

Carina Chaubet D'Alcante

Características neuropsicológicas no transtorno obsessivo compulsivo e seu impacto na resposta ao tratamento.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Eurípedes Constantino Miguel

São Paulo

2010

Esta dissertação ou 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. Serviço 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.
2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

D'Alcante, Carina Chaubet

Características neuropsicológicas no transtorno obsessivo compulsivo e seu impacto na resposta ao tratamento / Carina Chaubet D'Alcante. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Departamento de Carina Chaubet D'Alcante.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Psiquiatria.

Descritores: 1.Transtorno obsessivo compulsivo 2.Neuropsicologia 3.Valor preditivo dos testes 4.Terapia cognitiva 5.Terapia comportamental 6.Fluoxetina

USP/FM/SBD-079/10

***Dedico este mestrado aos meus pais: Renato e Eunice
por me ensinarem desde cedo que os maiores bens
que se pode dar a um filho são:
o amor, a amizade e a educação.***

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes e controles que participaram desse estudo, pela disponibilidade e interesse tanto pela avaliação quanto pelos resultados.

Ao meu orientador Prof. Dr. Eurípedes Miguel pela oportunidade que me concedeu de aprendizado, as constantes idéias e pela confiança no meu trabalho. Será sempre meu modelo de mestre.

Ao Marcelo Hoexter com quem aprendi muito, dividi as dúvidas, angústias e alegrias deste percurso. Pela constante parceria desde o primeiro contato com os pacientes até as discussões finais dessa dissertação.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Lopes pela disponibilidade em discutir e ensinar ainda mais sobre este trabalho.

Ao Marcelo Batistuzzo pela ajuda nas correções das avaliações, pelas críticas, sugestões e idéias.

Ao amigo Victor Fossaluzza, pelas orientações para desenvolver as análises estatísticas.

A todos os colegas do PROTOC sem os quais esse estudo não seria possível:

Roseli Shavitti, Ana Hounie, Juliana Diniz, Cristina Belloto, Sonia Borcato, Nil Moraes, Carolina Cappi, Helena Brentani, Andrea Marques, Renan Kawano, Aline Sampaio, Pedro Alvarenga, Janaína Cecconi, Quirino Cordeiro, André Seixas, André Gentil, Carlos Bragança, Priscila Chacon, Márcia Motta, Anita Taub, Carolina Valério, Carolina Rosa, Karen Ferreira, Dante Marino, Marines Joaquim, Cecília Toledo, Maria Eugenia de Mathis, Alice de Mathis, Ariane Lima, Viviane Nery, Tyaia Lourenço, Idalina Shimoda e Potira Requena.

Às amigas Juliana Góis e Priscila Palomo pelo apoio durante estes anos daqueles que só os amigos sabem dar.

Ao meu irmão Rafael pelo companheirismo, apoio e pelas “conversas filosóficas” mesmo a distancia.

Enfim a todos meu muito obrigada. Este trabalho que leva o meu nome na capa tem dentro dele um pouco de cada um de vocês.

“Não herdamos a sabedoria, é preciso que a descubramos por nós mesmos depois de uma trajetória que ninguém pode fazer por nós e que ninguém nos pode evitar, porque a sabedoria é uma forma de ver as coisas.”

Marcel Proust

Em busca do tempo perdido

Este projeto contou com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 06/58286-9

SUMÁRIO

Lista de Abreviatura e Siglas.....	10
Lista de Tabelas.....	11
Resumo.....	12
Summary.....	15
1. INTRODUÇÃO.....	18
1. 1. Transtorno Obsessivo-Compulsivo.....	19
1. 2. Neuropsicologia e TOC.....	21
1.2.1. Fatores Preditivos Neuropsicológicos de resposta ao tratamento.....	26
1.3. Tratamento do TOC	29
2. Objetivos e Hipóteses.....	33
2.1. Objetivos.....	34
2.2. Hipótese.....	34
3. MÉTODOS.....	35
3. 1. Considerações éticas do projeto.....	36
3. 2. Desenho do Estudo e Seleção da Amostra.....	37
3. 2.1. Grupos de Pacientes portadores de TOC: Critérios de inclusão e exclusão....	38
3.2.2. Grupo Controle: Critérios de inclusão e exclusão.....	39
3. 3. Pré -Triagem.....	40
3.4. Triagem Psiquiátrica.....	40
3.5. Avaliação Clínica dos Pacientes.....	41

3.6. Instrumentos de Avaliação.....	42
3.7. Determinação da Resposta a Tratamento	45
3.8. Avaliação Neuropsicológica.....	45
3.9. Armazenamento de Dados.....	48
3.10. Análise Estatística.....	49
4. RESULTADOS.....	51
4.1. Características Sociodemográficas e Clínicas da Amostra.....	52
4.2. Características Neuropsicológicas dos portadores de TOC versus Controle....	56
4.3. Fatores Neuropsicológicos e Clínicos Preditivos de Resposta ao Tratamento...	61
5. DISCUSSÃO.....	66
5.1. Características Sociodemográficas e Clínicas da Amostra.....	67
5.2. Características Neuropsicológicas dos portadores de TOC versus Controles...	70
5.3. Fatores Preditivos Neuropsicológicos de Resposta ao Tratamento.....	80
5.4. Limitações do Estudo.....	83
5.5. Estudos Futuros.....	84
6. CONCLUSÃO.....	87
7. REFERÊNCIAS.....	89
8. ANEXOS.....	117

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASTOC	Associação Brasileira de Síndrome de Tourette, Tiques e Transtorno Obsessivo-Compulsivo
Beck A	Inventário de Ansiedade de Beck
Beck D	Inventário de Depressão de Beck
BVMT	Brief Visual Memory Test
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CVLT	Califórnia Verbal Learning Test
DYBOCS	Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
FE	Funções Executivas
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
IPq	Instituto de Psiquiatria
ISRS	Inibidor Seletivo de Recaptação da Serotonina
HAMA	Hamilton Anxiety Rating Scale
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
OAT	Object Alternation Task
PROTOC	Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo
QI	Quociente de inteligência
SCID	“Structured Clinical Interview for Diagnosis of DSM-IV”
SNL	Sequência de números e letras
SOC	Sintomas obsessivo-compulsivos
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TCCG	Terapia Cognitivo-Comportamental em Grupo
YBOCS	Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale
USP - SPS	Escala de Fenômenos Sensoriais
WASI	Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Testes utilizados na avaliação neuropsicológica. **Pág. 46**
- Tabela 2-** Características Sociodemográficas e Clínicas dos portadores do Transtorno Obsessivo Compulsivo e de controles normais. **Pág. 51**
- Tabela 3** - Curso dos Sintomas obsessivo-compulsivos no grupo de portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). **Pág. 53**
- Tabela 4-** Características Clínicas dos portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) (grupos de TCCG e fluoxetina). **Pág. 54**
- Tabela 5** - Desempenho Neuropsicológico - portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) x Controles. **Pág. 56**
- Tabela 6-** Fatores Neuropsicológicos e Clínicos Preditivos de Resposta ao Tratamento – a partir de um modelo de Regressão Linear. **Pág. 61**
- Tabela 7-** Medidas Preditivas (Diferenças na linha de base entre os Grupos de Tratamento). **Pág. 121**

RESUMO

D'Alcante C.C. Características neuropsicológicas no transtorno obsessivo compulsivo e seu impacto na resposta a tratamento. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Estudos prévios avaliando domínios neuropsicológicos, especialmente funções executivas, indicam a presença de déficits em portadores do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). No entanto, achados neste sentido são muitas vezes contraditórios. Estas divergências podem, em parte, ser explicadas a partir de limitações metodológicas como pareamento inadequado de pacientes e controles e o uso de medicamentos no momento da avaliação neuropsicológica. Este estudo teve os seguintes objetivos: 1) verificar o funcionamento neuropsicológico, especialmente das funções executivas, de pacientes portadores de TOC sem tratamento prévio comparados a controles normais; 2) identificar fatores neuropsicológicos preditivos de resposta a tratamento com terapia cognitivo-comportamental em grupo (TCCG) ou fluoxetina. Pacientes portadores de TOC (n=50) foram pareados com controles saudáveis (n=35) por gênero, idade, escolaridade, nível socioeconômico e lateralidade manual. Estes foram avaliados a partir de uma bateria neuropsicológica investigando: quociente intelectual, funções executivas, memória verbal e não verbal, habilidades sociais e funções motoras. Os pacientes portadores de TOC foram alocados em dois subgrupos: 26 foram submetidos a tratamento medicamentoso com fluoxetina e 24 foram submetidos a um protocolo de TCCG por 12 semanas. Encontramos déficits nos pacientes portadores de TOC quando comparados a controles saudáveis quanto à flexibilidade cognitiva (segundo teste de Hayling), funções motoras (pelo teste de Grooved pegboard) e habilidades sociais (pelo inventário de Del Prette). Algumas medidas neuropsicológicas foram preditivas de melhor resposta a ambos os tratamentos: maior número de respostas corretas no teste do California verbal learning test (CVLT) (*Trials* 1-5); maior rapidez na parte D

(Dots) do Victoria stroop test (VST); maior lentidão na parte W (*Word*) no VST e menor número de erros na parte C (*Colors*) do VST (principalmente à TCCG). Maior quociente intelectual (QI) verbal se associou com melhor resposta à TCCG. Menor número de respostas perseverativas no CVLT se associou com melhor resposta à TCCG e pior resposta à medicação. Concluindo, neste estudo portadores de TOC apresentaram déficits na flexibilidade mental, habilidades sociais e funções motoras. Medidas neuropsicológicas como QI verbal, memória verbal e controle inibitório foram preditivas de resposta ao tratamento. Padrões específicos das habilidades verbais e perseveração se associaram de forma diferenciada á resposta a TCCG ou à fluoxetina. Assim, a avaliação neuropsicológica, pode auxiliar não só na indicação do melhor tratamento, mas também alertar o clínico para aqueles pacientes com maiores chances de não resposta ao tratamento de primeira escolha, nos quais medidas adicionais devem ser associadas.

