja, quanto mais forte e mais longo o estímulo, maior efeito BOLD ele suscitava. Atualmente, sabe-se que o BOLD não se comporta de maneira linear (Matthews; Jezzard, 2004), entretanto isso não impede que ele seja modelado por meio de funções matemáticas, o que é feito em todos os experimentos de RMf²⁷. O modelo matemático mais discutido para o BOLD é o modelo do balão (do inglês, *balloon model*) proposto e aprimorado por Buxton (2012). Em resumo, essa modelagem matemática formada por equações diferenciais leva em conta quatro variáveis fundamentais para o efeito BOLD: o consumo de O₂, o fluxo sanguíneo, o volume sanguíneo e a quantidade de desoxi-Hb. O nome do modelo reflete bem sua ideia principal: com o aumento do consumo de oxigênio de determinada área, a quantidade de fluxo sanguíneo também aumenta, o que leva a mudanças também no volume sanguíneo e na quantidade de desoxi-Hb, em processo semelhante ao que ocorre quando enchemos um balão de ar.

Ainda que varie de comportamento em diferentes regiões cerebrais, o BOLD

²⁷ O grau de não-linearidade varia em diferentes regiões cerebrais.

apresenta um padrão característico em seu sinal, que pode ser assim descrito: logo após a apresentação do estímulo e da queda inicial do sinal (do inglês, *initial dip*), há um aumento do sinal proporcional à atividade neural que está ocorrendo; efeito este que atinge o pico aproximadamente 4 a 6 segundos após a apresentação do estímulo; o efeito pode ou não alcançar um platô dependendo do tempo de estimulação (em geral longas exposições do estímulo acarretam em saturação e atenuação do sinal); e por fim tem sua queda, ligeiramente mais lenta, atingindo a linha de base em aproximadamente 12 segundos – em alguns casos é possível que o sinal ultrapasse a linha de base, o que é conhecido como efeito rebote.

Modelar o efeito BOLD de acordo com testes neuropsicológicos ou tarefas cognitivas previamente existentes é uma tarefa difícil, pois a maioria deles não foi desenhada para ser um paradigma de RMf²⁸. Como vimos, a resolução temporal do BOLD é da ordem de segundos, o que implica em que os paradigmas de RMf também devam ter essa resolução temporal e, mais importante ainda, façam perguntas sobre processos cognitivos que possam ser moldadas dentro dessa escala temporal. Além deste, outro conceito básico sobre os desenhos de estudos funcionais é contrastar diferentes condições, ou seja, é imprescindível que haja uma condição de controle que inclua todas as mesmas variáveis da condição experimental, com exceção daquela que se pretende estudar (Huettel et al., 2008). A variável de interesse será então o resultado de um contraste entre duas condições, seja ele uma subtração, uma adição ou um estudo paramétrico (no qual se modula a dificuldade do teste). Isso deve ser considerado na hora de realizar os testes dentro da máquina, fazendo com que, na maioria das vezes, os testes neuropsicológicos tenham que sofrer adaptações para possibilitar a interpretação correta da função cognitiva avaliada. Ainda que não seja explícito (e é provável que muitos nem se debrucem sobre essa questão), todo estudo funcional adota a premissa modular de que a mente pode ser dividida em compartimentos, sendo estes estudados separadamente por meio da RMf. Admitindo essa possibilidade, o desafio então é o de estudar o mais precisamente possível tais módulos da mente humana, com o intuito de revelar seus mecanismos neurais subjacentes (Casey et al., 2005). Para que o pesquisador não se perca neste processo complexo, é importante que estabeleça a matriz

²⁸ Um paradigma de RMf é definido como a estrutura de organização temporal e a predição de comportamentos resultados de estimulações cognitivas. Sua importância é crucial, pois é na elaboração do paradigma que o pesquisador define suas hipóteses consoantes com as bases anatômicas.

de componentes cognitivos envolvidos com a tarefa que se quer avaliar²⁹. Nessa matriz deverão constar todos os processos cognitivos que se sabe que são suscitados pela tarefa que está sendo realizada, desde os mais básicos (como atenção, vigília, percepção visual, etc.) até os mais complexos (memória, flexibilidade cognitiva, reconhecimento de emoções, etc.), bem como todos os outros que se supõe que a estejam permeando (como cansaço, habituação, fadiga, desconforto físico, sono, etc.).

Com relação aos paradigmas de estudos de RMf, há vários tipos de desenhos apresentados a seguir, dentre os quais os dois primeiros são os mais comuns: a) em bloco, onde os estímulos são apresentados sequencialmente por um determinado período de tempo (de segundos a minutos) e contrastados com o período de descanso; b) relacionado a eventos, no qual verifica-se o BOLD para um determinado estímulo específico que aparece por um curto período de tempo (de milissegundos a segundos); c) efeitos misturados, onde as duas técnicas acima se combinam; ou d) estudos de comportamento dirigido, nos quais o paciente não recebe instruções diretas, mas seu comportamento é anotado e comparado com outras medidas (EEG, por exemplo) (Bookheimer, 2000). Cada desenho experimental tem a sua vantagem, o que deve ser considerado na hora de se construir o paradigma. Por exemplo, num estudo em bloco é mais fácil conseguir o sinal esperado para conseguir diferenciar a condição experimental da controle, ao passo que no evento relacionado tem-se uma flexibilidade temporal maior, podendo até conseguir extrair a curva BOLD relacionada apenas aos acertos ou aos erros do sujeito.

Alguns fatores limitantes dos estudos que envolvem RM devem ser considerados ao se conduzir um experimento desse tipo, por exemplo, as condições físicas as quais o voluntário se submete: precisa ficar deitado dentro da máquina, que é um ambiente fechado (amedrontador para muitas pessoas), completamente imóvel e ainda escutar um barulho que varia entre 80 a 120 decibéis³⁰ (Huettel et al., 2008). Outro fator limitador dos estudos de RMf é sua extrema sensibilidade à movimentação da cabeça, que pode resultar em ruídos: até mesmo a respiração ou o batimento cardíaco podem interferir nos resultados.

Apesar de suas limitações, a RMf é uma ferramenta útil, sensível e promissora,

²⁹ Amaro Jr, E. (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Comunicação pessoal; 2009.

³⁰ Esta quantidade de decibéis (dB) pode ser comparada a uma buzina de automóvel (110 dB) ou a um motor de avião a jato (120 dB) e, embora o barulho seja constante, sua sensação pode ser reduzida por meio da utilização de protetores auriculares.

com resolução espacial relativamente alta para detectar as bases biológicas de mudanças cognitivas e com potencial para contribuir na detecção de transtornos em seus estados iniciais (Huettel et al., 2008). Para isso, muitos dos paradigmas de RMf são baseados em disfunções cognitivas evidenciadas previamente nos estudos com testes neuropsicológicos (fora da máquina) em pacientes psiquiátricos. Este é o caso desta pesquisa. Nela será estudado o substrato neural de déficits cognitivos de MEV em pacientes com TOC, verificando o efeito da possibilidade de agrupamento semântico nas listas de palavras que os sujeitos devem memorizar e comparando seu desempenho com controles saudáveis. Mas antes, impõem-se que sejam feitas algumas considerações sobre a RMf em crianças e adolescentes.

2.4.1 RMf em Crianças e Adolescentes

A utilização da RMf na pediatria apresenta alguns desafios. Por exemplo, as crianças e os adolescentes são mais baixos e possuem pescoços menores quando comparados aos adultos, o que pode significar que suas cabeças não consigam se posicionar da maneira correta no centro da bobina; as imagens podem apresentar menor relação sinal/ruído, subestimando ativações cerebrais (Bookheimer, 2000) e as crianças podem ter problemas em compreender as tarefas ou ao ter que permanecer imóveis durante todo o processo (Yoon et al., 2009). Além disso, também há diferenças anatômicas entre os adultos e as crianças/adolescentes, especialmente com relação entre a proporção de SC em comparação com a SB, que diminui com o passar da idade. Outro fator que pode resultar em diferenças na magnitude da ativação é que as crianças experimentam a mielinização em faixa etárias diferentes (Bookheimer, 2000). A quantidade de volume de SB aumenta de maneira relativamente linear ao longo do desenvolvimento em ambos os sexos até a idade adulta (Luders; Toga, 2010). A questão do gênero também é um fator confundidor: diferentes áreas corticais apresentam a poda neural em períodos distintos, o que ocorre de maneira desigual para homens e mulheres (Luders et al., 2009; Luders; Toga, 2010). Isso traz implicações para os estudos que visam diferenciar grupos psiquiátricos de indivíduos saudáveis, já que em geral as mulheres experimentam a maturação cerebral mais cedo do que os homens (Shaw et al., 2010). Portanto, conceitualmente, se os grupos de sujeitos (pacientes versus controles)

que estão sendo comparados não forem cuidadosamente pareados por idade, as diferentes ativações observadas poderiam ser decorrentes dos diferentes estágios de desenvolvimento.

Outra característica peculiar no estudo de crianças e adolescentes é que o batimento cardíaco e a respiração destes chegam a ter a frequência dobrada quando comparados aos adultos, o que faz com que haja mais ruído no sinal BOLD dessa população (Bookheimer, 2000). Também é importante considerar a especificidade do cérebro em desenvolvimento ao fazer o registro das imagens individuais no espaço comum. No processo de suavização espacial e registro, é normal que haja perda de informações por conta da deformação que ocorre na hora de se encaixar um cérebro individual num modelo: dependendo do modelo utilizado e da idade dos participantes as distorções podem ser maiores ou menores (Fonov et al., 2011). Embora alguns autores argumentem a favor do uso de cérebros padrões (do inglês, *templates*) específicos para crianças (Hoeksma et al., 2005), outros mostram que para a idade escolar as diferenças são muito pequenas considerando a atual definição espacial das imagens funcionais atuais e o filtro espacial suavizador quase sempre utilizado nos estudos de RMf. Os casos mais difíceis são estudos com pré-escolares ou os que visam comparar a ativação, no mesmo paradigma, entre crianças e adultos. Porém, nestes casos o *template* adotado não será o único fator limitante, como já vimos acima, mas a natureza do efeito BOLD, o ritmo cardíaco, entre outros (Burgund et al., 2002; Kang et al., 2003b).

Portanto, se por um lado a utilização de RMf em populações pediátricas tem a vantagem de não utilizar radiação ionizante, por outro, a extrapolação dos resultados obtidos em estudos com adultos não é tão direta por conta das diferenças anatômicas, de vascularização, de circulação e outras que podem distorcer o BOLD. Dessa maneira, qualquer estudo que vise desenvolver projetos de RMf com crianças e adolescentes deve levar em conta todas as considerações aqui levantadas.

2.4.2 Modelo Linear Geral (GLM)

A análise dos volumes coletados por meio da RMf é complexa e requer muitos passos antes de se chegar aos mapas de ativação vistos na literatura. Por isso, será feita

uma breve apresentação do modelo estatístico utilizado na maioria dos estudos de neuroimagem: o modelo linear geral (GLM) é um modelo estatístico que descreve os dados mensurados como uma combinação linear de fatores explicativos, as variáveis preditoras. Depois que o ruído for inserido no modelo, ou seja, tudo aquilo que justamente não pode ser explicado pelo modelo, é possível determinar o quão bem a descrição (modelo + ruído) explica os dados que foram coletados. A ideia por trás das análises de RMf com GLM é inicialmente descrever o modelo, *i.e.* a representação matemática, para depois encaixá-lo nos dados. Se o modelo e o paradigma aplicado correspondem, então há um bom encaixe e, portanto, existem evidências para uma possível associação entre os dados de imagem e aquilo que fora estipulado na matriz de componentes cognitivos. Porém, uma limitação deste método é o fato do GLM ser univariado, o que significa que o modelo matemático é aplicado de maneira independente para cada um dos *voxels* que formam o volume adquirido no *scanner*. Assim, como são centenas de milhares o número de *voxels* que formam as imagens, o problema das comparações múltiplas acaba se tornando altamente relevante pois acaba por aumentar a chance de erros do tipo I. Por isso há diferentes tipos de metodologias para correções de comparações múltiplas que tentam lidar com esse problema, tais como, a correção por *clusters*, a taxa de falso-positivo (do inglês, *false discovery rate*, FDR) ou a taxa de erro da família dos testes (do inglês, *family-wise error rate*, FWE).

Ao comparar diferentes condições experimentais (por exemplo, mexer a mão versus ficar parado) estamos testando a hipótese de que elas são diferentes de zero, ou seja, se há diferença estatisticamente significativa entre as condições. Essas comparações são conhecidas como contrastes e, dentre os mais conhecidos no campo da RMf, estão: a subtração, o paramétrico, o fatorial e o de conjunção (Amaro; Barker, 2006).

Antes de elaborar os mapas estatísticos, os programas estatísticos usados para fazer os cálculos convertem os valores estimados de quão bem o modelo se encaixa nos dados colhidos em valores *t*. Isso é feito dividindo-se os parâmetros estimados pelo seu erro. Os valores *t* contêm a mesma informação da estatística Z^{31} ou do nível de significância *P*, ou seja, o quanto um dado está significativamente relacionado a uma variável explicativa, que corresponde a uma parte do modelo. Para se chegar aos valores de *P* ou *Z* é necessário apenas executar transformações estatísticas padronizadas nos

³¹ O valor *Z* se refere ao quão fortemente os dados estão relacionados a uma determinada variável explicativa.

valores t , o que o próprio programa executa automaticamente.

Por fim, de fundamental importância é a operação de convolução, que visa adaptar o modelo à função de resposta hemodinâmica cerebral. Isso deve ser feito por conta do efeito BOLD não ocorrer imediatamente após a exibição do estímulo, e sim alguns segundos depois. Por conta disso a resposta esperada é então suavizada e atrasada em relação à exposição do estímulo.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1 Objetivo Principal

Investigar os correlatos neurais, por meio de RMf (efeito BOLD), da codificação da memória episódica verbal (MEV) em crianças e adolescentes com TOC. Avaliar se existem diferenças de ativação cerebral entre o grupo de pacientes e o grupo controle durante o paradigma de MEV.

3.2 Objetivos Específicos

- 1) Comparar as características clínicas, demográficas e o funcionamento cognitivo global entre o grupo de crianças e adolescentes com TOC e os sujeitos saudáveis;
- 2) Comparar o desempenho dos grupos nas medidas comportamentais do paradigma de MEV em termos de evocação livre, dirigida e reconhecimento;
- 3) Analisar se o índice de agrupamento semântico é capaz de prever a quantidade de palavras evocadas em cada um dos grupos experimentais;
- 4) Investigar possíveis correlações entre o índice semântico e a ativação cerebral provocada pelo paradigma nos grupos experimentais;
- 5) Avaliar se existem diferenças entre grupos na conectividade do córtex órbito-frontal (região de interesse) com o resto do cérebro durante a codificação da MEV.

3.3 Hipóteses

A hipótese geral deste estudo é a de que prejuízos na MEV em crianças e adolescentes com TOC sejam mediados por dificuldades em levar à prática a elaboração espontânea de estratégias de categorização semântica durante a codificação das palavras. Assim, devido à sobreposição dos circuitos CEPTC e dos circuitos frontais implicados na codificação semântica espontânea (principalmente o COF), foi levantada a hipótese de que isso se refletiria no correlato neural por meio de menor efeito BOLD no grupo de pacientes durante o paradigma de MEV.

Com relação às hipóteses específicas, relativas aos objetivos específicos, foi postulado que:

1) Em relação ao grupo controle, os pacientes com TOC apresentam semelhanças em relação aos dados demográficos, porém maiores níveis psicopatológicos (sintomas de ansiedade, depressão e comorbidades) e dificuldades nas seguintes funções cognitivas: memória (verbal e não verbal), funções executivas (incluindo o controle inibitório e flexibilidade mental) e nas habilidades visuoespaciais;

2) Com relação aos dados comportamentais no paradigma, tomando como base a hipótese da mediação, o grupo de pacientes apresenta pior escore mnêmico durante a evocação livre. Por outro lado, os pacientes devem apresentar escore semelhante aos controles na evocação dirigida e na tarefa de reconhecimento, uma vez que não há evidências de que eles tenham dificuldades na consolidação da memória;

3) O índice semântico se correlaciona com a quantidade total de palavras, uma vez que ele já foi associado, anteriormente, à quantidade de palavras evocadas. Porém tal associação ocorre apenas para o grupo controle, uma vez que estes apresentam estratégias de agrupamento semântico espontâneas durante codificação. Já para o grupo de pacientes, é esperado que o índice não seja um bom preditor da quantidade de palavras evocadas;

4) Há uma correlação entre a ativação do COF e o índice de associação semântica no grupo controle (que está relacionada à hipótese anterior), o que não ocorre

para o grupo de pacientes;

5) Com relação à análise de conectividade, os pacientes apresentam diferenças em relação aos controles na conectividade do COF com as demais regiões cerebrais. Uma vez que esta área se apresenta com atividade e conectividade aumentada (principalmente com os núcleos basais), é esperado que ela esteja hiperconectada nos pacientes com TOC.

4. SUJEITOS, MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho Experimental e Casuística

Este é um estudo caso-controle, experimental e transversal. Os dados foram coletados entre 21 de fevereiro de 2011 e 05 de janeiro de 2013. As avaliações e entrevistas foram realizadas nas salas do Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), enquanto os exames de RM foram conduzidos no Instituto de Radiologia (InRad) do HC-FMUSP.

Foram estudados dois grupos: 25 pacientes portadores de TOC segundo os critérios do DSM-IV-TR (APA, 1994) e 25 sujeitos controles saudáveis, por meio de entrevistas clínicas, avaliação neuropsicológica e exame de RMf. Os pacientes foram recrutados pelo projeto Múltiplos Tratamentos Sequenciais Randomizados (do inglês *Sequential Multiple Assignment Randomized Trial*, SMART), subprojeto 7 do Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento (INPD), entre o período de 21 de Fevereiro de 2011 a 01 de dezembro de 2012. O projeto SMART foi conduzido no ambulatório de psiquiatria infantil do IPq do HC-FMUSP, que oferecia tratamento medicamentoso e/ou psicoterápico, gratuito, para crianças e adolescentes com TOC. A triagem inicial foi realizada por uma psicóloga experiente na área que, conversando por telefone com o responsável legal, convidava a criança ou o adolescente para a primeira consulta, caso os critérios de inclusão e exclusão fossem preenchidos. Nessa etapa foram realizadas 298 ligações telefônicas, das quais 181 sujeitos foram excluídos por não se adequarem ao estudo. A causa mais frequente (37 indivíduos) foi o fato do TOC não ser o diagnóstico principal, e as demais por não serem compatíveis com os critérios propostos (Figura 3). Após o contato telefônico, o paciente realizava uma triagem presencial, na qual médicos psiquiatras com experiência no tratamento em TOC o avaliavam. Nessa etapa foram excluídos 52 sujeitos, ou por não comparecerem à triagem, ou porque não tinham TOC, entre outras razões (Figura 3). Se fosse diagnosticado TOC como entidade nosológica principal, o sujeito era convocado a realizar exames clínicos laboratoriais de rotina (exame sorológico e eletrocardiograma) no próprio HC, além de passar por entrevistas com psicólogos para preenchimento de escalas e questionários e por uma avaliação neuropsicológica, etapa que será descrita ulteriormente.

Fluxograma Ambulatório Infantil SMART

Pacientes TOC com exame de RM

Figura 3 – Fluxograma dos pacientes atendidos pelo projeto SMART que foram selecionados para a realização do estudo de RMf: o grupo final foi constituído apenas pelos pacientes que completaram o exame (n = 25)

Ao longo desse processo, que normalmente durava entre uma e duas semanas, o sujeito e seu responsável eram contatados e questionados se gostariam de participar do estudo de RMf. Eventuais dúvidas sobre o procedimento eram esclarecidas e a realização do exame de RMf se constituía a última etapa do protocolo antes do início do tratamento.

Finalmente, independentemente de ter aceitado ou não realizar o exame de RMf, adotava-se uma decisão randômica computadorizada sobre a forma de tratamento a que o paciente seria submetido: TCC em grupo ou tratamento medicamentoso com ISRS. O software para definição randômica, utilizado com base no estudo de Fossaluza et al. (2009), levava em consideração informações como idade, gênero e gravidade dos sintomas para definir o tratamento a ser oferecido aos pacientes.

4.1.1 Critérios de Inclusão para os Participantes com TOC

1. Idade entre 8 a 17 anos e 6 meses;
2. Diagnóstico de TOC segundo os critérios do DSM-IV como transtorno psiquiátrico principal;
3. Escore mínimo de 16 no total da Escala de Yale-Brown para avaliação da gravidade dos SOC em crianças, do inglês *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989a; 1989b) ou maior do que 10 isoladamente para obsessão ou compulsão;
4. Estar acima do décimo percentil de peso correspondente para a idade;
5. Visão normal ou corrigida com óculos compatíveis com o campo magnético;
6. Mulheres em idade fértil usar algum método anticoncepcional;
7. Nível de inteligência, avaliado pelo QI estimado, maior que 80 (Percentil 9%);
8. Ser alfabetizado e mostrar domínio da leitura ao completar o subteste de leitura do teste de desempenho escolar (TDE);
9. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) preenchido e assinado pelo responsável legal manifestando que tanto ele, como a criança/adolescente voluntária, estavam de acordo em participar do estudo.

4.1.2 Critérios de Exclusão para os Participantes com TOC

1. Impossibilidade de adesão ao estudo avaliada no início (por motivação, interesse ou disponibilidade);
2. Presença de sintomas psicóticos, esquizofrenia ou transtorno afetivo bipolar;
3. Presença de epilepsia, trauma craniano, neurocirurgia, ou de quaisquer outros antecedentes de doença neurológica;
4. Histórico de consumo e abuso de drogas;
5. Ideação suicida com intenção letal;
6. Gravidez ou suspeita desta não confirmada;
7. Contraindicação para o exame de RM: marcapasso, implantes metálicos, clipe metálico intracraniano, implante coclear, ou outro semelhante;
8. Presença de aparelho ortodôntico ou similar que possa acarretar distúrbios no campo magnético;
9. Presença de lesões ou alterações estruturais clinicamente significativas no parênquima cerebral visíveis nas imagens estruturais;
10. Qualquer outra condição que torne inviável a participação do sujeito no estudo, bem como sujeitos que não cooperem;
11. Movimentação excessiva nos exames de RMf³²;
12. Estar sob efeito de medicamento psiquiátrico. Para os ISRS, o intervalo sem medicamentos era de 15 dias, para meia vida de eliminação de seu metabólito, enquanto que para metilfenidato foi solicitada sua não utilização desde a noite anterior ao dia do exame;
13. Ter participado de algum outro estudo anterior que envolvesse organização semântica ou treino de memória.

4.1.3 Grupo de Sujeitos Saudáveis

Os 25 sujeitos do grupo controle foram selecionados no período entre 04 de abril de 2011 a 05 de janeiro de 2013: a realização da pesquisa foi divulgada por correio eletrônico para pesquisadores da área e conhecidos. Aqueles que demonstraram

³² Critério de exclusão estabelecido *a posteriori*, depois do participante ter realizado o exame de RMf.

interesse eram contatados por telefone. Além disso, em alguns casos foram convocados colegas dos pacientes ou dos controles para realizar o exame, o que garante certo nível de pareamento dado o compartilhamento do mesmo meio ambiente. Depois do contato telefônico e da aceitação do responsável, os mesmos passos descritos para o grupo de pacientes foram adotados com os controles: informação sobre o estudo, entrevista com psicólogos, avaliação neuropsicológica e exame de RM.

Os sujeitos saudáveis foram pareados ao grupo controle visando respeitar as seguintes variáveis demográficas: sexo, idade, preferência manual, nível socioeconômico, desenvolvimento puberal e escolaridade. Além disso, para efeitos de controle de fatores cognitivos que pudessem afetar o desempenho do paradigma de memória verbal, os dois grupos também foram pareados por nível de inteligência, capacidade de memória e aprendizado verbal e nível de leitura. Um fluxograma dos controles pode ser encontrado na Figura 4.

Portanto, todos os critérios de inclusão e de exclusão relatados acima também se aplicam aos controles, com exceção daqueles específicos para os pacientes com TOC (critérios de inclusão nº 2 e 3).

Fluxograma Controles

Figura 4 – Fluxograma das ligações, avaliações e exames de RM dos controles: o grupo final foi constituído apenas por sujeitos saudáveis que completaram o exame (n = 25)

4.1.4 Análises Estatísticas Empregadas

Com dois grupos de sujeitos diferentes avaliados, a principal análise estatística realizada foi o teste *t* para amostras independentes, que compara a distância das médias entre os grupos. Para testar se as variáveis demográficas, clínicas, dos testes neuropsicológicos e comportamentais do paradigma de RMf, seguiam uma distribuição normal, foi aplicado o teste *Kolmogorov-Smirnov (KS)*. As variáveis que atingiram significância estatística menor do que 0,05 no KS foram analisadas por meio de testes não-paramétricos. Foi estabelecido o critério do nível de significância para todos os valores menores ou iguais a 0,05 em todas as formas de análise.

Nas análises entre grupos dos dados demográficos, clínicos e dos testes neuropsicológicos foram utilizados: a) o teste *t* de *student* para amostras independentes; b) o teste não-paramétrico de Mann-Whitney; c) o teste qui-quadrado para análises de variáveis categoriais; d) correlação de Pearson para variáveis com distribuição normal e e) correlação de Spearman para variáveis que não possuíam distribuição normal.

Em relação ao desempenho comportamental no paradigma de RMf, diferenças entre os grupos no número de palavras evocadas, no índice de agrupamento semântico e nos escores da tarefa de reconhecimento foram investigadas por meio do teste *t* para amostras independentes. Para controlar o efeito da idade e dos sintomas clínicos nas comparações estatísticas entre grupos, também foram utilizadas análises de covariância (ANCOVA). Associações entre o índice semântico e o número de palavras evocadas foram avaliadas por meio de uma análise de regressão linear. Por fim, foram conduzidas correlações de Pearson e Spearman entre as variáveis comportamentais do experimento e também entre as variáveis clínicas e demográficas.

As variáveis oriundas dos dados demográficos, clínicos e dos testes neuropsicológicos foram armazenadas e administradas em planilhas do programa BrOffice, versão 3.2.1 (sítio eletrônico: <http://www.openoffice.org/pt-br/>). Para a análise estatística foi utilizado o Pacote Estatístico para Ciências Sociais, do inglês *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, versão 19 para o sistema operacional *Microsoft Windows*®. As análises estatísticas utilizadas na análise das imagens de RMf serão descritas ulteriormente.

4.2 Considerações Éticas

Todos os sujeitos e seus respectivos representantes legais foram convidados a participar do estudo por telefone ou presencialmente. Logo na conversa inicial foram esclarecidos os riscos e benefícios do estudo, e informados os processos que constituíam a pesquisa. Todos aqueles que aceitaram participar concederam sua autorização ao assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). No TCLE constavam informações como o objetivo do estudo, a justificativa, os possíveis desconfortos relacionados e que todas as informações coletadas seriam sigilosas para preservar a identificação dos sujeitos ([Anexo A](#)). A qualquer momento do experimento o sujeito poderia optar por desistir, interromper o procedimento e não acabar o exame. Caso fosse paciente, a desistência não acarretaria em nenhum prejuízo relacionado a seu tratamento no IPq. A presente pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, tendo sido registrada sob o nº 0691/10 ([Anexo B](#)).

4.3 Escalas, Questionários e Avaliações

Todos os participantes realizaram avaliações e anamnese com psicólogos para conhecimento de suas histórias de vida, desenvolvimento neuropsicomotor, condições psiquiátricas, início e curso dos sintomas do TOC e tratamentos prévios³³. Foram obtidas informações demográficas e clínicas, tais como gênero, idade, escolaridade, nível socioeconômico, entre outras.

Os seguintes instrumentos específicos foram utilizados neste estudo:

1. Escala de Yale-Brown para avaliação da gravidade dos SOC, do inglês *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989a; 1989b; Scahill et al., 1997) para o conhecimento da gravidade dos sintomas. Esta escala tem 5 perguntas (com pontuação de 0 a 4) sobre obsessões e 5 perguntas sobre compulsões, com amplitude de 0 a 20 pontos para cada parte, totalizando um máximo de 40 pontos;
2. Escala de Yale-Brown para avaliação das dimensões de SOC: *Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (DY-BOCS) (Rosário-Campos et al., 2006) para avaliação das diferentes dimensões dos SOC, listadas a seguir: 1) contaminação e limpeza; 2) ordem, simetria e arranjo; 3) pensamentos de conteúdo violento, desastres naturais ou agressivos de modo geral; 4) conteúdo sexual, moral ou religioso; 5) colecionamento e 6) sintomas diversos, uma dimensão que agrupa sintomas menos frequentes tais como: pensamentos supersticiosos, sintomas somáticos, controle do impulso, entre outros. Cada dimensão varia sua pontuação entre 0 e 15, enquanto o escore de gravidade total varia de 0 a 30 pontos;
3. Escala para diagnósticos de transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes em idade escolar, do inglês: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Present and Lifetime* (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 2000), uma entrevista psiquiátrica semiestruturada para identificar transtornos e sintomas psiquiátricos em crianças e adolescentes³⁴;

³³ As avaliações ocorriam preferencialmente dentro de um período de duas semanas entre a triagem médica e o início do tratamento.

³⁴ Apenas o módulo relacionado ao TOC da Escala K-SADS-PL não foi aplicado nos pacientes – como relatado acima, o diagnóstico de TOC era clínico, ou seja feito por psiquiatras com experiência na área.

4. Escala de avaliação de transtornos relacionados à ansiedade infantil, do inglês *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders* (SCARED) (Birmaher et al., 1999). Um formulário constituído por 41 itens que avaliam a ansiedade perante diversas ocasiões³⁵ nos últimos 3 meses. As questões devem ser respondidas pela própria criança (com ajuda do avaliador para aqueles menores de 11 anos), que deve escolher entre: a) não é verdadeiro = 0; b) às vezes é verdadeiro = 1 e c) frequentemente é verdadeiro = 2. O escore total, portanto, varia entre 0 e 82, sendo que uma pontuação maior de 25 pode indicar a presença de algum transtorno de ansiedade;

5. Inventário de Rotina da Infância, do inglês *Childhood Routines Inventory* (CRI) (Evans et al., 1997). Escala respondida pelos responsáveis da criança, constituída por 19 questões tipo Likert (1 = nunca; 2 = pouco; 3 = às vezes; 4 = frequentemente; 5 = extremo). Quanto maior a pontuação, maior a necessidade de rotina por parte da criança, ou seja comportamentos do tipo compulsivo. Seu escore total varia entre 19 e 95 pontos;

6. Escala de Avaliação de Depressão para Crianças – Revisada, do inglês *Children's Depression Rating Scale – Revised* (CDRS – R) (Poznanski et al., 1985). Esta escala foi respondida pelos responsáveis dos sujeitos. É constituída por 17 itens, relativos a 17 dimensões de sintomas. Os itens variam sua pontuação entre 1 e 5 ou entre 1 e 7. O total da escala varia entre 17 e 113, e quanto mais grave o estado de depressão da criança, maior o escore: embora não seja uma escala diagnóstica, uma pontuação maior que 40 indica provável depressão;

7. Escala Multidimensional de Satisfação com a Vida para Adolescentes (EMSV-A) (Arteche; Bandeira, 2003). Escala do tipo Likert com 57 itens (1= nem um pouco, 2 = bem pouco, 3 = mais ou menos, 4 = bastante, 5 = muitíssimo) e amplitude entre 57 e 287 pontos: quanto maior a pontuação, maior o grau geral de satisfação com a vida;

8. Escala de desenvolvimento puberal de Petersen, um instrumento que avalia o estágio de desenvolvimento da criança ou adolescente, com questões sobre as mudanças físicas que ocorrem durante a puberdade (Petersen et al., 1988). Para fins de quantificar variáveis categóricas, foi adotado o seguinte sistema de pontuação para este estudo: 'a' = 0; 'b' = 1; 'c' = 2 e d = 3. A última questão foi a única que variou o padrão de

³⁵ Sintomas físicos e psíquicos como: se sentir nervoso ao ir em festas, suar demasiadamente, se preocupar por coisas que já ocorreram ou ter medo de ficar em casa sozinho.

pontuação adotado ('a' = -2; 'b' = -1; 'c' = 0; 'd' = 1 e 'e' = 2), além disto, para que as meninas tivessem o mesmo número de respostas em relação aos meninos, a última pergunta para elas, em relação a menarca, foi considerada como: 'a' = 0; 'b' = 3. Assim, o total da escala, independente do gênero, variava entre -2 e 22.

9. Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil 2008 da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) para classificação do nível socioeconômico dos sujeitos. Este instrumento leva em conta pertences materiais da família e o grau de instrução do chefe da família, dividindo as classes econômicas em: A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E (sítio eletrônico: <http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=302>).

10. O Inventário Edimburgo (Oldfield, 1971), um questionário para avaliação da lateralidade. É composto por 10 perguntas sobre qual a preferência manual ao se realizar determinadas tarefas. Os sujeitos que apresentassem índice de lateralidade superior a 0,7 foram considerados destros.

4.4 Avaliação Cognitiva

Para melhor caracterização da amostra foi aplicada uma bateria de testes neuropsicológicos. Foram avaliados diversos domínios cognitivos, tais como: eficiência intelectual, atenção, memória operacional (MO) verbal e visual, memória verbal e visual de curto e longo prazo, aprendizado verbal e leitura. Os seguintes testes foram administrados:

1. Escala Wechsler de Inteligência Abreviada, do inglês *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI [Wechsler, 1999]). Esta escala foi feita para ser utilizada em crianças de 6 anos até idosos de 89 – avalia o nível e eficiência intelectual e é composta por quatro subtestes, sendo dois deles verbais e dois não verbais. Os testes verbais são *Vocabulário*, tarefa de definição dos significados formais de vocábulos (altamente relacionada à inteligência cristalizada), e *Semelhanças*, prova que demanda abstração, na qual o sujeito deve estabelecer o que há de comum entre duas palavras aparentemente distintas; com relação às provas não verbais, foram aplicados *Cubos*, tarefa que recruta habilidade visuoespacial na medida em que o voluntário deve formar figuras transpondo-as de imagens bidimensionais para o plano tridimensional, e *Raciocínio Matricial*, tarefa não mediada via linguagem na qual o candidato deve completar lacunas em imagens usando raciocínio lógico e abstração. Por meio destes quatro testes calculou-se QI Total estimado do sujeito.