Descritores: 1. Transtorno Obsessivo-Compulsivo; 2. Neuropsicologia; 3. Valor preditivo dos testes; 4. Terapia cognitiva; 5. Terapia comportamental; 6. Fluoxetina.

SUMMARY



D'Alcante C.C. Neuropsychological features in obsessive compulsive disorder and its impact on response to treatment. [thesis]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2010.

Previous studies assessing neuropsychological domains, especially executive functions, indicate the presence of deficits in patients with Obsessive Compulsive Disorder (OCD). However, findings in this sense are often contradictory. These discrepancies may partly be explained by methodological limitations such as inadequate matching of patients and controls and use of medication at the time of neuropsychological assessment. This study had two aims: 1) to assess the neuropsychological functioning, especially in executive functions in OCD patients without prior treatment compared with healthy controls and 2) to identify neuropsychological predictors of response to treatment with fluoxetine or cognitive-behavioral therapy in group (CBTG). Patients with OCD (n=50) were matched with healthy controls (n=35) by gender, age, education, socioeconomic status and handedness. Patients and controls were evaluated with a neuropsychological battery investigating: intellectual quotient (IQ), executive functions, motor functions, verbal memory and non-verbal, social skills and motor function. OCD patients were allocated into two subgroups: 24 were submitted to GCBT for 12 weeks and 26 underwent treatment with fluoxetine. We found deficits in OCD patients compared to healthy controls in cognitive flexibility (Hayling test), motor functions (Grooved pegboard test) and social skills (inventory of Del Prette). Some neuropsychological measures were predictive of a better response to both treatments: greater number of correct answers on the California verbal learning test (CVLT) (*Trials* 1-5); greater speed on board D (Dots) of the Victoria stroop test (VST); greater slowness on board W (*Word*) of VST and fewer errors on the board C (*Colors*) of VST (primarily in TCCG). Greater verbal IQ was associated with better response to CBTG. Fewer perseveration answers in the

CVLT was associated with better response to CBTG and worse response to fluoxetine. In conclusion, patients with OCD showed deficits in cognitive flexibility, social skills and motor functions compared to healthy controls. Neuropsychological measures such as verbal IQ, verbal memory and inhibitory control were predictive of treatment response. Specific patterns of verbal abilities and mental flexibility predicted different treatment response to GCBT or fluoxetine. Thus, neuropsychological assessment may provide important information for treatment choice in clinical settings and may alert clinicians to those patients that are most likely non-responders, in whom additional treatment modalities should be implemented.

Keywords: 1.Obsessive Compulsive Disorder; 2.Neuropsychology; 3.Predictive value of tests; 4.Cognitive therapy; 5. Behavioral therapy; 6. Fluoxetine.

I – INTRODUÇÃO

Este estudo pretendeu avaliar as funções neuropsicológicas “in natura” em pacientes portadores de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) virgens de tratamento com características clínicas próximas daqueles atendidos em ambulatórios gerais comparando-os com controles normais e identificar se fatores neuropsicológicos podem prever resposta a tratamento.

O mesmo insere-se na linha de pesquisa do Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-compulsivo (PROTOC) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (IPQ-HC-FMUSP) fazendo parte do seu Projeto Temático (005/55628-8), aprovado pela FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo) e coordenado pelo Prof. Eurípedes Constantino Miguel Filho (orientador desta dissertação). Neste estudo foram incluídos pacientes oriundos de outros projetos de pesquisa em tratamento (projetos 1 e 2) do mesmo Projeto Temático. O presente estudo é ainda o resultado de uma colaboração com a Universidade de Kansas, com a participação do Prof. Cary Savage que se envolveu na elaboração do seu desenho na análise e interpretação dos resultados.

Nesta Introdução apresentaremos uma breve revisão sobre o quadro clínico do TOC, bem como as abordagens atuais do seu tratamento. Em seguida descreveremos os principais achados na literatura sobre os aspectos neuropsicológicos do TOC, bem como estudos que investigaram a associação entre estes achados e a resposta ao tratamento.

INTRODUÇÃO

1. 1. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO.

Segundo os critérios do DSM-IV, o TOC é descrito como um transtorno psiquiátrico caracterizado pela presença de obsessões e/ou compulsões, capazes de interferir com o funcionamento normal do indivíduo. Essas obsessões/compulsões ocorrem por no mínimo uma hora por dia, promovendo significativo sofrimento ou comprometimento social para o indivíduo (*American Psychiatric Association, 1994*).

Obsessões são definidas como pensamentos, impulsos ou imagens intrusivas, recorrentes e persistentes, quase invariavelmente angustiantes, e percebidas pelo paciente como absurdas e produto de sua mente. Já as compulsões referem-se a comportamentos ou atos mentais repetitivos e estereotipados, em resposta a uma obsessão, no sentido de aliviar ou evitar a angústia (*Organização Mundial de Saúde, 1993; APA, 1994*).

A gravidade deste transtorno é variável, existindo casos com sintomas leves até casos com sintomas extremantes graves e incapacitantes. O início da sintomatologia pode ser insidioso ou ser desencadeado após algum fator estressante.

O TOC é um transtorno em geral crônico e se manifesta independentemente de sexo, raça, inteligência, estado civil, nível socioeconômico, religião ou nacionalidade, com uma prevalência atual de 1,0% ou de 2,0% a 2,5% ao longo da vida (*Torres et. al., 2005*).

INTRODUÇÃO

Apesar de o TOC ser definido pelo DSM-IV e pela CID-10 como um transtorno único, sua apresentação clínica pode variar bastante, tanto entre pacientes diferentes, quanto no mesmo paciente, ao longo do tempo. Uma das evidências mais consistentes a partir de estudos psicopatológicos, genéticos, de neuroimagem e de tratamento nas últimas décadas é a de que o TOC é um transtorno heterogêneo (Miguel et.al.,2005). O que dificulta a interpretação e realização de estudos nesta área (Stein et. al., 2000; Mataix-Cols et. al. 2005; Aouizerate et. al., 2007; Chamberlain et. al., 2008). Diante disso, diversos grupos têm-se dedicado à caracterização de subgrupos mais homogêneos de pacientes portadores de TOC (Khanna e Mukherjee 1992; Leckman et. al. 1995; Calamari et. al., 1999; Rosário-Campos et. al., 2001; Diniz et. al., 2004). Uma dessas caracterizações baseia-se na distinção de subgrupos mediante uma abordagem dimensional, em que os sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) são analisados de forma quantitativa e qualitativa, de modo a reduzir a variabilidade de sintomas a um número menor de categorias que ocorrem juntas. Assim, utilizando uma análise fatorial a partir da avaliação das diversas combinações de SOC, alguns estudos caracterizaram quatro fatores ou dimensões sintomatológicas no TOC (Baer et. al., 1990; Leckman et. al., 1997, Summerfeldt et.al,1999; Mataix-Cols et. al., 1999), a saber: (1) obsessões de agressão, sexuais, somáticas e religiosas e compulsões relacionadas; (2) obsessões de simetria e ordenação e compulsões de contagem e ordenação/arranjo; (3) obsessões de contaminação e compulsões de limpeza e lavagem; (4) obsessões e compulsões de colecionismo. O sucesso na caracterização desses subgrupos pode colaborar para atingirmos uma melhor compreensão da neurobiologia, do curso e do prognóstico do TOC. A DYBOCS (*Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*) é o primeiro instrumento capaz de avaliar a

INTRODUÇÃO

gravidade dos SOC de forma dimensional e demonstrou excelentes propriedades psicométricas (Rosario-Campos et. al., 2006). É uma escala desenvolvida por este grupo de pesquisa em colaboração com a Universidade de Yale e foi usada de forma inédita neste estudo ao ser associada com os dados neuropsicológicos.

1.2. NEUROPSICOLOGIA E TOC

Os estudos que investigaram as alterações neuropsicológicas em pacientes portadores de TOC nos últimos anos apresentaram resultados por vezes contraditórios, dificultando o delineamento de um perfil específico de déficits neste transtorno mental.

Estudos comparando o desempenho de pacientes portadores de TOC a controles saudáveis sustentam a hipótese de um comprometimento das funções neuropsicológicas neste transtorno (Kuelz et. al., 2004). Apesar da maior parte destes estudos terem encontrado poucas diferenças entre os grupos (Bédard et. al., 2009).

Os achados que apresentam maior consistência são déficits em tarefas que recrutam as funções executivas, principalmente quanto à organização para fixação de estímulos verbais e visuais (Olley et. al., 2007). De acordo com resultados recentes (Greisberg and McKay, 2003), esses achados são congruentes com os de outros estudos que encontraram prejuízos na memória verbal decorrentes da dificuldade de categorização e elaboração de estratégias que facilitam a evocação por categorias, ou seja, dificuldade no planejamento da tarefa. (Savage, et. al., 1999; Kuelz et. al., 2004; Savage e Rauch, 2000; Deckersbach et. al., 2000; Kim et. al., 2002). Sendo assim, déficits no planejamento das informações verbais ou visuais, seriam um preditivo de um pior

INTRODUÇÃO

desempenho em tarefas de memória. Sawamura et. al. (2005) em uma tentativa de investigar a natureza desses déficits no planejamento das informações verbais encontrou que a dificuldade dos pacientes portadores de TOC pode estar mais relacionada à falta de iniciativa de implementar a estratégia, do que na dificuldade no planejamento em si. Isto foi constatado após observar que o tempo empregado pelos pacientes portadores de TOC era maior que o dos controles saudáveis em tarefas semânticas de análise de frases: a acurácia nas respostas, no entanto, estava preservada nos dois grupos (Olley et. al., 2007).

Segundo Kuelz et.al. (2004) é muito difícil observar uma função cognitiva isoladamente, já que os testes neuropsicológicos envolvem ações simultâneas e intercomunicação de diversas funções, o que dificultaria uma consistência dos achados nesta área. Além disso, importantes aspectos das funções executivas no TOC não foram amplamente investigados, em estudos anteriores, tais como, flexibilidade cognitiva e tomada de decisão, como apontado por Menzies et. al., 2008.

Dos estudos que investigaram a gravidade da doença e sua relação com desempenho neuropsicológico, alguns estudos encontraram uma correlação entre gravidade dos sintomas e pontuação em instrumentos de avaliação das funções neuropsicológicas, pois à medida que o TOC era mais grave o desempenho cognitivo dos pacientes apresentou maiores déficits em tarefas de memória visual e funções motoras (Thienemann and Koran, 1995; Purcell et. al., 1998a, Moritz et. al. 2002). Outros observaram uma correlação positiva entre a gravidade dos sintomas e desempenho em funções neuropsicológicas, sugerindo que uma maior gravidade do TOC não significaria necessariamente pior desempenho em funções neuropsicológicas como

INTRODUÇÃO

tarefas verbais e flexibilidade cognitiva (Zielinski et. al., 1991; Abbruzzese et. al., 1995; Stein et. al., 1997; Cavedini et. al., 1998; Schmidtke et. al., 1998; Bolton et. al., 2000; Deckersbach et. al., 2000; Cavedini et. al., 2001; Jurado et. al., 2002).

A gravidade dos sintomas depressivos medidas pela *Beck Depression Inventory* (BDI; Beck et. al., 1961) ou pela *Hamilton Depression Scale* (HAMD; Hamilton, 1960) mostram influenciar nas medidas de funções executivas. Basso et. al. (2001) usou um modelo de regressão que incluía a gravidade e a presença da depressão no TOC. Ele observou que o TOC era um possível preditivo dos déficits sensorio motores, enquanto que os escores de depressão (*MMPI - The Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) se correlacionaram com várias tarefas executivas (*Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test e Verbal Concept Attainment Test*). Os autores sugerem que os déficits executivos no TOC são mais um reflexo da comorbidade com a depressão. Já as disfunções sensoriomotoras estariam realmente associadas ao TOC. Eles hipotetizam que as dificuldades em diminuir as “falhas da entrada sensorial” que podem ser observadas no TOC são resultado de uma disfunção do núcleo caudado que ativaria esse mecanismo (Basso et.al. 2001). Outros estudos não relatam qualquer correlação entre gravidade dos sintomas depressivos e disfunção neuropsicológica nos pacientes portadores de TOC (Dirson et. al., 1995; Mataix-Cols et. al., 1997, 1999; Lucey et. al., 1997; Schmidtke et. al., 1998; Purcell et. al., 1998b; Deckersbach et. al. 2000). No entanto, é importante considerar que altos escores de depressão podem vir acompanhados com outras variáveis, que podem contribuir para os déficits nos testes neuropsicológicos. Moritz et. al. (2001), por exemplo, mostraram em seu estudo que um

INTRODUÇÃO

subgrupo com alto escore de depressão estava associado também a uma longa duração da doença e conseqüentemente escores na escala de sintomas obsessivo-compulsivos (*Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*) Y-BOCS significativamente elevados, e logo se tratava de uma amostra com um TOC mais grave (Kuelz et. al., 2004).

A gravidade dos sintomas ansiosos e sua influência nas funções neuropsicológicas aparecem em poucos estudos. Os achados mais consistentes falam a favor de uma associação positiva da ansiedade com pior desempenho nas tarefas de fluência verbal (Kuelz et. al. 2004).

Sobre as outras comorbidades freqüentemente associadas ao TOC como fobia social, distímia e fobia específica, também existem poucos estudos a respeito de uma possível influência nas funções cognitivas nos pacientes portadores de TOC (Simpson et. al., 2006).

Já em relação à presença de transtorno de tiques e transtorno de Tourette, outras duas comorbidades muito frequentes no TOC, a maior parte dos estudos falam mais da comparação entre o perfil cognitivo entre estes transtornos psiquiátricos, do que da influência desses nas medidas cognitivas (Gilbert et. al., 2004).

Enfim, os estudos que observam tanto a influência das comorbidades nas funções neuropsicológicas como a comparação entre os transtornos mentais segundo o perfil neuropsicológico têm um problema central. O fato da maioria dos testes não ter sido desenvolvida para avaliar diferenças entre vários distúrbios psiquiátricos, mas sim para detectar e evidenciar disfunções neuropsicológicas (Kuelz et. al., 2004).

INTRODUÇÃO

Devido à divergência de resultados, estudos comparativos que levem em consideração uma avaliação ampla das funções neuropsicológicas são necessários para avaliar o perfil neuropsicológico do TOC.

A divisão em subtipos de sintomas, conforme mencionado acima é uma tentativa de estudar subgrupos mais homogêneos no TOC. Podemos citar, por exemplo, estudos que relatam que os pacientes “verificadores” apresentam déficits na memória geral, memória para ações e meta-memória quando comparados com não verificadores (pacientes que apresentam outros sintomas do TOC) (Sher et. al. 1989, Sher et. al.,1984). Estudos que compararam os quatro subtipos do TOC (verificadores, lavadores, com obsessões puras e outros sintomas mistos) encontraram pouca diferença neuropsicológica entre os quatro subtipos. Entretanto os lavadores apresentaram um melhor desempenho que os verificadores e os obsessivos puros nas tarefas de reconhecimento. Em outro estudo mais recente (Nedeljkovic, et. al., 2009) os verificadores apresentaram prejuízos em tarefa de memória de trabalho visuoespacial quanto ao planejamento da tarefa e reconhecimento quando comparados aos lavadores.

Em estudo que correlacionou início precoce e tardio do TOC com os aspectos neuropsicológicos foi encontrada uma diferença no teste da figura de Rey. Mais especificamente um prejuízo da recuperação imediata e tardia nos pacientes com início tardio quando comparados aos de início precoce e aos controles saudáveis (Hwang et. al.,2007). Até o momento ainda não está estabelecido se os déficits cognitivos apresentados pelos pacientes portadores de TOC são parte de um perfil neuropsicológico característico deste transtorno independentemente de sua

INTRODUÇÃO

sintomatologia, ou epifenômenos da doença (Rao et. al., 2008). Um dos estudos mais consistentes nessa linha de investigação que entende as funções neuropsicológicas como um endofenótipo (Finenberg et. al., 2008) ao comparar o desempenho na execução de tarefas motoras e *set-shifithing* numa amostra de pacientes portadores de TOC, tricotilomania e controles saudáveis, encontrou diferenças entre os grupos, mostrando que no TOC estas duas funções poderiam ser as mais prejudicadas.

1.2. FATORES PREDITIVOS NEUROPSICOLÓGICOS E RESPOSTA AO TRATAMENTO NO TOC.

Há poucos estudos na literatura que investigaram a influência da medicação nas funções neuropsicológicas em pacientes portadores de TOC comparando medicados com não medicados (Kuelz et. al., 2004). Os principais achados indicam que a velocidade de processamento da informação é mais afetada quando os pacientes estão medicados com ISRS, no entanto fatores confundidores como gravidade dos sintomas depressivos e do TOC não foram controlados (Moritz et. al., 2002). Já no estudo de Mataix-Cols et. al., 2002 esses fatores confundidores foram controlados e não foram encontradas diferenças no desempenho cognitivo entre pacientes medicados e não medicados.

Também foram poucos os estudos investigaram os aspectos neuropsicológicos como preditivos de resposta a intervenções farmacoterápica ou psicoterápica (Head et. al., 1989, Sieg et. al., 1999).

INTRODUÇÃO

Neste sentido, Sieg e colaboradores (1999) relataram pior resposta ao tratamento farmacoterápico com inibidores seletivos da recaptção de serotonina ISRS naqueles pacientes que obtiveram escores menores em teste de fluência verbal por categorias e semântica, e na aprendizagem de associação de pares visuais. Fontenelle et. al. (2001) mostrou que uma disfunção em dois dos seis parâmetros do Wisconsin Card Sorting Test (WCST) foram preditivos de uma boa resposta aos inibidores da recaptção de serotonina em pacientes portadores de TOC. Vale ressaltar que, dificuldades na resolução da tarefa de tomada de decisão pelo Iowa Gambling Test (IGT) foram detectadas em pacientes não respondedores a farmacoterapia (Cavedini et. al., 2001). Moritz (2005) ao avaliar pacientes que se submeteram a terapia cognitivo-comportamental (TCC), não encontrou diferenças nos resultados neuropsicológicos em testes de funções executivas, entre os respondedores e não respondedores.

Outros estudos (Hariri et. al. 2000; Martin, Oren e Boné, 1991; Posner e Rothbart, 1998) têm apontado para uma relação das funções executivas (flexibilidade cognitiva, tomada de decisão, manutenção e sustentação da atenção, controle inibitório) na resposta à TCC, uma vez que este tipo de abordagem requer essas habilidades para permitir a reestruturação cognitiva.

Em resumo, há evidências de fatores neuropsicológicos podem ajudar a prever a resposta terapêutica em pacientes portadores de TOC. No entanto, os estudos nesta área envolvem amostras pequenas (geralmente <25) e conseguem excluir o impacto de fatores confundidores importantes como o uso da medicação, presença de comorbidades e as diferentes abordagens terapêuticas avaliadas.