2. Amplitude de Dígitos (Direta e Indireta) da Escala de Inteligência Wechsler para Crianças, do inglês *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC-III [Wechsler, 1991]). Tarefa para avaliar a capacidade de amplitude da atenção auditiva (*span* auditivo) na qual o sujeito deve repetir sequências de dígitos aleatórios na ordem em que foram ditos. Na segunda parte do teste o inverso deve ser feito, ou seja, a sequência de dígitos deve ser evocada ao contrário, neste caso recrutando maior quantidade de MO;

3. Blocos de Corsi da terceira edição da bateria de memória Wechsler, do inglês *Wechsler Memory Scale* (WMS-III [Wechsler, 1987]). Neste teste de amplitude de atenção visual (semelhante ao *span* auditivo), o sujeito deve repetir a mesma sequência

que o avaliador indicou ao tocar em diferentes blocos. A dificuldade vai crescendo na medida em que o número de itens vai aumentando, inicia-se com 2 e pode se chegar até 9 blocos. É necessário manter a atenção visuoespacial tanto na ordem direta como na ordem indireta;

4. Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey, do inglês *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) (Rey, 1958; Malloy-Diniz et al., 2000; Magalhães; Hamdan, 2010). Formado por uma lista de 15 palavras não relacionadas³⁶, esse teste de memória episódica verbal avalia o aprendizado ao longo de 5 repetições da mesma lista. Também avalia a memória episódica de evocação imediata, em especial a quantidade de informação perdida depois da interferência de uma segunda lista de palavras e a memória episódica de evocação tardia, feita 30 min depois da última repetição da lista;

5. Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Figura de Rey) (Osterrieth, 1944; Rey, 1959; Oliveira, 1999; Oliveira et al., 2004). A tarefa desse teste de memória visuoespacial é copiar uma figura geométrica complexa e depois evocá-la sem a presença do estímulo, 3 e 30 minutos depois da cópia. Para a pontuação do escore de planejamento foram utilizados diferentes cores durante a cópia do desenho (Deckersbach et al., 2000b); o tempo também foi anotado para todas as condições;

6. Teste da Prancha de Pinos, do inglês *Grooved Pegboard Test* (GPT - Lafayette Instruments, Lafayette, IN). Neste teste motor o voluntário precisa manipular pequenos pinos (todos iguais), alocando-os no menor tempo possível. O sujeito executa o teste uma vez com cada mão, sendo o tempo e o número de quedas do pino avaliados em cada tentativa;

7. Subteste de Leitura do Teste de Desempenho Escolar (TDE) (Stein, 1994). Nesse rastreo da habilidade de leitura, o sujeito deve ler em voz alta todas as palavras que estão numa prancha o mais rápido que conseguir. São apresentadas palavras irregulares e polissilábicas e é marcado o tempo que o sujeito leva para terminar o teste e o número de erros cometidos.

³⁶ Para que os participantes não iniciassem espontaneamente estratégias de classificação semântica, essa lista de palavras foi escolhida por não ter, *a priori*, palavras relacionadas em categorias semânticas específicas.

4.5 Ressonância Magnética

As imagens foram adquiridas numa máquina de ressonância magnética de alto campo, 3 Teslas *Achieva Philips* (Philips Medical Systems, Bothell, WA), com bobina de crânio de oito canais, localizada no InRad do HC-FMUSP. Ao longo do estudo a máquina foi submetida a testes semanais de controle de qualidade e todos os sujeitos realizaram as suas aquisições no mesmo dia, o que diminui a possibilidade de ruído entre sujeitos.

4.5.1 Sequências de Pulso e Aquisição de Imagens

Além das imagens de localização, nas quais são adquiridas apenas algumas fatias, nos 3 planos, para conferir o posicionamento do sujeito dentro da máquina e localizar as futuras imagens via identificação do eixo da comissura anterior / posterior (ACPC), todos os sujeitos foram submetidos a dois exames estruturais e um exame funcional. Os exames estruturais são caracterizados abaixo.

Dois exames volumétricos ponderados em T1 foram adquiridos em alta resolução, com duração de 05'58''7'''. Os parâmetros utilizados para essa aquisição 3D foram: T1, dimensões de *voxel*³⁷ de 1 mm³ (isotrópico), tempo de repetição (TR) 7,0 ms, tempo de eco (TE) 3,2 ms, matriz de 240 x 240, sistema de aquisições paralelas de imagens (do inglês *sensitivity encoding* – SENSE) de 1,5, campo de aquisição (do inglês *field of view* – FOV) de 240 mm² e ângulo de inclinação (do inglês *flip angle*) de 8°.

Além desses exames, foram realizadas imagens baseadas na técnica *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) adquirida no plano axial, 20 fatias, durando 03'51'' com as seguintes especificações: TR 11.000 ms, tempo de inversão (TI) 2.800 ms, TE 130 ms, *voxel* 0.65 x 0.86 x 4.5 mm³, intervalo entre fatias (do inglês *gap*) de 4.5 mm, matriz de 352 x 210, FOV de 230 x 183 mm². A finalidade da aquisição dessa imagem era a eventual identificação de lesões estruturais no parênquima cerebral.

Todas as imagens realizadas foram revistas posteriormente por uma médica neurorradiologista com mais de 10 anos de experiência na área. Se eventuais lesões

³⁷ *Voxel*: um volume que representa a menor unidade da imagem de RM, tal como o pixel está para a foto, mas em três dimensões.

intracranianas fossem descobertas, o sujeito era excluído do estudo, o responsável pelo participante era contatado e as medidas adequadas eram tomadas, tais como: complementação do estudo com mais sequências; eventual uso do contraste para maior esclarecimento da lesão e encaminhamento para consulta com um médico neurologista.

4.5.2 Ressonância Magnética Funcional

As imagens funcionais para detecção do efeito BOLD, ponderadas em T2*, foram adquiridas usando uma sequência de pulsos do tipo ecoplanar gradiente eco (EPI-GRE), com sistema de aquisição paralela das imagens (*sensitivity encoding* - SENSE). A orientação da aquisição das imagens foi paralela ao eixo que une a comissura anterior à comissura posterior (ACPC, plano bicomissural), com espessura de 3 mm, matrix 80 x 78, FOV 240 mm², resultando em *voxel* isotrópico de 3 mm³ e com intervalo (*gap*) entre as fatias de 0,3 mm. Foram selecionadas 41 fatias de modo que a maior parte do encéfalo fosse incluída dentro de um volume num intervalo curto de tempo de repetição (TR = 3000 ms / TE = 30 ms). Porém, mesmo se tratando de crianças e adolescentes, e com o *gap* entre as fatias de 0,3 mm, alguns sujeitos tiveram parte do tronco cerebral e/ou cerebelo excluídos por estes não caberem dentro do espaço de aquisição da imagem. No total a aquisição funcional demorava 4'48''0''' e o número total de volumes coletados foi 94, não incluindo os quatro volumes iniciais (*dummies scans*). Estes foram descartados para permitir a estabilização da magnetização de T1, uma vez que o sinal de RM cai aceleradamente no início das aquisições, interferindo substancialmente no efeito BOLD.

Resumindo, os padrões de aquisição das imagens funcionais foram: imagens paralelas ao eixo ACPC, aquisição EPI-GRE, SENSE 1,2, TE 30 ms, TR 3000 ms, *voxels* isotrópicos de 3 mm³, *gap* 0,3 mm e *flip angle* 90°.

4.5.3 Aparatos para Apresentação do Paradigma

A programação e apresentação do paradigma foram feitas por meio do software E-Prime versão 1.1 (*Psychology Software Tools, Inc.*, EUA). O motivo da escolha deste software foi a possibilidade de sincronização do paradigma, ou seja, da apresentação

dos estímulos com a aquisição das imagens de RM. Isso permitiu saber exatamente o que estava sendo exibido em cada um dos 94 volumes de RMf coletados durante uma sequência (do inglês *Run*). Na prática, um sincronizador (do inglês *trigger* [Zurc & Zurc, São Paulo]) decodificava o sinal que a máquina de RM enviava (no mesmo momento em que mandava o pulso de radiofrequência) e enviava as informações para o computador ao qual estava conectado via entrada USB (Eloquence, Invivo; sítio eletrônico: <http://www.invivocorp.com> [Figura 5]). Assim, a apresentação dos estímulos começava automaticamente e de maneira sincronizada com a apresentação do paradigma.

Figura 5 – A) Eloquence (Invivo), computador usado para controlar a apresentação de estímulos, situado na sala do console; B) Sistema de visualização dos estímulos dentro do *scanner*; C) trigger (Zurc e Zurc) para sincronização do paradigma e D) botão de respostas (Zurc & Zurc) utilizado pelos participantes para fazer o reconhecimento

Além do paradigma, todas as outras fases do experimento também foram programadas no E-Prime, tais como: o treino inicial fora da máquina (feito apenas com nomes de pessoas) e também a sessão de reconhecimento. Especificamente com relação ao reconhecimento, foi utilizado um controle com uma saída USB acoplada ao *notebook* que permitia captar as respostas de pressão ao botão (Zurc & Zurc, São Paulo, Figura 5). Nesse caso o E-Prime foi programado tanto para detectar qual era a resposta do sujeito (o que permitia verificar os acertos e erros do sujeito) como para cronometrar o tempo da reação, em milissegundos.

4.5.4 Paradigma de Memória Episódica Verbal

O paradigma de memória episódica verbal adotado neste estudo foi baseado nos trabalhos prévios de Miotto et al. (2006; 2013) utilizando RMf e adaptado de um estudo com PET (Savage et al., 2001). O desenho adotado, em bloco ABC, permitiu avaliar os padrões de ativação em regiões cerebrais relacionados à codificação de duas listas de palavras: durante o aprendizado de palavras semanticamente relacionadas em categorias (SR) ou não relacionadas (NR). Portanto, o bloco ABC usado neste estudo variou três tipos diferentes de condições: A-) 16 palavras semanticamente relacionadas (SR); B-) 16 palavras não relacionadas em categorias (NR) e C-) fixação, símbolos (+ e x) alternados (Figura 6). Na lista SR as palavras eram relacionadas em 4 categorias, cada uma com 4 palavras, aleatoriamente apresentadas (condição não estruturada) para que os sujeitos tivessem o trabalho de processar as palavras mentalmente quando estivessem usando a estratégia de agrupamento semântico. A outra lista (NR) consistia em palavras não relacionadas, ou seja, palavras que não tinham relação aparente entre si, de modo que os sujeitos não podiam usar a estratégia de agrupamento semântico³⁸.

Paradigma de MEV: desenho em bloco

Figura 6 – Esquema visual do paradigma em Bloco ABC, contrabalanceado, utilizado no experimento. A) Esquema para visualização dos blocos e do tempo que cada uma das condições demorava durante a codificação: SR = Lista de Palavras Semanticamente Relacionadas; NR = Lista de Palavras não Relacionadas; Descanso = intervalo entre as listas "+"; B) A evocação era feita com o sujeito dentro da máquina, porém quando esta estivesse parada, sem coletar dados; C) Esquema com informações sobre o reconhecimento, conduzido num computador situado numa sala próxima ao console da RM.

Como é possível observar na Figura 6A, uma sequência consistia em três repetições do ciclo ABC. Em cada sequência eram apresentadas ao todo 32 palavras (16 SR e 16 NR) que se repetiam por três vezes, com duração total de 4'42". As palavras foram apresentadas em letras maiúsculas no centro da tela, em cor branca com fundo

³⁸ A cada reapresentação das listas (seja NR ou SR) a ordem das palavras era aleatorizada.

preto, mudando a cada dois segundos, sem intervalo entre palavras de uma mesma lista³⁹. No período de descanso entre listas, que demorava 12 segundos, os sujeitos eram orientados a fixar o olhar nos símbolos de “+” ou “x” que também se alternavam a cada 2 segundos, aparecendo na tela em blocos de 5 ± 1 itens, relativos a média da quantidade de letras de cada palavra das listas NR e SR (Figura 7). A ordem dos blocos dentro de cada sequência (SR ou NR) foi balanceada entre os sujeitos, para evitar efeitos de ordem (primazia ou recência) na memória dessas listas.

Figura 7– Esquema de visualização das duas condições ativas do paradigma. Cada estímulo permanecia por 2 segundos na tela. SR = lista semanticamente relacionada; NR = lista não relacionada

Todas as palavras eram substantivos concretos, embora algumas delas fossem irregulares⁴⁰. Não havia palavras monossilábicas, palavras compostas, ou com mais do que cinco sílabas e a quantidade de letras foi balanceada entre as listas. As listas utilizadas neste estudo foram baseadas nos estudos de Miotto et al. (2006; 2013), previamente adaptadas em nosso meio. As categorias que formavam as listas de palavras relacionadas eram: 1º sequência – *ferramentas, flores, instrumentos de jardinagem e calçados*. Todas as palavras utilizadas no experimento podem ser encontradas no [Anexo C](#). Das quatro categorias que formavam a condição SR, duas compartilhavam uma relação semântica confundidora (do inglês, *fuzzy*), para tornar a tarefa mais difícil e minimizar a possibilidade do efeito “teto” para o agrupamento semântico.

³⁹ A última palavra de cada lista apresentada permanecia 3 segundos ao invés de dois. Isto ocorreu devido à sincronização do paradigma com a aquisição das imagens, que tinha um TR de 3 segundos. Deste modo, ao final de 33 segundos completava-se um bloco e o experimento seguia sincronizado.

⁴⁰ Palavras irregulares são aquelas que possuem relações grafofonêmicas ambíguas, em contraposição a palavras regulares que podem ser lidas por meio de “conversão grafema-fonema unívoca”.

Portanto, a variável passível de manipulação foi o tipo de lista que deveria ser memorizada, semanticamente relacionada (SR) ou não (NR). As listas de palavras eram apresentadas sem instruções específicas, apenas com uma orientação geral sobre a memorização: “*procure memorizar o máximo de palavras que você for capaz*”. Como os sujeitos não eram instruídos sobre a possibilidade de relações semânticas entre as palavras da lista, qualquer agrupamento semântico durante a evocação da lista SR seria resultado de um processo estratégico e espontâneo do sujeito.

Os seguintes contrastes gerados pelo paradigma foram modelados nas análises de primeiro nível (nível do sujeito): 'SR > fixação', 'NR > fixação' e SR > NR. A matriz de componentes cognitivos, que apresenta todas as funções cognitivas avaliadas pelo paradigma, pode ser encontrada no [Anexo D](#) (Tabela 1 Anexo).

4.5.4.1 Dados Comportamentais do Paradigma

Os dados comportamentais do experimento colhidos após cada exame de RMf consistiram em: a) número total de palavras lembradas espontaneamente dentro de um período de 60 segundos (variando de 0 a 32); b) número de palavras de cada lista (SR ou NR) lembradas espontaneamente dentro de um período de 60 segundos (variando de 0 a 16); c) número de palavras lembradas de forma dirigida (ou seja, com pistas de quais eram as categorias) para a lista SR, após o período de 60 segundos iniciais (variando de 0 a 16); d) número de relações semânticas, ou seja, palavras da mesma categoria evocadas sucessivamente para lista SR; e) intrusões, i.e., palavras que não foram apresentadas, mas que foram evocadas pelo sujeito e f) perseverações, quando o sujeito repetia a mesma palavra durante a evocação sem se dar conta da repetição (ligado a falhas do processo de automonitoramento).

O índice de estratégia semântica de cada indivíduo para a lista SR foi calculado por meio da subtração do índice esperado no valor total de relações semânticas. O índice esperado, já apresentado na revisão da literatura, depende do número de palavras evocadas, do número total de palavras da lista e do número de categorias (Stricker et al., 2002; Delis et al., 2010):

$$\text{Índice Semântico} = \text{Relações semânticas} - \text{índice esperado}$$

$$\text{Índice Esperado} = \frac{[(N-1).(Cat-1)]}{TOT-1} = \frac{[(N-1).(4-1)]}{16-1} = \frac{(N-1)}{5}$$

N = número de palavras evocadas; Cat = número total de categorias semânticas da lista; TOT = número total de palavras da lista. No caso do paradigma deste estudo, o índice tem amplitude de '-3' a '9'. É importante ressaltar que o índice esperado é baseado nas categorias representadas na lista original. Assim o índice semântico pode ser interpretado como a quantidade de relações semânticas de determinada evocação além do que seria esperado se o sujeito evocasse as palavras de maneira aleatória.

4.5.4.2 Reconhecimento

A memória de reconhecimento das palavras era testada após a evocação das palavras. Quando o voluntário saía da máquina era conduzido para uma sala reservada, onde recebia a orientação para pressionar o botão verde caso reconhecesse as palavras que estava vendo como uma das palavras que havia visto anteriormente dentro da máquina, ou a pressionar o botão vermelho, caso não identificasse a palavra como uma que já havia sido exibida.

No total, em cada reconhecimento foram apresentadas 64 palavras, sendo 32 delas que já tinham aparecido na apresentação dentro da máquina, e 32 palavras novas. Das 32 palavras antigas, 16 pertenciam à lista SR e 16 à lista NR, ao passo que das 32 palavras novas, 16 pertenciam às mesmas categorias semânticas que as palavras da lista SR, embora fossem palavras distintas e as 16 restantes eram novas, sem relação aparente entre si ou com as palavras previamente apresentadas (Figura 6C).

Para elaboração de uma variável que pudesse sumarizar todos os dados do reconhecimento, foi desenhado um índice para cada lista (SR ou NR) e para a soma das duas (total de palavras), que visasse corrigir eventuais respostas ao acaso. Assim, este índice tem amplitude de zero à 1 e, se o sujeitos responderem ao acaso, pontuariam por volta de 0,5:

Índice de reconhecimento = $\{1 - [(\text{falsos positivos} + \text{falsos negativos})/\text{soma de palavras da lista}]\}$

Falsos positivos = o número de erros quanto uma palavra que não havia sido apresentada era tida como verdadeira (tanto para a lista nova não relacionada como para a lista nova relacionada); *falsos negativos* = número de erros quando uma palavra que havia sido apresentada era tida como falsa (da lista SR ou NR); *soma de palavras da lista* = número total de palavras apresentadas dentro da máquina (16 SR e 16 NR) somadas as palavras novas, confundidoras, apresentadas apenas no reconhecimento (32 novas), o que resulta em invariáveis 64 palavras. Nos casos dos índices específicos para SR ou para NR, apenas palavras destas listas são consideradas, por isto a *soma de palavras da lista*, nestes casos é de 32.

4.6 Procedimento do Protocolo de RM

Tão logo que os sujeitos chegassem ao InRad eram anonimizados, procedimento padrão de todas as pesquisas realizadas no Laboratório de Investigação Médica (LIM) 44. Em seguida, passavam por entrevista com enfermeiros que sondavam os responsáveis em busca de contraindicações para a realização do exame. Depois de esclarecidos quaisquer possíveis empecilhos, os sujeitos eram encaminhados à sala de pesquisa, onde respondiam alguns questionários (como os de preferência manual e de puberdade). Além disso, eram treinados na tarefa de codificação que realizariam dentro da máquina – durante o treino foram utilizados nomes de pessoas. Os sujeitos eram informados que deveriam ficar imóveis durante o exame, principalmente na região da cabeça, pois qualquer mínimo movimento implicaria em ter que repetir o exame e ficar mais tempo dentro da máquina.

Esclarecidas eventuais dúvidas, os sujeitos colocavam os protetores auriculares (internos e externos) e eram posicionados dentro do magneto. Para auxiliar na fixação do crânio, duas pequenas almofadas eram posicionadas nas laterais da bobina e fitas adesivas eram coladas na testa e no queixo dos indivíduos, para lembrá-los de que deveriam ficar sem movimentar a cabeça durante o procedimento.

Uma vez posicionado dentro da máquina o experimento iniciava. Durante as sequências estruturais, os participantes assistiam a curtas metragens da *Pixar*TM, com o intuito de distraí-los. Antes de iniciar a apresentação das palavras, o sujeito era informado que o paradigma começaria. Finda a etapa de codificação e memorização das palavras, ainda dentro da máquina, os sujeitos eram instruídos a se recordar o máximo de itens que conseguissem. Depois da evocação livre, que durava no máximo um minuto, era realizada a evocação dirigida, na qual era perguntado ao sujeito se ele conseguia se lembrar de mais alguma palavra que fizesse parte de uma categoria específica apresentada. Não foram computadas perseverações nas evocações dirigidas, mesmo se o sujeito repetisse uma palavra já lembrada anteriormente. Depois de retirado da máquina, o participante era levado para uma sala onde fazia o reconhecimento das palavras, etapa final deste estudo.

4.7 Análise de Dados de RMf

Para a análise de dados das sequências de imagens funcionais 4D foi utilizado o programa estatístico *FMRI Software Library* (FSL), versão 5.0.1 (setembro, 2012; sítio eletrônico <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>), que é uma ampla biblioteca de instrumentos de análises para experimentos de imagem cerebral. Mais especificamente, as seguintes ferramentas foram utilizadas e serão abordadas ulteriormente: *FMRI Expert Analysis Tool (FEAT)*, versão 6.0.0; *FSLView*, versão 3.1.8; e *Featquery – FEAT Results Interrogation*. O cálculo de poder amostral foi conduzido com a biblioteca *FMRIpower* (sítio eletrônico <http://fmripower.org/> [Mumford; Nichols, 2008]), que requer o programa estatístico *Statistical Parametric Mapping* (SPM), versão 8 (abril, 2009; sítio eletrônico <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) e subsequentemente o *software Matrix Laboratory* (MatLab®; sítio eletrônico <http://www.mathworks.com/products/matlab/>) para processar as análises.

O estudo foi desenhado para comparação entre dois grupos, portanto foram elaborados mapas probabilísticos das ativações cerebrais com as seguintes comparações estatísticas: a) as médias de cada um dos grupos; b) o teste *t* para amostras independentes na comparação entre grupos (pacientes versus controles) e c) análises de covariância (ANCOVA) entre grupos incluindo a idade, variáveis clínicas e variáveis relacionadas ao desempenho no paradigma como regressores – o que será melhor descrito ulteriormente.

4.7.1 Cálculo de Análise de Poder Estatístico

O cálculo do poder estatístico do teste, buscando determinar a quantidade de sujeitos necessária em cada grupo para detectar diferenças estatisticamente significativas, foi baseado em dois estudos prévios: no trabalho de Thirion et al. (2007) onde foi sugerido que os estudos de RMf tenham em média 20 sujeitos de modo a ter um poder amostral suficiente; também foram conduzidos cálculos de poder amostral segundo as especificações de Mumford e Nichols (2008), utilizando a

biblioteca *FMRIpower*. É sabido que o poder do estudo depende de diversos fatores, tais como: o paradigma que está sendo estudado, as suas condições e a variabilidade entre os sujeitos, que exerce papel fundamental em estudos com diferentes grupos. Para isso foi inserido um arquivo de saída do FSL (*.gfeat*) com os resultados de nove sujeitos que participaram do estudo piloto⁴¹, a partir do qual foi calculado o poder estatístico do teste para amostras de tamanho entre 5 a 30 sujeitos. O [Anexo E](#) mostra os resultados dos cálculos de poder amostral segmentados para diferentes regiões cerebrais, levando em conta uma taxa de erro tipo 1 de 0,05. Foram calculados os poderes amostrais para detectar diferenças nas médias de cada uma das condições (SR > NR, SR e NR).

4.7.2 *FMRI Expert Analysis Tool (FEAT)*, versão 6.0.0

FEAT é uma ferramenta do FSL para modelar estudos de RMf, com uma interface gráfica fácil de ser utilizada (do inglês *graphical user interface*, GUI), e que apresenta sua página de relatório no formato html. A modelagem utilizada pelo FEAT é baseada no GLM, e sua análise é dividida em duas partes. Primeiramente foram realizadas as análises de primeiro nível, na qual são processadas as imagens do indivíduo. Para isso, uma análise não paramétrica robusta é utilizada para estimar a série temporal de cada *voxel*. Depois são realizadas as análises de nível superior (do inglês *higher level*), onde os testes inferenciais são realizados, levando em conta a variabilidade individual e os valores médios dos parâmetros estimados no primeiro nível.

No entanto, antes de conduzir as análises de primeiro nível, o FEAT precisa deixar a imagem “pronta” para a análise, logo, são várias as etapas pré-processamento. Inicialmente foi necessário remover da imagem bruta todos os tecidos que não faziam parte do cérebro, como ossos, órbitas oculares, e outros. Para isso foi utilizada a ferramenta de extração cerebral, do inglês *Brain Extration Tool* (BET) (Smith, 2002). Em seguida, o programa fez o registro da imagem funcional (de baixa resolução) numa imagem de alta resolução. O registro pode ser feito diretamente numa imagem padronizada (do inglês *template*, como, por exemplo, o MNI152⁴²) ou passar primeiro

⁴¹ O estudo piloto foi conduzido com uma amostra de crianças diferente da amostra do presente estudo.

⁴² O *template* do Instituto de Neurologia de Montreal, do inglês *Montreal Neurological Institute* (MNI) foi feito com 152 cérebros saudáveis.

para a imagem T1 de alta resolução do próprio voluntário para depois sofrer as transformações no *template*. Neste estudo a segunda alternativa foi adotada, pois o registro em duas etapas minimiza as distorções entre a imagem funcional e o *template* (Jenkinson; Smith, 2001). O nome da ferramenta que fez o registro é *FMRIB's Linear Image Registration Tool* (FLIRT, versão 5.5) e, como o próprio nome diz, é uma ferramenta linear, ou seja, utiliza transformações lineares para estender, transladar e rotacionar a imagem original de maneira que ela fique semelhante à imagem de destino.

Outras duas etapas essenciais, anteriores à análise estatística inferencial, foram conduzidas: a correção do tempo de aquisição das fatias (colhidas de baixo para cima) e a correção de movimento da cabeça do sujeito ao longo do experimento, uma técnica chamada *Motion Correction FMRIB's Linear Image Registration Tool* (MCFLIRT, Jenkinson et al., 2002). Sobre a primeira, como as análises de inferência estatística assumem que os *voxels* foram adquiridos todos ao mesmo tempo (exatamente o meio do TR), foi necessário corrigir para o fato de que a aquisição foi realizada sequencialmente, de baixo para cima (no eixo axial) até completar as 41 fatias que formavam um volume. Essa forma de correção, portanto, corrige cada série temporal dos *voxels* utilizando uma fração apropriada do TR.

A correção de movimentos MCFLIRT (Jenkinson et al., 2002), uma das primeiras etapas realizadas na análise de primeiro nível, teve como objetivo minimizar os efeitos de movimento ocorridos durante a aquisição das imagens. O algoritmo de correção de movimento utiliza transformações de corpo rígido que consiste em transformações lineares de rotação e translação em quaisquer dos eixos (x, y e z). Em geral, os *clusters* relativos à movimentação aparecem nas bordas dos tecidos (nos ventrículos e nos limites do cérebro) ou perto dos seios durais. Como a análise aplicada na série temporal de cada *voxel* assume que a localização deste não mude com o passar do tempo, isto pode acarretar em erros graves na análise, aumentando a dificuldade de se achar diferenças entre as condições. Outras possíveis fontes de artefato são: a relação sinal/ruído da própria máquina, que vai caindo ao longo do exame, e as inhomogeneidades do campo magnético, que também podem levar a artefatos de movimento (Jenkinson et al., 2002). Na maioria das vezes, a ferramenta MCFLIRT consegue corrigir a movimentação, especialmente quando esta é linear ao longo do experimento – por outro lado, as movimentações irregulares, onde se vê um pico de

movimento em determinado volume no gráfico, são mais difíceis de serem corrigidas, particularmente quando coincidem com o período da tarefa. O *voxel* utilizado neste estudo tinha dimensões de 3 mm³ e foi adotada uma tolerância de movimento máxima de dois terços do tamanho da unidade espacial (2 mm) em qualquer um dos eixos, durante os 94 volumes.

Ainda dentro do pré-processamento para a análise do indivíduo, a suavização espacial foi uma etapa na qual as imagens eram “borradas” após a aplicação de um filtro gaussiano. A largura do filtro pode ser configurada no GUI e tem como objetivo aumentar a razão sinal/ruído das imagens. A proposta é tentar reduzir o ruído, que são as informações coletadas mas que não fazem parte do estudo, sem perder sensibilidade para detectar ativação. Segundo consta no manual do FSL (sítio eletrônico: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>), isso pode ser realizado com sucesso enquanto a área cerebral relativa à ativação for maior (ou mais larga) que a extensão da suavização. Em geral, mapas de grupo são suavizados utilizando um filtro que tenha duas vezes o tamanho do *voxel* da aquisição funcional. No presente estudo adotou-se um filtro espacial com suavização de 5 mm no intuito de não se distanciar tanto da definição espacial da aquisição (3 mm³), embora a perda de resolução seja intrínseca à aplicação do filtro.

Por fim, a última etapa relativa ao pré-processamento das imagens individuais foi a aplicação de um filtro temporal “passa alta”, para um melhor encaixe do modelo com os dados. O valor escolhido foi de 90s, o que significa que esse foi o maior período de tempo que foi permitido fazer parte da análise. Esse período foi calculado somando dois tempos de período do descanso (12s + 12s) com dois blocos (33s + 33s), somando um total de 90s. Esse tipo de filtro é utilizado no intuito de remover artefatos de baixa frequência, já que não faria sentido ter algum *voxel* que mantivesse um padrão de ativação mais longo que o bloco ABC.

Depois do pré-processamento das imagens, a inferência estatística foi conduzida sobre o sinal BOLD de cada *voxel* usando a ferramenta *FMRIB's Improved Linear Model* (FILM). Por meio do GLM foi possível obter os *voxels* que melhor se ajustaram ao modelo. Os limiares estatísticos utilizados nas análises foram: $p \leq 0,05$ para o *grupo de voxels* (do inglês, *cluster*) e significância de $Z \geq 2,3$ para o *voxel*. O FILM usa abordagem não paramétrica para corrigir a série temporal de cada *voxel* – o mesmo

procura estimar e remover a autocorrelação dos *voxels* incorporando os resíduos da regressão linear na estimativa dos parâmetros do GLM (Woolrich et al., 2001). Para lidar com o problema das múltiplas comparações e eventuais erros tipo 1 (ou mesmo tipo 2), o FSL utilizou a correção por *clusters*. Esse problema é extremamente relevante no campo da RMf, uma vez que cada volume cerebral é dividido em dezenas de milhares de *voxels* que são analisados separada e independentemente. A correção por *clusters*, portanto, utiliza a informação dos *voxels* vizinhos para fazer as análises, pois biologicamente é improvável que a ativação de um *voxel* (de 3 mm³) ocorra isoladamente, sem que os demais ao seu redor também o acompanhem. Ao contrário, quando uma determinada região está sendo ativada, imagina-se que o fluxo e volume sanguíneos aumentem não apenas especificamente naquela região, mas também em áreas ao seu redor.

Como este era um paradigma ABC, diferentes subtrações puderam ser realizadas entre as condições A (lista SR) B (lista NR) e C (linha de base/fixação), formando os seguintes contrastes: 'A > B', 'A > C' e 'B > C'. Portanto, no primeiro nível de análise além da diferença entre as listas ter sido modelada com o contraste SR > NR, também foram modelados os contrastes das listas SR e NR, por meio da subtração da fixação de cada uma delas (SR > fixação e NR > fixação [[Anexo F](#)]).

Todas inferências estatísticas realizadas neste estudo no nível dos grupos (do inglês *higher level analysis*), se valeram de efeitos mistos, ou seja, foi considerada a variabilidade intrassujeitos (entre condições) e entre sujeitos (efeitos mistos). Supondo que cada indivíduo da população responda, em média de forma heterogênea isso permite que os resultados das amostras estudadas possam ser generalizados para a população (Jenkinson et al., 2012). Se apenas os efeitos fixos tivessem sido adotados, que são mais sensíveis às ativações, todos os resultados obtidos no estudo apenas diriam respeito à amostra específica selecionada nesta pesquisa. Os limiares estatísticos adotados para as análises nesse nível foram iguais aos do primeiro nível (ou seja, correção por *clusters* com $p \leq 0,05$ e $Z \geq 2,3$). As seguintes análises no nível do grupo foram realizadas: média de cada um dos grupos, teste *t* para amostras independentes (entre grupos) e ANCOVA (que será explicada ulteriormente). As matrizes de desenho experimental, tanto das análises do nível do sujeito como das análises de grupo podem ser encontradas no [Anexo F](#).

4.7.3 Featquery

O Featquery é uma ferramenta que permite extrair a porcentagem de variação do sinal BOLD em uma determinada região cerebral. Para delimitar o volume do qual se quer extrair os dados é necessário incluir uma máscara que delimite a região de interesse. Essa máscara pode ser uma esfera previamente posicionada em alguma região de interesse ou então um *cluster* gerado em alguma análise prévia. Importante ressaltar que o Featquery se utiliza da imagem pré-processada, ou seja, daquela que já passou pelos filtros temporais e espaciais e pelas correções de movimento e de fatias. Deste modo, o programa gera uma tabela com as médias das variações de porcentagem nas regiões determinadas.

No caso da comparação entre grupos, após obter o mapa probabilístico por meio da análise com o GLM, máscaras foram feitas com os *clusters* resultantes da análise. Os dados das tabelas resultantes foram plotados em gráficos para melhor visualização da direção da diferença resultante da comparação entre grupos.

4.7.4 Análise Covariada

Para testar os efeitos de eventuais variáveis contínuas que estivessem linearmente relacionadas com o efeito BOLD (covariáveis), medidas adicionais foram inseridas como regressores nas análises entre grupos. Segundo a recomendação do manual do FSL, quando análises covariadas são conduzidas com o intuito de ajustar a análise é necessário centralizar a média (variáveis normalizadas⁴³) entre todos os participantes antes de inseri-las no modelo (Mumford, 2011). Assim, as seguintes variáveis advindas do paradigma e variáveis clínicas entraram no modelo: a) o índice semântico; b) o número total de palavras evocadas; c) o número de palavras evocadas para a lista SR; d) o número de palavras evocadas para a lista NR; e) escore de depressão na escala CDRS-R; f) escore de ansiedade na escala SCARED e g) escore no inventário de rotinas da infância CRI.