INTRODUÇÃO

Além disso, não existem estudos prévios com pacientes portadores de TOC adultos que investigassem, ao mesmo tempo, o impacto das características neuropsicológicas na resposta da intervenção psicoterápica terapia cognitivo-comportamental em grupo (TCCG) e medicamentosa simultaneamente.

Por fim, na maior parte dos estudos neuropsicológicos até aqui, pacientes com comorbidades psiquiátricas (uma marca do TOC) são excluídos. No entanto, estudos que procuram por fatores preditivos neuropsicológicos na prática de ensaios clínicos, que simulam contexto clínico naturalista por estudar amostras que estão mais próximas da população real (incluindo pacientes com amplo critério de inclusão), são de grande importância porque eles podem ser úteis no processo de tomada de decisão do cuidado da saúde.

Para superar estas limitações este estudo teve como objetivo avaliar características neuropsicológicas de portadores de TOC virgens de tratamento e compará-los com controles saudáveis, além de investigar fatores neuropsicológicos preditivos de resposta ao tratamento TCC ou fluoxetina em um contexto clínico naturalístico. Além disso, investigamos funções executivas de forma funcional, o que significa que partiremos do conceito que essas funções estão envolvidas nos responsáveis por focalizar, direcionar, regular, gerenciar e integrar funções cognitivas, emoções e comportamentos. Por conta disso incluímos a avaliação das capacidades de habilidades sociais (Del Prette), flexibilidade cognitiva (*Hayling*) e resolução de problemas (Cenários) os quais ainda não foram investigados em pacientes portadores de TOC.

INTRODUÇÃO

Déficits nas funções executivas estão entre aquelas que mais afetam a vida prática destes pacientes, especialmente quanto à realização de tarefas simples de rotina e à solução ativa de problemas novos, algo que não foi amplamente explorado em estudos prévios.

1. 3. TRATAMENTO DO TOC

O Tratamento do TOC envolve abordagens psicoterápicas e medicamentosas e beneficia um número considerável de pacientes. No entanto, entre 20 a 40% dos pacientes não responde a estas abordagens (Silva,2009).

Nas últimas duas décadas, estratégias farmacológicas e técnicas psicoterápicas (segundo as diretrizes da Força Tarefa da Divisão 12 da *American Psychology Association*) foram testadas no tratamento do TOC. Hoje, são consideradas alternativas terapêuticas de primeira escolha: os antidepressivos com ação preferencial sobre a inibição da recaptção da serotonina, incluindo o antidepressivo tricíclico clomipramina e os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) e a terapia cognitivo-comportamental (TCC) preferencialmente, a técnica de exposição e prevenção de respostas (EPR). Dentre as vantagens do tratamento medicamentoso temos a facilidade de administração. Dentre as desvantagens, incluem-se os custos efeitos colaterais e a recidiva (quando da suspensão em grande parte dos casos). Já para a TCCG (Terapia Cognitivo-Comportamental em Grupo) duas das principais vantagens são que em grupo barateiam-se os custos, com menos efeitos colaterais.

INTRODUÇÃO

A desvantagem é que exige treinamento específico de psicólogos (tempo e recursos financeiros), para atuarem no setor público além do alto custo financeiro para o paciente, se realizado em clínicas privadas.

a) Tratamento Psicoterápico

Estudos controlados comprovam a eficácia das técnicas psicoterápicas, de exposição com prevenção de resposta (EPR) e da terapia cognitivo-comportamental (TCC) no tratamento do TOC (Abramowitz et al., 1997; Lindsay et al., 1997; McLean et al., 2001; Van Oppen et al., 1995). Em relação à TCC em grupo (TCCG) para TOC alguns preditivos de má resposta ao tratamento têm sido descritos: idade de início precoce dos sintomas de TOC (Ackerman et al., 1994; McLean et al., 2001), a maior gravidade dos sintomas na linha de base (Steketee et al., 1999; De Haan et al., 1997); maior duração do transtorno (Steketee et al., 1999; Foa et al., 1979), maior intensidade das idéias obsessivas, baixa crítica em relação às obsessões. Além do mais, ser do sexo masculino, maior número de comorbidades associadas ao TOC, presença de fobia social, distímia e a presença de compulsão de repetição também indicam má resposta ao tratamento (Raffin et al., 2009).

A TCCG obteve bons resultados para 78,1% dos pacientes avaliados na região sul do país (Braga et al., 2005; Cordioli et al., 2002; Cordioli et al., 2003). Nesses estudos, obteve-se além da redução da intensidade dos SOC, também a de sintomas de ansiedade e depressão, que possivelmente eram determinados pelo próprio TOC.

INTRODUÇÃO

Além disso, observou-se manutenção da melhora obtida nos *follow-up* três meses e um ano após o encerramento da TCCG. Outro fator que os autores apontam como importante é o fato de a terapia em grupo, poder funcionar também como reforço social que possibilita maior adesão ao tratamento. Em estudo realizado no nosso grupo (Silva,2009) no qual foram estudados 158 pacientes, dentre os quais 70 pacientes que foram submetidos à TCCG e 88 que receberam tratamento medicamentoso (ISRS), houve uma redução dos escores da YBOCS de 23,13% no grupo tratado com TCCG. Esses resultados, que diferem de boa parte dos estudos da literatura, são mais bem explicados pelo número médio de comorbidades psiquiátricas, que por paciente foi da ordem de 2,7 como também pelo fato de que 81,4% da amostra apresentou pelo menos uma comorbidade. Compreensivelmente, a redução na YBOCS foi significativamente menor entre os pacientes com uma ou mais comorbidades psiquiátricas (21,15% e 18,73%, respectivamente) comparada àqueles sem comorbidade (34,62%) ($p = 0,034$).

b) Tratamento farmacológico do TOC

O tratamento farmacológico de escolha do TOC baseia-se no uso de antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina (Tollefson et. al., 1994, March et. al., 1998, Goodman et. al., 1989, Zohar & Judge, 1996; Montgomery et. al., 2001). Estudos clínicos apontam os seguintes fatores relacionados à má resposta ao tratamento farmacológico: comorbidade com depressão maior, presença de obsessões sexuais e

INTRODUÇÃO

compulsões de lavagem, múltiplas compulsões, idade de início precoce, pobre insight (Storch et. al., 2006), maior tempo de duração da doença, maior idade dos pacientes, maior gravidade dos sintomas. No estudo já citado de Silva (2009) desenvolvido no grupo (PROTOC) a taxa de reposta (o percentual médio de redução de escores da YBOCS) foi de 21,54% no grupo tratado com ISRS. Ser do sexo masculino, apresentar um escore inicial mais alto no Inventário de ansiedade de Beck A, ter abandonado o tratamento e apresentar comorbidade com transtorno depressivo maior ou distímia foram associados com taxas mais baixas de resposta ao tratamento, independentemente do tratamento recebido. Os resultados sugeriram que em uma população mais heterogênea os tratamentos considerados de primeira linha para o TOC seriam na realidade menos efetivos se não forem consideradas as características individuais de cada grupo.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1 OBJETIVOS

1. Avaliar as funções neuropsicológicas de pacientes portadores de TOC sem tratamento prévio, comparados a um grupo de indivíduos controles saudáveis.
2. Verificar associação entre as medidas neuropsicológicas avaliadas e a resposta aos tratamentos de primeira escolha do TOC (TCCG ou fluoxetina).

2.2. HIPÓTESES

- 1 - Pacientes portadores de TOC apresentarão déficits em tarefas que avaliam as funções executivas, habilidades sociais, memória verbal e não verbal, quando comparados a controles saudáveis. Emparelhados por sexo, idade, escolaridade, nível socioeconômico e lateralidade.
- 2 – Haverá uma associação negativa entre a magnitude dos déficits nas funções neuropsicológicas, especialmente em funções executivas e de memória, e a resposta ao tratamento medida pela YBOCS, independentemente da modalidade terapêutica (TCCG ou fluoxetina).

3

MÉTODO



MÉTODO

O presente estudo é um braço do protocolo de pesquisa que envolve a aquisição de várias medidas neuropsicológicas em portadores de TOC virgens de tratamento que participaram de um grande ensaio clínico alocados sequencialmente desenhado para comparar a efetividade da TCC em grupo e de ISRS (Belotto-Silva, et al., submetido) (registro no <http://clinicaltrials.gov> - NCT00680602) conduzido com nossos pacientes da Clínica de TOC da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. Serão descritos a seguir o protocolo de tratamento deste estudo e instrumentos de avaliação utilizados. Uma explicação mais detalhada destes pode ser encontrada no Hoexter et. al. 2009. Assim como os procedimentos metodológicos adotados na avaliação clínica e treinamento dos entrevistadores estão descritos no Miguel et al., 2008.

3.1. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO PROJETO.

A participação dos sujeitos no estudo ocorreu mediante a autorização dos entrevistados, assinando-se um termo de consentimento livre e esclarecido, em que foi garantida plena liberdade para interromper a participação quando desejado sem que implicasse em perdas ou prejuízos no atendimento prestado aos pacientes nos serviços. Nesse documento foram explicitados os objetivos as justificativas os riscos e desconfortos desta pesquisa. Todas as informações e dados colhidos mantiveram-se sob sigilo e foram usados apenas para fins de pesquisa.

3.2. DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DA AMOSTRA.

Participaram deste estudo os pacientes sem tratamento medicamentoso prévio ou TCC incluídos em um ensaio clínico mais amplo desenvolvido pelo PROTOC (Projeto do Transtorno Obsessivo Compulsivo) (Hoexter et. al., 2009; Diniz et. al., 2008; Belotto et. al., 2009).