⁴³ Para normalizar as variáveis subtraiu-se a média do resultado de cada um dos sujeitos.

4.7.5 Análise de Interação Psicofisiológica (PPI)

Para análise de conectividade funcional foram escolhidas duas regiões de interesse (RI) em cada hemisfério. As RI foram selecionadas *a priori* no córtex órbito-frontal (COF) por haver evidências de que essa região está engajada na execução de estratégias espontâneas durante a codificação de estímulos verbais. Esferas com 4 mm de raio (8 mm de diâmetro) foram posicionadas, bilateralmente, em cada uma das RI: no COF lateral direito (verde), no COF lateral esquerdo (amarelo), no COF medial direito (vermelho) e no COF medial esquerdo (azul) (Figura 8, Tabela 3). As localizações dessas RI foram baseadas em estudos prévios (Savage et al., 2001; Miotto et al., 2006) e na localização anatômica dentro do giro orbital que permitisse a maior porção de substância cinzenta possível. A partir dessas coordenadas, as esferas posicionadas nas RI foram utilizadas para extrair o sinal das imagens funcionais de cada indivíduo (por meio do *featquery*). De posse das séries temporais médias para cada uma das regiões, os dados foram normalizados e inseridos como regressores do GLM na análise de primeiro nível em cada um dos sujeitos. A ideia por trás disto é incluir não só o componente “psico” da análise, ou seja, os contrastes SR e NR, mas também o componente fisiológico, *i.e.* as séries temporais, como regressores no modelo (Friston et al., 1997)⁴⁴. Finalmente se chega à análise de interesse, que é o contraste com a interação entre estes dois regressores ([Anexo F](#), Figura 3). Depois disso foram realizadas as comparações entre grupos.

Figura 8 – Imagem para visualização do posicionamento das esferas nas RI por meio das quais foram extraídas as séries temporais utilizadas para fazer a análise de PPI. Em verde a RI que representa o COF-LD; em vermelho o COF-MD; em azul o COF-ME e, em amarelo, o COF-LE

Tabela 3 – Localização das RI no COF

RI	Posição	Hemisfério	Cor	Coordenadas MNI		
				X	Y	Z
COF-ME	Medial	E	Azul	50	94	30
COF-LE	Lateral	E	Amarelo	60	80	30
COF-MD	Medial	D	Vermelho	40	94	30
COF-LD	Lateral	D	Verde	30	80	30

⁴⁴ Importante salientar que todo o pré processamento das imagens (correção de movimento, suavização espacial, correção da aquisição de fatias) não foi realizado novamente.

4.7.6 Resumo da Metodologia de Imagem Cerebral

Sumarizando, os dados foram analisados no primeiro nível utilizando correção de tempos de aquisição de fatias de baixo para cima, correção de movimento (MCFLIRT), suavização espacial de 5 mm e filtro “passa alta” de 90 segundos. Foi utilizada a extração cerebral BET e registro linear com 12 graus de liberdade passando primeiro pela imagem de alta resolução para depois registrar no *template* do MNI. A função de resposta hemodinâmica foi modelada pela convolução da função estímulo com uma função *Gamma*, que é uma normalização da função de densidade de probabilidade, que usou 6 segundos de tempo para o pico e 3 segundos de desvio-padrão. O GLM foi usado para obter os mapas probabilísticos no nível do indivíduo, sendo que em todas as análises foram adotados os limiares de $Z \geq 2,3$ para os *clusters* tendo a como valor probabilístico $\leq 0,05$. Foi no primeiro nível, também, que foram modelados os contrastes de subtração utilizado neste estudo, visando responder à seguinte questão: “onde a resposta ao estímulo 'X' foi significativamente maior do que a resposta ao estímulo 'Y'”. Foram realizadas diferentes subtrações com as condições SR, NR e a fixação, formando os seguintes contrastes: SR > NR, 'SR > fixação' e 'NR > fixação'.

No segundo nível de análises foram realizadas as médias, o teste *t* para amostras independentes e as análises covariadas, considerando a idade, variáveis clínicas, o desempenho dos sujeitos no paradigma e de testes neuropsicológicos como covariáveis. A análise de PPI foi realizada posicionando duas esferas de 8 mm de diâmetro, em cada um dos hemisférios cerebrais, nas RI apontadas previamente em estudos do nosso grupo e em revisões da literatura. Após a extração e normalização das séries temporais, estas entraram como regressores no GLM. Deste modo, as análises de primeiro nível e nível de grupo foram reconduzidas. Todas as inferências estatísticas foram processadas levando em conta análises de efeitos mistos, que considera a variabilidade intrassujeitos e entre sujeitos, o que permite, portanto, que os resultados sejam generalizados para a população da qual os grupos foram retirados.

5. RESULTADOS

5.1 Características Sociodemográficas da Amostra

As características sociodemográficas da amostra estão apresentadas na Tabela 4. Ambos os grupos foram formados por 25 sujeitos, todos destros, sendo 14 do sexo masculino e 11 do sexo feminino. A média de idade foi de aproximadamente 12 anos em ambos os grupos, e os sujeitos não diferiram em relação ao desenvolvimento puberal, segundo a Escala Petersen. Sobre a escolaridade, o número de anos estudados também não diferiu significativamente entre os grupos (valor $p = 0,119$), embora o grupo de pacientes tenha apresentado quatro sujeitos com reprovações escolares (ao menos uma vez), enquanto o grupo controle teve apenas um participante que repetiu o ano letivo.

Ambos os grupos foram formados em sua maioria por caucasianos, não havendo diferença significativa com relação à etnia ($\chi^2 = 5,5$; valor $p = 0,142$). Embora também não tenha havido diferença para quantidade de renda mensal, os pacientes tiveram maior pontuação segundo critérios ABEP e estudavam mais em escolas particulares (Tabela 4).

Tabela 4 – Características demográficas dos sujeitos do estudo

	TOC (n=25) N (%) / M (DP)	Controles (n=25) N (%) / M (DP)	Valor p
Sexo			
Masculino	14 (56%)	14 (56%)	1,000 ³
Desenvolvimento Puberal			
Idade	12,7 (2,6)	12,2 (2,4)	0,433 ¹
Escala Petersen	5,2 (4,3)	6,4 (3,9)	0,348 ¹
Lateralidade			
Destros	25 (100%)	25 (100%)	1,000 ³
Etnia			
Caucasianos	22 (88%)	16 (64%)	0,095 ³
Não caucasianos	3 (12%)	9 (36%)	
Escolaridade			
Anos de estudo	7,4 (2,5)	6,5 (2,5)	0,177 ¹
Nº reprovações	4 (16%)	1 (4%)	0,189 ³
Características Socioeconômicas			
Pontuação ABEP	30,1 (6,8)	25,4 (7,8)	0,028¹
Renda Mensal (R\$)	4.466,67 (3.089,77)	6.548,00 (10.440,59)	0,348 ²
Escola Particular	16 (64%)	8 (32%)	0,023³

¹ teste *t* de student para amostras independentes \ ² teste não paramétrico Mann-Whitney \ ³ teste qui-quadrado

5.2 Dados Clínicos

Em média a pontuação da Y-BOCS foi $27,2 \pm 5,0$ para o grupo de pacientes, o que indica um TOC grave. Os escores específicos de obsessão e compulsão estão discriminados na Tabela 5. A média de idade de início dos sintomas foi de $7,5 \pm 3,0$ anos e a duração média dos SOC de $21,2 \pm 16,0$ meses. A distribuição das dimensões de sintomas e seus respectivos níveis de gravidade, de acordo com a DY-BOCS, também se encontram na tabela abaixo.

Tabela 5 – Características clínicas dos SOC do grupo de pacientes (n=25)

	Frequência (%)	Média (desvio-padrão)*	Amplitude*
Y-BOCS			
Obsessões	24 (96%)	12,9 (3,1)	[3 – 20]
Compulsões	25 (100%)	14,1 (3,1)	[6 – 20]
Total	25 (100%)	27,2 (5,0)	[12 – 40]
DY-BOCS			
Sexual e Religioso	8 (32%)	8,0 (3,2)	[4 – 13]
Agressão	11 (44%)	8,0 (2,9)	[3 – 12]
Colecionismo	12 (48%)	4,4 (3,1)	[1 – 12]
Diversas	20 (80%)	8,8 (3,1)	[3 – 15]
Contaminação e Limpeza	22 (88%)	9,1 (3,3)	[1 – 15]
Ordem, Simetria e Arranjo	22 (88%)	8,4 (2,9)	[3 – 14]
Total	25 (100%)	20,1 (4,7)	[15 – 40]
Fenômenos Sensoriais	6 (24%)	3,5 (1,5)	[1 – 5]
Idade de Início SOC	25 (100%)	7,5 (3,0)	[3 – 15]
Idade Diagnóstico TOC	25 (100%)	11,0 (2,8)	[5 – 17]
Duração dos SOC (meses)	25 (100%)	21,2 (16,0)	[2 – 60]

* Valores calculados apenas com as pontuações de pacientes que tem esta sintomatologia (excluídos todos os '0').

O padrão de comorbidades, atual e passado, de ambos os grupos está apresentado na Tabela 6. No grupo de pacientes com TOC, dezessete (68%) reportaram alguma comorbidade durante a época da avaliação, sendo que aquelas mais frequentes foram: transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), fobias específicas, transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e transtorno de oposição e desafio (TOD) (Tabela 6). Com relação à história prévia, ou seja, transtornos com sintomas remitidos na época da realização do exame, os mais frequentes foram: ansiedade de separação,

tricotilomania e tiques transitórios. Com relação ao grupo controle, apenas seis participantes apresentaram fobia específica no momento da realização do exame, sendo que nenhum deles tinha a presença de qualquer transtorno diagnosticado no passado (Tabela 6).

Tabela 6 – Caracterização de comorbidades nos participantes do estudo e comparação da pontuação nas escalas clínicas

Comorbidades – n (%)	TOC		Controle	
Período	Atual	Passado	Atual	Passado
TDAAH	9 (36%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fobia Específica	7 (28%)	0 (0%)	6 (24%)	0 (0%)
TAG	7 (28%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
TOD	5 (20%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Depressão	4 (16%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Ansiedade Separação	4 (16%)	6 (24%)	0 (0%)	0 (0%)
Dermatotilexomania	4 (16%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Tiques	3 (12%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
Fobia social	2 (8%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Tricotilomania	1 (4%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
TEPT	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Transtorno Dismórfico Corporal	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anorexia	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Escalas Clínicas - Média (DP)	TOC	Controle	valor p	
SCARED	26,7 (14,8)	6,6 (9,9)	< 0.001 ²	
CDRS-R	29,6 (16,8)	17,0 (0,2)	< 0.001 ¹	
CRI	43,4 (16,0)	21,8 (3,9)	< 0.001 ¹	
EMSV-E	177,4 (15,5)	182,5 (22,0)	0,351 ¹	

¹ teste t de student para amostras independentes \ ² teste não paramétrico Mann-Whitney

Sobre os resultados das escalas clínicas, o grupo de pacientes se diferenciou dos controles nos instrumentos que avaliavam o grau de ansiedade (SCARED), depressão (CDRS-R) e rotina da infância (CRI) - nestas escalas o grupo de pacientes estava significativamente mais prejudicado com relação aos controles. Já na escala de satisfação com a vida (EMSV-E) não foi constatada diferença entre grupos (Tabela 6). A gravidade do TOC (Y-BOCS) se correlacionou com a CDRS-S ($r = 0,507$, valor $p = 0,010$), mas não se correlacionou com a SCARD nem com a CRI ([Anexo G](#), Tabela 2 Anexo).

Sobre o tratamento prévio para o TOC, 8 pacientes (32%) já tinham feito uso de antidepressivos (ISRS ou tricíclicos), sendo que um deles fez uso combinado com antipsicótico. Todavia, dentre estes apenas 3 (12%) fizeram uso adequado, ou seja, por

mais de 12 semanas e com dosagem adequada. Com relação ao tratamento das comorbidades ao longo da vida, 7 (28%) pacientes foram previamente atendidos por médicos psiquiatras ou pediatras e outros 5 (20%) foram atendidos por psicólogos. Dois pacientes já haviam sido internados previamente para o tratamento de anorexia e ansiedade generalizada combinada com TOC. No grupo controle, nenhum sujeito fez uso de medicação prévia, mas 2 (8%) já haviam passado por psicoterapia em algum momento da vida.

5.3 Testes Cognitivos

A Tabela 7 descreve o desempenho em testes cognitivos dos sujeitos de ambos os grupos e a comparação entre os grupos. O nível de inteligência não diferiu entre os grupos (QI estimado pacientes: $102,1 \pm 14,5$; controles: $99,6 \pm 13,3$ [Figura 9]), mesmo quando comparados separadamente os QIs estimados verbal e de execução. O desempenho no teste de nível verbal e de linguagem (TDE) também não diferiu entre pacientes e controles, tanto com relação ao número de erros (valor $p = 0,409$) como na quantidade de tempo demorado para pronunciar as palavras (valor $p = 0,315$) (Tabela 7).

Figura 9 – Diagramas de caixa e bigodes ilustrando: A) o QI Total estimado e B) o tempo para completar o subteste de *leitura* do TDE. Ambas as figuras apresentam o resultado para o grupo de pacientes portadores de TOC ($n = 25$), em cinza, e para o grupo de controles ($n = 25$), em branco

Embora os pacientes e controles não tenham se diferenciado em medidas de amplitude atenção e MO auditiva (Dígitos Direto e Indireto), a medida de MO visual (Blocos de Corsi) apresentou discrepância entre os grupos: enquanto a condição *Direta* apresentou apenas uma tendência para diferença, a condição *Inversa* foi significativamente menor no grupo de pacientes (valor $p = 0,073$ e $0,029$, respectivamente - Tabela 7).

Finalmente, com relação à memória episódica verbal (RAVLT) e não verbal (Figura de Rey), os pacientes não se diferenciaram dos controles em nenhuma das medidas (Tabela 7 e Figura 10).

Tabela 7 – Desempenho nos testes neuropsicológicos entre pacientes com TOC e controles

Medidas Neuropsicológicas	TOC (n = 25)		Controles (n = 25)		t ¹ / U ²	Valor p
	Média	(DP)	Média	(DP)		
WASI – QI ESTIMADO						
Total	102,1	(14,5)	99,6	(13,3)	0,63	0,532 ¹
TDE – Linguagem						
Tempo	88,0	(51,9)	105,4	(64,6)	1,02	0,315 ¹
Erros	3,6	(3,6)	5,1	(4,9)	237,5	0,409 ²
GPT – Motricidade fina						
Tempo mão dominante	81,52	16,42	83,73	16,15	-0,42	0,675 ¹
Tempo mão não dominante	96,03	23,38	94,62	20,16	0,2	0,841 ¹
DÍGITOS – Atenção auditiva						
Direto	7,9	(2,3)	7,4	(1,9)	283,5	0,569 ²
Indireto	5,7	(2,5)	4,6	(1,9)	243,0	0,170 ²
BLOCOS DE CORSI – Atenção Visual						
Diretos	6,6	(1,5)	7,7	(2,0)	212,5	0,073 ²
Indiretos	5,9	(1,6)	6,8	(1,4)	193,5	0,029²
RAVLT – Memória Auditiva						
Total evocações 1 a 5	49,4	(7,7)	49,2	(8,8)	0,09	0,932 ¹
Intrusões	1,6	(2,3)	1,5	(3,0)	279,5	0,488 ²
Perseverações	3,7	(3,3)	2,7	(2,6)	259,5	0,298 ²
Evocação imediata	10,8	(2,2)	10,1	(2,5)	0,97	0,339 ¹
Evocação tardia	10,1	(2,4)	10,0	(2,8)	0,16	0,871 ¹
Primeira lista (<i>Span A</i>)	6,6	(1,7)	6,6	(1,7)	0,00	1,000 ¹
Lista de interferência (<i>Span B</i>)	6,0	(2,0)	6,0	(1,7)	0,23	0,820 ¹
Última Lista	12,2	(1,8)	12,2	(1,9)	0,08	0,940 ¹
FIGURA DE REY – Memória Visual						
Pontuação total cópia	31,0	(3,1)	30,1	(4,0)	0,85	0,402 ¹
Escore planejamento cópia	2,0	(1,5)	1,9	(1,0)	0,11	0,914 ¹
Tempo cópia	337,3	(149,6)	301,4	(125,3)	0,86	0,397 ¹
Total evocação imediata	17,1	(6,2)	18,0	(4,8)	0,54	0,594 ¹
Tempo evocação imediata	206,5	(108,7)	189,8	(67,9)	0,59	0,560 ¹
Total evocação tardia	17,5	(5,9)	17,3	(5,0)	0,16	0,878 ¹
Tempo evocação tardia	127,8	(100,5)	130,3	(50,8)	0,10	0,921 ¹

¹ teste t de student para amostras independentes \ ² teste não paramétrico Mann-Whitney \ WASI – Escala de Inteligência Wechsler Abreviada

TDE – Teste de Desempenho Escolar \ GPT – Teste Motor Grooved \ RAVLT – Teste de Aprendizagem Verbal de Rey

Figura 10 – Diagramas de caixa e bigodes ilustrando os desempenhos do grupo de pacientes portadores de TOC (n = 25), em cinza, e do grupo de controles (n = 25), em branco, para os testes neuropsicológicos: A) Figura de Rey, total da evocação imediata e B) o RAVLT, total de palavras evocadas

5.4 Dados Comportamentais do Paradigma

A seguir serão apresentados os resultados dos dados comportamentais relacionados ao experimento realizado dentro da máquina. Em primeiro lugar será reportado o número total de palavras evocadas espontaneamente pelos sujeitos após a apresentação do paradigma. Depois serão apresentados os resultados da evocação dirigida e, por fim, serão descritos os dados do reconhecimento, quando os sujeitos eram confrontados novamente com o estímulo e deveriam relatar se haviam visto ou não aquelas palavras previamente.

5.4.1 Evocação Espontânea

Para a avaliação entre grupos da evocação espontânea foi realizado o teste *t* de *student* para amostras independentes. Apesar dos grupos estarem pareados, como a idade se correlacionou positivamente com a quantidade total de palavras evocadas ([Anexo H](#), Tabela 3 Anexo), essa variável foi inserida no modelo da ANCOVA⁴⁵. Uma outra ANCOVA foi realizada com os dados das escalas de sintomatologia clínica (SCARED, CDRS-R e CRI). Embora os dados satisfizessem as suposições de normalidade, todas as análises não revelaram diferenças entre os grupos (Tabela 8), tanto para quantidade total de palavras evocadas, como para o índice de agrupamento semântico (Figura 11).

Tabela 8 – Comparação da evocação espontânea entre os grupos

EVOCAÇÃO ESPONTÂNEA	Pacientes		Controles		Teste <i>t</i>		ANCOVA idade		ANCOVA clínico	
	Média	DP	Média	DP	<i>t</i> / U	Valor p	F	Valor p	F	Valor p
Total palavras	11,40	(4,0)	9,48	(4,6)	1,537	0,131 ¹	1,918	0,173 ³	0,864	0,358 ³
Lista SR	6,92	(2,5)	5,64	(3,2)	0,631	0,126 ¹	1,259	0,268 ³	2,146	0,150 ³
Lista NR	4,44	(2,7)	3,84	(2,5)	0,820	0,600 ¹	0,035	0,852 ³	0,021	0,885 ³
Total intrusões	0,40	(0,6)	0,24	(0,4)	281,5	0,442 ²	-	-	-	-
Total perseverações	0,32	(0,7)	0,12	(0,3)	284,5	0,394 ²	-	-	-	-
Total categorias	3,32	(0,9)	2,96	(0,9)	241,5	0,141 ²	-	-	-	-
Total relacionadas	1,88	(1,4)	1,80	(2,3)	0,150	0,881 ¹	0,140	0,710 ³	2,120	0,153 ³
Índice semântico	0,70	(1,1)	0,71	(1,4)	0,045	0,964 ¹	0,291	0,592 ³	1,610	0,211 ³

¹ teste *t* de student para amostras independentes \ ² teste não paramétrico Mann-Whitney \ ³ ANCOVA paramétrica.

⁴⁵ Apesar da idade se correlacionar com a quantidade total de palavras evocadas para ambos os grupos, no grupo de pacientes ela não se correlacionou com o índice semântico, ao passo que no grupo controle houve uma correlação moderada (para maiores informações ver [Anexo H](#))

Figura 11 – Gráfico de caixas e bigodes dos dados do índice de classificação semântica para os dois grupos. Em cinza os dados do grupo de pacientes, em branco os controles

A diferença entre as médias dos grupos para o total de palavras evocadas não foi significativa (valor $p = 0,131$ – Tabela 8), o que também ocorreu para as listas SR e NR separadas (valor $p = 0,126$ e $0,600$, respectivamente – Figura 12).

Figura 12 – Gráfico em barras ilustrando os dados de evocação espontânea e dirigida para os grupos de pacientes e controles

Uma análise de regressão linear foi conduzida para determinar o efeito do índice semântico na variável dependente 'total de palavras evocadas da lista SR'. No grupo controle o aumento do índice semântico foi um preditor significativo do aumento da quantidade de palavras da lista SR evocadas espontaneamente (valor $p < 0,001$; $F(1,24) = 46,727$; $\beta = 1,908$; $R^2 = 0,635$). No grupo de pacientes, entretanto, não houve uma associação significativa entre essas variáveis (valor $p = 0,099$; $F(1,24) = 2,953$; $\beta = 0,752$; $R^2 = 0,114$) (Figura 13). Essa diferença no padrão dos resultados entre os grupos foi confirmada por um efeito de interação grupo*índice estatisticamente significativo (valor $p = <0,001$; $F(3,46) = 14,52$; $R^2 = 0,486$). A análise visual dos resíduos tanto para a regressão feita no grupo de pacientes, como para os controles, indicou que os dados se distribuíam aleatoriamente.

Figura 13– Gráfico em linhas ilustrando a regressão linear com o índice semântico como variável preditora e o número total de palavras da lista SR como variável dependente. Para o grupo controle o índice foi capaz de prever a quantidade de palavras evocadas, ao passo que para o grupo de pacientes a regressão não foi significativa.

5.4.2 Evocação Dirigida

Nos resultados da evocação dirigida, quando o examinador ofereceu pistas de quais foram as categorias apresentadas para que o participante se lembrasse das palavras, a quantidade de palavras evocadas da lista SR melhorou em relação a evocação livre em ambos os grupos (pacientes: p-valor = 0,018; controles: p-valor < 0,001). Esta melhora também se refletiu, em ambos os grupos no total de palavras evocadas (pacientes: p-valor = 0,018; controles: p-valor < 0,001). Ou seja, ambos pacientes e controles conseguiram evocar maior quantidade de palavras relacionadas quando a categoria lhes era explicitamente informada (Figura 12, Tabela 9).

Tabela 9 – Comparação da evocação dirigida entre os grupos.

EVOCAÇÃO DIRIGIDA	Pacientes		Controles		Teste <i>t</i>		ANCOVA idade		ANCOVA clínico	
	M	(DP)	M	(DP)	<i>t</i> / U	Valor p	F	Valor p	F	Valor p
Total palavras	12,0	(4,2)	11,2	(5,0)	0,652	0,518 ¹	0,021	0,886 ³	0,003	0,955 ³
Lista SR	7,6	(2,9)	7,4	(3,3)	0,294	0,770 ¹	0,071	0,790 ³	0,003	0,954 ³
Lista NR	4,4	(2,7)	3,9	(2,6)	0,768	0,446 ¹	0,207	0,651 ³	0,030	0,863 ³
Intrusões*	0,4	(0,7)	0,6	(0,7)	301,0	0,795 ²	-	-	-	-
Perseverações*	0,3	(0,7)	0,1	(0,3)	284,5	0,394 ²	-	-	-	-
Categorias*	3,5	(0,9)	3,4	(0,8)	293,0	0,668 ²	-	-	-	-
Relacionadas	2,0	(1,4)	1,9	(2,0)	0,167	0,868 ¹	0,049	0,826 ³	1,131	0,293 ³
Índice Semântico	0,6	(1,1)	0,6	(1,4)	0,088	0,930 ¹	0,031	0,862 ³	1,918	0,173 ³

¹ teste t de student para amostras independentes \ ² teste não paramétrico Mann-Whitney \ ³ ANCOVA paramétrica.

A análise de regressão linear da condição dirigida não revelou qualquer diferença para a mesma análise na condição espontânea: o índice semântico continuou sendo preditivo da quantidade de palavras evocadas na lista SR no grupo controle, mas não no grupo de pacientes.

5.4.3 Reconhecimento

No reconhecimento, novamente os grupos não se diferenciaram em termos de acertos, erros ou no índice do reconhecimento – tanto para os índices relacionados à lista SR como para NR (Figura 14, Tabela 10).

Figura 14– Gráfico em barras ilustrando o desempenho médio de acertos no reconhecimento para o grupo de pacientes portadores de TOC e para o grupo controle nas quatro possibilidades de palavras: SR – palavras semanticamente relacionadas vistas durante a codificação; NR – palavras não relacionadas vistas na codificação; Novas – palavras não relacionadas que não apareceram na codificação e Relacionadas – palavras semanticamente relacionadas que não apareceram na codificação

Tabela 10 – Comparação dos índices de reconhecimento

RECONHECIMENTO	TOC M (DP)	Controle M (DP)	valor p
Índice SR	0,85 (0,07)	0,82 (0,12)	0,185 ¹
Índice NR	0,85 (0,09)	0,84 (0,10)	0,772 ¹
Índice Total	0,83 (0,10)	0,83 (0,09)	0,870 ¹

¹ teste t de student para amostras independentes

5.4.4 Correlação com Variáveis Clínicas

Para melhor compreensão dos resultados, foram investigadas as associações entre as variáveis do experimento. Para isso, as medidas do paradigma foram correlacionados com medidas demográficas, clínicas e neuropsicológicas. As seguintes variáveis foram utilizadas: idade, anos de educação, QI, Y-BOCS, idade de início dos SOC, duração dos SOC, SCARED, CDRS-R, CRI, RAVLT (total de palavras aprendidas, memória de evocação imediata e memória de evocação tardia) e TDE (erros e tempo).

A matriz de correlação pode ser visualizada no [Anexo G](#) (Tabela 2 Anexo). Resumidamente, as variáveis clínicas não apresentaram correlação significativa com as variáveis do paradigma. Entretanto, as variáveis demográficas 'idade' e 'anos de educação' ([Anexo H](#)) e as variáveis neuropsicológicas 'TDE' (erros e tempo) e RAVLT (total de palavras, memória de evocação imediata e tardia – [Anexo G](#), Tabela 3 Anexo) se relacionaram moderadamente com a quantidade de palavras evocadas no paradigma (total, SR e NR), mas não com o índice semântico. Este último, dentre todas as variáveis correlacionadas, apenas atingiu significância estatística para a quantidade de palavras evocadas da lista SR – não apresentando associação nem mesmo com idade, educação ou QI.

5.5 Dados de RMf – Análises de Grupo

Inicialmente foram conduzidas as análises no nível do sujeito, nas quais o GLM foi utilizado para obter os mapas probabilísticos individuais referentes aos contrastes SR > NR, 'SR > fixação' (SR) e 'NR > fixação' (NR). Em seguida foram processadas as análises no nível do grupo para os três contrastes mencionados. Todas as imagens e mapas probabilísticos referentes aos grupos foram apresentadas utilizando a notação radiológica, com exceção das imagens da superfície cortical (em três dimensões) que aparecem na orientação neurológica. A discussão sobre a localização anatômica dos *clusters* foi um consenso entre uma neurorradiologista com experiência na área, o pesquisador principal do estudo, um atlas neuroanatômico-funcional de imagens computadorizadas (Damasio, 2005) e os atlas disponíveis no FSL (entre eles o atlas estrutural MNI, o estrutural cortical e subcortical de *Harvard-Oxford* e o atlas histológico *Juelish*). Além das regiões anatômicas descritas, também foram inseridas as áreas de broadmann (BA), referentes ao mapa citoarquitetônico de cada *cluster*.

A média de movimento (absoluta e relativa) foi semelhante entre os grupos, não ultrapassando 1 mm, ou seja um terço do tamanho do *voxel* (Tabela 11). A Tabela mostra a média dos movimentos (rotação e translação) nos três eixos (X, Y e Z) ao longo do experimento: o movimento absoluto considera a movimentação do sujeito em relação à imagem de referência, enquanto o movimento relativo leva em conta a movimentação de determinado volume cerebral comparando-o ao volume imediatamente anterior (Jenkinson et al., 2002).

Tabela 11 – Médias e comparação do movimento (mm)

	Controles	Pacientes	valor p
Absoluto	0,68 (0,20)	0,69 (0,19)	0,920 ¹
Relativo	0,14 (0,06)	0,13 (0,08)	0,667 ¹

¹ teste *t* de student para amostras independentes.

5.5.1 Média dos Grupos

Os mapas probabilísticos referentes às médias de ativação foram feitos separadamente para cada grupo. Os controles apresentaram ativações bilaterais no contraste SR > NR, nas seguintes regiões: frontais, incluindo giro pré-central e giro frontal inferior (*pars opercularis* – BA 4, 6, 8, 9 e 32); parietais superiores e inferiores (BA 5, 7, 19 e 40); occipitais (BA 17, 18 e 19) e temporais (BA 20, 37), ao passo que os pacientes apresentaram dois *clusters*, em sua maioria em regiões occipito-cerebelares, com discreta participação de áreas temporais e parietais (BA 9, 17, 18 e 19 – Figura 15 e Tabela 12).

A) SR > NR controles Limiar estatístico de ativação da imagem (Z): 2,3 5,2

B) SR > NR pacientes Limiar estatístico de ativação da imagem (Z): 2,3 4,3

Figura 15 – Mapas probabilísticos referentes a média do efeito BOLD positivo para os grupos: A) controles e B) pacientes. Fatias no plano axial e imagem da superfície cortical indicam, em escala vermelho-amarela, os *clusters* que passaram o limiar estatístico estabelecido ($Z \geq 2,3$) para o contraste SR > NR

Para salvaguardar espaço no texto principal, os mapas contendo as médias dos contrastes 'SR > fixação' e 'NR > fixação' para ambos os grupos podem ser encontradas nos anexos ([Anexos I e J](#)). Brevemente, o grupo controle mostrou quatro *clusters* mais ativados no contraste SR, ao longo de todo o giro frontal inferior esquerdo (*pars opercularis*, *triangularis* e *orbitalis*), no giro frontal superior medial e outros dois em regiões occipito-temporais; e dois mais ativados no contraste NR, incluindo apenas regiões occipitais bilaterais.

Tabela 12 – *Clusters* da média para o contraste SR > NR nos grupos de pacientes e controles.

Clusters	Hemisfério	Voxe/s	P	Z-MAX	Coordenadas (mm)		
					X	Y	Z
Controles							
1- Cerebelo / occipito-temporal / parietal e pré-central	D/E	17037	< 0,001	5,25	-14	-86	-20
2- Giro pré-central	E	554	0,005	3,99	-38	4	30
Pacientes							
1- Cerebelo-occipital	D/E	5086	< 0,001	4,31	-12	-84	-50
2- Temporal inferior	E	582	0,005	4,12	-36	-26	-30

Já o grupo de pacientes também apresentou *clusters* frontais durante a codificação das listas, tanto para SR como para NR: na primeira, os pacientes apresentaram três *clusters* mais ativados do que a linha de base, um situado no córtex occipital esquerdo, estendendo ligeiramente em direção a regiões temporais inferiores, outro no vérmis e hemisfério cerebelar direito e um terceiro englobando regiões temporais superiores e pré-frontais, no giro pré-central. A lista NR, por sua vez, provocou atividade maior que a linha de base em apenas um *cluster*, situado ao longo do giro pré-central esquerdo ([Anexos I e J](#)). Portanto, em resumo, as análises das médias de ambos os grupos detectaram ativações em áreas fronto-parietais.

5.5.2 Comparação entre Grupos

Os resultados apresentados a seguir estão ajustados por covariáveis – a comparação entre grupos não covariada pode ser encontrada no [Anexo K](#). Como foram

identificadas diferenças entre os grupos experimentais em relação aos sintomas de ansiedade (SCARED), depressão (CDRS-R) e rotinas da infância (CRI), estas variáveis clínicas foram inseridas num único modelo, com o intuito de ajustar o desempenho para estas diferenças clínicas.

Para a comparação 'paciente > controle' nenhum *cluster* sobreviveu ao limiar estatístico, para os contrastes SR > NR ou NR. O único *cluster* mais ativado no grupo de pacientes ocorreu para o contraste SR, em regiões do córtex temporal médio e superior, lóbulo parietal inferior, insula e putâmen direitos (BA 21, 22 e 48). No entanto, para a condição 'paciente < controle' puderam ser observadas regiões cerebrais menos ativas nos três contrastes, descritas no parágrafo a seguir.

Primeiramente, o contraste SR > NR revelou um *cluster* na região do lobo frontal bilateral, mais especificamente no giro frontal superior medial e nas bordas do sulco frontal superior, iniciando anteriormente à área motora suplementar e se estendendo anteriormente (BA 6, 8 e 32 – Figura 16A). Já com relação ao contraste SR, os controles apresentaram maior ativação do que os pacientes em regiões parietais e occipitais, sendo que o *cluster* occipital esquerdo se estendeu até porções do lobo temporal (Figura 16B). Portanto, três *clusters* sobreviveram ao limiar estatístico adotado: o maior deles se situou no hemisfério direito (HD), englobando regiões adjacentes ao sulco intraparietal (BA 7), o que formava a maior parte do *cluster*, descendo até o lobo occipital lateral (BA 18 e 19); os outros dois se situaram no hemisfério esquerdo (HE), o maior deles nas bordas do sulco intraparietal (BA 7), enquanto o outro envolvia regiões occipito-temporais (BA 18, 19 e 37). Por fim, com relação ao contraste NR, dois *clusters* passaram o limiar estatístico adotado no estudo, situados bilateralmente nas margens do sulco intraparietal (BA 7 e 19), semelhante ao que foi encontrado para a lista SR (Figura 16C e Tabela 13).

Em resumo, os grupos apresentaram diferenças em regiões frontais na comparação SR > NR; e parietais e occipitais bilaterais nos contrastes das listas separadas, sempre com os pacientes apresentando menor ativação do que os controles. A única condição que os pacientes apresentaram mais ativação do que os controles foi na lista SR, em regiões da insula e núcleos basais no HD.