Os pacientes foram alocados de forma seqüencial utilizando-se um método desenvolvido para este estudo (Fossaluza et. al., 2009) que procurou levar em conta as seguintes variáveis. Os pacientes foram alocados seqüencialmente para um dos dois grupos de tratamento: ISRS (fluoxetina) ou TCCG, de acordo com o procedimento descrito em Fossaluza et. al.(2009). O objetivo deste método foi minimizar possíveis diferenças entre grupos, pelo balanceamento de fatores prognósticos, como o escore inicial da Y-BOCS, gênero e idade. Os avaliadores da triagem e do seguimento eram cegos para a condição de atribuição dos pacientes.

Os pacientes encaminhados para tratamento farmacológico receberam fluoxetina durante 12 semanas, sendo 20mg/dia na primeira semana, com aumento semanal de 20mg/dia, até a dose de 80 mg/dia ou a dose máxima tolerada. Os pacientes que não toleraram os efeitos colaterais da fluoxetina receberam outro ISRS (sertralina, paroxetina ou citalopram). As consultas psiquiátricas ocorreram nas semanas: 0, 2, 4, 8 e 12. Na oitava semana, os pacientes que necessitaram redução da dose da fluoxetina por efeitos colaterais, e que passaram posteriormente a tolerar melhor o

MÉTODO

medicamento, voltaram a aumentar lenta e progressivamente a dose (10 mg/dia a cada semana), até 80mg/dia ou a dose máxima tolerada.

O tratamento psicoterápico com TCCG ocorreu em grupos de 6 a 8 pessoas, que receberam uma sessão de 2 horas por semana, ao longo de 12 semanas. Essas sessões foram conduzidas por um terapeuta e um co-terapeuta treinados pelo criador do protocolo de TCCG, Prof. Aristides Cordioli, psiquiatra e psicoterapeuta. Durante as sessões, esteve presente também um observador, que registrou a condução das sessões, verificando a fidelidade ao protocolo ao longo das sessões.

Este estudo avaliou 50 pacientes (virgens de tratamento) e 35 controles, amostra de pacientes que corresponde a 25% da amostra total do ambulatório. Os pacientes portadores de TOC foram divididos em 2 subgrupos: 24 foram submetidos ao protocolo de 12 semanas de TCCG e 26 foram submetidos a tratamento medicamentoso com fluoxetina pelo mesmo período. Os pacientes, antes de iniciarem o tratamento, foram submetidos à avaliação neuropsicológica. Os grupos TOC versus controles foram emparelhados por gênero, idade, escolaridade, nível sócio-econômico e lateralidade manual. Critérios para a resposta terapêutica serão apresentados adiante.

3.2.1 – Grupos de Paciente portadores de TOC: Critérios de inclusão 1)

Diagnóstico de TOC segundo os critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* DSM-VI. 2) Pontuação atual na escala de gravidade da YBOCS maior ou igual a 16. 3) Ter entre 18 e 65 anos de idade. 4) Ser portador de TOC como único transtorno ou transtorno mental mais grave.

MÉTODO

5) Aceitar participar da pesquisa. **Critérios de exclusão:** 1) Exposição prévia a substâncias psicoativas e TCC. 2) Qualquer doença médica que apresente algum potencial para invalidar ou tornar difícil a interpretação dos resultados clínicos (por exemplo, antecedente de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática). 3) Transtorno psiquiátrico de maior gravidade, por exemplo, transtorno psicótico, transtorno bipolar em fase ativa, depressão maior grave com risco de suicídio. 4) Presença de comorbidade psiquiátrica ou clínica capaz de agravar-se com o uso da medicação prevista neste estudo (ex. indivíduos com transtorno bipolar). 5) Presença atual de transtornos de aprendizagem, como dislexia, discalculia ou disgrafia.

3. 2. 2. Grupo Controle: Critérios de inclusão: 1) Indivíduos de ambos os sexos entre 18 e 60 anos de idade, saudáveis sem diagnóstico psiquiátrico do eixo I presente pela DSM-IV e sem uso de medicação psicotrópica. 2) Emparelhados com os pacientes por gênero, idade, escolaridade, nível socioeconômico e lateralidade manual. **Critérios de exclusão:** iguais aos critérios de exclusão dos pacientes portadores de TOC.

3.3. PRÉ-TRIAGEM.

Todos os participantes (pacientes e controles) realizaram uma pré-triagem por telefone, por uma psicóloga experiente, na qual algumas perguntas definiam se o paciente era elegível de acordo com os critérios descritos acima: o mesmo procedimento foi adotado para os controles (Hoexter et. al., 2009).

3.4. TRIAGEM PSIQUIÁTRICA.

Os psiquiatras da equipe (Juliana Diniz, André Seixas, Janaina Cecconi, Quirino Cordeiro, Pedro Alvarenga, Roseli Gedanke Shavitt e Ana Hounie) foram os responsáveis pelo seguimento e tratamento medicamentoso dos pacientes. Eles realizaram a triagem psiquiátrica tanto para o projeto de medicação, quanto o de psicoterapia. Os seguintes procedimentos foram realizados em uma consulta de triagem para determinar se o indivíduo era elegível para o estudo: (1) História médica e psiquiátrica; (2) Instrumento de triagem da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV e módulo desta entrevista para o TOC (First et. al., 1996); (3) Exame físico. Foi solicitada a coleta de sangue para realização de exames gerais, tais como os de função renal, função hepática, glicemia e hemograma bem como um eletrocardiograma para excluir a presença de doenças clínicas que contra-indicassem o uso das medicações previstas no protocolo. O consentimento informado de cada

MÉTODO

um dos participantes foi obtido pelo investigador principal, pelos médicos ou psicólogos da equipe desta pesquisa.

3.5. AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES.

Todas as entrevistas foram aplicadas no tempo zero de atendimento, que corresponde ao intervalo de tempo entre a triagem e o início do tratamento (cerca de 2 semanas). Alguns instrumentos de gravidade foram re-aplicados mensalmente (Y-BOCS) ou trimestralmente (Anexo B). O atendimento foi realizado em conjunto com avaliações estruturadas de gravidade e resposta ao tratamento, e aplicadas por pesquisadores independentes dos que conduziram o tratamento recebido pelo paciente. Além disso, diversos instrumentos de avaliação foram aplicados no início e ao final de 12 semanas, permitindo uma análise de fatores de risco associados à falta de resposta aos diversos tratamentos propostos. Dois pesquisadores, “cegos” para a situação de tratamento e da resposta ao tratamento, re-avaliaram todos os dados relativos aos diagnósticos psiquiátricos. Esse procedimento, conhecido na literatura como melhor estimativa diagnóstica (*“best-estimate diagnostic procedures”*) (Lilenfeld et. al., 1998), permite que seja alcançado um maior consenso, e, conseqüentemente, maior fidedignidade, para os diagnósticos a serem analisados. Para evitar que sujeitos com menor grau de escolaridade preenchessem os instrumentos de maneira menos fidedigna do que aqueles com maior possibilidade de compreensão das questões, todas as informações foram verificadas pelos pesquisadores, incluindo aquelas dos instrumentos de auto-avaliação.

MÉTODO

O treinamento dos entrevistadores/avaliadores consistiu em assistir pelo menos cinco entrevistas gravadas em vídeo e cinco entrevistas ao vivo conduzidas por um pesquisador experiente na aplicação destas escalas. Nestas situações foram coletados dados para avaliar a confiabilidade entre aplicadores. Em estudo recente sobre a nossa metodologia de trabalho, a taxa de confiabilidade entre os pesquisadores do grupo (PROTOC) que conduziram as avaliações deste estudo foi de 96% (Miguel et. al., 2008).

3. 6. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.

1) Anamnese: A anamnese psiquiátrica foi realizada segundo um roteiro padronizado, desenvolvido pelo Projeto Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) do Ipq – HC – FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

2) Classificação socioeconômica: A determinação da situação socioeconômica foi feita de acordo com os critérios da Associação Brasileira do Instituto de Pesquisa de Mercado - ABIPEME.

3) Descrição e evolução dos sintomas obsessivo-compulsivos: A descrição dos sintomas obsessivo-compulsivos foi feita por meio de duas escalas:

3) 1. Escala Yale-Brown de sintomas obsessivo-compulsivos - YBOCS (Goodman et. al., 1989). Os escores de gravidade desta escala são obtidos a partir de dez questões,

MÉTODO

que investigam o tempo gasto pelo paciente com as obsessões e compulsões, interferência na rotina, angústia associada aos sintomas, resistência e controle das obsessões e compulsões, com escores variando de 0 a 4 (pontuação máxima = 40).

É importante ressaltar que, apesar da escala YBOCS ser utilizada atualmente como padrão-ouro na avaliação de pacientes portadores de TOC, esta escala não consegue avaliar as diferentes dimensões de SOC de forma precisa. Por exemplo, sintomas importantes dos pacientes portadores de TOC, como os rituais mentais e as compulsões “tic-like”, não estão incluídos em nenhuma categoria principal, pois a YBOCS os classifica como “compulsões diversas”.

3. 2. Lista de sintomas e escala de gravidade da Escala Dimensional de Sintomas Obsessivo-Compulsivos Yale-Brown (DYBOCS). Esta escala, desenvolvida pelo nosso grupo em colaboração com a Universidade de Yale, é o primeiro instrumento capaz de avaliar a gravidade dos SOC de forma dimensional, demonstrando excelentes propriedades psicométricas (Rosario-Campos et. al., 2006). A DYBOCS é composta por questões que avaliam o tempo gasto com os SOC, e a ansiedade associada, assim como o seu grau de interferência, com escores variando de 0 a 5 (escore máximo de 15 para cada dimensão).