Figura 16 – Mapas probabilísticos referentes ao teste *t* para comparação entre grupos: áreas que apresentaram, em escala vermelho-amarela, os *clusters* mais ativos no grupo de pacientes ('pacientes > controles') e, em escala azul-verde os *clusters* menos ativos no grupo de pacientes ('pacientes < controles'). Análises covariadas pelas escalas SCARED, CDRS-R e CRI: A) fatias no plano axial e imagem da superfície cortical superior do contraste SR > NR; B) fatias no plano axial e imagem da superfície cortical posterior do contraste SR e C) fatias no plano axial e imagem da superfície cortical posterior do contraste NR

Tabela 13 – Coordenadas dos *clusters* da comparação covariada entre grupos

Cluster	Hemisfério	Voxels	P	Z-MAX	Coordenada (mm)		
					X	Y	Z
Pacientes > Controles							
SR							
1- Temporal superior / lóbulo parietal inferior / insula / putâmen	D	573	0,035	3,61	36	-10	-2
Pacientes < Controles							
SR > NR							
1- Frontal superior	D/E	1213	< 0,001	4,55	8	8	56
SR							
1- Occipito-parietal	D	1856	< 0,001	4,13	32	-64	50
2- Sulco intraparietal	E	1199	< 0,001	4,25	-32	-58	56
3- Occipito-temporal	E	594	0,030	3,53	-38	-70	-8
NR							
1- Sulco intraparietal	D	1082	0,001	3,83	26	-64	38
2- Sulco intraparietal	E	1076	0,001	4,58	-20	-72	34

5.5.4 Correlação do Índice Semântico entre Grupos

Para avaliar o efeito do índice de agrupamento semântico na ativação cerebral dos participantes durante a codificação da lista SR, o índice entrou como um regressor na análise entre grupos. Portanto, nesta análise os contrastes foram estabelecidos para evidenciar as diferenças entre grupos nas correlações de cada um deles com o índice semântico. O grupo de pacientes apresentou três *clusters* mais ativos do que o grupo controle, enquanto estes não apresentaram nenhum *cluster* mais ativo do que aqueles.

Os três *clusters* se situaram em lobos diferentes no cérebro: o primeiro *cluster* se situou nas bordas da fissura silviana no HE (BA 38, 41 e 48), incluindo lobo temporal e ínsula, e pequena extensão ao lóbulo parietal inferior; o segundo no lóbulo parietal inferior no HD (BA 22, 40, 41 e 42) e o terceiro no córtex órbito-frontal direito, abrangendo porções do giro reto (BA 11 e 38 – Tabela 14). Por ser uma região de interesse do estudo, foi gerado o gráfico da correlação entre índice semântico e a média da ativação do *cluster* (Figura 17).

Figura 17 – Comparação entre grupos da correlação entre o índice semântico e o sinal BOLD: A) Ilustração do *cluster* no COF que representa o contraste com maior correlação no grupo de pacientes com relação aos controles durante a codificação da lista SR; B) Gráfico que mostra a correlação entre o desempenho no índice semântico (eixo das abscissas) e a porcentagem de sinal BOLD para o contraste SR > fixação. Em laranja, os pacientes demonstram uma correlação positiva ($r = 0,512$ e $p = 0,008$) e em azul, os controles apresentam correlação negativa ($r = -0,494$ e $p\text{-valor} = 0,012$)

Tabela 14 – *Clusters* da comparação do índice semântico entre grupos

Cluster	Hemisfério	Voxels	P	Z-MAX	Coordenada (mm)		
					X	Y	Z
Pacientes > Controles							
		SR					
1- Bordas da fissura silviana	E	620	0,024	3,39	-36	-44	14
2- Lobo parietal lateral	D	564	0,039	3,39	52	-40	24
3- Órbito-frontal	D	549	0,044	3,63	24	28	-24

5.5.5 Análise de Interação Psicofisiológica (PPI)

Para investigar diferenças de conectividade funcional entre o córtex órbito-frontal (COF) e o resto do cérebro, induzidas pela manipulação das condições de interesse do paradigma ($SR > NR$), quatro RI foram utilizadas. Dentre elas, apenas uma não mostrou diferença entre grupos na conectividade com o resto do cérebro: a RI do COF medial direito (MD). Os outros três mapas apresentaram um padrão de maior conectividade no grupo de pacientes em relação aos controles, todos eles no contraste $SR > NR$. É importante observar, ainda, que em nenhuma das quatro análises realizadas os pacientes apresentaram menor conectividade do que os controles, tal qual o padrão de resultados observados nas comparações da ativação (efeito BOLD). Todas as análises de PPI foram feitas levando em conta as covariáveis que diferenciavam os grupos.

No grupo de pacientes, a RI situada no COF lateral esquerdo (LE) apresentou a conectividade aumentada com regiões temporais (giro temporal inferior e médio, bilateralmente e giro fusiforme à direita) (BA 20, 21, 37), além de regiões occipitais mediais (BA 17, 18 e 19) e cerebelares (Figura 18A).

A exemplo do COF-LE, a RI também situada no giro órbito-frontal do HE, só que localizada em sua porção mais medial (o COF-ME), também apresentou maior conectividade com regiões temporais (giro temporal médio bilateral) (BA 20 e 21) e transição occipito-parietal anterior (BA 17, 18 e 19) nos pacientes, com *clusters* similares aos apresentados pelo COF-LE em termos de localização, porém menores em relação ao seu tamanho (Figura 18B e Tabela 15).

Por fim, COF lateral direito (LD) apresentou maior conectividade com regiões temporais anteriores bilaterais no grupo de pacientes (a exemplo das outras duas RI – BA 20, 21 e 36) e também com regiões frontais, no giro frontal superior e no polo frontal (aparentemente mais periféricos – situados na superfície entre o cérebro e calota) (BA 6, 8, 9, 10, 44, 45 e 46) (Figura 18C).

Tabela 15 – Clusters da análise de PPI covariada nas três RI que apresentaram conectividade aumentada no grupo de pacientes para a condição SR > NR.

Cluster	Hemisfério	Voxels	P	Z-MAX	Coordenada máxima (mm)		
					X	Y	Z
Pacientes > Controles							
Córtex orbitofrontal lateral esquerdo (COF-LE)							
1- Temporal inferior e médio	D	1996	< 0,001	4,41	50	-30	-10
2- Occipital medial	D	1584	< 0,001	4,27	14	-62	2
3- Temporal inferior e médio	E	1294	< 0,001	3,88	-54	-12	-16
4- Cerebelo	E/D	794	0,005	3,82	-10	-54	-24
Córtex orbitofrontal medial esquerdo (COF-ME)							
1- Temporal médio	D	660	0,007	4,48	42	-40	-4
2- Temporal médio	E	623	0,011	3,73	-40	-14	-12
3- Junção parieto-occipital	E/D	499	0,036	3,50	-14	-56	6
Córtex orbitofrontal lateral direito (COF-LD)							
1- Frontal superior e polo frontal	E/D	3064	< 0,001	4,18	-22	40	48
2- Temporal anterior	D	836	0,002	4,42	38	18	-44
3- Temporal anterior	E	742	0,005	4,37	-10	-54	-24

Figura 18 – Superfície cortical com o *cluster* representando a interação psicofisiológica com o COF-LD. As regiões em vermelho representam as áreas nas quais os *voxels* atingiram o limiar estatístico ($Z \geq 2,3$), para a conectividade está aumentada nos pacientes em relação aos controles, no contraste SR

6. DISCUSSÃO

6.1 Caracterização da Amostra

O grupo de pacientes foi caracterizado por uma sintomatologia do TOC com média de 27 pontos na escala de gravidade dos sintomas (Y-BOCS). Segundo a divisão categorial postulada por Steketee⁴⁶ (1999 *apud* (Federici et al., 2010), na qual a separação dos sintomas da Y-BOCS foi dividida em a) *subclínico* (0 a 7); b) *leve* (8 a 15); c) *moderado* (16 a 23); d) *grave* (24 a 31) e e) *gravíssimo* (32 a 40), o grupo de pacientes deste estudo apresentou uma média de sintomatologia *grave* do TOC. Embora se trate de um grupo de crianças e adolescentes, isso indica que os sujeitos já sofrem o impacto do transtorno em seu dia a dia. Um exemplo disto foi o número de reprovações (4 em 25) e desistências escolares (1 em 25) encontradas no grupo de pacientes, ao passo que os controles apresentaram apenas um sujeito que havia reprovado o ano letivo. Ao todo, 20% da amostra de pacientes (5 em 25) sofrera prejuízos concretos e diretos em seu rendimento acadêmico. É possível, ainda, que dentre os 80% restantes, outros também tivessem sua rotina atrapalhada por conta dos sintomas, porém isso acabou não se refletindo no número de reprovações, provavelmente porque conseguiam lidar, de alguma maneira, com os SOC. Entretanto, para conseguirem desempenhar tão bem quanto sujeitos não acometidos, é possível que os pacientes necessitem de maior tempo de estudo e maior nível de concentração para conseguir afastar as obsessões e/ou compulsões e concentrarem-se em seus estudos.

A distribuição das dimensões dos sintomas na amostra de pacientes foi considerada de acordo com o que aparece na literatura sobre a DY-BOCS (Rosário-Campos et al., 2006; Bloch, 2008): as dimensões mais frequentes foram a) ordem, simetria e arranjo (88% da amostra); b) contaminação e limpeza (88%) e c) obsessões e compulsões diversas (80%). Outras dimensões menos frequentes foram: a) sexual e religioso; b) agressão e c) colecionismo. O início dos sintomas ocorreu em média aos 7,5 anos, ao passo que a idade do diagnóstico do TOC ocorreu, em média, apenas aos 11 anos. Este atraso entre o surgimento dos primeiros sintomas em relação ao diagnóstico realizado pelo profissional da área está dentro do esperado uma vez que é comum um

⁴⁶ Steketee, G (1999). *Overcoming obsessive-compulsive disorder*. Best practice for therapy series. Oakland, CA: New Harbinger.

longo intervalo de tempo entre o início dos SOC e a procura por tratamento (Torres et al., 2006).

Com relação ao padrão de comorbidades, também é possível afirmar que, no geral, os pacientes apresentaram uma frequência de transtornos de acordo com o que aparece na literatura da área (Fireman et al., 2001; Geller, 2006). As três comorbidades mais frequentes da amostra foram o TDAH (36%), fobias específicas (28%) e TAG (28%). Chamou a atenção um alto número de ansiedade de separação nas crianças e adolescentes do estudo (16%), principalmente no passado (24%), porém era esperado que os transtornos ansiosos aparecessem em maior frequência no grupo de pacientes, uma vez que ter a presença de um transtorno ansioso aumenta chance de se ter um segundo diagnóstico também de cunho ansioso (De Mathis et al., 2011). Com relação à porcentagem da amostra de pacientes que apresentou TDAH (36%), ela também se situou aproximadamente dentro do que era esperado, sendo que há estudos que reportam uma frequência de 20 a 30% de crianças com TOC que preenchem critério diagnóstico para TDAH (Geller et al, 2000; Geller, 2006).

Sobre a presença de tiques, apenas 3 sujeitos tiveram diagnóstico atual de tiques (12%) e outros 2 o tiveram no passado (8%). A princípio, estes valores parecem subestimar o que aparece nos estudos prévios, algo entre 20 a 30% de pacientes com TOC (Zohar et al., 1997; Nestadt et al., 2000; Grados et al., 2001; Thomsen, 2013). Porém, se a presença de tiques for considerada ao longo da vida, ao somar o diagnóstico passado com o atual, a amostra estudada chega aos 20% reportados na literatura. Por outro lado, com relação à presença de Síndrome de *Tourette* (ST), embora a presença de coocorrência deste diagnóstico com o TOC na literatura seja algo em torno de 10% (Swain et al., 2007), dentre os pacientes deste estudo (n=25) nenhum sujeito apresentou ST. É possível que esta menor taxa de ST encontrada na amostra se deva ao fato da exclusão daqueles pacientes que tenham ultrapassado o limite de movimento estabelecido como critério de exclusão.

A confiança desses diagnósticos, e de quaisquer outros, quando realizados no passado (ao longo da vida) é menor quando comparada àqueles realizados no tempo presente. Isto se deve aos eventuais vieses da memória do informante e ao desconhecimento psicopatológico, o que complica o relato dos sintomas. Embora a equipe de profissionais tenha mantido contato com todos os participantes ao longo do

estudo, podendo averiguar de perto os sintomas identificados em cada paciente, os diagnósticos reportados pela escala K-SADS dependem, em grande parte, do relato dos responsáveis sobre os voluntários. Esta pode ser outra explicação possível para a quantidade subestimada de ST (e também de outros transtornos comórbidos, principalmente no passado) diagnosticada na presente amostra. Porém, esta é uma limitação intrínseca a qualquer estudo transversal que se apoie no relato passado dos sujeitos.

Os grupos se diferenciaram, portanto, com relação ao padrão de comorbidades apresentado: enquanto os pacientes apresentaram uma gama de comorbidades, muitas delas também parte dos transtornos ansiosos, os controles apresentaram apenas a presença de sintomas de fobia específica, distribuídos em conteúdos como agulha, barata, aranha ou escuro. Devido à prevalência de sintomas psiquiátricos ser extensa na comunidade, mesmo em populações infantis e adolescentes, esses portadores de fobia específica não foram excluídos da amostra de sujeitos controles. Porém, o grau de comprometimento clínico respectivo à fobia foi avaliado e, se fosse intenso a ponto de interferir no dia a dia, então o voluntário seria excluído do estudo. Além disso, as fobias específicas podem ser mascaradas se não houver contato cotidiano com o estímulo fóbico (cobras, animais peçonhentos ou seringas e sangue), o que faz com que a maioria da população consiga conviver com os sintomas sem qualquer prejuízo.

De maneira geral, os pacientes desta pesquisa se aproximaram do que é encontrado na prática clínica e nos estudos epidemiológicos: de um total de 25 sujeitos com TOC estudados, 17 (68%) apresentaram ao menos uma comorbidade. De fato, o TOC “puro” é extremamente raro e altas taxas de comorbidade vêm sendo reportadas tanto na literatura de adultos, onde a depressão é a maior e mais frequente morbidade associada ao TOC (Ruscio et al., 2010), como na infância/adolescência, nas quais o TDAH, os tiques e a ST são mais frequentes (Geller, 2006; Kalra; Swedo., 2009).

Se, por um lado, o estudo do TOC “puro”, sem a presença de comorbidades, pode ser útil do ponto de vista fisiopatológico, por outro tem pouco valor clínico, uma vez que, na prática, há uma enorme quantidade de transtornos associados ao TOC. Porém o padrão do comorbidades no TOC é muito frequente, sobretudo dentro do espectro dos transtornos do espectro obsessivo-compulsivo. De fato, seria extremamente interessante, e como já ressaltado acima, de enorme valor fisiopatológico, estudar o

TOC “puro”, porém, a dificuldade de se conseguir uma amostra constituída por crianças e adolescentes portadores de TOC já é grande, ainda mais somada a essa condição sem comorbidades.

Mantendo em mente que o número de comorbidades foi maior nos pacientes, é natural também que o número de tratamentos realizados em algum momento ao longo da vida também tenha sido dispar entre os grupos: enquanto apenas dois controles passaram por psicoterapia (e nenhum por tratamento psiquiátrico), aproximadamente metade da amostra de pacientes já havia passado por tratamentos prévios, seja por fármaco ou psicoterapia. Como parte dos tratamentos prévios, que visavam tanto os SOC como as outras comorbidades, dois voluntários do grupo de pacientes chegaram a ser internados em instituições psiquiátricas por conta dos seus sintomas. Isso evidencia, mais uma vez, o nível de gravidade dos sintomas da amostra de pacientes selecionada e a interferência que a psicopatologia causava na vida desses sujeitos. Ainda assim, cabe ressaltar que, aqueles pacientes que vinham fazendo uso de medicamentos nas últimas semanas foram orientados, durante a triagem, a interromper o uso durante tempo adequado, respeitando-se, inclusive, o período de meia vida da droga, até que o sujeito estivesse livre do seu efeito para a realização do exame.

O pareamento entre pacientes e controles do estudo foi feito levando-se em conta diversas variáveis, em especial: a idade, preferência manual e o gênero. Além delas, os 25 sujeitos de cada grupo não diferiram em termos de estágios de desenvolvimento (avaliado por meio da escala *Petersen*), etnia, anos de estudo ou eficiência intelectual (avaliada por meio do WASI). Mesmo com o grupo de pacientes tendo apresentado 4 reprovações e um caso de desistência escolar, isso não foi estatisticamente diferente do grupo controle, no qual apenas um sujeito repetiu o ano escolar. Este quadro é, de certa forma, esperado: ainda que o grupo de pacientes em geral não tenha sido pior na avaliação de funcionamento intelectual global quando comparado aos controles, o que será abordado ulteriormente, o prejuízo constatado no desempenho acadêmico provavelmente se deve à gravidade dos sintomas encontrados na amostra de pacientes. Isso é uma evidência de que, embora eles não tenham sua inteligência impactada pelo acometimento do TOC, ainda assim os sintomas psiquiátricos têm a capacidade de afetar sua produtividade.

E não somente os SOC que podem impactar no dia a dia dos pacientes. A

comparação das escalas de sintomas clínicos mostrou que o grupo de pacientes tem significativamente maiores sintomatologias de depressão (CDRS-S), de ansiedade (SCARED) e de fazer as coisas da mesma maneira (necessidade de rotinas [CRI]) em relação ao grupo controle. Embora as escalas tenham a função de especificar distintas esferas de sintomas, compartimentalizando-os em agrupamentos/construtos como depressão ou ansiedade, a prática clínica mostra que cada sujeito deve ser considerado em conjunto, no qual o todo é extremamente importante. Nesse sentido, fica ainda mais claro como todos estes sintomas psiquiátricos acabam impactando a vida dos voluntários do grupo de TOC. Curiosamente a Y-BOCS não se correlacionou com os sintomas ansiosos da escala SCARED e nem com a CRI, como era de se esperar, mas se correlacionou positivamente com a escala CDRS-R. Isso indica que a gravidade do TOC parece ser independente da quantidade e gravidade de sintomas ansiosos e de necessidade de rotina por parte da criança, embora esteja associada moderadamente ($r = 0,507$) com os sintomas depressivos, ou seja, quanto mais grave o TOC, mais sintomas depressivos.

A única escala que não se distinguiu entre os grupos foi a Escala de Satisfação com a Vida. Uma possível interpretação para isso é que apesar dos pacientes estarem mais deprimidos e ansiosos em relação aos controles, eles conseguem suportar e conviver com os sintomas pois, de alguma maneira, já se habituaram à sua presença. Todavia, cabe ressaltar que essa era a única escala preenchida pelos próprios participantes, ao passo que as demais eram respondidas pelos responsáveis da criança/adolescente. Portanto, uma segunda interpretação pode ser levantada, na qual o grau de crítica dos sujeitos sobre os seus próprios transtornos poderia estar prejudicado. O *insight*⁴⁷ vem sendo estudado em populações de crianças e adolescentes com TOC e, em geral, a tendência observada é a de que quanto mais nova a criança, menor o grau de crítica sobre os próprios sintomas. Além disso, baixo nível de *insight* já foi associado à menor inteligência, maior sintomatologia de depressão e menor funcionamento adaptativo (Lewin et al., 2010). Embora não tenha sido incluída uma medida objetiva para avaliar o nível de crítica em relação aos próprios sintomas do TOC, os pacientes apresentaram sintomas de depressão e dificuldades na adaptação do dia a dia, dois dos fatores que Lewin et al. (2010) associaram a menor grau de *insight*. Assim, é possível

⁴⁷ *Insight*, do inglês: crítica ou juízo.

que o grupo de pacientes tivesse, de fato, pouco grau de crítica em relação aos próprios sintomas. Por outro lado, não é raro que os pais tendam a exacerbar os sintomas apresentados, se queixando mais que os próprios filhos, os portadores dos sintomas, mesmo que estes sejam mínimos e não impactem, de fato, no dia a dia (Rosário-Campos et al., 2012).

Sobre os resultados encontrados na avaliação da eficiência intelectual, não foram encontradas diferenças na comparação entre grupos. O QI estimado global situou-se na faixa média de inteligência em ambos os grupos, inclusive com médias parecidas entre pacientes e controles: QI pacientes $\cong$ 102, QI controles $\cong$ 100. Também não foram encontradas diferenças em relação aos QIs estimados verbal e de execução, ou seja, o nível de funcionamento intelectual, segundo a escala WASI, estava pareado para ambos os grupos. Isso é de fundamental importância na medida em que ocorreram diferenças significativas entre grupos nos critérios socioeconômicos da ABEP e no tipo de escola em que estudam (particular ou pública). Em ambos os casos os pacientes apresentaram maior nível socioeconômico: tinham maior número de sujeitos estudando em escolas particulares e, em média, pontuaram mais nos critérios da ABEP, o que será discutido nos dois parágrafos a seguir.

O efeito de estudar em escola pública ou particular sobre a inteligência e as funções executivas já foi estudado em crianças e adolescentes no nosso meio (Malloy-Diniz et al., 2008). Os autores avaliaram o planejamento em 371 crianças por meio do teste Torre de Londres e encontraram o desenvolvimento desta habilidade mental associado à idade e ao tipo de ambiente escolar (público ou privado). Ou seja, tanto o fato de ser mais velho, como de estudar em escola particular, pode ser considerado preditor de melhor planejamento (uma função executiva). Embora nesse estudo os autores tenham controlado, no modelo estatístico, os resultados do efeito da inteligência fluida (medido pelo teste das Matrizes Coloridas de Raven) sobre o planejamento, a amostra utilizada apresentava diferenças de inteligência fluida entre estudantes de escolas privadas e de escolas públicas. Desse modo, como planejamento é uma variável que está frequentemente correlacionada com inteligência (Zook et al., 2004), é possível que essas diferenças no planejamento dependendo do tipo de escola não se mantivessem em outro estudo no qual os grupos apresentassem o mesmo nível de inteligência (Malloy-Diniz et al., 2008). No entanto, tal discussão não é concernente ao presente

estudo, visto que, apesar da diferença encontrada com relação às escolas particulares e públicas, o nível intelectual dos grupos não se diferenciou pelo QI estimado global da escala WASI, que acumula medidas de inteligência cristalizada (como o subteste *Vocabulários*) e também de inteligência fluida (como, por exemplo, o *Matrizes*). Independentemente do nível de inteligência dos participantes, o menor número de reprovações observado no grupo controle pode estar relacionado ao fato destes estudarem mais em escolas públicas, onde há a prática da progressão continuada, que acaba aprovando automaticamente sujeitos que poderiam ser reprovados se estivessem em escolas particulares. Também não houve diferenças entre grupos na maioria dos testes que envolviam funções executivas, o que será discutido ulteriormente.

A outra diferença encontrada entre os grupos com relação ao nível socioeconômico foi a pontuação segundo os critérios da ABEP. Nesse questionário, o grau de instrução do chefe de família é um componente que pesa bastante na caracterização do nível socioeconômico do sujeito entrevistado. Isto poderia ser um argumento a favor das diferenças entre grupos em relação à inteligência, uma vez que esta tem altas taxas de herdabilidade (Plomin et al., 2011). Além disso, como a inteligência está correlacionada entre gerações, postula-se que filhos de pais com maior nível acadêmico e sociocultural têm maior chance de apresentar QI mais alto. Porém, isso não foi observado neste estudo: como já foi ressaltado anteriormente, o grau de inteligência não se diferenciou entre grupos. Ademais, os pacientes e controles não se diferenciaram no que tange à renda bruta familiar mensal (quantidade estimada de dinheiro que a família arrecada mensalmente). Neste quesito, contrariamente ao que foi observado no questionário ABEP, os controles apresentaram maiores índices de nível socioeconômico quando comparados aos pacientes, o que não foi estatisticamente significativo. Isso reflete, de certa forma, o pareamento socioeconômico entre os grupos: ora o grupo controle aparece favorecido, ora os pacientes. A disparidade encontrada nas duas medidas de nível socioeconômico – renda mensal e critérios ABEP – pode estar relacionada com imprecisões deste questionário, um padrão de classificação econômica feito em 2008 pela ABEP e que divide as classes de cada sujeito pontuando os bens materiais que ele possui. Um dos problemas da metodologia utilizada pela ABEP, é que certos bens de consumo tais como 'micro-ondas', 'computador', 'notebooks', 'tablets', 'T.V.' (de plasma, LED ou LCD), 'home theater', ou

mesmo quantidade de imóveis ou investimentos bancários (quantidade total de dinheiro pertencente à família), não são perguntados no questionário. Além disso, muitos dos itens perguntados, tais como 'geladeira', 'freezer', 'máquina de lavar roupa' ou 'DVD' não se distinguem pela quantidade de itens, e sim pela presença ou não daquele item, independente de sua quantidade. Assim, o questionário acaba por classificar, com a mesma quantidade de pontos, famílias que possuem três geladeiras e famílias que tem apenas uma. Estes argumentos poderiam levar a crer que o questionário [ABEP de 2008](#) não reflete a real condição socioeconômica dos entrevistados. Assim, embora sejam conhecidos os efeitos que o meio ambiente pode exercer sobre a inteligência das pessoas, em especial sobre os aspectos culturais, como o conhecimento adquirido e acumulado, não há motivos para crer que isso tenha sido um fator de interferência nos resultados deste estudo.

Portanto, de modo geral, os grupos estão pareados em relação aos critérios demográficos, o que minimiza a variabilidade entre grupos. Do ponto de vista clínico, a amostra de pacientes apresenta, em média, sintomas do TOC em grau elevado, com SOC dentro das dimensões esperadas, ainda que haja diferenças entre grupos com relação a sintomas psiquiátricos tais como ansiedade e depressão. O pareamento entre grupos deste estudo proporciona a segurança necessária para argumentar que eventuais diferenças encontradas no paradigma (resultado principal do experimento), seja o dado proveniente do desempenho do sujeito, seja o sinal da máquina de RM, não se devem a fatores como idade, preferência manual, gênero, anos de educação, ou mesmo nível de inteligência. A seguir, uma discussão mais profunda sobre o desempenho dos grupos nos testes neuropsicológicos.

6.1.1 Comparação entre Grupos do Desempenho nos Testes Neuropsicológicos

Dentre todas as funções cognitivas avaliadas, ou seja, provas sensíveis à atenção, eficiência intelectual, memória operacional (MO) verbal e visuoespacial, memória curto e longo prazo verbal e visuoespacial, leitura e aprendizagem verbal, a única que apareceu significativamente deficitária no grupo de pacientes foi a memória

visuoespacial de curto prazo, mensurada pelo teste Blocos de Corsi. Nessa tarefa, que avalia a amplitude da atenção e a memória visuoespacial de curto prazo e MO, os sujeitos deveriam reproduzir uma determinada sequência que o avaliador indicava, ao tocar com o dedo indicador, diferentes cubos distribuídos de forma irregular no espaço de um tabuleiro de madeira. Primeiramente o voluntário deveria apontar na mesma ordem que fora apresentada pelo avaliador, o que recrutava maior carga de memória visuoespacial de curto prazo. Na segunda parte do teste, o voluntário deveria apontar a ordem inversa a que fora apresentada: por ser uma tarefa mais complexa, ela demanda além da memória de curto prazo, certa quantidade de MO para manipulação mental dos itens. A MO é um sistema que regula a estocagem de curto prazo e a manipulação de informações (Baddeley et al., 2011). Em ambas as tarefas os pacientes apresentaram a média pior do que os controles, porém somente na segunda condição (inversa) os resultados foram estatisticamente significativos, enquanto a primeira parte do teste apresentou apenas uma tendência.

Esse resultado reflete uma já bem estabelecida caracterização neuropsicológica dos pacientes com TOC, na qual diversos estudos reportam dificuldade em habilidades visuoespaciais (Olley et al., 2007; Segalàs et al., 2008; Grisham et al., 2009). Evidências disso já foram mostradas em estudos com adultos (Chamberlain et al., 2005) e crianças e adolescentes (Andrés et al., 2007), usando (Rao et al., 2008) ou não (Kueltz et al., 2004; Park et al., 2006) tarefas que envolviam memória, ou ainda utilizando este mesmo teste, Blocos de Corsi (Zitterl et al., 2001). São tantos os estudos que encontram déficits visuoespaciais na literatura, que acabaram originando a hipótese de prejuízos unilaterais, *i.e.* relacionados ao HD (não dominante para a maioria das pessoas), o grande responsável por habilidades visuoespaciais, de localização e reconhecimento no espaço, atenção visual, manipulação de formas geométricas, montagem de quebra cabeças e qualquer outra tarefa que envolva forma, distância ou relações no espaço (Springer; Deutsch, 1998). Essa hipótese se tornou tão robusta na área a ponto de existirem relatos de caso com tratamento cirúrgico unilateral para pacientes com TOC: nesses casos, refratários aos tratamentos convencionais, a melhora dos sintomas foi relatada após intervenção cirúrgica no HD (Rück et al., 2008; Huff et al., 2010; Riestra et al., 2011).

Um estudo com RMf também encontrou evidências de déficits de MO

visuoespacial em pacientes com TOC. Ao utilizar a tarefa *n-back*⁴⁸, os autores encontraram o mesmo desempenho comportamental entre os grupos de pacientes e controles em níveis fáceis do paradigma. Porém, sob condições mais difíceis, quando a carga de MO recrutada foi aumentada, os pacientes tiveram um pior desempenho (Van der Wee et al., 2003). Um paralelo pode ser traçado com o presente estudo já que os pacientes também apresentaram maior dificuldade visuoespacial quando a tarefa era mais difícil (Corsi inverso). Ainda com relação ao estudo de Van der Wee et al. (2003), os dados de imagem mostraram que os pacientes engajam as mesmas áreas que os controles mediante a tarefa de memória visuoespacial, com a exceção do giro do cíngulo anterior (maior nos pacientes em todos os níveis do paradigma paramétrico). Os autores discutem que esses resultados não fornecem evidências de um déficit no sistema de MO visuoespacial em si, e sugerem que o padrão de desempenho apresentado pode ser secundário a outro aspecto das funções executivas (hipótese da mediação). Além disso, em estudo subsequente, os autores reutilizaram o mesmo paradigma, agora sob o prisma da resposta ao tratamento, ou seja, comparando longitudinalmente pacientes respondedores versus não respondedores, após 12 semanas de tratamento farmacológico. Visto que, tanto o desempenho no teste como seu correlato anatômico-funcional melhoraram junto com a melhora dos sintomas, os autores argumentam que a MO visuoespacial poderia ser, ao menos em parte, estado-dependente em relação ao transtorno (Van der Wee et al., 2007).

Não é possível especular, à luz dos resultados obtidos, quais foram as razões que levaram os pacientes a apresentar déficits em MO visuoespacial: se foram secundários a outros déficits executivos, ou se sua condição é estado- ou traço-dependente. Para isso seria necessário incluir como parte da análise outros testes que mensurassem maior quantidade de funções executivas e medidas de avaliação ao longo do tratamento, o que fugiria do escopo do presente trabalho. Entretanto, é possível especular que, se a amostra fosse aumentada, a tendência observada na primeira condição do Blocos de Corsi passaria a ser estatisticamente significativa, pois é provável que isso se deva a uma questão de poder amostral. Ademais, cabe ressaltar que, apesar do déficit encontrado no Blocos de Corsi, os pacientes foram tão bem quanto os controles em uma

⁴⁸ Na tarefa *n-back* o sujeito deve olhar atentamente para estímulos (no caso visuoespaciais) que aparecem a cada segundo na tela. Quando um determinado estímulo se repetir o participante deve apertar um botão sinalizando que notou a repetição. O teste se chama *n-back*, pois a quantidade de estímulos até a repetição pode variar de 1 a '*n*', sendo que quanto maior o '*n*', mais difícil.

outra tarefa que também recrutava memória visuoespacial. Essa tarefa envolvia a cópia de uma figura geométrica complexa e sua subsequente evocação após 3 e 30 min (Figura de Rey). A diferença existente entre estes dois testes de memória visuoespacial é que o primeiro (Corsi) envolve um sistema de armazenamento para coordenadas espaciais, um componente sequencial e possivelmente um componente cinestésico para armazenar as séries de movimentos, ao passo que a Figura de Rey requer habilidades manuais (para a cópia do modelo), funções executivas para a divisão da figura em macro estruturas e para o planejamento de que partes da figura serão desenhadas primeiramente, além da memória de longo prazo. Assim, embora ambos os testes tenham a função de avaliar a memória visuoespacial, eles o fazem por meios distintos. Por isso, a combinação desses resultados leva a crer que as dificuldades visuoespaciais encontradas nos pacientes possam estar relacionada a déficits na MO ou no componente cinestésico para a memória (algo relacionado com a memória procedural e com habilidades motoras).

A literatura de pacientes com TOC está repleta de achados relacionados à coordenação motora fina e velocidade de processamento, sobretudo quando as amostras são formadas por crianças ou adolescentes (Grisham et al., 2009; Bloch et al., 2011), mas também em adultos (Kueltz et al., 2006). Porém, isso ocorre de uma maneira marginal na literatura: os achados motores nunca ganham destaque nas discussões e sempre aparecem ao lado de outros achados considerados mais importantes e centrais, tais como em memória ou funções executivas. É importante que todos os resultados sejam discutidos (sem dar maior peso a um ou a outro) para que se chegue a conclusões heurísticas sobre o fenômeno estudado. Neste estudo, é possível que os prejuízos em habilidades motoras tenham levado ao déficit de MO encontrado nos pacientes. Porém, como os pacientes também não apresentaram déficits em um teste específico para medida de habilidades motoras (*grooved pegboard*)⁴⁹, é pouco provável que a motricidade tenha sido um fator crucial para o desempenho no Blocos de Corsi. Portanto, parece que os pacientes apresentam, de fato, menor capacidade de MO visuoespacial do que os controles.

Assim, embora a bateria neuropsicológica estivesse repleta de testes que

⁴⁹ Isso ocorreu para as duas variáveis que o *grooved* fornece para cada uma das mãos (dominante e não dominante): tempo para completar a prova e número de erros (deixar algum pino cair).

avaliavam a memória e o aprendizado (verbal e não verbal) dos participantes, não houve diferenças entre grupos nos demais testes cognitivos, incluindo uma medida de memória e aprendizado verbal (RAVLT). Este teste de memorização de listas de palavras foi especificamente escolhido para avaliação da memória e aprendizado verbal por não apresentar, em suas listas de palavras, a possibilidade de agrupamento semântico espontâneo, pois suas palavras não são explicitamente divididas em categorias. Assim, é possível afirmar que não houve nenhum tipo de efeito *aprendizado* e, quaisquer relações semânticas que os sujeitos viessem a fazer durante o paradigma de RMf, seriam espontâneas. O que se verificou, portanto, foi que a capacidade mnêmica dos participantes fora da máquina era semelhante entre os grupos, bem como a maioria das demais funções neuropsicológicas.

Ademais, também é importante mencionar que todos os participantes completaram o subteste de leitura do TDE, em média em menos de dois minutos. Ainda segundo esse teste, os grupos não diferenciaram em relação ao tempo que levaram para ler as palavras ou mesmo em relação ao número de erros. Isso foi essencial, na medida em que o paradigma de memória utilizado demandava certa intimidade com a habilidade de leitura, *i.e.* os voluntários tinham que ler, sozinhos e sem ajuda, as palavras apresentadas para que pudessem memorizá-las adequadamente. De outra forma não seria possível conduzir este estudo, o que acabou sendo um fator crucial para não reduzir a média de idade dos participantes.

6.2 Desempenho no Paradigma de MEV

6.2.1 Dados Comportamentais

O paradigma deste estudo demandava um alto nível de atenção e memória, uma vez que os voluntários tinham que se lembrar de 32 palavras, apresentadas por três vezes, numa frequência de dois segundos por palavra. Além da dificuldade da tarefa, o ambiente em que os participantes se encontravam, dentro da máquina de RM, também não era favorável para a memorização, pois, além de estarem deitados num local fechado, tinham que conseguir suportar o excessivo nível de ruído gerado pela máquina. Por isso, nestas circunstâncias é natural que o desempenho mnêmico seja inferior ao encontrado em outras condições menos estressantes (Cherry, 1953⁵⁰ *apud* Gazzaniga et al., 1998)⁵¹. Apesar disso, o resultado médio encontrado, em torno de 10 a 11 palavras, foi considerado satisfatório para a população estudada – considerando que a amplitude atencional dos mesmos foi em torno de 7 itens no teste de dígitos diretos, é possível perceber que houve um acréscimo no número de itens quando os indivíduos puderam ver as palavras por 3 vezes. É importante ressaltar que a utilização de uma grande quantidade de palavras (32) teve, por objetivo, fazer com que os sujeitos mantivessem a atenção voltada ao paradigma durante a maior parte da tarefa e para que não houvesse efeito “teto”. Outra medida tomada para dificultar o desempenho no paradigma, foi apresentar duas categorias que se assemelhavam em termos semânticos, como por exemplo, ferramentas e instrumentos de jardinagem ou frutas e legumes. Além de manter o foco da atenção e evitar o efeito “teto”, essas medidas foram conduzidas visando uma distribuição dos dados comportamentais que não fosse positiva ou negativamente assimétrica. Este objetivo foi atingido, uma vez que tanto o número de palavras, como as medidas relacionadas ao agrupamento semântico, tendeu a uma distribuição normal.

⁵⁰ Cherry, E.C. (1953). Some experiments on the recognition of speech, with one and two ears. *J. Acoustic Soc. Am.* 25:975-979.

⁵¹ Em 1953 Cherry examinou o “*cocktail party effect*”, ou seja, a capacidade que o ser humano tem de selecionar o estímulo ao qual vai concentrar sua atenção, por ex: dentre diversas vozes numa festa, somos capazes de selecionar apenas uma na qual devemos nos concentrar. Todavia, estamos a todo momento registrando o que se passa ao redor e se alguém nos chama pelo nome, somos capazes de escutar e responder prontamente. Ou seja, embora consigamos manter os distratores afastados, eles nos atingem e nos influenciam, especialmente na presença de eventos estressantes.

Dentre os resultados do paradigma de MEV pode ser observado o efeito do agrupamento semântico, *i.e.* a maior evocação das palavras da lista SR do que palavras da lista NR, em ambos os grupos. Este efeito já era esperado por ser conhecido na literatura: a presença de fortes associações entre palavras favorece o aparecimento de grupos durante a evocação livre (Tulving, 1962). Isto implica que, listas de palavras altamente associadas, ainda que sejam apresentadas separada e randomicamente, são evocadas com maior facilidade do que listas de palavras não relacionadas. Outro indício de que houve este efeito do agrupamento semântico foi o fato dos participantes terem evocado consecutivamente palavras semanticamente relacionadas – isto foi confirmado pela média do índice de agrupamento semântico: em ambos os grupos ela foi positiva, ou seja, os participantes estavam agrupando as palavras mais do que o esperado, uma vez que o índice é, justamente, a subtração do número de relações esperadas pelo número de relações feitas.

Todas as palavras utilizadas neste estudo foram substantivos concretos ([Anexo C](#)). Isso poderia se tornar um fator confundidor entre listas, já que palavras passíveis de se tornarem imagens, como objetos concretos, são mais facilmente lembradas por permitirem uma dupla codificação (verbal e visual) do estímulo. Outra técnica que facilita a evocação de palavras é dar significado, contexto, às palavras: o significado facilita a memória e o aprendizado. Este é o conhecido princípio da profundidade, uma das “regras de generalização” em estudos de memória: quanto mais profunda e elaboradamente um item for processado, maior é a tendência de que seja mais fácil a sua evocação a longo prazo. A distribuição das listas de palavras neste estudo foi baseada neste princípio, no qual a codificação semântica é mais vantajosa porque permite maior elaboração do conteúdo, que é processado mais profundamente (Tulving, 1962). Uma das hipóteses para isso é a de que a memória de curta duração se basearia em um código fonológico, enquanto a memória de longa duração se apoiaria mais no processamento semântico (Baddeley et al., 2011).

Para melhor compreensão dos dados provindos do paradigma de MEV e das variáveis associadas ao seu desempenho, variáveis demográficas e de funcionamento cognitivo foram a eles correlacionadas, considerando todos os participantes envolvidos na pesquisa ([Anexo G](#)). Como esperado, o número total de palavras evocadas no

paradigma (assim como o das listas SR e NR) se correlacionou com a idade e com anos de estudo, indicando que, quanto mais velho o sujeito e maior o seu nível de educação formal, melhor o seu desempenho no teste. Mais além, houve correlações positivas entre o desempenho nas medidas de MEV fora da máquina (RAVLT total de palavras aprendidas, memória de evocação imediata e memória de evocação tardia) e as variáveis do paradigma dentro da máquina. Embora a magnitude das correlações tenha sido moderada (variando o coeficiente de correlação r de $\cong 0,4$ a $\cong 0,6$), a consistência da sua ocorrência entre todas as variáveis analisadas, dentro e fora da máquina, indica certo grau de concordância entre os testes utilizados para avaliar o constructo MEV. Há que se ressaltar que a ocorrida concordância se deu mesmo com o alto nível de dificuldade do paradigma abordado acima. Ao comparar os dois testes mnêmicos, é possível perceber diferenças essenciais entre eles: primeiro, o número de palavras utilizadas neste paradigma (32 palavras) era mais do que o dobro da quantidade usada no RAVLT (15 palavras); segundo, as palavras eram repetidas por três vezes no paradigma, ao passo que as normas do RAVLT são cinco repetições e, por fim, há uma importante diferença entre as formas sensoriais pelas quais a MEV foi acessada. Enquanto as normas do RAVLT implicam que as palavras sejam ditas ao participante (via auditiva), no presente experimento, as palavras foram lidas pelo participante dentro da máquina de RM. Todos esses fatores podem ter contribuído para que as correlações entre as variáveis que acessavam a MEV, dentro e fora da máquina, não tenham sido ainda maiores.

Por outro lado, a ausência de uma forte correlação entre as variáveis que acessavam o nível de MEV intraparticipantes, dentro e fora da máquina, também indica que há espaço para que outros fatores ajudem a explicar o desempenho dos sujeitos no paradigma. Por exemplo, outra variável que se correlacionou com as medidas de MEV do paradigma foi o desempenho no subteste de leitura do TDE. O fato dessas variáveis se correlacionarem negativa e moderadamente ($\cong 0,5$) mostra que quanto maior a habilidade de leitura (ou seja, menos erros e em menos tempo), melhor o desempenho de MEV no paradigma. Aqui é importante destacar que uma simples correlação não indica causa: mostra apenas a associação entre duas variáveis. Mesmo assim, é possível inferir que aqueles participantes que tinham melhor capacidade de leitura, conseguiam

memorizar maior quantidade de palavras.

Nesse ponto, vale destacar o fato da análise de regressão linear ter apontado o índice semântico como preditor da quantidade de palavras evocadas na lista SR apenas no grupo controle: o R^2 indicou que 63% da variabilidade da variável 'número de palavras da lista SR' foi explicada pelo índice semântico neste grupo. Além disso, efeito de interação grupo*índice indica que os pacientes se diferenciaram dos controles em relação ao efeito do índice semântico na quantidade de palavras evocadas da lista SR. Ou seja, o grupo de pacientes não apresentou correlação entre a quantidade de palavras evocadas e o índice de agrupamento semântico, o que poderia indicar outras estratégias de codificação já bem estabelecidas, como: familiaridade ou recência e primazia. O índice semântico utilizado nesse estudo representava uma subtração da quantidade de relações semânticas realizada durante a evocação pela quantidade esperada (calculada com base no número total de categorias e no número total de palavras da lista SR, bem como no número de palavras da lista SR evocadas pelo sujeito). Como o índice apresentava variabilidade entre -3 e 9, qualquer resultado negativo indicaria que o sujeito fez menos relações do que o esperado, ao passo que os números positivos indicam que o sujeito evocou as palavras de maneira relacionada além do que era esperado que fizesse por acaso (Stricker et al., 2002; Delis et al., 2010). Esses resultados são consistentes com os achados prévios da literatura (Deckersbach et al., 2000a; Deckersbach et al., 2005) e podem ser um indício de que os controles estavam se utilizando mais de estratégias espontâneas de agrupamento semântico durante a codificação das palavras em relação aos pacientes (Savage et al., 2000). Em termos cognitivos, isso pode ser um argumento a favor do fato dos pacientes já apresentarem algum tipo de comprometimento em processos executivos durante a aquisição das memórias.

Um outro resultado que corrobora o comprometimento das funções executivas no TOC foi a ausência da correlação entre idade e o índice semântico no grupo de pacientes, ao passo que no grupo controle essa correlação foi moderada ($r = 0,6$). Isso pode ser um indício de que os pacientes apresentam um desenvolvimento atrasado das funções executivas em relação aos controles. Como as funções executivas estão diretamente relacionadas com o amadurecimento do córtex pré-frontal, é possível inferir

sobre a possibilidade de que o desenvolvimento das regiões pré-frontais destes pacientes com TOC também esteja comprometido. Apesar disso, vale ressaltar que o presente estudo não foi originalmente desenhado para se fazer uma análise acerca do desenvolvimento das funções executivas, portanto, futuros estudos, acessando pacientes e controles longitudinalmente poderão responder essa questão de forma mais apropriada.

Por outro lado, ainda que os resultados de predição e de correlação ressaltados acima tenham corroborado a hipótese postulada inicialmente, as médias dos índices não diferiram entre grupos. Adicionalmente, as análises entre grupos do desempenho comportamental revelaram que pacientes e controles também foram semelhantes na quantidade total de palavras evocadas e na quantidade de palavras de cada lista (SR ou NR). Isso indica que os grupos não se diferiam na capacidade de MEV, embora a literatura prévia da área relate déficits na memória verbal em pacientes com TOC (Savage et al., 2000; Konishi et al., 2011; Tükel et al., 2012) e especificamente em crianças e adolescentes com TOC (Andrés et al., 2008; Ornstein et al., 2010). Alguns fatores podem ter contribuído para esse contraste observado. Primeiramente, é possível que os pacientes estivessem mais motivados com o exame do que os controles. Afinal, eles buscavam o tratamento, visando à melhora dos sintomas. Isso pode ter se refletido no desempenho, pois, de certa maneira, os pacientes podem ter vinculado seu resultado no paradigma à resposta ao tratamento. Pelo lado dos controles, estes estavam disponibilizando seu tempo (muitas vezes nos finais de semana) para participar do experimento e não tinham uma motivação maior tal qual o outro grupo. Outra hipótese é a de que os pacientes, por serem jovens e por terem convivido relativamente pouco tempo com os sintomas, ainda não apresentam os prejuízos observados em populações adultas. Isto foi corroborado, em parte, pelo desempenho nos testes neuropsicológicos, onde eles apresentaram déficits em apenas uma, de inúmeras medidas coletadas (como discutido acima). Uma terceira hipótese é que pode haver a existência de um período crítico no qual o desenvolvimento maturacional de estruturas límbicas, pré-frontais, estriatais e talâmicas se desvia do curso esperado nos pacientes com TOC. Assim, essas “janelas” poderiam ocorrer em diferentes épocas (fases) para cada indivíduo, o que poderia explicar, em parte, a inconsistência de resultados entre os estudos de MEV no

TOC (Huyser et al., 2009). A mesma ideia é defendida por autores que argumentam que as falhas em replicar os achados de estudos com adultos nas populações pediátricas podem ocorrer em função de características do desenvolvimento dependentes do transtorno (Rauch e Britton, 2010). Por fim, não pode ser excluída a possibilidade da tarefa não ter sido suficientemente sensível para detectar diferenças na MEV, ou mesmo as diferenças em funções executivas que levariam a dificuldades de MEV.

Os resultados das comparações entre grupos se mantiveram mesmo quando a idade ou os anos de educação formal foram inseridos como covariáveis no modelo⁵². O mesmo se deu para a análise com covariáveis clínicas que diferenciavam os grupos – sintomas de depressão, ansiedade e necessidade de rotina por parte da criança. O que confirma, ainda mais, a semelhança no desempenho comportamental entre os grupos. Isso vai ao encontro de parte da literatura na área, que conta com inúmeros estudos prévios que não haviam conseguido replicar diferenças entre pacientes e controles em medidas de MEV (Christensen et al., 1995; Mataix-Cols et al., 1999; Simpson et al., 2006; Moritz et al., 2009). Dentre os autores que reportaram resultados negativos, há aqueles que chegam a questionar se há, realmente, um déficit mnêmico em pacientes com TOC, e se este déficit seria responsável por parte do impacto no funcionamento diário (Simpson et al., 2006; Moritz et al., 2011). Outros advogam que os pacientes com TOC têm déficits latentes, *i.e.* que não se manifestam em todas as ocasiões, pois de algum modo eles conseguem suprir/compensar seus prejuízos mnêmicos. Isto aconteceria até certo grau e, quando a tarefa ultrapassasse o limiar de dificuldade, então os pacientes começariam a apresentar seus déficits (Henseler et al., 2008). Dentro disso, é importante que outras variáveis sejam mensuradas, pois outra interpretação possível para achados negativos é a de que no nível do comportamento os pacientes com TOC podem estar desempenhando tão bem quanto os controles, ou minimamente aquém, mas apenas o fazem pois estão utilizando outras regiões cerebrais (algum tipo de compensação) ou as mesmas regiões, só que com maior intensidade. Isto poderia ser averiguado por meio de técnicas que acessassem informações acerca do funcionamento cerebral, como RMf ou EEG.

Ressalta-se que não foi a falta de SOC, ou de outros sintomas psiquiátricos que

⁵² Ambas as variáveis se correlacionam positivamente com as medidas do paradigma, como pode ser observado nos anexos 7 e 8.

diferenciassem os grupos, os responsáveis pelo resultado a favor da hipótese nula, na qual os grupos não são diferentes em termos de MEV. Com relação às comorbidades, é comum encontrar na literatura o efeito confundidor que elas exercem nas variáveis neuropsicológicas, como, por exemplo, a influência da depressão na fluência verbal (Moritz et al., 2001), ou em outras funções cognitivas (Basso et al., 2001), nos pacientes com TOC. Tais discussões frequentemente aparecem nos artigos, já que não se consegue encontrar facilmente amostras “puras” dos transtornos psicopatológicos (Aycicegi et al., 2003; Peris et al., 2010). Por conta disso as análises estatísticas conduzidas nos dados do paradigma de MEV levaram em conta a presença de covariáveis como os sintomas clínicos.

Para além das comorbidades, a heterogeneidade dos transtornos mentais (abordada na introdução com ênfase para o TOC) também é outro fator limitante para a maioria das pesquisas da área psiquiátrica. Assim, os resultados negativos na comparação entre grupos podem ter ocorrido por conta dessa heterogeneidade ou mesmo por conta da alta variabilidade intrínseca ao desempenho cognitivo, uma vez que outros estudos prévios também não encontraram diferenças na MEV (Kuelz et al., 2004; Shin et al., 2008). Não é somente no comportamento (ou seja, desempenho dos testes cognitivos) dos sujeitos que se encontram altos níveis de variabilidade; entre outros exemplos há os estudos clínicos e as pesquisas em neuroimagem, tanto estrutural como funcional. Na tentativa de lidar com isso e com a dificuldade em replicar os resultados encontrados em estudos anteriores, uma recente proposta do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (do inglês *National Institute of Mental Health*, NIMH), adotou uma nova postura quanto à classificação psicopatológica dos sujeitos no âmbito das pesquisas, passando não mais a serem classificados de acordo com sua sintomatologia (como faz o DSM), mas levando em conta medidas observáveis do comportamento (onde se insere a parte cognitiva) e neurobiológicas (tais como estrutura e funcionamento cerebral ou aspectos genéticos). Tal empreitada foi chamada de Critérios de Domínios de Investigação, do inglês *Research Domain Criteria*. Embora seja uma proposta extremamente útil em termos de pesquisa, esta não foi a perspectiva adotada no presente estudo, que foi desenhado desde seu princípio (antes do surgimento da proposta do NIMH) para contrastar pacientes e controles segundo os critérios do

DSM.

O fato dos pacientes não se diferenciarem dos controles nas variáveis do paradigma de MEV é consistente com os resultados dos testes neuropsicológicos aplicados nesse estudo, ao menos aqueles relacionados à MEV. Mais do que isso, essa é uma das únicas maneiras para fazer com que os dados de ativação cerebral provindos da RMf sejam interpretados de forma não ambígua. Se, por outro lado, os grupos não estivessem pareados em termos de desempenho no paradigma, então quaisquer diferenças de ativação cerebral entre os grupos poderiam não ocorrer pela presença de TOC, mas pelo fato dos grupos serem díspares.

O efeito da evocação dirigida pode ser observado na quantidade de palavras total evocadas, por conta dos voluntários, independentemente do grupo, terem aumentado o desempenho na evocação da lista SR quando estavam sob a influência das pistas semânticas ([Figura 12](#)). De fato, os efeitos de melhora do direcionamento na evocação são esperados. Estudos prévios exploraram essa questão, mostrando que a evocação de uma história pode depender da perspectiva que o sujeito adotou ao evocá-la. Por exemplo, mesmo que os sujeitos tenham sido instruídos a memorizar a mesma história, que se passava no interior de uma casa, eles evocavam conteúdo diverso, dependendo da perspectiva adotada: a de um vendedor ou de um ladrão. Mais interessante ainda, foi o fato de que, se mudassem a perspectiva, acabariam por relatar outros objetos (Baddley et al., 2011). O efeito da evocação dirigida também ocorreu neste estudo, fazendo aumentar o desempenho na quantidade de palavras evocadas, como, por exemplo, nas oportunidades em que o sujeito se esquecia de todas as palavras de uma categoria – então, quando o experimentador lhe fornecia a categoria esquecida como pista, ele conseguia se lembrar daquelas palavras, se beneficiando enormemente do direcionamento da atenção. Por outro lado, foram raros os casos nos quais isto ocorreu – na média o índice de agrupamento semântico diminuiu (não atingindo significância estatística) na evocação dirigida, comparada à evocação espontânea. Na maioria das vezes, o que ocorreu foi um aumento nas palavras da lista SR durante a evocação dirigida, porém fora da sequência necessária para aumentar o índice de agrupamento semântico ou evocação de apenas mais uma palavra, que sozinha não aumentaria a quantidade de relações semânticas, variável base do cálculo do índice.

Por fim, os resultados das análises com as variáveis do reconhecimento entre os grupos mostram que nenhuma das comparações foi significativa, indicando que a retenção das palavras foi semelhante nos grupos. Tal resultado está em consonância com a teoria de que os pacientes não apresentam perda na memória límbica – caso isto ocorresse, seria esperado encontrar diferenças na memória de reconhecimento entre grupos. Apesar dos resultados negativos na comparação entre grupos, uma grande contribuição dos dados do reconhecimento para o estudo é a comprovação de que ambos os grupos estavam, de fato, prestando atenção e codificando os estímulos na memória: os índices de reconhecimento para ambos os grupos foram, em média, maiores do que 80%, ou seja, muito acima do que seria esperado se os participantes tivessem classificado as palavras como “novas” ou “velhas” ao acaso (50%).

6.2.2 Ativação Cerebral

As ativações cerebrais observadas no decorrer do paradigma corroboram, em parte, a hipótese da assimetria de evocação e codificação hemisférica (do inglês, *hemispheric encoding retrieval asymmetry*, HERA). Nessa teoria, postula-se que a codificação de estímulos verbais, tais como palavras, esteja associada ao lobo frontal do hemisfério esquerdo (HE), enquanto a evocação dos mesmos estaria mais relacionada à área frontal direita (Tulving et al., 1994). Infelizmente o presente estudo pode confirmar apenas a primeira parte desta hipótese, uma vez que os participantes não realizaram o exame de RMf enquanto estavam evocando as palavras, e sim apenas durante a sua codificação. Portanto não é possível inferir quais as regiões cerebrais envolvidas durante esse processo. Mesmo assim, durante a codificação foram encontrados *clusters* apenas em regiões frontais à esquerda, seja no grupo dos pacientes ou nos controles, o que pode ser observado nas médias de cada um dos grupos, nos contrastes simples em relação à linha de base (SR e NR [[Anexos I e J](#)]).

Já para o contraste $SR > NR$, a média do grupo controle acusou uma grande quantidade de áreas cerebrais envolvidas, em regiões frontais bilaterais, mas também occipito-temporais e parietais bilaterais. O maior engajamento destas áreas na lista SR em relação à NR reflete aquilo que também fora observado na esfera do desempenho comportamental no paradigma: uma facilitação na evocação das palavras semanticamente relacionadas em relação às não relacionadas. Ou seja, mesmo sem ser instruído a prestar atenção nas relações entre as palavras, o grupo controle já mostrava uma preferência para sua evocação, o que foi acompanhado por diversas regiões cerebrais mais ativas no contraste $SR > NR$. Portanto, é de se postular que essas regiões estejam envolvidas na tarefa de agrupamento semântico durante a codificação de palavras, mesmo que ele tenha sido feito de maneira espontânea e implícita.

Com relação ao grupo de pacientes, embora este também tenha apresentado maior evocação de palavras da lista SR em relação à NR, não apresentou ativações frontais nos mapas de média de grupo para o contraste $SR > NR$ ([Anexo J](#)). Embora a descrição das médias não seja uma comparação direta entre grupos e, portanto, não possa valer como inferência em relação ao grupo controle, ainda assim é notável que os

grupos apresentem um mapa do contraste $SR > NR$ tão distinto. Ainda mais se considerarmos a hipótese inicial, na qual era postulado que os pacientes apresentariam dificuldades de identificar espontaneamente as categorias semânticas. Embora essa dificuldade não tenha ocorrido no nível comportamental, qualitativamente, a ativação cerebral média dos grupos indica que os controles recrutavam mais os córtices parietal e frontal para o contraste $SR > NR$, o que parece mais próximo do que seria esperado ao fazerem manipulações semânticas espontâneas com as palavras (Savage et al., 2001, Wagner; Smith, 2003). Enquanto isso, os pacientes apresentaram maiores ativações no contraste $SR > NR$ em regiões cerebelares e occipito-temporais, mas não envolvendo *clusters* no lobo frontal ou parietal.

As regiões occipito-temporais aparentes nos mapas médios de ambos os grupos para os contrastes ' $SR > fixação$ ' e ' $NR > fixação$ ', provavelmente ocorreram pelo fato das comparações terem sempre sido feitas em relação à linha de base. Esta era a condição na qual os participantes foram orientados a fixar o olhar nos símbolos apresentados na tela: estímulos 'x' e '+'. Assim, mesmo com uma preocupação no pareamento da quantidade de estímulos visuais na fixação⁵³ e na apresentação das palavras, é natural que haja diferenças em regiões occipito-temporais, dada a discrepância na quantidade de processos mentais envolvidos entre as condições – a maior diferença entre as condições e a linha de base era o processo de codificação das palavras, que envolve não somente fazer o rastreio visual para se ler as palavras, mas também entender o que se está lendo e buscar associar os estímulos com as referências prévias incorporadas ao longo do aprendizado. Isso explica, portanto, as ativações percebidas em regiões occipitais e temporais inferiores (do lado esquerdo), nessa via que é chamada ventral e que já foi descrita durante a leitura de substantivos concretos (Kandel et al., 2013). Assim, dado que o córtex temporal esquerdo já foi estabelecido como uma região participativa nos processos de leitura, faz sentido que este estudo tenha encontrado ativações occipito-temporais nos contrastes SR e NR médios em cada grupo.

Finalmente, o último comentário a acrescentar sobre atividades médias dos grupos foi a participação do cerebelo em muitos dos contrastes, em ambos os grupos.

⁵³ Duas medidas foram tomadas nesse sentido: os estímulos se alternavam na mesma frequência das palavras (a cada 2 segundos) e tinham a mesma quantidade média de letras ('x' e '+') referente à média das letras das palavras das listas.

Embora este não seja o alvo principal dos estudos que envolvem funções cognitivas, o cerebelo vem sendo sistematicamente reportado desde os primeiros estudos de neuroimagem com conteúdo verbal, inclusive nos estudos de memória (Petersen et al., 1988; Iaki, 2005; Miotto et al., 2006;). Uma revisão do envolvimento do cerebelo na MO verbal propôs, até mesmo, subdivisões dessa estrutura relacionadas a etapas específicas diferentes da MO. Assim, as porções mediais estariam mais relacionadas à evocação em voz alta, enquanto as regiões laterais superiores estariam relacionadas ao ensaio e planejamento, e as regiões laterais inferiores ativariam diante da manutenção dos estímulos num intervalo de tempo (Marvel; Desmond, 2010). Desse modo, mesmo que o paradigma do presente estudo não permita a discriminação de funções específicas relacionadas a diferentes áreas do cerebelo, pois não foi desenhado para isto, os achados acrescentam ainda mais evidências sobre a participação dessa região em processos cognitivos, no caso codificação da MEV.

6.2.2.1 Comparação entre Grupos

Com relação à comparação direta do correlato neural entre os grupos de participantes durante a codificação, um dos objetivos principais deste estudo, foi caracterizado maior efeito BOLD dos pacientes em apenas uma comparação (contraste SR), ao passo que os controles apresentaram maior efeito BOLD em todos os contrastes analisados: o contraste $SR > NR$ apresentou um *cluster* frontal superior bilateral, enquanto os contrastes das listas SR (três *clusters*) e NR (dois *clusters*) apareceram mais ativados nos controles em regiões parietais bilaterais. A lista SR apresentou, ainda, *clusters* em regiões occipitais laterais bilaterais, estendendo-se para o lobo temporal inferior esquerdo.

Na tentativa de melhorar o modelo estatístico utilizado, a comparação entre grupos foi conduzida com a presença de covariáveis clínicas que os diferenciavam em termos de: sintomas ansiosos (SCARED), sintomas depressivos (CDRS-R) e rotinas da infância (CRI). É provável que essa comparação covariada represente melhor as diferenças entre os grupos, uma vez que ela está ajustada para as diferenças clínicas

observadas: os *clusters* que sobreviveram a essas análises estão relacionados à presença (ou não) de TOC, a maior característica que diferencia os grupos. Ainda assim, os resultados dos mapas com e sem as covariáveis não foram demasiadamente diferentes (ver [Anexo K](#)).

Se os controles tivessem apresentado maiores ativações acompanhadas de dificuldades no desempenho comportamental, seria possível levantar a hipótese de que eles estariam tentando compensar sua ineficiência comportamental ativando mais as regiões cerebrais descritas no parágrafo acima. Porém isso não ocorreu – ambos os grupos apresentaram comportamento semelhante em todas as variáveis do paradigma de MEV. É extremamente importante que, em todos os estudos de RMf nos quais há um paradigma que envolva funções cognitivas, as ativações (os *clusters*) encontradas sejam interpretadas à luz dos resultados comportamentais. No caso do presente estudo, essas variáveis comportamentais eram a quantidade de palavras evocadas e o índice semântico. Como os grupos não diferiram em nenhuma das variáveis do paradigma de MEV, as diferenças de ativação cerebral encontradas nas comparações entre grupos não podem ser creditadas ao melhor (ou pior) desempenho comportamental. Há autores que postulam que essa seja a única maneira de haver uma comparação não ambígua das variáveis relacionadas com a ativação cerebral. Se, por ventura, não houver um desempenho comportamental equiparável entre os grupos, as diferenças no efeito BOLD poderiam ser explicadas não pelas distintas condições entre os grupos (pacientes e controles), mas sim por eventuais disparidades na motivação, na desatenção ou até mesmo no uso de estratégias (Callicott et al., 2003; Manoach, 2003). Por outro lado, quando todas essas variáveis estão pareadas, não podem creditar diferenças entre os grupos, o que é o caso do presente estudo.

No entanto, o fato de não ter sido encontrada diferença entre grupos nas variáveis comportamentais de MEV não quer dizer que ambos os grupos sejam semelhantes, também, em termos de atividade cerebral: os resultados da comparação entre grupos indicam que os pacientes com TOC apresentam um comprometimento das regiões frontais, parietais e occipito-temporais em relação aos controles durante a tarefa de MEV, uma vez que eles ativaram menos estas regiões. Uma possível explicação para esse fenômeno observado é que tenha havido algum tipo de compensação no grupo de pacientes, que pode ter recrutado outras regiões cerebrais diferentes do grupo controle

para conseguir dar cabo da tarefa. Ou seja, os pacientes não apresentam o prejuízo comportamental porque conseguiram suprir, de algum modo, aquelas regiões que estão disfuncionais. Ulteriormente, a discussão sobre os dados de conectividade poderá complementar essa linha de raciocínio. Ademais, no contraste SR os pacientes apresentaram hiperativação da região insular e dos núcleos basais no HD, o que poderia estar ligado, também, a algum tipo de compensação ou a uma maneira diferente de codificação das palavras – embora nada tenha sido mencionado no relato verbal dos pacientes ao final do experimento.

Um estudo prévio já havia encontrado resultados semelhantes a esses: utilizando um paradigma de MO dentro da máquina de RM, os autores dividiram os pacientes em dois grupos, de acordo com o tempo de duração dos sintomas (com médias de ≈ 5 e ≈ 20 anos de SOC). Ao comparar os grupos, verificou-se que os pacientes com curto tempo de sintomas apresentaram atividade cerebral diferente dos controles, ao passo que o grupo com longo tempo de sintomas apresentou déficits em testes neuropsicológicos (Nakao et al., 2009). A ideia por trás disso é que o transtorno impactaria na circuitaria cerebral independentemente da idade, porém depois de longos anos convivendo com os sintomas, os pacientes também passariam a apresentar prejuízos em seu desempenho comportamental. Se isto for verdade, no presente estudo foi possível observar a primeira parte da hipótese, uma vez que os pacientes apresentaram hipoativações em relação aos controles na maioria dos contrastes.

Para o contraste $SR > NR$, como era esperado nas hipóteses iniciais do estudo, os pacientes se diferenciaram dos controles em áreas frontais bilaterais. Este contraste era o de maior interesse no estudo, uma vez que era composto pela subtração entre condições: as ativações que restassem, portanto, depois da subtração de todas as variáveis compartilhadas por ambas as listas (*i.e.* atenção, leitura, codificação de palavras), seriam referentes apenas ao agrupamento semântico. É importante ressaltar que os sujeitos eram instruídos apenas a lembrar o máximo de palavras que conseguissem, sem qualquer outra dica sobre estratégias. Consequentemente, qualquer associação semântica na evocação seira espontânea, *i.e.* o sujeito deveria descobrir, sozinho, o uso dessa estratégia. Por isso, era esperado que regiões frontais fossem recrutadas nesse contraste, como já observado em outros estudos com paradigmas de MEV (Wagner et al., 1998; Savage et al., 2001; Miotto et al., 2006; 2013).

Adicionalmente, como as regiões frontais aparecem deficitárias nos estudos de pacientes com TOC (Baxter, 1994; Harrison et al., 2009; Del Casale et al., 2011), era esperado que ocorressem diferenças nas ativações cerebrais entre os grupos. Portanto, a hipoativação de regiões frontais superiores mediais, em pacientes com TOC no contraste SR > NR, indica um possível comprometimento dessa área – o que está de acordo com o modelo das circuitarias CEPTC, embora, neste modelo, as regiões frontais mais envolvidas com o TOC estejam situadas em porções mais inferiores do lobo frontal, como o COF.

Embora a ativação do COF não tenha apresentado diferenças entre grupos, o que era esperado nas hipóteses iniciais – principalmente no contraste SR > NR e também no SR, é de se notar que nenhum estudo prévio havia escaneado pacientes com TOC durante a etapa de codificação da MEV. Ademais, os estudos anteriores que avaliaram a codificação da MEV o fizeram com sujeitos adultos saudáveis (Wagner et al., 1998; Savage et al., 2001; Miotto et al., 2006). Desse modo, tais diferenças podem ser responsáveis pelo resultado de maior ativação frontal no grupo controle encontrado para o contraste SR > NR. Além disso, como nenhum estudo havia observado este fenômeno antes em crianças e adolescentes com TOC, é possível que as diferenças de ativação encontradas sejam, de fato, por conta da condição dos pacientes. Cabe ressaltar, no entanto, que os estudos de RMf com tarefas / paradigmas, especialmente aqueles que avaliam funções cognitivas superiores (tais como memória e estratégias de agrupamento semântico) são extremamente dependentes da tarefa (Price; Friston, 1999).