Contém também uma escala de prejuízo causado pelos SOC (escore máximo de 15), tendo o escore total variando de 0 a 30. Uma vantagem metodológica importante da DYBOCS em relação à YBOCS é o fato de que, ao dividirmos os SOC de acordo com as dimensões, é possível questionar sobre tipos de sintomas que em geral são considerados ambíguos. Por exemplo, compulsões de verificação são investigadas nas diversas dimensões, ou seja, pergunta-se tanto sobre rituais de verificação

MÉTODO

relacionados a obsessões sexuais e a obsessões religiosas (incluídos na dimensão “sexual/religiosa”), quanto sobre compulsões de verificação associadas a preocupações de contaminação (incluídas na dimensão “contaminação/limpeza”).

Outras diferenças em relação à YBOCS são: inclusão de comportamentos de esquiva como parte integrante das avaliações de gravidade; ampliação dos escores de frequência, interferência e angústia de cinco para seis pontos; retirada das avaliações de gravidade baseadas no esforço do paciente para resistir e controlar seus sintomas. Acredita-se, portanto, que a DYBOCS consiga revelar padrões significativos de resposta terapêutica de acordo com dimensões específicas de SOC.

4) Comorbidades psiquiátricas: Além da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV/ Transtornos do Eixo I, Edição para Pacientes (SCID-I/P – versão 2.0), foram utilizados módulos adicionais desenvolvidos pelo PROTOC para o diagnóstico de outros transtornos psiquiátricos (First M.B.,1995). Os critérios diagnósticos utilizados foram os do DSM-IV.

5) Intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos: Foram utilizados os Inventários de Beck para Depressão e Ansiedade, no início e ao final de cada tratamento. Ambas contêm 21 questões com pontuação de 0 a 3 cada, sendo a pontuação máxima de cada escala 63 pontos.

3.7. DETERMINAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO.

A resposta ao tratamento foi considerada como variável contínua, em termos de graus de resposta. Foi utilizado o seguinte instrumento: Y-BOCS. Para o YBOCS foi calculado o grau de resposta total, segundo a fórmula:

$$\text{Grau de resposta} = \frac{\text{YBOCS (inicial - final)}}{\text{YBOCS inicial}} \times 100$$

YBOCS inicial

3. 8. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA .

A avaliação neuropsicológica foi realizada de forma individual, pela investigadora principal do estudo. Cada sessão teve uma duração aproximada de duas horas e meia a três horas, considerando-se um intervalo de 5 minutos, que poderiam ser concedidos após uma hora e meia do início da avaliação.

A aplicação das provas neuropsicológicas seguiu uma ordem fixa de apresentação, sendo que aquelas que requeriam centralização direta da atenção e memorização foram apresentadas logo no início da sessão por serem mais susceptíveis ao

MÉTODO

cansaço. A correção das avaliações foi feita por neuropsicólogos “cegos” ao tipo de intervenção que cada paciente recebeu procedimento adotado a fim de aumentar a confiabilidade do estudo. A correção da tarefa Cenários (Anexo C) foi realizada por três neuropsicólogos “cegos” para o fato dos sujeitos pertencerem ao grupo de pacientes ou controles.

A escolha dos instrumentos teve como o principal objetivo investigar as funções executivas, que é um conceito amplo e com definições algumas vezes diferentes na literatura. De acordo com Fuster (2008) as funções executivas envolvem desde habilidades muito simples como a atenção sustentada até comportamentos complexos ligados à adaptação social. Partindo deste conceito, optou-se por uma avaliação funcional das funções executivas (tabela 1) e seguindo o modelo de desabilidade da OMS de 1998 adaptado (figura 1).

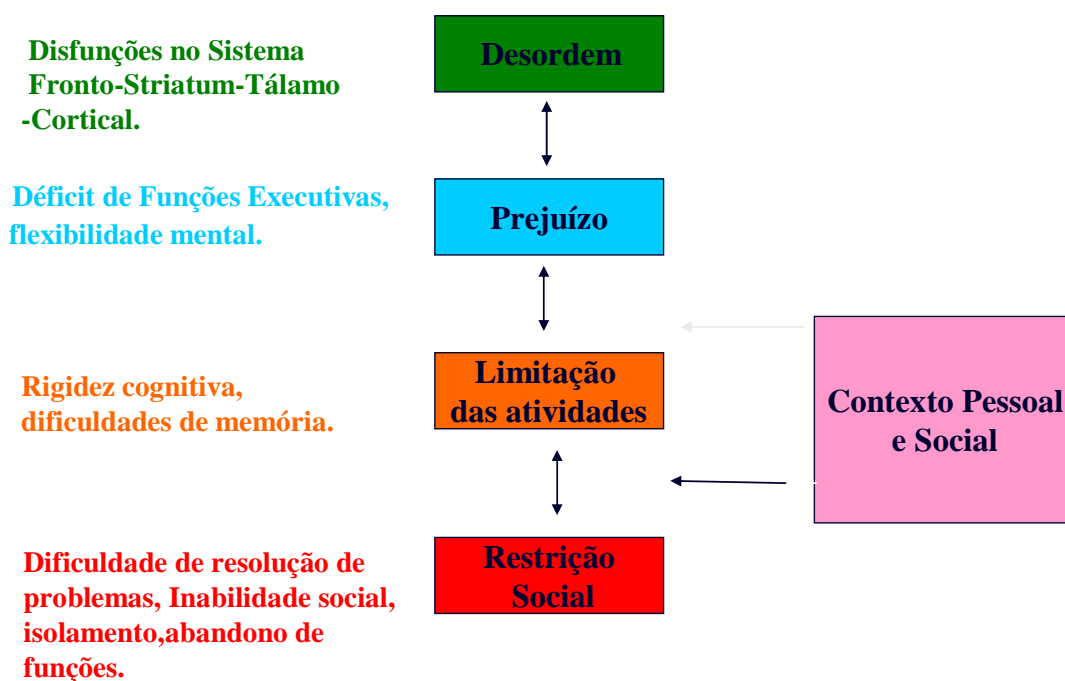
MÉTODO

Tabela 1 – Testes utilizados na avaliação neuropsicológica.

FUNÇÕES	TESTES
QI Estimado e Funcionamento Mental:	The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Wechsler, 1999);
Atenção:	Trail Making Test (Reitan, 1985); Digit Direct and Indirect - Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS –III) (Wechsler, 1997);
Memória de Trabalho:	Letter and Number Sequence - WAIS-III (Wechsler, 1997);
Fluência Verbal:	Phonemic Fluency (FAS) Test (Jurado, 2000); The Rey-Osterrieth Complex Figure (Rey, 1999);
Memória Visual e planejamento:	Brief Visual Motor Test (BVMT) (Benedict, 1997); Logical Memory I and II (Wechsler, 1997);
Memória Verbal e planejamento:	California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis, 2000); The Finger Tapping (Reitan & Wolfson, 1985);
Funções Motoras:	The Grooved Pegboard Test (Trites, 1977);
Controle Inibitório e Alerta:	Victoria Stroop Test (VST) (Regard, 1981); Wisconsin Card Sorting Test (WSCT) (Heaton, 1981);
Flexibilidade Cognitiva:	Object Alternation Task (OAT) (Freedman, 1990);
Tomada de Decisão:	The Iowa Gambling Test (IGT) (Bechara, 2000);
Solução de Problemas:	Cenários (Fletcher, 1995);
Habilidades Sociais:	Escala de Habilidades Sociais (Del Prette, 2001).

Figura 1 – Adaptação do Modelo de Desabilidade da OMS, 1998.

Adaptação do Modelo de Desabilidade da OMS, 1998



3.9. ARMAZENAMENTO DE DADOS.

Os dados neuropsicológicos foram inseridos pela pesquisadora principal. Os demais dados coletados na pesquisa foram inseridos em planilha do programa de computador SPSS Data Entry Builder Release 3.0.3.

MÉTODO

Um digitador contratado fez a inserção de dados pelo método de dupla entrada (*double entry*) e cada entrada foi verificada quanto à congruência dos dados. Dados incongruentes (que não forem idênticos nas duas entradas) foram verificados no prontuário de pesquisa no intuito de diminuir a chance de erros de digitação.

3.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA.

Para comparar os grupos de pacientes e controles quanto às variáveis demográficas, frequência de comorbidades e resultados dos testes neuropsicológicos, foram utilizados testes qui-quadrado e testes não paramétricos (Teste de *Mann-Whitney*).

Modelos de regressão linear foram utilizados quando a variável resposta é contínua, e regressão logística, em casos que a variável resposta é dicotômica, foram utilizados para verificar influência conjunta de variáveis clínicas nos resultados dos testes neuropsicológicos.

A regressão linear também foi utilizada para verificar se os resultados obtidos nos testes neuropsicológicos podem ser usados como preditivos de resposta ao tratamento, avaliada pela redução percentual nos escores de Y-BOCS. Nesse caso, além dos efeitos principais foram também incluídos os efeitos de interação entre os testes neuropsicológicos e o tipo de tratamento.

MÉTODOS

Esse modelo pode ser escrito por meio da seguinte fórmula:

$$E [Y|X] = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_m X_m + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \dots + \beta_{1m} X_1 X_m$$

onde $E[Y|X]$ é o valor esperado do percentual de resposta, condicional aos valores das variáveis preditivas, X_i é a i -ésima variável preditiva, β_0 é o intercepto, β_i é o efeito principal da i -ésima variável, e β_{ij} é o efeito de interação entre tipo de tratamento e a j -ésima variável, $i=1,\dots,m$.

A seleção de variáveis foi feita pelo método *stepwise*, baseado no AIC (*Akaike Information Criterion*) e só serão apresentados os modelos finais. Todos os testes estatísticos foram interpretados com um nível de significância de 5%, isto é, as diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se o p -valor for menor que 0,05. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos *softwares R: A language and environment for statistical computing, versão 2.9.0*, e “*Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*”, versão 14.0.

4. 1. CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA

Cinquenta pacientes com TOC preencheram os critérios de inclusão.

Os dados sociodemográficos destes pacientes como também dos indivíduos controles, encontram-se resumidos na tabela 2:

Tabela 2 – Características Sociodemográficas e Clínicas dos portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo e de controles normais.

	Pacientes		Controles		Total		p-valor
	média	e.p	média	e.p	média	e.p	
Idade	30,74	1,350	27,91	1,394	29,58	0,986	0,1754
	freq	%	freq	%	freq	%	
Sexo							0,7262
Masculino	19	38,0%	12	34,3%	31	36,5%	
Feminino	31	62,0%	23	65,7%	54	63,5%	
Estado Civil							0,1779
Casado	20	40,0%	9	25,7%	29	34,1%	
Solteiro	26	52,0%	25	71,4%	51	60,0%	
Divorciado	4	8,0%	1	2,9%	5	5,9%	
Etnia							0,6622
Caucasiano	43	86,0%	28	80,0%	69	81,2%	
Não Caucasiano	7	14,0%	7	20,0%	16	18,8%	
Lateralidade							1,0000
Direita	48	96,0%	34	97,1%	82	96,5%	
Esquerda	2	4,0%	1	2,9%	3	3,5%	
Socioeconômico							0,7440
A	7	14,0%	8	22,9%	15	17,6%	
B	23	46,0%	16	45,7%	39	45,9%	
C	19	38,0%	10	28,6%	29	34,1%	
D ou E	1	2,0%	1	2,9%	2	2,4%	
Escolaridade							0,2186
1° Grau Completo	2	4,0%	1	2,9%	3	3,5%	
2° Grau Completo	32	64,0%	22	62,9%	54	63,5%	
3° Grau Completo	16	32,0%	9	25,7%	25	29,4%	
Pós-Graduação	0	0,0%	3	8,6%	3	3,5%	

RESULTADOS

Diferenças estatisticamente significantes não foram encontradas entre os grupos de pacientes e controles para as características sociodemográficas.

Dos cinquenta pacientes que participaram do estudo, 26 foram sequencialmente alocados para a terapia cognitivo-comportamental em Grupo (TCCG), e 24 para o tratamento medicamentoso (fluoxetina). No grupo de TCCG, quatro pacientes abandonaram o tratamento (16%). Entre os pacientes de TCCG que abandonaram o tratamento, alguns alegaram os seguintes motivos: dois tiveram significativa redução dos sintomas, uma ficou insatisfeita com o resultado do sorteio, uma paciente começou a trabalhar e não conseguiu voltar às sessões. Sete pacientes (32%) abandonaram o tratamento medicamentoso (ISRS). Os motivos alegados foram: um interrompeu a medicação alegando falta de tempo para retornar às consultas; um desistiu logo após ser alocado para o tratamento; uma mudou de cidade; um alegou insatisfação com o resultado do sorteio; um alegou impossibilidade de tempo de comparecer às consultas, um apresentou urticária e na 3ª consulta teve a medicação suspensa e foi alocado para TCCG, uma possuía tiques e suspendeu fluoxetina 80 mg na 4ª consulta, por falta de medicação na farmácia. O percentual de redução da Y-BOCS para os que concluíram o tratamento foi de 36,00% para TCCG e 36,11% para fluoxetina ($p=0.799$).

RESULTADOS

Quanto ao curso dos sintomas do TOC, os dados estão descritos na tabela 3. Diferenças significantes entre os grupos não foram observadas.

Tabela 3 – Curso dos Sintomas obsessivo-compulsivos no grupo de portadores do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC).

Curso de Sintomas	TCCG		Fluoxetina		Total		p-valor
	freq.	%	freq.	%	freq.	%	
a) Contínuo/Crônico	2	8,3%	3	11,5%	5	10,0%	0,4719
b) Com períodos de melhora e piora	5	20,8%	4	15,4%	9	18,0%	
c) Episódico	3	12,5%	8	30,8%	11	22,0%	
d) Piora com platô	2	8,3%	3	11,5%	5	10,0%	
e) Piora crônica e progressiva	9	37,5%	4	15,4%	13	26,0%	
f) Outro	3	12,5%	4	15,4%	7	14,0%	
Total	24	100,0%	26	100,0%	50	100,0%	

Legenda: TCCG: Terapia Cognitivo Comportamental em Grupo.

Em relação à idade de início dos sintomas para o grupo da TCCG (n= 26) a idade média foi de 14,67 anos (e.p.= 1,611) e para o grupo de fluoxetina (n=24) foi de 13,10 anos (e.p.=1,064). No Inventário de Depressão de Beck o escore médio encontrado no grupo de TCCG foi de 18,50 (e.p.=1,332) e para o grupo de fluoxetina 17,50 (e.p.=1,648), no Inventário de Ansiedade de Beck A o escore médio foi de 18,83 (e.p.=2,758) no grupo de TCCG e 18,21 (e.p.=2,180) no de fluoxetina. Os escores médios na YBOCS inicial foram 25,75 (e.p.= 1,150) no grupo de TCCG e 25,48 (e.p.=0,724) no grupo de fluoxetina. Para estas medidas não foram encontradas diferenças estatísticas significantes entre os grupos. Quanto o conteúdo das obsessões e compulsões (medida pela DY-BOCS) não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos de tratamento. Vale destacar que o paciente poderia apresentar mais de uma classe de conteúdo de sintomas. Na Tabela 4 estão

descritas as características clínicas da amostra de pacientes e a frequência de comorbidades encontrada nos grupos de tratamento:

Tabela 4: Características Clínicas dos portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) (grupos de Terapia cognitivo-comportamental em grupo-TCCG e fluoxetina).

	TCCG		Fluoxetina		Total		p-valor
	Média	e.p.	Média	e.p.	Média	e.p.	
Idade de início TOC	14,67	1,611	11,60	1,361	13,10	1,064	0,1908
INSTRUMENTO							
Beck Depressão	19,54	2,195	17,54	1,587	18,50	1,332	0,5464
Beck Ansiedade	18,83	2,758	17,04	1,864	17,90	1,628	0,7853
Y-BOCS Obsessões	12,67	0,537	12,23	0,631	12,44	0,414	0,8678
Y-BOCS Compulsões	12,83	0,667	13,00	0,451	12,92	0,393	0,9375
Y-BOCS Global	25,75	1,150	25,23	0,919	25,48	0,724	0,7334
DY-BOCS Dim I	5,75	0,969	14,67	0,941	11,60	0,669	0,7669
DY-BOCS Dim II	13,10	0,866	5,75	1,056	4,12	0,693	0,2619
DY-BOCS Dim III	7,92	0,851	8,65	0,640	8,30	0,524	0,4569
DY-BOCS Dim IV	6,08	1,049	5,00	1,033	5,52	0,733	0,5729
DY-BOCS Dim V	2,38	0,696	3,54	0,671	2,98	0,485	0,1372
DY-BOCS Dim VI	8,04	0,821	9,77	0,585	8,96	0,505	0,1023
DY-BOCS Global	20,58	1,030	21,96	0,824	21,30	0,655	0,3250
% Redução na Y-BOCS	36,11	6,085	33,62	6,617	34,77	4,483	0,7998
Comorbidades	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	p-valor
TAG	9	37,5%	11	42,3%	20	40,0%	0,7752
EDM	8	33,3%	11	42,3%	19	38,0%	0,5659
T. Distimico	5	20,8%	4	15,4%	9	18,0%	0,7191
T. Bipolar	3	12,5%	1	3,8%	4	8,0%	0,3253
Fobia Social	9	37,5%	10	38,5%	19	38,0%	1,0000
Fobia Especifica	6	25,0%	8	30,8%	14	28,0%	0,7640
Dermatotilexomania	4	16,7%	3	11,5%	7	14,0%	0,6929
T. Doloroso	2	8,3%	1	3,8%	3	6,0%	0,6087
T. Dismórfico Corporal	1	4,2%	2	7,7%	3	6,0%	1,0000
Tricotilomania	1	4,2%	2	7,7%	3	6,0%	1,0000
Oniomania	1	4,2%	2	7,7%	3	6,0%	1,0000
Síndrome de Tourette	1	4,2%	1	3,8%	2	4,0%	1,0000
TDAH	1	4,2%	3	11,5%	4	8,0%	0,6133
TEPT	0	0,0%	3	11,5%	3	6,0%	0,2420
T. Explosivo Intermitente	5	20,8%	3	11,5%	8	16,0%	0,4617

Legenda: EDM – Episódio Depressão Maior, TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada, TEPT – Transtorno do Estresse pós-traumático, TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. DY-BOCS Dim I - Agressão, Violência e Desastres Naturais; DY-BOCS Dim II – Sexual e Religioso; DY-BOCS Dim III – Simetria, Ordem, Contagem e Arranjo; DY-BOCS Dim IV- Contaminação e Limpeza; DY-BOCS Dim V - Colecionismo; DY-BOCS Dim VI - Diversas.

RESULTADOS

4.2. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DOS PORTADORES DE TOC VERSUS CONTROLES.