O relato mais frequente dos sujeitos após a etapa de codificação foi o de se lembrarem das palavras por meio de “repetição mental”: mais de 90% dos participantes reportaram essa estratégia quando questionados sobre como haviam feito para se recordar das palavras. Estudos prévios mostraram a participação de regiões frontais inferiores durante a realização do controle articulatório⁵⁴ da memória operacional (MO) (Baddeley et al., 1992; Paulesu et al., 1993). Dessa maneira, por conta do fato da estratégia de repetição ter sido reportada sistematicamente por todos os participantes, e pela baixa quantidade de estratégias semânticas utilizadas por ambos os grupos, é possível que não tenham sido encontradas diferenças em regiões inferiores do CPF entre

⁵⁴ O processo de controle articulatório é o que atualiza e participa da manutenção de informações verbais, impedindo que se percam com a passagem do tempo por meio de subvocalização.

os grupos – o que era a hipótese inicial do estudo. Entretanto, dado as diferenças de ativação no CPF superior, é possível tomar como hipótese que os pacientes tenham dificuldades em engajar essas áreas frontais superiores e, quando devem recrutá-las, não o fazem do mesmo modo como sujeitos saudáveis. Além do mais, uma diferença metodológica que pode ter influenciado nos resultados é o fato de estudos prévios, que evidenciaram o engajamento do COF na aplicação da estratégia semântica espontânea, terem sido conduzidos em máquinas de PET (Fletcher et al., 1998a, 1998b; Savage et al., 2001). Apesar de ter melhor definição, a RMf (método utilizado no presente estudo) sofre com limitações na geração das imagens em EPI, as quais além de distorcer ligeiramente o volume cerebral no eixo anterior/posterior, também apresentam artefatos na região do giro órbito-frontal por conta dos seios paranasais, que são cavidades nos ossos preenchidas por ar – essa interface ar/osso é justamente o fator que pode vir a causar um artefato de susceptibilidade magnética na imagem.

Com relação aos *clusters* obtidos nos córtices parietais bilaterais (para os contrastes SR e NR), é possível interpretar tais resultados à luz das hipóteses iniciais, nas quais os pacientes identificariam menos as categorias envolvidas nas listas de palavras e, portanto, manipulariam menos as palavras do que os controles. Embora os dados comportamentais não tenham apontado diferenças na comparação das médias entre os grupos, o fato da regressão linear ter previsto o desempenho na lista SR (a partir do índice semântico) para o grupo controle, e não para os pacientes, pode ser um indício a favor desse sentido. Esse resultado do desempenho comportamental, juntamente com o fato do grupo controle ter apresentado maior ativação parietal, reforça a hipótese de que esse grupo apresentou maior manipulação mental das palavras. Anteriormente, o córtex parietal já foi associado, principalmente no HE, com tarefas de MO verbal (Smith; Jonides, 1997; Henson et al., 2000; Wager; Smith, 2003; Henseler et al., 2008). Em especial, um estudo funcional com PET em sujeitos saudáveis ressaltou o papel dessa área ao investigar o correlato neural do componente verbal da MO (Paulesu et al., 1993): para isso, utilizaram um paradigma capaz de distinguir o que seria parte do processo de controle articulatório daquilo que seria o armazenador fonológico, *i.e.* o responsável por reter os estímulos por alguns segundos na memória. Os resultados encontrados indicam que o córtex parietal esquerdo parece ser uma região implicada na armazenagem fonológica, ao passo que o córtex pré-frontal ventro-lateral (giro inferior

frontal – área de Broca) seria mais associado com o controle articulatório. Assim, o fato dos pacientes deste estudo terem apresentado hipoatividade em relação aos controles em regiões ao longo do sulco intraparietal pode estar relacionado a um déficit latente no armazenador fonológico (que é parte do processo de MO).

Foi interessante notar que, na análise entre grupos sem as covariáveis ([Anexo K](#)), o contraste SR apresentou justamente a região parietal do HE hipoativado nos pacientes, ao passo que todas as outras ativações (incluindo aquelas reportadas na análise com covariáveis no parietal direito na lista SR e bilateral na lista NR) não sobreviveram ao limiar estatístico estabelecido. Isso, por sua vez, é um indicativo de que tenha havido maior manipulação das palavras durante a lista SR quando comparada à NR, o que é natural, dado que essa lista possuía uma maior capacidade de agrupamento semântico entre suas palavras e que foi a lista de palavras mais evocada por ambos os grupos. Além disso, essa hipoativação na análise não covariada é mais uma evidência de que os pacientes não estavam recrutando o lobo parietal tanto quanto os controles, e que pode estar associada a uma pobre manipulação das palavras.

Somadas, essas evidências de menor efeito BOLD em regiões parietais nos contrastes SR e NR e também para o contraste SR > NR, que indicou, quantitativa e qualitativamente⁵⁵, menor ativação nos pacientes em relação aos controles, argumentam a favor de que o grupo de pacientes tenha manipulado menos as palavras do que os controles e, portanto, recrutado menor quantidade de MO, ainda que de maneira latente.

Já com relação às regiões occipito-temporais encontradas na comparação entre grupos ('controle > pacientes') na lista SR, os *clusters* se situavam em regiões occipitais laterais. Ou seja, não eram áreas sensitivas primárias, que participam do processo de percepção da visão, tais como as áreas visuais primárias: V1, V2 e V3. Isso faz sentido, pois não era de se esperar que houvesse diferenças entre grupos em áreas de projeção, já que a mesma quantidade de informação visual foi mostrada a ambos ao longo do paradigma. É possível que a maior ativação, principalmente no HE, onde o *cluster* se projetava para porções inferiores do lobo temporal, guarde relação com a consolidação dos estímulos verbais, uma vez que essa via ventral participa, também, de processos relacionados à linguagem (Kandel et al., 2013). Nesse sentido, a via occipito-temporal menos ativada pode indicar certa dificuldade por parte dos pacientes em acessar o

⁵⁵ Na análise qualitativa foi considerada a comparação visual entre as médias dos grupos para o contraste SR > NR.

conteúdo semântico relacionado às palavras que estavam sendo apresentadas. Em outras situações, isso poderia resultar em perdas de conteúdo da MEV, o que explicaria parte dos déficits mnêmicos encontrados na literatura (Konishi et al., 2011; Tükel et al., 2012).

É de relevante interesse o fato de que, tanto as regiões parietais que apareceram nos contrastes SR e NR, como aquelas occipito-temporais que apareceram apenas no contraste SR, estão fora do modelo das alças CEPTC, sinalizando que não são apenas as estruturas que fazem parte desse modelo que parecem estar funcionalmente comprometidas no TOC, pelo menos em crianças e adolescentes. Essa nova perspectiva já foi discutida em outros artigos (Menzies et al., 2008; Milad; Rauch, 2012) e reflete uma tendência na literatura mais recente da área – à medida em que as técnicas vão ficando mais sensíveis e a quantidade de estudos vai aumentando, surgem novos resultados e outras hipóteses de modelo neurobiológico para o transtorno.

Embora inexistam estudos prévios que tenham analisado o correlato neural da codificação da MEV em pacientes com TOC, mesmo em populações adultas, os achados de hipoatividade nos pacientes contrastam com outros resultados já obtidos na literatura. Por exemplo, em estudo de RMf, Henseler et al. (2008) avaliaram a MO verbal de pacientes com TOC. Talvez o aspecto metodológico mais importante desse estudo, por se assemelhar ao presente, tenha sido o fato de que os autores recrutaram apenas pacientes que não tinham, *a priori*, déficits comportamentais em relação aos controles, justamente com o intuito de procurar por déficits latentes de MO nos pacientes com TOC. Eles encontraram maior ativação em regiões frontais e parietais de 11 pacientes adultos com TOC comparados com controles. Entretanto, algumas diferenças encontradas entre os estudos podem ter os seguintes motivos: primeiro, os autores não avaliaram o cérebro dos pacientes enquanto eles estavam codificando os estímulos, mas sim enquanto estavam realizando uma tarefa de MO; segundo, o paradigma utilizava apenas letras e não-palavras que deveriam ser memorizadas e terceiro, a população estudada era adulta, enquanto a do presente estudo foi formada por crianças e adolescentes. Essas diferenças, portanto, poderiam ser as responsáveis pelos achados distintos entre os estudos em termos de ativação cerebral.

Por outro lado, estudos de neuroimagem no TOC já tinham encontrado hipoativações durante a realização de paradigmas variados, inclusive na região órbito-

frontal (Van den Heuvel et al., 2005; Remijnse et al., 2006). Em geral, a interpretação dos autores sobre esses achados não se estende muito sobre a direção da disfuncionalidade (hipo ou hiperativação), apenas postula que era esperado que existissem déficits em regiões frontais no grupo de pacientes, uma vez que o modelo neurobiológico do TOC engloba vias fronto-estriatais (CEPTC). Ainda mais porque, em ambos os estudos citados acima, assim como na maioria dos estudos de RMf no TOC, os pacientes apresentam as funções cognitivas (planejamento e aprendizado reverso, respectivamente) prejudicadas em relação ao grupo controle, o que de certa forma poderia ser responsável pelas hipoativações encontradas.

É plausível, também, que as crianças e adolescentes ainda tenham pouco tempo de convivência com o transtorno e, por conta disso, ainda não manifestam dificuldades comportamentais. Entretanto, é interessante notar que o seu funcionamento cerebral já se apresenta de maneira diferente daquilo que é manifestado pelos controles, ainda mais se for ajustado pelas variáveis de sintomas clínicos. Nesse caso, postular-se-ia que a RMf é uma ferramenta mais sensível do que os testes neuropsicológicos para diferenciar pacientes e controles, uma vez que não houve diferenças em nenhuma das variáveis de desempenho comportamental do paradigma. Por outro lado, há ainda a possibilidade de que esse instrumento não tenha sensibilidade a ponto de detectar outras regiões cerebrais que também estariam impactadas na codificação de estímulos verbais, além daquelas que resultaram das comparações deste estudo. Embora seja uma técnica de alta resolução espacial quando comparada ao EEG, PET ou SPECT, ainda é extremamente difícil uma resolução maior do que 1 mm^3 ao coletar fatias que englobem o cérebro todo numa máquina de 3 Teslas. Além disso, enquanto a RMf está na casa dos segundos em termos de resolução temporal, outros métodos apresentam uma resolução de décimos de segundo ou milissegundos, o que também a faz perder sensibilidade para detectar possíveis diferenças entre grupos. Nesse ponto, a temporalidade da ativação cerebral relacionada ao agrupamento semântico é algo a ser melhor estudado – embora se saiba que determinadas regiões participem deste processo, ainda não se sabe quanto tempo essas regiões permanecem ativas para que se faça uma relação semântica. Essa questão deverá ser melhor investigada no futuro, com técnicas de maior resolução temporal e espacial.

Uma possibilidade levantada por Saxena e Rauch (2000) para explicar as

diferenças na ativação neural dos pacientes com TOC é a falha no processo de poda neural, durante o desenvolvimento cerebral, de neurônios que conectam certas regiões cerebrais, como vias órbito-frontais/subcorticais ou outras vias fronto-estriatais. O desenvolvimento cerebral na infância ocorre por meio de uma sequência de grandes eventos, entre elas a formação do tubo neural e a mielinização, sendo que qualquer alteração destes pode acarretar em prejuízos funcionais na vida adulta. Nesse sentido, a idade de início dos sintomas da presente amostra de pacientes, por volta dos 7 anos de idade, pode refletir indícios de distúrbios nos padrões de neurodesenvolvimento normal. Isso, por sua vez, também poderia estar associado ao surgimento do transtorno durante a infância: as alterações cerebrais iniciadas durante a infância poderiam acarretar em uma cascata de eventos relacionados à fisiopatologia do transtorno, que poderia culminar, mais tardiamente, no diagnóstico e em todas as suas alterações fisiopatológicas já conhecidas (Milad; Rauch, 2012). Porém essa é apenas uma hipótese para uma complicada e importante questão, que estudos futuros sobre a fisiopatologia do TOC devem tentar responder avaliando longitudinalmente os pacientes ao longo do desenvolvimento.

6.2.2.2 Correlação do Índice Semântico com a Ativação

Ao contrário do que havia sido tomado como hipótese, o grupo de pacientes apresentou correlação positiva da ativação num *cluster* situado no COF direito com o índice de agrupamento semântico, ao passo que o grupo controle apresentou correlação negativa dessa estrutura. Este resultado replica aquele reportado por Savage et al. (2001), em adultos saudáveis, porém agora em crianças e adolescentes com TOC, ainda que tenha ocorrido de maneira inesperada. O fato desses pacientes terem apresentado uma correlação entre o índice de agrupamento semântico e a quantidade média de efeito BOLD durante a codificação da lista SR no COF, sugere que o funcionamento dessa estrutura parece não ter sido prejudicado pela circuitaria envolvida na fisiopatologia do transtorno. Pelo menos, isso pode ser dito para uma população de crianças e adolescentes com TOC, pois é possível que longos anos de convivência com o transtorno faça com que haja maior prejuízo funcional do COF. Nesse sentido, seria

interessante replicar o mesmo paradigma em sujeitos adultos para ver se: a) eles apresentariam desempenho mnemônico semelhante em relação aos controles e b) se eles também apresentariam correlação entre o COF e a quantidade de agrupamento semântico espontâneo. Por outro lado, o fato dessa estrutura se apresentar funcional nos pacientes, pode ser um indício de que eles se beneficiariam de intervenções imediatas: é possível especular que o controle e manutenção dos sintomas desde a infância podem fazer com que o funcionamento do COF não venha a ser comprometido nos anos futuros, uma vez que o início precoce dos sintomas, se não tratado de maneira adequada, está associado ao pior prognóstico clínico dos SOC (Dell’osso et al., 2013).

O resultado apresentado pelos controles, além de ser inesperado por apresentar uma correlação negativa, também o é por não corroborar os resultados do desempenho no paradigma: para esse grupo o índice semântico foi um bom previsor da quantidade de palavras evocadas da lista SR, o que não ocorreu para os pacientes. Isto alerta para os perigos de se fazer inferências no funcionamento cerebral a partir de evidências comportamentais. É claro que grande parte da literatura neuropsicológica foi baseada em estudos comportamentais (especialmente com sujeitos lesionados), porém algumas vezes é possível que interpretações erradas no campo da neurociência cognitiva tenham sido feitas acerca do funcionamento cerebral contando apenas com o desempenho comportamental do participante.

Por outro lado, a correlação negativa apresentada pelos controles se mostrou frágil em análise *post hoc*: o sujeito que mais parecia contribuir, visualmente, com a correlação foi retirado e uma nova correlação foi investigada. A correlação, que antes era significativa ($p\text{-valor} = 0,012$) e que apresentava um coeficiente de correlação de $-0,494$, passou a não mais apresentar significância estatística ($p\text{-valor} = 0,235$), confirmando que este sujeito era o motivo de desequilíbrio da linha de melhor aderência (Figura 17 – quadrado azul com valor de índice semântico próximo a 5). A mesma análise foi conduzida para o grupo de pacientes, mas o resultado observado (correlação positiva de magnitude média) não sofreu modificações, mesmo depois de retirados os sujeitos que mais pareciam contribuir com a correlação. Isto apenas reforça a hipótese de que o COF destes pacientes não aparenta estar prejudicado durante a codificação de estímulos verbais, pelo menos durante a infância e adolescência.

6.2.2.3 Comparação da Conectividade entre Grupos – PPI

Além da comparação entre grupos das regiões cerebrais utilizadas durante a codificação de estímulos verbais, outro objetivo deste trabalho foi estudar a conectividade de regiões de interesse (COF), durante a execução do paradigma. A análise de conectividade revelou que três das quatro RI situadas no córtex órbito-frontal (COF-LD, COF-LE e COF-ME), apresentaram maior conectividade com regiões temporais e frontais nos pacientes quando comparados aos controles para a condição SR > NR. Essa análise também foi feita controlando-se a presença das covariáveis clínicas que diferenciavam os grupos. Com relação às condições em que o contraste era comparado à linha de base, não houve diferenças de conectividade entre grupos – isto ocorreu tanto para o contraste SR, como para o NR.

Não é possível, a partir da análise de PPI, inferir a direção ou a causalidade da conectividade. Por meio dessa análise de conectividade funcional é possível apenas afirmar que certas regiões cerebrais variaram o seu efeito BOLD de maneira semelhante ao longo do paradigma. Ainda assim, esse tipo de análise está mais próximo daquilo que é postulado ser o funcionamento biológico do cérebro: as diversas regiões não atuam sozinhas, isoladamente, para conseguir desempenhar uma determinada função, mas sim de maneira conjunta, se comunicando intensamente por meio de circuitos.

Desse modo, chamou atenção a consistência da ocorrência dos *clusters* na análise de PPI: em todas as análises conduzidas, os *clusters* apareceram nas comparações 'pacientes > controles' no contraste SR > NR, ao passo que não houve o inverso ('pacientes < controles') ou qualquer outra diferença de conectividade nos demais contrastes. Mais consistente ainda foi a localização dos *clusters*, envolvendo regiões temporais bilaterais nas três RI que apresentaram resultados positivos (*i.e.* *clusters* acima do limiar estatístico estabelecido). De maneira importante, essa conectividade funcional tem como base conexões estruturais que usualmente ligam o COF com regiões temporais anteriores, além de conexões com a amígdala entre outras estruturas mais ventrais, que também podem estar associadas à memorização (Rempel-Clower; Barbas, 2000; Rolls, 2004; Barbas, 2007).

Este padrão de conectividade aumentada no contraste SR > NR, pareceu oposto

ao que ocorreu na análise de ativação das regiões, na qual os pacientes apresentaram hipoativação de regiões frontais superiores. Portanto, uma primeira hipótese para a interpretação conjunta dos resultados é que a maior conectividade pode ter compensado as hipoativações: já que os pacientes não apresentam tanta participação de regiões frontais no contraste $SR > NR$, então compensariam isso mantendo uma maior comunicação da rede COF-temporal. Esse resultado é interessante na medida em que o contraste $SR > NR$ (que era o de maior interesse nesse estudo), teoricamente tem menor carga de codificação da memória: na realidade esse contraste está mais associado ao componente estratégico que pode ser realizado espontaneamente na lista SR e não na NR, ou seja, menos relacionado à memória em si, e sim com as funções executivas. Como ambos os grupos foram semelhantes em termos de comportamento, esse resultado poderia ser um indicativo de comprometimento latente dessa via: uma possível interpretação seria a de que os pacientes necessitam dessas maiores conectividades para conseguir desempenhar tão bem quanto os controles. Pode se postular, ainda, que se a tarefa exigisse maior carga de MO, ou mesmo de MEV, os pacientes apresentariam déficits comportamentais, por já estarem operando no “máximo da sua capacidade” cognitiva e cerebral.

Ainda com relação ao padrão de maior conectividade apresentado pelos pacientes, pode ser que existam diferenças entre os hemisférios cerebrais: ambas as RI situadas no HE foram semelhantes ao apresentarem maior conectividade com o córtex temporal bilateral no grupo de pacientes. No entanto, para o HD, a RI medial não apresentou diferenças ao passo que a RI lateral, também apresentou o padrão de conectividade COF-temporal aumentado no grupo de pacientes, porém também houve a ocorrência de um *cluster* frontal anterior. Este *cluster* frontal pode estar relacionado a artefatos, pois sua extensão e seu formato parecem seguir mais a fronteira entre o cérebro e regiões adjacentes do que propriamente se adequar ao formato do córtex, repleto de circunvoluções. Ademais, alguns dos *voxels* deste *cluster* ficaram situados na superfície entre o cérebro e a calota craniana, o que é indício de movimentação ou de distorção do sinal na RI, pois como já foi abordado anteriormente, o COF sofre bastante a influência de artefatos no sinal da RM e o calculo de poder estatístico amostral indicou cerca de 30% de poder para essa região com o presente paradigma. Se houve, de fato, artefato no sinal do COF-LD, então esse ruído foi inserido como regressor no

modelo de análise do PPI, e se propagou para os resultados, dado que estes buscavam padrões de ativação que variassem no tempo da mesma maneira que a RI. De todo modo, essa maior conectividade frontal é curiosa, pois ao mesmo tempo em que os pacientes apresentaram menor atividade do córtex frontal superior na análise por regiões, na análise de PPI o frontal superior apareceu mais conectado com o COF-LD. Cabe ressaltar que as regiões frontais superiores descritas acima não são a mesma área e nem sequer apresentam sobreposição. Apesar de ambas serem situadas no giro frontal superior, aquela que surgiu da análise de conectividade é mais anterior, em direção ao polo frontal, ao passo que o *cluster* da análise de regiões é mais superior, chegando próximo à área motora suplementar. Portanto, os resultados indicam uma possível assimetria hemisférica, com o HE participando mais da conectividade COF-temporal bilateral nos pacientes do que nos controles.

Por outro lado, outra hipótese, além da compensação, também é possível. Essa nova hipótese surge da junção dos resultados de conectividade com aqueles advindos da análise de correlação com o índice semântico, no qual o COF dos pacientes se correlacionou positivamente com a quantidade de agrupamento semântico durante a tarefa. Considerando esses resultados, pode ser que a utilização de estratégias espontâneas na tarefa de codificação da MEV dependa não apenas da ativação do COF, mas também de sua conectividade com estruturas temporais. Não há nenhum estudo na literatura que tenha observado o padrão de conectividade do COF mediante tarefas que permitam estratégias espontâneas. No presente estudo os controles não correlacionaram o índice semântico com o sinal BOLD do COF, então também não poderiam apresentar maior conectividade dessa região segundo essa hipótese. No entanto, se isso for verdade, as crianças e adolescentes com TOC mostraram evidências de que essa região não está prejudicada na codificação da MEV, pois aparece engajada na tarefa, como era esperado por parte dos controles.

Uma terceira, e última, hipótese é a de que essa hiperconectividade COF-temporal seja um marcador biológico do transtorno. Como o desempenho comportamental dos grupos foi semelhante, essa maior conectividade COF-temporal pode ser inerente à condição psicopatológica deles, ainda mais porque foi controlada por meio da presença de covariáveis que os diferenciavam. É possível que alterações no funcionamento cerebral de pacientes com TOC façam com que estes tenham a sua

conectividade aumentada em relação ao grupo controle.

A hiperatividade frontal em pacientes com TOC já foi reportada em diversos estudos prévios, inclusive com paradigmas de RMf (Baxter et al., 1987; Baxter, 1994; Saxena et al., 1998, 1999; Saxena; Rauch, 2000; Harrison et al., 2009), porém a maioria deles foi realizada em estado de descanso, em adultos e com metodologias que não permitiam avaliar a conectividade. A hiperconectividade frontal já havia sido postulada desde os primeiros estudos de neuroimagem e do surgimento do modelo de alças CEPTC, porém apenas uma pequena quantidade de estudos mostraram, de fato, o aumento nessa conectividade com metodologias apropriadas (Harrison et al., 2009; Beucke et al., 2013), ainda mais em populações de crianças e adolescentes (Fitzgerald et al., 2010, 2011). Embora sejam poucos, o número de estudos que investigam a conectividade cerebral vem crescendo nos últimos anos, principalmente com o avanço e com o acesso a diferentes técnicas metodológicas. No entanto, duas diferenças fundamentais separam os resultados deste estudo com o restante da literatura: a primeira é que a hiperconectividade de regiões frontais no TOC reportada previamente foi relacionada aos núcleos basais: conectividade fronto-estriatal (Harrison et al., 2009; Beucke et al., 2013) e não uma maior conectividade COF-frontal. A outra, já ressaltada acima é que enquanto a literatura aponta hiperconectividade em estado de descanso, este estudo escaneou os participantes durante a codificação da MEV.

Foi de certo modo surpreendente o fato de não haver nenhuma diferença na comparação entre grupos na conectividade para os contrastes SR e NR. Embora a análise de regiões tenha revelado hipoativação dos pacientes em regiões parietais para esses mesmos contrastes, a conectividade do COF não diferiu entre os grupos. Isto significa que, embora o córtex parietal estivesse funcionando de maneira diferente, a conectividade do COF era a mesma entre os grupos durante a codificação. Entretanto, é importante ressaltar que a técnica de PPI não permite analisar toda a conectividade cerebral – ela tem como pré-requisito uma RI *a priori*, para que o seu sinal médio seja contrastado com o resto do cérebro. Desse modo, como o parietal foi uma região mais engajada pelos controles durante a apresentação das listas SR e NR, é possível que a conectividade dessa região com o restante do cérebro também estivesse alterada entre pacientes e controles⁵⁶.

⁵⁶ Uma análise de PPI exploratória foi conduzida com o *cluster* parietal resultante no contraste SR para a comparação 'controles >

Portanto, os achados do presente estudo acrescentam informação na literatura de populações pediátricas de pacientes com TOC, especificamente apresentando maior conectividade COF-temporal (e também COF-frontal) durante uma tarefa de codificação da MEV. É a primeira vez na literatura que essa metodologia de análise de conectividade (PPI) foi utilizada em pacientes com TOC, portanto não há muitos dados com os quais comparar os resultados obtidos. Futuros estudos utilizando PPI em diversos paradigmas contribuirão para o entendimento não apenas das regiões comprometidas durante a realização de determinadas tarefas, mas também da conectividade entre elas, o que poderá acrescentar novas informações ao modelo neurobiológico do TOC.

pacientes'. Nessa análise, que não foi reportada no presente estudo, os controles apresentaram maior conectividade do córtex parietal com regiões temporais quando comparados aos pacientes.

6.3 Limitações do Estudo

No decorrer do experimento algumas limitações delimitaram a abrangência dos resultados, enquanto outras puderam ser controladas e contornadas. A pesquisa que envolve crianças e adolescentes como sujeitos muitas vezes enfrenta problemas como, por exemplo, o controle do aspecto motivacional. Para conseguir um bom desempenho no paradigma e o máximo de colaboração por parte dos participantes, foi necessário um cuidado especial ao explicar detalhadamente todas as partes do experimento. Além disso, um bom vínculo (*rapport*) foi sempre buscado com cada um dos sujeitos, para que se mantivessem motivados e engajados no experimento – caso houvesse algum incômodo ou imprevisto, o procedimento era interrompido e conversava-se com o participante para avaliar se ele achava que estava em condições de retomar de onde havia parado. Mesmo assim, como foi discutido previamente, pode ter havido diferenças intrínsecas na motivação entre os dois grupos.

A quantidade de movimentação que pode ocorrer dentro da máquina de RM também é maior em populações pediátricas quando comparadas aos adultos, o que pode inserir maior quantidade de ruído nas imagens. Porém, como a média de movimento dos grupos não resultou em diferenças estatisticamente significativas, supõe-se que este erro esteja distribuído de maneira aleatória para os dois grupos. Ademais, como havia um critério de exclusão que estabelecia um teto máximo para a quantidade de movimentação tolerada, esse fator limitante pode ser controlado e certamente não teve papel determinante neste estudo.

Outra possível fonte de complicações concernente ao estudo de crianças vem do *template* utilizado para registrar as imagens funcionais, uma vez que a acurácia na qual os cérebros pediátricos são transformados em um espaço comum pode ser questionada. Neste estudo foi utilizado o MNI 152, embora ele tenha sido produzido por meio da compilação de 152 cérebros de adultos saudáveis. Assim, alguém poderia argumentar que seria necessária a utilização de um *template* adequado para a população de crianças e adolescentes. Porém, estudos prévios na área indicam que, para a resolução atual das imagens de RMf (considerando também todos os passos de processamento estatístico,

em especial o filtro gaussiano utilizado nas análises), as variações anatômicas entre crianças e adultos não impactam negativamente no registro, e consequentemente nas comparações funcionais, mesmo que a amostra seja formada apenas por crianças de 7 ou 8 anos (Burgund et al., 2002). Outros estudos ainda indicam que a transformada para o espaço comum de cérebros de criança pode ser possível acima de 6 anos (Kaplan et al., 1997; Muzik et al., 2000). Como no presente estudo a média era de aproximadamente 12 anos para ambos os grupos, o *template* MNI-152 pode ser utilizado sem grandes distorções – há evidências de que aproximadamente por volta dos 9 anos o cérebro já possui cerca de 95% do seu volume final, que será atingido na fase adulta (Caviness et al., 1996). Outro fator amenizador foi o fato deste estudo ter usado dois grupos pareados por idade, ou seja, o *template* funcionava apenas para o registro do cérebro das crianças e adolescentes em um “cérebro padrão”, para que depois fossem conduzidas as comparações entre grupos. Consequentemente, se houvesse um erro para um grupo, seria esperado que esse erro também acontecesse para o outro grupo. Mais difícil teria sido comparar diretamente grupos de crianças com grupos de adultos, pois as distorções para a normalização dos cérebros individuais para um *template* são diferentes para os dois grupos. E, ainda assim, essa não seria a única complicação desse tipo de estudo, na medida em que não só há variações anatômicas e de maturação entre os grupos, como também há diferenças na magnitude e no curso temporal da resposta hemodinâmica.

A amplitude de idade estudada – de 8 a 17 anos – pode ser considerada outra limitação do estudo, por abranger diferentes estágios do desenvolvimento, como, por exemplo, a pré e a pós puberdade. Essa variabilidade pode ter implicações na estrutura e o funcionamento cerebral, ou mesmo na cognição dos participantes, uma vez que mudanças são esperadas nesse período, entre elas o crescimento total de volume cerebral e o desenvolvimento das habilidades relacionadas à língua (como fala e escrita). Além disso, a proporção entre a SC e SB total no cérebro tende a mudar de acordo com o desenvolvimento: enquanto a SC aumenta aproximadamente até os oito ou nove anos (Shaw et al., 2008), a SB aumenta linearmente até aproximadamente a quarta década de vida, quando começa a decrescer. Por esse motivo, e pelo fato do volume cerebral total já estar quase completo por volta dos oito anos, essa idade parece

ser um marco importante – oito anos foi também a idade do menor participante no estudo. Em termos de neurodesenvolvimento do TOC, seria apropriado estudar populações ainda mais novas para tentar averiguar se há alterações funcionais nos pacientes antes dos 8 anos. No entanto, isto seria inviável no caso do paradigma de MEV utilizado neste estudo, pois ele pressupõe que os participantes conseguissem ler as palavras apresentadas. Portanto, de um modo geral, embora haja limitações em torno da idade da amostra estudada, como ambos os grupos estavam pareados em termos de idade e de desenvolvimento puberal, os resultados advindos dessa amostra são, ao menos, generalizáveis para a população da mesma idade de pacientes com TOC. Por outro lado, não é possível tirar conclusões sobre o desenvolvimento cerebral desses pacientes e sua correlação com o comportamento, ou se houve alguma diferença em etapas específicas do desenvolvimento, como a pré-puberdade. Assim, é importante ressaltar que as conclusões deste estudo vêm de resultados de médias de grupos, que por sua vez constituem amostras selecionadas de pacientes e controles.

Apesar das limitações levantadas, da quantidade de ruído que há nos estudos de RMf e das inúmeras variáveis que podem vir a confundir os resultados do estudo (como por exemplo idade e desenvolvimento puberal, outros diagnósticos e heterogeneidade do TOC), é fundamental ressaltar que a média de gravidade do TOC foi 27,2 pontos na Y-BOCS, o que indica uma amostra de pacientes com elevado grau da patologia. Sendo assim, é importante manter em foco que esta é a principal variável de separação entre os grupos: no critério de inclusão era necessário que os pacientes tivessem o TOC como condição nosológica principal, sendo a depressão e/ou ansiedade, condições secundárias e relacionadas ao TOC. As análises de covariância procuraram controlar o efeito de variáveis confundidoras, que pudessem atrapalhar os resultados das comparações entre grupos. Adicionalmente, é necessário reportar que todas as análises de grupo conduzidas neste estudo foram feitas com estatística considerando efeitos mistos (*mixed effects*), que é mais rigorosa, por tornar mais difícil encontrar *voxels* que sobrevivam à correção de comparações múltiplas, mas que, por outro lado, garante que as diferenças encontradas possam ser generalizadas para a população à qual se está tentando inferir os resultados do estudo.

6.4 Perspectivas Futuras

Dado que todos os pacientes avaliados neste estudo entraram em um protocolo clínico para averiguação de qual a melhor estratégia para o tratamento do TOC em crianças e adolescentes, uma interessante perspectiva futura seria confrontar os resultados de seguimento do tratamento (respondedores e não respondedores) com os dados comportamentais ou de imagem, na tentativa de buscar fatores preditores de melhor resposta ao tratamento.

Além disso, o resultado de memória operacional visuoespacial deficitário na amostra de pacientes (teste Blocos de Corsi), abre perspectiva para futuros estudos com crianças e adolescentes, utilizando essa função cognitiva como base para a construção de paradigmas para RMf. Eles poderão esclarecer quais as regiões cerebrais mais impactadas ou disfuncionais quando os pacientes realizam o teste. Isso seria interessante para tentar replicar os déficits encontrados no efeito BOLD em pacientes com TOC usando um paradigma diferente de MEV.

Outra perspectiva seria continuar o estudo da MEV no TOC, em crianças e adolescentes, atentando para outros componentes da MEV, tais como a evocação e o reconhecimento. Seria interessante o desenvolvimento de paradigmas que avaliassem essas outras etapas da MEV dentro da máquina de RMf, comparando grupos de pacientes e controles: desenhos de paradigmas diferentes, como por exemplo relacionado a eventos, poderiam investigar, também a etapa de reconhecimento da MEV. Outra possibilidade, que poderia ser realizada com os dados já coletados, seria utilizar técnicas de aprendizado de máquina (do inglês, *machine learning*), tais como a máquina de vetores de suporte (do inglês, *support vector machine*), para tentar classificar os participantes do estudo em pacientes ou controles de acordo com o seu padrão de ativação cerebral.

Os resultados deste estudo levam a considerar melhor a investigação da conectividade do COF, especialmente com regiões temporais, no uso de estratégias semânticas espontâneas em sujeitos saudáveis. É possível que não apenas o COF esteja envolvido com essa função, mas também as suas conexões com outras regiões.

Todos os participantes do estudo também participaram de uma segunda parte do experimento, na qual era realizado um breve treino cognitivo com o intuito de orientar explicitamente os participantes sobre a possibilidade de realizarem o agrupamento semântico durante a codificação das listas de palavras que deveriam memorizar. Posto isso, seria interessante analisar se há diferenças comportamentais e no correlato neural (via RMf) entre os grupos após essa intervenção, comparando também os dados intragrupos (pré e pós treino) e a interação grupo*treino, com o intuito de procurar diferenças entre os grupos.

Embora o presente estudo não tenha acrescentado informações em termos de desenvolvimento neurobiológico/cerebral, uma possível forma de análise dividindo cada um dos grupos em outros dois, separando participantes mais velhos dos mais novos, poderia ser útil para estudar o efeito da idade na memória e no efeito BOLD durante a codificação da MEV dos pacientes com TOC. Ademais, a análise de conectividade funcional deste trabalho não permite que sejam feitas interpretações sobre a causalidade da comunicação entre regiões. Portanto, a adoção de outra perspectiva, como, por exemplo, a análise de conectividade efetiva, poderia acrescentar novas informações sobre o fluxo de comunicação entre as regiões: quais delas iniciam a atividade antes e influenciam nas outras.

Finalmente, seria uma oportunidade rara dar um seguimento longitudinal à amostra estudada e avaliá-la novamente daqui alguns anos, para investigar se os resultados se manteriam os mesmos que foram encontrados no presente estudo.

6.5 Conclusão

Apesar dos controles e pacientes terem apresentado desempenho comportamental semelhante no paradigma de MEV (um dos objetivos específicos deste estudo), seus padrões de atividade cerebral concomitantes à codificação foram diferentes (objetivo principal do estudo), ainda mais se considerarmos as análises covariadas. De maneira relevante, foram encontradas maiores ativações nos controles em regiões frontais superiores, o que corrobora os déficits latentes dos pacientes em regiões que estão direta ou indiretamente ligadas ao modelo neurobiológico do TOC (circuito CEPTC). Todavia, algumas das regiões nas quais houve diferença entre pacientes e controles (principalmente o sulco intraparietal bilateral) curiosamente não estão dentro do circuito CEPTC, inicialmente estabelecido como disfuncional no TOC. Dessa maneira, este estudo também acrescenta novas informações na literatura, corroborando achados recentes nos quais outras regiões corticais, além daquelas postuladas inicialmente, desempenham um papel importante nos indivíduos acometidos pelo TOC. Por isso, é importante ressaltar a constante evolução dos aparelhos de RM (cada vez permitindo maior resolução temporal e espacial) e das metodologias de análise, que fazem com que a quantidade de conhecimento sobre o comprometimento cerebral dos transtornos psiquiátricos venha aumentando nos últimos anos.

Com relação ao primeiro objetivo específico deste estudo, os grupos se diferenciaram em características clínicas no padrão de comorbidades apresentadas e no grau de sintomatologia de depressão, ansiedade e rotinas. Em termos de características demográficas, a única diferença ficou por conta dos pacientes apresentarem maiores escores na escala de nível socio-econômico e estudarem mais em escolas particulares. Todavia, como os testes neuropsicológicos indicaram muitas semelhanças entre os grupos, entre elas o nível de eficiência intelectual (medido pelo QI), é possível que essas diferenças demográficas não tenham interferido nos resultados do paradigma de VEM. Ainda sobre a avaliação neuropsicológica, o único teste em que os grupos se diferenciaram foi uma prova que avaliava a memória visuoespacial de curto prazo (Blocos de Corsi) o que era esperado segundo a literatura da área.

Um dos resultados mais interessantes do estudo foi a constatação de que o COF não apareceu como uma região disfuncional durante a codificação da MEV nos pacientes com TOC. Ao contrário, a atividade do COF se correlacionou com a quantidade de índice semântico para esse grupo, o que era o quarto objetivo específico deste estudo. Já para os controles, embora o índice semântico tenha sido um bom preditor da quantidade de palavras evocadas para a lista SR (terceiro objetivo específico), ele não se correlacionou com a ativação no COF.

Com relação ao último objetivo específico, os resultados das análises de PPI indicaram um possível déficit latente na circuitaria COF-temporal por parte dos pacientes. Três hipóteses foram levantadas para interpretação deste resultado: é possível que ela signifique uma compensação para tentar suprir os déficits de ativação frontal encontrados; é possível que ela esteja associada com a correlação encontrada no COF com o índice de agrupamento semântico e, por último, é possível que o aumento de conectividade COF-temporal seja inerente à condição psicopatológica do grupo de pacientes com TOC. Uma maior conectividade no grupo de pacientes com TOC já havia sido reportada previamente em estudos de RMf, só que com pacientes adultos em estado de repouso – duas diferenças em relação ao presente estudo. Mais ainda, estes resultados acrescentam informações sobre a conectividade do modelo neurobiológico do TOC, que também parece apresentar prejuízos em regiões temporais durante a codificação da MEV.

Atualmente acredita-se que o TOC seja uma condição que mistura fatores genéticos e ambientais. Se intervenções no nível ambiental pudessem suprir as alterações já constatadas na fisiopatologia do transtorno, isso poderia contribuir com o tratamento dos sintomas sem a necessidade de suportar possíveis efeitos colaterais dos medicamentos. Em especial, os resultados deste estudo ressaltam a importância de trabalhar nesses pacientes aquelas funções cerebrais relacionadas ao córtex pré-frontal, uma vez que o COF das crianças e adolescentes acometidos por TOC parece estar funcional – ao menos no que tange as estratégias espontâneas de agrupamento semântico durante a codificação de palavras. O desafio, nesse sentido, seria não deixar com que o tempo e o curso do transtorno acabem interferindo de maneira a prejudicar o funcionamento frontal dos pacientes – o que já foi extensamente relatado na literatura dos pacientes com TOC. Para isso, intervenções que favoreçam o funcionamento e a

ativação de áreas frontais podem (e devem) ser tomadas. Portanto, esses resultados abrem caminho para técnicas de reabilitação cognitiva que reforcem capacidades organizacionais e diferentes tipos de estratégias em pacientes com TOC (e habilidades relacionadas ao CPF, em geral), o que tem fundamental relevância para populações pediátricas, nas quais a medicação muitas vezes não é a primeira linha de tratamento utilizada.

7. ANEXOS

7.1 Anexo A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(OBRIGATÓRIO PARA PESQUISAS CIENTÍFICAS EM SERES HUMANOS - RESOLUÇÃO N-196 - CNS)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

7.4 Anexo D

Tabela 1 Anexo – Matriz de componentes cognitivos.

Funções cognitivas	Condições		
	Fixação	SR	NR
Atenção		X	X
Fixação e Rastreamento do olhar	X	X	X
Leitura		X	X
Etapa de codificação da memória	X	X	X
Agrupamento semântico espontâneo		X	
Reorganização dos itens (memória operacional)	X	X	
Repetição dos itens (memória operacional)	X	X	X

Matriz de Componentes Cognitivos: funções cognitivas requisitadas pelo paradigma de memória episódica v

7.5 Anexo E

Cálculo do poder amostral do paradigma dividido por regiões cerebrais.

Figura 1 Anexo- Poder amostral para as médias de um grupo piloto, $n = 9$, idade média $11,8 \pm 2,9$ ($7,9 - 14,1$). As curvas representam os gráficos de poder para eventuais participantes (de 5 a 30), nos seguintes contrastes: A) SR, região do hipocampo e giro hipocampal esquerdo; B) NR, região do hipocampo e giro hipocampal esquerdo e C) SR > NR, região do giro órbito-frontal medial

7.6 Anexo F

Desenhos experimentais das análises de primeiro nível com os contrastes 'SR > fixação', 'NR > fixação' e SR > NR.

Figura 2 Anexo – Esquema visual com a representação dos modelos de primeiro nível de análise realizados para: A) análise de GLM, na qual cada coluna é uma variável representando o desenho em bloco do paradigma (SR e NR), representadas pelas colunas 1 e 3 – a fixação não deve ser modelada. As colunas 2 e 4 representam as derivadas temporais das condições SR e NR, que permitem um melhor encaixe do modelo, reduzindo a quantidade de ruído. Os contrastes do estudo podem ser observados: C1 = SR; C2 = NR e C3 = SR > NR e B) análise de PPI, na qual a terceira coluna (no centro: 'fisical') representa a série temporal da média de efeito BOLD na RI. Neste caso as derivadas temporais não foram inseridas no modelo, pois poderiam prejudicar a interação do PPI, que pode ser vista nos três últimos contrastes (C4, C5 e C6). O contraste C4 é a interação entre o modelo do paradigma (lista SR) e a série temporal da RI, o contraste C5 é o mesmo, só que para a lista NR. Por fim o contraste C6 é a diferença da interação com a RI entre as duas condições (SR – NR).

A figura abaixo é a matriz que representa a equação da regressão do estudo: tanto o teste t para amostras independentes, como a análise com a presença de covariáveis.

Figura 3 Anexo– Esquemas visuais que representam as equações de regressão feitas no experimento. As figuras representam: A) o teste t para amostras independentes, no qual cada grupo está modelado em uma coluna; B) Cálculo de eficiência dos contrastes do modelo para o teste t ; C) representação do teste t para amostras independentes com as covariáveis normalizadas (depressão, ansiedade e rotinas). Os contrastes C1 ('controles > pacientes') e C2 ('pacientes > controles') também podem ser visualizados nas imagens A e C; D) Cálculo de eficiência dos contrastes do modelo para o teste t com covariáveis

7.7 Anexo G

Correlação entre as variáveis do estudo

Matriz de correlação entre variáveis demográficas, clínicas, neuropsicológicas e comportamentais do paradigma. As correlações estatisticamente significantes estão em negrito. A maioria delas foi feita com a totalidade dos participantes, exceto aquelas variáveis que apenas foram acessadas nos pacientes: gravidade do TOC, duração e início dos sintomas.

Tabela 2 Anexo – Correlações de variáveis demográficas, clínicas e neuropsicológicas com as variáveis do paradigma

	Idade	Estudo	QI	CY-BOCS	Início	Dura	SCARED	CDRS-R	CRI	Total	SR	NR	Índice	TDE tem	TDE er	RAVLT t	RAVLT i	RAVLT et
Idade	1,000																	
Estudo	0,968***	1,000																
QI	-0,187	-0,118	1,000															
CY-BOCS	0,356	0,308	-0,346	1,000														
Início	0,534**	0,481*	-0,301	0,171	1,000													
Dura	-0,187	-0,262	-0,156	0,161	-0,122	1,000												
SCARED	0,004	0,013	-0,248	0,099	-0,239	0,240	1,000											
CDRS-R	0,079	0,066	0,047	0,507**	0,234	0,139	0,422**	1,000										
CRI	0,141	0,189	0,074	-0,050	-0,227	0,073	0,550***	0,276	1,000									
Total	0,654***	0,682***	0,229	0,171	0,305	-0,093	-0,019	0,147	0,193	1,000								
SR	0,584***	0,580***	0,161	0,104	0,224	-0,026	0,047	0,020	0,124	0,822***	1,000							
NR	0,444**	0,497***	0,206	0,155	-0,240	-0,113	-0,087	0,228	0,190	0,760***	0,255	1,000						
Índice	0,323*	0,312*	0,106	-0,045	0,182	-0,003	-0,117	-0,188	-0,059	0,495***	0,608***	0,147	1,000					
TDE tem	-0,457**	-0,510***	-0,439**	0,079	-0,265	0,282	0,263	0,007	0,025	-0,572***	-0,439**	-0,463**	-0,318*	1,000				
TDE er	-0,525***	-0,572***	-0,458**	-0,029	-0,361	0,446*	0,146	-0,051	-0,036	-0,527***	-0,375**	-0,458**	-0,374*	0,854***	1,000			
RAVLT t	0,367**	0,397**	0,286*	-0,165	0,063	0,061	-0,103	-0,147	0,110	0,486***	0,480***	0,278	0,468**	-0,303*	-0,330*	1,000		
RAVLT i	0,466**	0,509***	0,270	0,212	0,083	-0,034	-0,098	0,131	0,050	0,553***	0,473**	0,339**	0,423**	-0,371*	-0,378**	0,665***	1,000	
RAVLT et	0,252	0,311*	0,230	-0,157	-0,042	-0,203	-0,146	-0,020	0,077	0,454**	0,379**	0,334*	0,408**	-0,262	-0,269	0,613***	0,689***	1,000

* < 0,05 / ** < 0,01 / *** < 0,001

QI – coeficiente de inteligência; CY-BOCS – escala de gravidade de sintomas de TOC de Yale-Brown para crianças; Início – idade de início dos sintomas obsessivo-compulsivos; Dura – duração dos sintomas; SCARED – escala de sintomas de ansiedade; CDRS-R – escala de sintomas de depressão; CRI – inventário de rotinas da infância; Total – total de palavras evocadas livremente no paradigma antes do treino; SR – total de palavras da lista SR evocadas livremente antes do treino; NR – total de palavras da lista NR evocadas livremente antes do treino; Índice – índice de agrupamento semântico; TDE – teste de desempenho escolar; tem – tempo; er – erros; RAVLT – teste de memória episódica verbal; t – total de palavras evocadas ao longo do teste; i – palavras lembradas durante a evocação imediata; et – palavras lembradas durante a evocação tardia (30 min).

7.8 Anexo H

Correlação da idade com as demais variáveis do paradigma.

Tabela 3 Anexo – Correlações da idade com as variáveis do paradigma

	Pacientes (N = 25)		Controles (N = 25)		Total (N = 50)	
	r / rho	p	r / rho	p	r / rho	p
Total palavras evocadas	0,649	< 0,001	0,660	< 0,001	0,654	< 0,001
Lista SR	0,560	0,004	0,609	0,001	0,584	< 0,001
Lista NR	0,432	0,031	0,443	0,027	0,444	0,001
Total intrusões*	-0,027	0,073	0,253	0,222	0,088	0,541
Total perseverações*	0,073	0,728	-0,068	0,746	0,072	0,619
Total categorias*	0,160	0,445	0,225	0,279	0,207	0,149
Total relacionadas	0,222	0,287	0,222	0,287	0,484	< 0,001
Índice semântico	0,017	0,936	0,635	0,001	0,338	0,016

* Estas variáveis foram analisadas com correlação de Spearman, por não apresentarem distribuição normal. Nas demais a correlação de Pearson foi utilizada.

Figura 4 Anexo– Correlação entre idade e índice semântico nos dois grupos experimentais

Embora a idade tenha se correlacionado positivamente, em ambos os grupos, com a quantidade de palavras lembradas (das listas SR, NR e total), no grupo de pacientes ela não se correlacionou com o índice de agrupamento semântico, ao passo que os controles apresentaram correlação estatisticamente significativa (Figura 4 anexo). Todas as correlações entre idade e a quantidade de palavras, seja separadamente nas listas ou no total de palavras recordadas, foram estatisticamente significativas, para ambos os grupos. O coeficiente das correlações pode ser encontrado na tabela acima, e todos eles indicavam uma intensidade de correlação (r) moderada (em negrito na tabela).

7.9 Anexo I

Média do grupo controle (n=25):

Figura 5 Anexo – Mapas probabilísticos referentes ao efeito BOLD positivo médio no grupo controle. Fatias no plano axial e imagem da superfície cortical para os contrastes SR e NR. As diferentes cores representam diferentes *clusters*

Tabela 4 Anexo – *Clusters* da média para os contrastes SR e NR no grupo controle.

Cluster	Hemisfério	BA	Voxels	P	Z-MAX	Coordenadas (mm)		
						X	Y	Z
SR								
Occipito-temporal	E	17, 18, 19, 20, 37	4483	< 0,001	5,35	-28	-86	-10
Occipito-cerebelar	D	17, 18, 19	2378	< 0,001	4,73	38	-94	-8
Frontal inferior e pré-central	E	4, 6, 44, 45, 47	1786	< 0,001	4,53	-50	0	46
Frontal superior medial	D/E	6, 8, 32	575	0,019	4,12	-4	8	54
NR								
Occipital	E	17, 18, 19, 37	2593	< 0,001	4,54	-10	-102	-2
Occipital	D	17, 18, 19	1334	< 0,001	4,48	34	-92	-12

7.10 Anexo J

Média do grupo paciente (n=25):

Figura 6 Anexo – Mapas probabilísticos referentes ao efeito BOLD positivo médio no grupo de pacientes. Fatias no plano axial e imagem da superfície cortical para os contrastes SR e NR. As diferentes cores representam diferentes *clusters*

Tabela 5 Anexo – Clusters da média para os contrastes SR e NR nos pacientes.

Cluster	Hemisfério	BA	Voxels	P	Z-MAX	Coordenadas (mm)		
						X	Y	Z
SR								
Occipito-temporal	E	17, 18, 19, 37	1924	< 0,001	4,38	-22	-98	2
Vérmis e hemisfério cerebelar	D	-	1109	< 0,001	3,98	18	-60	-30
Frontal pré-central / Temporal superior	E	20, 21, 22, 37	1036	< 0,001	4,10	-62	-4	16
NR								
Giro pré-central	E	3, 4, 6, 43, 48	650	0,02	3,84	-62	-2	20

7.11 Anexo K

Comparação entre grupos sem covariáveis

Sem a presença de covariáveis no modelo, a análise entre grupos também não apresentou nenhum *cluster* que tenha passado o limiar estatístico estabelecido para a comparação 'paciente > controle', em nenhum dos contrastes analisados. No entanto, a condição 'controle > paciente' resultou em regiões cerebrais mais ativas nos contrastes SR e NR, mas não para o contraste SR>NR.

O contraste SR revelou que os controles apresentavam maior ativação do que os pacientes em três *clusters*: dois deles na região occipital lateral (BA 18, 19 e 20), o esquerdo se estendendo para porções do giro fusiforme, no lobo temporal (BA 37) e um *cluster*, no lobo parietal esquerdo, mais especificamente nas bordas do sulco intraparietal (BA 7). Este mapa foi muito semelhante ao observado na análise covariada, porém não apresentou o *cluster* no córtex parietal direito, apenas no direito. Qualitativamente foi possível observar, também, que os clusters occipitais eram maiores sem a presença de covariáveis.

No contraste NR, semelhante à lista SR, dois *clusters* apareceram mais ativos no córtex occipital bilateral (BA 18 e 19) do grupo controle (Figura 6 Anexo), porém não houver *clusters* em regiões parietais.

Figura 7 Anexo – Mapas probabilísticos referentes ao teste *t* para comparação entre grupos, 'controles > pacientes': A) fatias no plano axial e imagem da superfície cortical posterior de áreas que apresentaram efeito BOLD positivo para o contraste SR e B) fatias axiais sobrepostas que apresentaram áreas occipitais laterais com efeito BOLD positivo para o contraste NR

A tabela 6 Anexo apresenta os *clusters* que sobreviveram ao limiar estatístico adotado para comparação entre grupos.

Tabela 6 Anexo: Comparação entre grupos (controles > pacientes)

Cluster	Hemisfério	Voxels	P	Z-MAX	Coordenada (mm)		
					X	Y	Z
SR							
1 Occipital	D	1201	< 0,001	3,59	36	-86	-10
2 Occipito-temporal	E	822	0,005	3,76	-52	-40	-18
3 Sulco intraparietal	E	549	0,046	3,51	-26	-58	58
NR							
1 Occipital	D	667	0,026	3,54	42	-92	4
2 Occipito-temporal	E	610	0,040	3,36	-38	-92	8

Quando as covariáveis de desempenho comportamental no paradigma (*i.e.* 'índice semântico'; 'total de palavras evocadas'; 'total de palavras evocadas na lista SR' e 'total de palavras evocadas na lista NR') foram investigadas, separadamente em cada modelo, não causaram nenhuma modificação nos mapas obtidos sem a presença de covariáveis.

8. REFERÊNCIAS

- Abramowitz, J. S., Taylor, S., & McKay, D. (2009). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 374(9688), 491–499.
- Adler, C. M., McDonough-Ryan, P., Sax, K. W., Holland, S. K., Arndt, S., & Strakowski, S. M. (2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 34(4-5), 317–324.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.
- Althoff, R.R., Rettew, D.C., Boomsma, D.I., Hudziak, J.J. (2009). Latent class analysis of the Child Behavior Checklist Obsessive-Compulsive Scale. *Compr Psychiatry*. Nov-Dec;50(6):584-92
- Amaro, E., & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: basic principles. *Brain and Cognition*, 60(3), 220–232.
- Amaro, E. (2007). Aplicações da Ressonância Magnética Funcional em Neurociências. In M. C. S. Lucia, E. C. Miotto, & M. Scaff (Eds.), *Neuropsicologia e as Interfaces com as Neurociências* (1ª Ed., p. 21–30). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. (2012). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(1), 98–113.
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., p. 980). Washington DC.: American Psychiatric Press Inc.
- An, S. K., Mataix-Cols, D., Lawrence, N. S., Wooderson, S., Giampietro, V., Speckens, A., Phillips, M. L., et al. (2009). To discard or not to discard: the neural basis of hoarding symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 14(3), 318–31.
- Anderson, K. E., & Savage, C. R. (2004). Cognitive and neurobiological findings in obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 27(1), 37–47, viii.
- Andrade, L., Wang, Y., & Andreoni, S. (2012). Mental disorders in megacities: findings from the Sao Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PloS One*, 7(2), e31879.
- Andrés, S., Boget, T., Lázaro, L., Penadés, R., Morer, A., Salamero, M., & Castro-Fornieles, J. (2007). Neuropsychological performance in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and influence of clinical variables. *Biological Psychiatry*, 61(8), 946–951.
- Andrés, S., Lázaro, L., Salamero, M., Boget, T., Penadés, R., & Castro-Fornieles, J. (2008). Changes in cognitive dysfunction in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder after treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 507–514.
- Arteche, A. X., & Bandeira, D. R. (2003). Subjective well-being: a study with working adolescents. *Psico-USF*, 8(2), 193–201.
- Atmaca, M., Yildirim B, H., Ozdemir B, H., Aydin B, A., Tezcan A, E., & Ozler A, S. (2006). Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(6), 1051–1057.
- Aycicegi, A., Dinn, W. M., Harris, C. L., & Erkmén, H. (2003). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry*, 18(5), 241–248.

- Baddeley A. (1992). Working memory. *Science*, Jan 31;255(5044):556-559.
- Baddeley, A. D., Anderson, M. C., & Eysenck, M. W. (2011). *Memória* (p. 472). Porto Alegre, RS: Artmed Editora S.A.
- Barbas, H. (2007). Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. *Journal of Anatomy*, 211(2), 237–249.
- Basso, M. R., Bornstein, R. A., Carona, F., & Morton, R. (2001). Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14(4), 241–245.
- Baxter, L. R. (1994). Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in obsessive compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 55 Suppl, 54–9.
- Baxter, L. R., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Schwartz, J. M., & Selin, C. E. (1987). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 44(3), 211–218.
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., Pahl, J. J., Guze, B. H., & Fairbanks, L. (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 145(12), 1560–1563.
- Beers, S. R., Rosenberg, D. R., Dick, E. L., Williams, T., O'Hearn, K. M., Birmaher, B., & Ryan, C. M. (1999). Neuropsychological study of frontal lobe function in psychotropic-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 156(5), 777–779.
- Behar, D., Rapoport, J. L., Berg, C. J., Denckla, M. B., Mann, L., Cox, C., Wolfman, M.G., et al. (1984). Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 141(3), 363–9.
- Belotto-Silva, C., Diniz, J. B., Malavazzi, D. M., Valério, C., Fossaluza, V., Borcato, S., & Shavitt, R. G. (2012). Group cognitive-behavioral therapy versus selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder: a practical clinical trial. *Journal of Anxiety Disorders*, 26(1), 25–31.
- Beucke, J. C., Sepulcre, J., Talukdar, T., Linnman, C., Zschenderlein, K., Endrass, T., Kathmann, N. (2013). Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(6), 619–629.
- Birmaher, B., Brent, D. A., Chiappetta, L., Bridge, J., Monga, S., & Baugher, M. (1999). Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(10), 1230–1236.
- Bloch, M. (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, Dec;165(12):1532–1542.
- Bloch, M. H., Sukhodolsky, D. G., Dombrowski, P. a, Panza, K. E., Craiglow, B. G., Landeros-Weisenberger, A., Schultz, et al. (2011). Poor fine-motor and visuospatial skills predict persistence of pediatric-onset obsessive-compulsive disorder into adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(9), 974–983.
- Bookheimer, S. Y. (2000). Methodological issues in pediatric neuroimaging. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(3), 161–165.
- Brandl, E. J., Müller, D. J., & Richter, M. A. (2012). Pharmacogenetics of obsessive-compulsive

- disorders. *Pharmacogenomics*, 13(1), 71–81.
- Breiter, H. C., & Rauch, S. L. (1996). Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal systems and the amygdala. *NeuroImage*, 4(3 Pt 3), S127–138.
- Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Rosen B.R., et al. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(7), 595–606.
- Burgund, E. D., Kang, H. C., Kelly, J. E., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2002). The Feasibility of a Common Stereotactic Space for Children and Adults in fMRI Studies of Development. *NeuroImage*, 17(1), 184–200.
- Buxton, R. B. (2012). Dynamic models of BOLD contrast. *NeuroImage*, 62(2), 953–961.
- Cabeza, R., & Kingstone, A. (2006). *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (2nd Ed.). Cambridge, MA: MIT Press.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*. Dec;160(12):2209-15.
- Casey, B. J., Galvan, A., & Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 239–244.
- Castillo, A. R. G. L., Buchpiguel, C. A., De Araújo, L. A. S. B., Castillo, J. C. R., Asbahr, F. R., Maia, A. K., & De Oliveira Latorre, M. R. D. (2005). Brain SPECT imaging in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neural Transmission*, 112(8), 1115–1129.
- Castle, D. J., Deale, A., & Marks, I. M. (1995). Gender differences in obsessive compulsive disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 29(1), 114–117.
- Caviness, V. S., Kennedy, D. N., Richelme, C., Rademacher, J., & Filipek, P. A. (1996). The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cerebral cortex*, 6(5), 726–736.
- Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(3), 399–419.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Menzies, L., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 164(2), 335–338.
- Chamberlain, S. R., Menzies, L., Hampshire, A., Suckling, J., Fineberg, N., Del Campo, N., Sahakian B. J., et al. (2008). Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*, 321(5887), 421–422.
- Chamberlain, S. R., & Menzies, L. (2009). Endophenotypes of obsessive-compulsive disorder: rationale, evidence and future potential. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(8), 1133–1146.
- Christensen, K. J., Kim, S. W., Dysken, M. W., & Hoover, K. M. (1992). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 31(1), 4–18.

- Correia, S., Hubbard, E., Hassenstab, J., Yip, A., Vymazal, J., Herynek, V., Greenberg, B. D. et al. (2010). Basal ganglia MR relaxometry in obsessive-compulsive disorder: T2 depends upon age of symptom onset. *Brain Imaging and Behavior*, 4(1), 35–45.
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. Oct 29;351(1346):1413-1420.
- Damasio, H. (2005). *Human brain anatomy in computerized images* (2nd Edition), p. 560. New York, USA: Oxford University Press.
- Dancey, C. P., & Reidy, J. (2006). *Estatística sem matemática para psicologia usando SPSS para Windows* (3ª edição). Porto Alegre: Artes Médicas.
- De Mathis, M. A., Diniz, J. B., Do Rosário, M. C., Torres, A. R., Hoexter, M., Hasler, G., & Miguel, E. C. (2006). What is the optimal way to subdivide obsessive-compulsive disorder? *CNS Spectrums*, 11(10), 762–8, 771–4, 776–9.
- De Mathis, M. A. (2007). *Características fenotípicas do transtorno obsessivo-compulsivo com idade de início precoce dos sintomas*. (Dissertação de Mestrado não publicada). Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.
- De Mathis, M. A., Rosário-Campos, M. C., Diniz, J. B., Torres, A. R., Shavitt, R. G., Ferrão, Y. A., Miguel, E. C., et al. (2008). Obsessive-compulsive disorder: influence of age at onset on comorbidity patterns. *European Psychiatry*, 23(3), 187–194.
- De Mathis, M. A., Diniz, J. B., Shavitt, R. G., Torres, A. R., Ferrão, Y. A., Fossaluza, V., Pereira, C., Do Rosário, M. C., et al. (2009). Early onset obsessive-compulsive disorder with and without tics. *CNS Spectrums*, 14(7), 362–370.
- De Mathis, M. A. de, Alvarenga, P. de, Funaro, G., Torresan, R. C., Moraes, I., Torres, A. R., Hounie, A. G., et al. (2011). Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33(4), 390–9.
- Deckersbach, T., Otto, M.W., Savage, C.R., Baer, L., & Jenike, M.A. (2000a). The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosom*. 2000, Mar-Apr;69(2):101-107.
- Deckersbach, T., Savage, C. R., Henin, A., Mataix-Cols, D., Otto, M. W., Wilhelm, S., Jenike, M. A., et al. (2000b). Reliability and validity of a scoring system for measuring organizational approach in the Complex Figure Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(5), 640–648.
- Deckersbach, T., Savage, C. R., Reilly-Harrington, N., Clark, L., Sachs, G., & Rauch, S. L. (2004). Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disorders*, 6(3), 233–244.
- Deckersbach, T., Savage, C. R., Dougherty, D. D., Bohné, A., Loh, R., Nierenberg, A., Rauch, S. L., et al. (2005). Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *Bipolar Disorders*, 7(2), 166–175.
- Del Casale, A., Kotzalidis, G. D., Rapinesi, C., Serata, D., Ambrosi, E., Simonetti, A., Pompili, M., Girardi, P., et al. (2011). Functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 64(2), 61–85.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. (1987). *California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Fine, E. M., Stricker, J. L., Houston, W. S., Wetter, S. R., Cobell, K., Jacobson, M. W. (2010). Comparison of the traditional recall-based versus a new list-based method for

- computing semantic clustering on the California Verbal Learning Test: evidence from Alzheimer's disease. *Clin Neuropsych*, Jan;24(1):70-79.
- Dell'Osso, B., Benatti, B., Buoli, M., Altamura, A. C., Marazziti, D., Hollander, E., Zohar, J. (2013). The influence of age at onset and duration of illness on long-term outcome in patients with obsessive-compulsive disorder: A report from the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). *European Neuropsychopharmacology*, 23(8), 865–871.
- Delucchi, K.L., Katerberg, H., Stewart, S.E., Denys, D.A., Lochner, C., Stack, D.E., den Boer, J.A., Mathews, C.A., et al. (2011) Latent class analysis of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. May-Jun;52(3):334-341.
- Del Porto, J. A. (2001). Epidemiologia e aspectos transculturais do transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23(Supl 2), 3–5.
- Diler, R. S., Kibar, M., & Avci, A. (2004). Pharmacotherapy and regional cerebral blood flow in children with obsessive compulsive disorder. *Yonsei Medical Journal*, 45(1), 90–99.
- Douglass, H. M., Moffitt, T. E., Dar, R., McGee, R., & Silva, P. (1995). Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(11), 1424–1431.
- Eichstedt, J. A., & Arnold, S. L. (2001). Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD? *Clinical Psychology Review*, 21(1), 137–157.
- Evans, D. W., Leckman, J. F., Carter, A., Reznick, J. S., Henshaw, D., King, R. A., & Pauls, D. (1997). Ritual, habit, and perfectionism: the prevalence and development of compulsive-like behavior in normal young children. *Child Development*, 68(1), 58–68.
- Fallucca, E., MacMaster, F. P., Haddad, J., Easter, P., Dick, R., May, G., Rosenberg D. R., et al. (2011). Distinguishing between major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder in children by measuring regional cortical thickness. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 527–533.
- Federici, A., Summerfeldt, L. J., Harrington, J. L., McCabe, R. E., Purdon, C. L., Rowa, K., & Antony, M. M. (2010). Consistency between self-report and clinician-administered versions of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. *Journal of Anxiety Disorders*, 24(7), 729–33.
- Ferrão, Y. A., Diniz, J. B., Lopes, A. C., Shavitt, R. G., Greenberg, B., & Miguel, E. (2007). [Resistance and refractoriness in obsessive-compulsive disorder]. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29 (Suppl 2), S66–76.
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2010). Heterogeneity of coordinate-based meta-analyses of neuroimaging data: an example from studies in OCD. *The British Journal of Psychiatry*, 197(1), 76–7.
- Ferren, T., Palmes, G.K., Kaplan, S.G. Psychopharmacologic treatment of refractory pediatric obsessive compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Sep;23(7):509-512.
- Fireman, B., Koran, L. M., Leventhal, J. L., & Jacobson, A. (2001). The prevalence of clinically recognized obsessive-compulsive disorder in a large health maintenance organization. *The American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1904–1910.
- Fitzgerald, K. D. K., Welsh, R. R. C., Stern, E. E. R., Angstadt, M., Hanna, G. L., Abelson, J. L., & Taylor, S. F. (2011). Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity

- in obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 50(9), 938-948.
- Fitzgerald, K. D. K., Stern, E. E. R., Angstadt, M., Nicholson-Muth, K. C., Maynor, M. R., Welsh, R. C., Taylor, S. F., et al. (2010). Altered function and connectivity of the medial frontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 68(11), 1039-1047.
- Flament, M. F., Whitaker, A., Rapoport, J. L., Davies, M., Berg, C. Z., Kalikow, K., Sceery, W., Shaffer, D. (1988) Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27:764-771.
- Flessner, C. A., Allgair, A., Garcia, A., Freeman, J., Sapyta, J., Franklin, M. E., Foa, E., March, J. (2010). The impact of neuropsychological functioning on treatment outcome in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. Apr;27(4):365-71.
- Fletcher, P. C., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1998a). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain*, Jul.121(Pt 7), 1239-1248.
- Fletcher, P. C., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1998b). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*, Jul.121(Pt 7), 1249-1256.
- Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., & Collins, D. L. (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*, 54(1), 313-27.
- Fontenelle, L. F., Mendlowicz, M. V., Marques, C., & Versiani, M. (2003). Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. *Journal of Psychiatric Research*, 37(2), 127-33.
- Fossaluzza, V., Diniz, J. B., Pereira, B. B., Miguel, E. C., & Pereira, C. A. B. (2009). Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. *Clinics*, 64(6), 511-518.
- Friedlander, L., & Desrocher, M. (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clinical Psychology Review*, Jan;26(1), 32-49.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, 6(3), 218-229.
- Gazzaniga, M., Ivry, R., & Mangum, G. (1998). *Cognitive Neuroscience, The biology of the mind*. First Edition, p. 550. New York: WW Norton.
- Geller, D.A., Biederman, J., Griffin, S., Jones, J., & Lefkowitz, T. R. (1996). Comorbidity of juvenile obsessive-compulsive disorder with disruptive behavior disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(12), 1637-1646.
- Geller, D., Biederman, J., Faraone, S. V., Frazier, J., Coffey, B. J., Kim, G., & Bellordre, C. A. (2000). Clinical correlates of obsessive compulsive disorder in children and adolescents referred to specialized and non-specialized clinical settings. *Depression and anxiety*, 11(4), 163-168.
- Geller, D. A. (2006). Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *The Psychiatric Clinics of North America*, 29(2), 353-370.
- Gilbert, A. R., Moore, G. J., Keshavan, M. S., Paulson, L. A., Narula, V., MacMaster, F. P., Rosenberg, D. R., et al. (2000). Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with

- obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Archives of General Psychiatry*, 57(5), 449–456.
- Gilbert, A. R., Keshavan, M. S., Diwadkar, V., Nutche, J., Macmaster, F., Easter, P. C., Rosenberg, D. R., et al. (2008). Gray matter differences between pediatric obsessive-compulsive disorder patients and high-risk siblings: a preliminary voxel-based morphometry study. *Neuroscience Letters*, 435(1), 45–50.
- Gogtay, N., Sporn, A., Clasen, L. S., Nugent, T. F., Greenstein, D., Nicolson, R., Giedd, J.N., et al. (2004). Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 61(1), 17–22.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Charney D. S., et al. (1989a). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1006–1011.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989b). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1012–1016.
- Grados, M. A., Riddle, M. A., Samuels, J. F., Liang, K. Y., Hoehn-Saric, R., Bienvenu, O. J., Nestadt G., et al. (2001). The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biological Psychiatry*, 50(8), 559–565.
- Graybiel, A. M., & Rauch, S. L. (2000). Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*, 28(2), 343–7.
- Greenberg, B. D., Rauch, S. L., & Haber, S. N. (2010). Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology*. 35(1), 317–36.
- Grisham, J. R., Anderson, T. M., Poulton, R., Moffitt, T. E., & Andrews, G. (2009). Childhood neuropsychological deficits associated with adult obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 195(2), 138–41.
- Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Pujol, J., Ortiz, H., López-Solà, M., Hernández-Ribas, R., Cardoner N., et al. (2009). Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 66(11), 1189–1200.
- Henseler, I., Gruber, O., Kraft, S., Krick, C., Reith, W., & Falkai, P. (2008). Compensatory hyperactivations as markers of latent working memory dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *Journal of psychiatry & neuroscience*, 33(3), 209–215.
- Henson, R. N., Burgess, N., & Frith, C. D. (2000). Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 38(4), 426–440.
- Heyman, I., Fombonne, E., Simmons, H., Ford, T., Meltzer, H., & Goodman, R. (2001). Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *The British Journal of Psychiatry*. 179, 324–329.
- Ho Pian, K. L., Van Megen, H. J. G. M., Ramsey, N. F., Mandl, R., Van Rijk, P. P., Wynne, H. J., & Westenberg, H. G. M. (2005). Decreased thalamic blood flow in obsessive-compulsive disorder patients responding to fluvoxamine. *Psychiatry Research*, 138(2), 89–97.
- Hodgson, R. J., & Rachman, S. (1977). Obsessional-compulsive complaints. *Behaviour Research and Therapy*, 15(5), 389–395.

- Hoehn-Saric, R., Pearlson, G. D., Harris, G. J., Machlin, S. R., & Camargo, E. E. (1991). Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *The American Journal of Psychiatry*, 148(9), 1243–1245.
- Hoeksma, M. R., Kenemans, J. L., Kemner, C., & Van Engeland, H. (2005). Variability in spatial normalization of pediatric and adult brain images. *Clinical Neurophysiology*, 116(5), 1188–1194.
- Hoexter, M. Q., Duran, F. L., D'Alcante, C. C., Dougherty, D. D., Shavitt, R. G., Lopes, A. C., Miguel, E. C. et al. (2012a). Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitive-behavior therapy: a randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. Feb; 37(3), 734–745.
- Hoexter, M. Q., Dougherty, D. D., Shavitt, R. G., D'Alcante, C. C., Duran, F. L. S., Lopes, A. C., Miguel, E. C., et al. (2012b). Differential prefrontal gray matter correlates of treatment response to fluoxetine or cognitive-behavioral therapy in obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, Jul;23(7):569-580.
- Huettel, S., Song, A., & McCarthy, G. (2008). Functional magnetic resonance imaging. Sunderland, Massachusetts: Sinauer.
- Huff, W., Lenartz, D., Schormann, M., Lee, S.-H., Kuhn, J., Koulousakis, A., Strum, V., et al. (2010). Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(2), 137–143.
- Huyser, C., Veltman, D. J., De Haan, E., & Boer, F. (2009). Paediatric obsessive-compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder? Evidence from neuroimaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(6), 818–830.
- Hwang, S. H., Kwon, J. S., Shin, Y.-W., Lee, K. J., Kim, Y. Y., & Kim, M.-S. (2007). Neuropsychological profiles of patients with obsessive-compulsive disorder: early onset versus late onset. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 13(1), 30–37.
- Iaki, S. (2005). *Correlato neural associado à memória episódica verbal após treino de estratégia semântica: investigação por Ressonância Magnética funcional – RMf*. (Tese de Doutorado não publicada) Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.
- Izquierdo, I. (2002). *Memória* (2ª Edição), p. 95. Porto Alegre: Artmed Editora S.A.
- Jaafari, N., Baup, N., Bourdel, M.-C., Olié, J.-P., Rotge, J.-Y., Wassouf, I., Krebs, M., et al. (2011). Neurological soft signs in OCD patients with early age at onset, versus patients with schizophrenia and healthy subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(4), 409–416.
- Jang, J. H., Kim, J.-H., Jung, W. H., Choi, J.-S., Jung, M. H., Lee, J.-M., Kwon, J. S, et al.. (2010). Functional connectivity in fronto-subcortical circuitry during the resting state in obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience Letters*, 474(3), 158–162.
- Jenkinson, M., Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis* 5: 143–156.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2), 825–841.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, 62(2), 782–790.

- Kalra, S., & Swedo, S. (2009). Children with obsessive-compulsive disorder: are they just “little adults”? *The Journal of Clinical Investigation*, 119(4), 737–746.
- Kandel, E. R. (2005). *Psychiatry, Psychoanalysis, And The New Biology Of Mind* (p. 414). Amer Psychiatric Pub.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. M., Jessel, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of Neuroscience. Biomolecular Sciences MSc* (5th Edition). New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kang, D.-H., Kwon, J. S., Kim, J.-J., Youn, T., Park, H.-J., Kim, M. S., et al. (2003a). Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107(4), 291–297.
- Kang, H. C., Burgund, E. D., Lugar, H. M., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2003). Comparison of functional activation foci in children and adults using a common stereotactic space. *NeuroImage*, 19(1), 16–28.
- Kaplan, D. M., Liu, A. M., Abrams, M. T., Warsofsky, I. S., Kates, W. R., White, C. D., & Reiss, A. L. (1997). Application of an automated parcellation method to the analysis of pediatric brain volumes. *Psychiatry research*, 76(1), 15–27.
- Kapur, S., Phillips, A. G., & Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1174–1179.
- Kashyap, H., Kumar, J. K., Kandavel, T., & Reddy, Y. C. J. (2013). Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: Are executive functions the key deficit? *Comprehensive Psychiatry*. Jul;54(5):533-540.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D. A., Ryan, N. D., & Rao, U. (2000). K-SADS-PL. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(10), 1208.
- Kessler, R. C., Avenevoli, S., Costello, E. J., Georgiades, K., Green, J. G., Gruber, M. J., et al. (2012). Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Archives of General Psychiatry*, 69(4), 372–380.
- Kikul, J., Van Allen, T. S., & Exner, C. (2012). Underlying mechanisms of verbal memory deficits in obsessive-compulsive disorder and major depression--the role of cognitive self-consciousness. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(3), 863–870.
- Kirchhoff, B. A., Anderson, B. A., Barch, D. M., & Jacoby, L. L. (2012). Cognitive and neural effects of semantic encoding strategy training in older adults. *Cerebral Cortex*. 22(4), 788–799.
- Konishi, M., Shishikura, K., Nakaaki, S., Komatsu, S.-I., & Mimura, M. (2011). Remembering and forgetting: directed forgetting effect in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7, 365–372.
- Kotsoni, E., Byrd, D., & Casey, B. J. (2006). Special considerations for functional magnetic resonance imaging of pediatric populations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 23(6), 877–86.
- Kuelz, K. A., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology*, 65(3), 185–236.

- Kuelz, K. A., Riemann, D., Halsband, U., Vielhaber, K., Unterrainer, J., Kordon, A., & Voderholzer, U. (2006). Neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder-improvement over the course of cognitive behavioral treatment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(8), 1273–1287.
- Lázaro, L., Caldú, X., Junqué, C., Bargalló, N., Andrés, S., Morer, A., & Castro-Fornieles, J. (2008). Cerebral activation in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: a functional MRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(13), 1051–1059.
- Leckman, J. F., Grice, D. E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., Pauls, D., et al. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 154(7), 911–917.
- Leonard, H. L., Swedo, S. E., Lenane, M. C., Rettew, D. C., Hamburger, S. D., Bartko, J. J., & Rapoport, J. L. (1993). A 2- to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 50(6), 429–439.
- Lewin, A. B., Bergman, R. L., Peris, T. S., Chang, S., McCracken, J. T., & Piacentini, J. (2010). Correlates of insight among youth with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(5), 603–611.
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th Edition) New York, NY: Oxford University Press.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869–878.
- Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology*, 66, 735–769.
- Luders, E., Gaser, C., Narr, K. L., & Toga, A. W. (2009). Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. *The Journal of Neuroscience*, 29(45), 14265–142670.
- Luders, E., & Toga, A. W. (2010). Sex differences in brain anatomy. *Progress in Brain Research*, 186, 3–12.
- MacMaster, F. (2010). Translational neuroimaging research in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(2):165-174.
- MacMaster, F., Vora, A., Easter, P., Rix, C., & Rosenberg, D. (2010). Orbital frontal cortex in treatment-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 181(2), 97–100.
- Magalhães, S., & Hamdan, A. (2010). The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychology and Neuroscience*, 3(1), 85–91.
- Maia, T. V., Cooney, R. E., & Peterson, B. S. (2008). The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Development and Psychopathology*, 20(4), 1251–1283.
- Malloy-Diniz, L. F., Cardoso-Martins, C., Nassif, E. P., Levy, A. M., Leite, W. B., & Fuentes, D. (2008). Planning abilities of children aged 4 years and 9 months to 8 ½ years: effects of age, fluid intelligence and school type on performance in the Tower of London test. *Dementia & Neuropsychologia*, 2(1), 26–30.
- Malloy-Diniz, L. F., Cruz, M., Torres, V. M., & Cosenza, R. (2000). O teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey: normas para uma população brasileira. *Revista Brasileira de*

Neurologia, 36, 79–83.

- Mancebo, M. C., Greenberg, B., Grant, J. E., Pinto, A., Eisen, J. L., Dyck, I., & Rasmussen, S. A. (2008). Correlates of occupational disability in a clinical sample of obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 49(1), 43–50.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 285–298.
- Martin, A., Wiggs, C. L., Altemus, M., Rubenstein, C., & Murphy, D. L. (1995). Working memory as assessed by subject-ordered tasks in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(5), 786–792.
- Marvel, C. L., & Desmond, J. E. (2010). Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. *Neuropsychology Review*, 20(3), 271–279.
- Masi, G., Millepiedi, S., Perugi, G., Pfanner, C., Berloff, S., Pari, C., Akiskal, H. S., et al. (2010). A naturalistic exploratory study of the impact of demographic, phenotypic and comorbid features in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology*, 43(2), 69–78.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S. L., Manzo, P. A., Jenike, M. A., & Baer, L. (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1409–1416.
- Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M. J., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61(6), 564–576.
- Mataix-Cols, D., & Van den Heuvel, O. A. (2006). Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, 29(2), 391–410, viii.
- Mataix-Cols, D., Lawrence, N. S., Wooderson, S., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2009). The Maudsley Obsessive-Compulsive Stimuli Set: validation of a standardized paradigm for symptom-specific provocation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 168(3), 238–241.
- Mataix-Cols, D., Pertusa, A., & Snowden, J. (2011). Neuropsychological and neural correlates of hoarding: a practice-friendly review. *Journal of Clinical Psychology*, 67(5), 467–476.
- Mataix-Cols, D., & Pertusa, A. (2012). Annual research review: hoarding disorder: potential benefits and pitfalls of a new mental disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(5), 608–618.
- Matthews, P. M., & Jezzard, P. (2004). Functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(1), 6–12.
- Melloni, M., Urbistondo, C., Sedeño, L., Gelormini, C., Kichic, R., & Ibanez, A. (2012). The extended fronto-striatal model of obsessive compulsive disorder: convergence from event-related potentials, neuropsychology and neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, Sep, 6, 259.
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C.-H., Del Campo, N., Sahakian, B. J., et al. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 130(Pt 12), 3223–3236.

- Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 525–549.
- Micali, N., Heyman, I., Perez, M., Hilton, K., Nakatani, E., Turner, C., & Mataix-Cols, D. (2010). Long-term outcomes of obsessive-compulsive disorder: follow-up of 142 children and adolescents. *The British Journal of Psychiatry*, 197(2), 128–134.
- Miguel, E. C., Leckman, J.F., Rauch, S., Rosário-Campos, M. C., Hounie, A.G., Mercadante, M. T., Pauls, D.L., et al. (2005). Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*, Mar;10(3):258-725.
- Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 43–51.
- Miotto, E. C., Savage, C. R., Evans, J. J., Wilson, B. A., Martins, M. G. M., Iaki, S., & Amaro, E. (2006). Bilateral activation of the prefrontal cortex after strategic semantic cognitive training. *Human Brain Mapping*, 27(4), 288–295.
- Miotto, E. C., Savage, C. R., Evans, J. J., Wilson, B. A., Martin, M. G. M., Balardin, J. B., et al. (2013). Semantic strategy training increases memory performance and brain activity in patients with prefrontal cortex lesions. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(3), 309–16.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jacobsen, D., Fricke, S., Böthern, A., & Hand, I. (2001). Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 110(4), 653–657.
- Moritz, S., Von Mühlenen, A., Randjbar, S., Fricke, S., & Jelinek, L. (2009). Evidence for an attentional bias for washing- and checking-relevant stimuli in obsessive-compulsive disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 365–371.
- Moritz, S., Rietschel, L., Jelinek, L., & Bäuml, K.-H. T. (2011). Are patients with obsessive-compulsive disorder generally more doubtful? Doubt is warranted! *Psychiatry Research*, 189(2), 265–269.
- Mumford, J. A., & Nichols, T. E. (2008). Power calculation for group fMRI studies accounting for arbitrary design and temporal autocorrelation. *NeuroImage*, 39(1), 261–268.
- Mumford, J.A. (2011). *Mean centering continuous covariates for a group fMRI analysis*. Recuperado de http://mumford.fmripower.org/mean_centering/
- Mushtaq, I., Helal, M. N., & Campbell, C. (2009). Childhood neuropsychological deficits and adult OCD. *The British Journal of Psychiatry*, 195(6), 554–5.
- Muzik, O., Chugani, D. C., Juhász, C., Shen, C., & Chugani, H. T. (2000). Statistical parametric mapping: assessment of application in children. *NeuroImage*, 12(5), 538–549.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., Kanba, S., et al. (2005a). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 57(8), 901–910.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., Kawamoto, M., et al. (2005b). A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Research*, 139(2), 101–114.

- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Kanba, S. (2009). Duration effect of obsessive-compulsive disorder on cognitive function: a functional MRI study. *Depression and Anxiety*, 26(9), 814–823.
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O. J., Liang, K. Y., LaBuda, M., Walkup, J., et al. (2000). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(4), 358–363.
- Nestadt G., Di, C.Z., Riddle, M.A., Grados, M.A., Greenberg, B.D., Fyer, A.J., Roche, K.B., et al. (2009) Obsessive-compulsive disorder: subclassification based on co-morbidity. *Psychol Med*. Sep;39(9):1491-1501.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868–9872.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Olesen, P. J., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nature Neuroscience*, 7(1), 75–79.
- Oliveira, M. (1999). *Manual: Figuras Complexas de Rey – Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas*. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo.
- Oliveira, M., Rigoni, M., Andretta, I., & Moraes, J. F. (2004). Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na população brasileira. *Avaliação Psicológica*, 3(1), 33–38.
- Olley, A., Malhi, G., & Sachdev, P. (2007). Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review. *Journal of Affective Disorders*, 104(1-3), 15–23.
- Organization, W. H. (1992). *ICD-10: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines* (p. 374). Geneva: World Health Organization.
- Ornstein, T. J., Arnold, P., Manassis, K., Mendlowitz, S., & Schachar, R. (2010). Neuropsychological performance in childhood OCD: a preliminary study. *Depression and Anxiety*, 27(4), 372–380.
- Osterrieth, P. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 206–256.
- Pallanti, S., Hollander, E., Bienstock, C., Koran, L., Leckman, J., Marazziti, D., Zohar, J., et al. (2002). Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(2), 181–191.
- Park, H. S., Shin, Y.-W., Ha, T. H., Shin, M. S., Kim, Y. Y., Lee, Y. H., & Kwon, J. S. (2006). Effect of cognitive training focusing on organizational strategies in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60(6), 718–726.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342–345.
- Pauls, D.L. (2008). The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, May 15;148C(2):133-139.
- Pauls, D. L. (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(2), 149–163.
- Peris, T. S., Bergman, R. L., Asarnow, J. R., Langley, A., McCracken, J. T., & Piacentini, J.

- (2010). Clinical and cognitive correlates of depressive symptoms among youth with obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 39(5), 616–626.
- Pertusa, A., Bejerot, S., Eriksson, J., Fernández de la Cruz, L., Bonde, S., Russell, A., Mataix-Cols, D. (2011). Do patients with hoarding disorder have autistic traits? *Depress Anxiety*, Mar;29(3):210-218.
- Petersen, A. C., Crockett, L., Richards, M., & Boxer, A. (1988a). A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of Youth and Adolescence*, 17(2), 117–133.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988b). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 331(6157), 585–589.
- Pine, D. S. (2011). Editorial: categories and dimensions: reflections on obsessive-compulsive disorder (OCD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 52(12), 1221–1222.
- Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E., & McGuffin, P. (2011). *Genética do comportamento* (5ª edição), p. 480. Porto Alegre: Artmed Editora S.A.
- Poznanski, E., Mokros, H. B., Grossman, J., & Freeman, L. N. (1985). Diagnostic criteria in childhood depression. *The American Journal of Psychiatry*, 142(10), 1168–1173.
- Price CJ, Friston KJ. Scanning patients with tasks they can perform. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(2-3):102-8. Review.
- Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 195(5), 393–402.
- Rao, N. P., Reddy, Y. C. J., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2008). Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(6), 1574–1579.
- Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1990). Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 51 Suppl, 10–3.
- Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H. C., Savage, C. R., & Fischman, A. J. (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 62–70.
- Rauch, S. L., & Britton, J. C. (2010). Developmental neuroimaging studies of OCD: the maturation of a field. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1186–1188.
- Rauch, S. L., Wedig, M. M., Wright, C. I., Martis, B., McMullin, K. G., Shin, L. M., Wilhem, S., et al. (2007). Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 61(3), 330–336.
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M. A., van Balkom, A. J. L. M., Cath, D. C., van Oppen, P., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 63(11), 1225–1236.
- Rempel-Clower, N. L., & Barbas, H. (2000). The laminar pattern of connections between

- prefrontal and anterior temporal cortices in the rhesus monkey is related to cortical structure and function. *Cerebral Cortex*, 10(9), 851–865.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Paris, France: Presses Universitaires de France.
- Rey, A. (1959). *Manuel: Test de Copie d'une Figure Complexe*. Paris, France: Centre de Psychologie Appliquée.
- Riddle, M. A., Scahill, L., King, R., Hardin, M. T., Towbin, K. E., Ort, S. I., Cohen D. J., et al. (1990). Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(5), 766–772.
- Riestra, A. R., Aguilar, J., Zambito, G., Galindo y Villa, G., Barrios, F., García, C., & Heilman, K. M. (2011). Unilateral right anterior capsulotomy for refractory major depression with comorbid obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*, 17(6), 491–500.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55(1), 11–29.
- Rosário-Campos, M. C., Leckman, J. F., Curi, M., Quatrano, S., Katsovitch, L., Miguel, E. C., & Pauls, D. L. (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 136B(1), 92–97.
- Rosário-Campos, M. C., Miguel, E. C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D., Leckman, J. M., et al. (2006). The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Molecular Psychiatry*, 11(5), 495–504.
- Rosário-Campos, M. C., Prado, H. S., Borcato, S., Diniz, J. B., Shavitt, R. G., Hounie, A. G., Mathis, M. E., et al. (2009). Validation of the University of São Paulo Sensory Phenomena Scale: initial psychometric properties. *CNS Spectrums*, 14(6), 315–23.
- Rosário-Campos, M. C., de Mathis, M. A., & Miguel, E. C. (2012). Tiques, cacoetes, manias, dúvidas e obsessões. Existe uma relação? In A. G. Hounie & E. C. Miguel (Org.), *Tiques, Cacoetes, Síndrome de Tourette. Um manual para pacientes, seus familiares, educadores e profissionais de saúde* (2ª Ed., p. 29-42). Porto Alegre, SR: Artmed.
- Rosenberg, D. R., Keshavan, M. S., O'Hearn, K. M., Dick, E. L., Bagwell, W. W., Seymour, A. B., Birmaher, B., et al. (1997a). Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54(9), 824–830.
- Rosenberg, D. R., Keshavan, M. S., Dick, E. L., Bagwell, W. W., MacMaster, F. P., & Birmaher, B. (1997b). Corpus callosal morphology in treatment-naïve pediatric obsessive compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 21(8), 1269–1283.
- Rosenberg, D. R., & Keshavan, M. S. (1998). A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 43(9), 623–640.
- Rosenberg, D. R., Benazon, N. R., Gilbert, a, Sullivan, a, & Moore, G. J. (2000). Thalamic volume in pediatric obsessive-compulsive disorder patients before and after cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry*, 48(4), 294–300.
- Rotge, J.-Y., Guehl, D., & Dilharreguy, B. (2008). Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatry Neurosciences*, Sep,33(5):405-412.

- Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., Allard, M., Aouizerate, B., et al. (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 75–83.
- Roth, R. M., Milovan, D., Baribeau, J., & O'Connor, K. (2005). Neuropsychological functioning in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(2), 208–213.
- Rubin, R. T., Ananth, J., Villanueva-Meyer, J., Trajmar, P. G., & Mena, I. (1995). Regional ¹³³xenon cerebral blood flow and cerebral ^{99m}Tc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and during treatment. *Biological Psychiatry*, 38(7), 429–437.
- Rück, C., Karlsson, A., Steele, J. D., Edman, G., Meyerson, B. A., Ericson, K., Svanborg, P., et al. (2008). Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. *Archives of General Psychiatry*, 65(8), 914–921.
- Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 53–63.
- Sanavio, E. (1988). Obsessions and compulsions: the Padua Inventory. *Behaviour Research and Therapy*, 26(2), 169–177.
- Sanematsu, H., Nakao, T., Yoshiura, T., Nabeyama, M., Togao, O., Tomita, M., Masuda, Y., et al. (2010). Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 44(4), 193–200.
- Savage, C. R., Keuthen, N. J., Jenike, M. A., Brown, H. D., Baer, L., Kendrick, A., Albert, M. S., et al. (1996). Recall and recognition memory in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8(1), 99–103.
- Savage, C. R., Baer, L., Keuthen, N. J., Brown, H. D., Rauch, S. L., & Jenike, M. A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 45(7), 905–916.
- Savage, C. R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S. L., Baer, L., Reid, T., & Jenike, M. A. (2000). Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, 14(1), 141–151.
- Savage, C. R., & Rauch, S. L. (2000). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 157(7), 1182–1183.
- Savage, C. R., Deckersbach, T., Heckers, S., Wagner, A. D., Schacter, D. L., Alpert, N., Rauch, S. L., et al. (2001). Prefrontal regions supporting spontaneous and directed application of verbal learning strategies: evidence from PET. *Brain*, 124(Pt 1), 219–231.
- Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, (35), 26–37.
- Saxena, S., Brody, A. L., Maidment, K. M., Dunkin, J. J., Colgan, M., Alborzian, S., Baxter, R. L., et al. (1999). Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 21(6), 683–693.
- Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 563–586.

- Saxena, S., Brody, A. L., Ho, M. L., Alborzian, S., Maidment, K. M., Zohrabi, N., Baxter, R. L., et al. (2002). Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Archives of General Psychiatry*, 59(3), 250–261.
- Scahill, L., Riddle, M. A., McSwiggin-Hardin, M., Ort, S. I., King, R. A., Goodman, W. K. (1997): Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36: 844–852.
- Schacter, D. L., & Wagner, A. D. (2013). Learning and Memory. In E. Kandel, J. Schwartz, T. Jessell, S. Siegelbaum, & A. Hudspeth (Orgs.). *Principles of Neural Science* (Fifth Edition), pp. 1441–1460. New York, NY: The McGraw-Hill.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11–21.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(1), 103–13.
- Segalàs, C., Alonso, P., Labad, J., Jaurrieta, N., Real, E., Jiménez, S., Vallejo, J., et al. (2008). Verbal and nonverbal memory processing in patients with obsessive-compulsive disorder: its relationship to clinical variables. *Neuropsychology*, 22(2), 262–272.
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., & Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28(14), 3586–94.
- Shaw, P., Gogtay, N., & Rapoport, J. (2010). Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. *Human Brain Mapping*, 31(6), 917–925.
- Shear, P. K., Wells, C. T., Brock, M. A., & Brock, A. M. (2000). The effect of semantic cuing on CVLT performance in healthy participants, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Oct;22(5):649-655.
- Shin, M.S., Choi, H., Kim, H., Hwang, J.W., Kim, B.N., & Cho, S.C. (2008). A study of neuropsychological deficit in children with obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 23(7), 512–520.
- Shin, N. Y., Lee, T. Y., Kim, E., & Kwon, J. S. (2013). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, Jul 19:1–10.
- Shungu, D. C. (2012). N-acetylcysteine for the treatment of glutathione deficiency and oxidative stress in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 71(11), 937–938.
- Simpson, H. B., Rosen, W., Huppert, J. D., Lin, S.-H., Foa, E. B., & Liebowitz, M. R. (2006). Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Psychiatric Research*, 40(3), 247–257.
- Skoog, G., & Skoog, I. (1999). A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Archives of General Psychiatry*, 56(2), 121–127.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cognitive Psychology*, 33(1), 5–42.
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3), 143–155.
- Springer, S. P., & Deutsch, G. (1998). *Cérebro Esquerdo, Cérebro Direito* (2ª edição), p. 412. São Paulo, SP: Summus.

- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99(2), 195–231.
- Squire, L. R. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515–13522.
- Stein, L. M. (1994). *TDE: teste de desempenho escolar: manual para aplicação e interpretação*. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo.
- Stein, M. B., Forde, D. R., Anderson, G., & Walker, J. R. (1997). Obsessive-compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with clinical reappraisal. *The American Journal of Psychiatry*, 154(8), 1120–1126.
- Stern, E. R., Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Abelson, J. L., & Taylor, S. F. (2012). Resting-state functional connectivity between fronto-parietal and default mode networks in obsessive-compulsive disorder. *PloS One*, 7(5), e36356.
- Stewart, S. E., Geller, D. A., Jenike, M., Pauls, D., Shaw, D., Mullin, B., & Faraone, S. V. (2004). Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(1), 4–13.
- Storch, E. A., Milsom, V. A., Merlo, L. J., Larson, M., Geffken, G. R., Jacob, M. L., Murphy, T. K., et al. (2008). Insight in pediatric obsessive-compulsive disorder: associations with clinical presentation. *Psychiatry Research*, 160(2), 212–220.
- Stricker, J. L., Brown, G. G., Wixted, J., Baldo, J. V., & Delis, D. C. (2002). New semantic and serial clustering indices for the California Verbal Learning Test-Second Edition: background, rationale, and formulae. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8(3), 425–435.
- Swain, J. E., Scahill, L., Lombroso, P. J., King, R. A., & Leckman, J. F. (2007). Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(8), 947–968.
- Swedo, S. E., Schapiro, M. B., Grady, C. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Kumar, A., Rapoport, J. L., et al. (1989). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46(6), 518–523.
- Szeszko, P. R., Robinson, D., Alvir, J. M., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., Bogerts, B., et al. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(10), 913–919.
- Szeszko, P. R., MacMillan, S., McMeniman, M., Chen, S., Baribault, K., Lim, K. O., Rosenberg, D. R., et al. (2004). Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 161(6), 1049–1056.
- Szeszko, P. R., & Christian, C. (2008). Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *American Journal of Psychiatry*, Oct;165(10):1299–1307.
- Tekcan, A. I., Topçuoğlu, V., & Kaya, B. (2007). Memory and metamemory for semantic information in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 45(9), 2164–2172.
- Thirion, B., Tucholka, A., Keller, M., Pinel, P., Roche, A., Mangin, J.-F., & Poline, J.-B. (2007). High level group analysis of fMRI data based on Dirichlet process mixture models. *Information Processing in Medical Imaging*, 20, 482–494.

- Thomsen, P. H. (2013). Obsessive-compulsive disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22 Suppl 1, S23–8.
- Torres, A. R., Prince, M. J., Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T. S., Farrell, M., Silgleton, N., et al. (2006). Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1978–1985.
- Tükel, R., Ertekin, E., Batmaz, S., Alyanak, F., Sözen, A., Aslantaş, B., Ozildirim, I., et al. (2005). Influence of age of onset on clinical features in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 21(3), 112–117.
- Tükel, R., Gürvit, H., Ertekin, B. A., Oflaz, S., Ertekin, E., Baran, B., Atalay, F., et al. (2012). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 53(2), 167–175.
- Tulving E. (1962). Subjective organization in free recall of "unrelated" words. *Psychol Rev.* Jul;69:344-354.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*, (pp. 381–403). New York: Academic Press.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(6), 2016–2020.
- Tuna, S., Tekcan, A. I., & Topçuoğlu, V. (2005). Memory and metamemory in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 43(1), 15–27.
- Van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J. L. M., van Hartkamp, J., & van Dyck, R. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 301–9.
- Van den Heuvel, O. A., Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H. J., Uylings, H. B. M., Veltman, D. J., et al. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, 132(Pt 4), 853–868.
- Van den Heuvel, O. A., Mataix-Cols, D., Zwieter, G., Cath, D. C., Van der Werf, Y. D., Groenewegen, H. J., Veltman, D. J., et al. (2011). Common limbic and frontal-striatal disturbances in patients with obsessive compulsive disorder, panic disorder and hypochondriasis. *Psychological Medicine*, 41(11), 2399–2410.
- Van den Hout, M., & Kindt, M. (2003). Repeated checking causes memory distrust. *Behaviour Research and Therapy*, 41(3), 301–316.
- Van der Wee, N. J., Ramsey, N. F., Jansma, J. M., Denys, D. A., Vanmegen, H., Westenberg, H. M. G., Kahn, R. S. (2003). Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *NeuroImage*, 20(4), 2271–2280.
- Van der Wee, N. J., Ramsey, N. F., Van Megen, H. J. G. M., Denys, D., Westenberg, H. G. M., & Kahn, R. S. (2007). Spatial working memory in obsessive-compulsive disorder improves with clinical response: A functional MRI study. *European Neuropsychopharmacology*, 17(1), 16–23.
- Van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., Boomsma, D. I. (2005) Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Research and Human Genetics*, 8:450-458

- Viana, M. C., Teixeira, M. G., Beraldi, F., Bassani, I. de S., & Andrade, L. H. (2009). São Paulo Megacity Mental Health Survey - a population-based epidemiological study of psychiatric morbidity in the São Paulo metropolitan area: aims, design and field implementation. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31(4), 375–386.
- Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., Buckner, R. L., et al. (1998). Building Memories: Remembering and Forgetting of Verbal Experiences as Predicted by Brain Activity. *Science*, 281(5380), 1188–1191.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255–274.
- Walitza, S., Wendland, J. R., Gruenblatt, E., Warnke, A., Sontag, T. A., Tucha, O., & Lange, K. W. (2010). Genetics of early-onset obsessive-compulsive disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(3), 227–235.
- Wechsler, D. (1987). *Manual for the Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1991). *Wechsler intelligence scale for children - Third edition (WISC-III): Manual* (3rd ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler abbreviated scale of intelligence (WASI)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Whiteside, S. P., Port, J. D., & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 132(1), 69–79.
- Woolley, J., Heyman, I., Brammer, M., Frampton, I., McGuire, P. K., & Rubia, K. (2008). Brain activation in paediatric obsessive compulsive disorder during tasks of inhibitory control. *The British Journal of Psychiatry*, 192(1), 25–31.
- Woolrich, M. W., Ripley, B. D., Brady, M., & Smith, S. M. (2001). Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *NeuroImage*, 14(6), 1370–1386.
- World Health Organization. (1992). *ICD-10: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Wu, K., Hanna, G. L., Rosenberg, D. R., & Arnold, P. D. (2012). The role of glutamate signaling in the pathogenesis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 100(4), 726–735.
- Yoon, U., Fonov, V. S., Perusse, D., & Evans, A. C. (2009). The effect of template choice on morphometric analysis of pediatric brain data. *NeuroImage*, 45(3), 769–777.
- Zitterl, W., Urban, C., Linzmayer, L., Aigner, M., Demal, U., Semler, B., & Zitterl-Eglseer, K. (2001). Memory deficits in patients with DSM-IV obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology*, 34(3), 113–117.
- Zohar, A. H., Pauls, D. L., Ratzoni, G., Apter, A., Dycian, A., Binder, M., Choen, D., et al. (1997). Obsessive-compulsive disorder with and without tics in an epidemiological sample of adolescents. *The American Journal of Psychiatry*, 154(2), 274–6.
- Zook, N. A., Davalos, D. B., Delosh, E. L., & Davis, H. P. (2004). Working memory, inhibition, and fluid intelligence as predictors of performance on Tower of Hanoi and London tasks. *Brain and Cognition*, 56(3), 286–292.