Pacientes portadores de TOC quando comparados com controles normais apresentam mais frequentemente prejuízos no teste de flexibilidade cognitiva: *Hayling* teste, no escore da parte A ($p=0,0025$) e no escore da parte B ($p=0,0250$). Nas funções motoras no *Grooved pegboard test* os pacientes portadores de TOC cometeram mais erros (“Drops”) ($p= 0, 0094$) com a mão dominante do que controles saudáveis. Relativo à habilidades sociais (Inventário Del Prette), pacientes portadores de TOC quando comparados a controles apresentaram maior comprometimento dessas habilidades e obtiveram menores escores: Fator 1 – Enfrentamento e autoafirmação com risco ($p=0,0370$); Fator 2 – Autoafirmação na expressão de sentimento positivo ($p=0,0146$); Fator 3 - Conversação e desenvoltura social ($p=0,0046$); Fator 4 – Autoexposição a desconhecidos em situações novas ($p=0,0009$); Fator 5 – Autocontrole da agressividade ($p =0,0109$). Todos os resultados dos pacientes versus controles nas medidas neuropsicológicas estão descritos na tabela 5.

RESULTADOS

Tabela 5 – Desempenho Neuropsicológico dos Portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) x Controles.

Medida Neuropsicológica	Pacientes TOC		Controles		Total		p-valor
	Média	e.p.	Média	e.p.	Média	e.p.	
Vocabulário	46,92	1,376	50,29	2,034	48,31	1,172	0,1647
Cubos	38,52	1,828	41,89	2,712	39,91	1,551	0,2313
Semelhanças	33,58	0,807	35,14	0,879	34,22	0,599	0,3827
Matriz de Raciocínio	22,28	0,984	23,09	1,510	22,61	0,845	0,2377
QI Verbal (WASI)	89,64	1,852	96,17	2,549	92,33	1,543	0,0553
QI Execução (WASI)	93,88	2,107	98,97	3,119	95,98	1,795	0,1039
QI Total (WASI)	91,82	1,737	97,40	2,852	94,12	1,575	0,0769
Trail A	37,12	1,982	34,06	2,550	35,88	1,567	0,1906
Trail A erros	0,06	0,034	0,03	0,029	0,05	0,023	0,5207
Trail B	86,58	6,290	71,91	4,999	80,64	4,307	0,2378
Trail B erros	0,38	0,151	0,21	0,092	0,31	0,097	0,6630
Dígitos Diretos	9,56	0,312	8,91	0,361	9,29	0,237	0,2103
Dígitos Indiretos	6,80	0,482	6,14	0,333	6,53	0,316	0,2576
Seqüência de Números e Letras	9,71	0,391	9,86	0,550	9,77	0,322	0,6705
FAS Total	38,74	1,920	39,12	1,709	38,92	1,290	0,8175
Figura de Rey (cópia)	33,06	0,468	33,96	0,388	33,43	0,320	0,1872
Figura de Rey (planejamento)	3,62	0,265	3,51	0,288	3,58	0,195	0,8309
Figura de Rey (rec.) 30'	16,91	0,928	19,65	1,138	18,04	0,730	0,0599
BVMT total recuperação imediata	25,46	0,874	27,66	0,984	26,36	0,661	0,0832
BVMT aprendizagem	4,56	0,267	4,29	0,366	4,45	0,217	0,6003
BVMT recuperação tardia	10,32	0,311	10,60	0,323	10,44	0,225	0,5027
BVMT percentil retido	96,54	1,615	96,20	1,509	96,40	1,129	0,8984
BVMT reconhecimento hits	7,58	1,806	5,86	0,060	6,87	1,062	0,7616
BVMT falso alarme	0,06	0,034	0,34	0,183	0,18	0,079	0,0926
Memória Lógica (rec. total)	23,45	0,959	24,54	1,014	23,90	0,699	0,5425
Memória Lógica (rec. tardia)	19,12	0,976	19,91	1,050	19,45	0,715	0,5366
CVLT corretas (Trials 1-5)	54,94	1,603	57,34	1,591	55,93	1,149	0,6294
CVLT total intrusões	1,16	0,231	0,74	0,202	0,99	0,160	0,1925
CVLT total perseveração	6,70	0,855	5,00	0,705	6,00	0,585	0,2265
CVLT agrupamento semântico	19,50	1,581	19,17	1,849	19,36	1,194	0,8826
CVLT aprendizagem (Trial 5 - 1)	5,16	0,332	5,26	0,482	5,20	0,277	0,7522
CVLT rec. livre 1 corretas	11,58	0,445	11,69	0,485	11,62	0,328	0,9427
CVLT rec. livre 1 intrusão	0,30	0,082	0,23	0,083	0,27	0,059	0,6268
CVLT rec. livre 1 perseveração	0,82	0,158	0,66	0,174	0,75	0,117	0,4906

Tabela 5 – Desempenho Neuropsicológico dos Portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) x Controles. (cont.)

Medida Neuropsicológica	Pacientes TOC		Controles		Total		p-valor
	Média	e.p.	Média	e.p.	Média	e.p.	
CVLT rec. livre 2 corretas	12,10	0,379	12,14	0,422	12,12	0,281	0,9857
CVLT 2 rec. livre intrusão	0,32	0,088	0,23	0,092	0,28	0,064	0,4519
CVLT rec. livre 2 perseveração	0,52	0,149	0,60	0,276	0,55	0,143	0,9259
CVLT rec. dirigida 1 correta	12,74	0,362	12,66	0,397	12,71	0,267	0,8079
CVLT rec. dirigida 1 intrusão	0,24	0,073	0,17	0,065	0,21	0,050	0,6834
CVLT rec. dirigida 1 perseveração	0,00	0,000	0,00	0,000	0,00	0,000	1,0000
CVLT rec. dirigida 2 corretas	12,88	0,404	13,00	0,380	12,93	0,283	0,8422
CVLT rec. dirigida 2 intrusões	0,30	0,077	0,23	0,101	0,27	0,061	0,2696
CVLT evoc. dirigida 2 perseveração	0,04	0,028	0,43	0,429	0,20	0,177	0,8015
CVLT reconhecimento	15,28	0,192	15,14	0,469	15,22	0,222	0,5156
CVLT falso alarme	0,40	0,128	0,49	0,176	0,44	0,104	0,6913
CVLT agrupamento semântico	19,50	1,581	19,17	1,849	19,36	1,194	0,8826
Finger Tapping mão dominante	47,87	1,169	48,37	1,339	48,08	0,875	0,6629
Finger Tapping mão não dominante	42,88	1,240	41,46	1,371	42,27	0,918	0,5610
Grooved mão dominante	65,24	1,406	66,69	2,222	65,84	1,228	0,9750
Grooved DROPS mão dominante	0,66	0,163	0,20	0,080	0,47	0,104	0,0094 *
Grooved mão não dominante	71,86	1,523	71,04	2,288	71,52	1,292	0,2698
Grooved DROPS mão não dominante	0,48	0,129	0,46	0,132	0,47	0,093	0,9036
VST (parte D)	13,88	0,553	13,41	0,465	13,69	0,377	0,8630
VST (parte D) ERROS	0,08	0,049	0,35	0,295	0,19	0,124	0,6352
VST (parte W)	15,69	0,503	15,44	0,531	15,59	0,366	0,8378
VST (parte W) ERROS	0,08	0,040	0,15	0,075	0,11	0,038	0,5624
VST (parte C)	25,37	1,003	23,21	1,062	24,48	0,740	0,1990
VST 3 ERROS	0,86	0,180	0,88	0,192	0,87	0,131	0,7241
Efeito Stroop	11,49	0,926	9,79	0,967	10,80	0,678	0,3857
WCST corretas	43,90	1,323	46,35	1,602	44,89	1,023	0,1560
WCST erros	19,18	1,196	17,65	1,602	18,56	0,960	0,2504
WCST respostas perseverativas	5,12	1,223	5,56	1,127	5,30	0,855	0,3336
WCST erros perseverativos	4,54	0,972	5,39	1,091	4,88	0,725	0,3383
WCST erros não perseverativos	14,96	1,068	12,59	1,452	14,00	0,870	0,1297
WCST categorias	3,28	0,367	3,26	0,254	3,27	0,240	0,3584
WCST perda de setting	0,40	0,107	0,40	0,133	0,40	0,083	0,8141
WCST primeira categoria	13,54	1,065	13,82	1,120	13,65	0,775	0,7160
WCST aprendendo a aprender	-5,17	1,457	-4,14	1,719	-4,75	1,107	0,4478
OAT (acertos)	36,04	0,637	36,03	0,628	36,04	0,454	0,6132

Tabela 5 – Desempenho Neuropsicológico dos portadores de Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) x Controles (final)

Medida Neuropsicológica	Pacientes TOC		Controles		Total		p-valor
	Média	e.p.	Média	e.p.	Média	e.p.	
OAT (erros)	6,11	1,394	3,71	0,601	5,14	0,873	0,7640
Hayling (parte A)	3,40	0,167	4,12	0,157	3,73	0,122	0,0025 *
Hayling (parte B)	4,08	0,353	5,26	0,217	4,62	0,225	0,0250 *
Hayling escore C	6,05	0,332	6,65	0,321	6,32	0,233	0,2104
Brixton total	26,70	1,441	24,55	0,893	25,55	0,828	0,2801
Hayling total	13,58	0,585	16,03	0,504	14,70	0,415	0,0038 *
IGT Bloco A e B (soma)	49,98	1,638	48,38	2,609	49,34	1,426	0,5887
IGT Bloco C e D (soma)	47,31	1,147	47,06	1,758	47,21	0,977	0,6977
Cenários	2,23	0,116	2,18	0,095	2,21	0,075	0,5261
Del Prette Fator 1	7,99	0,603	9,49	0,514	8,67	0,410	0,0370 *
Del Prette Fator 2	8,11	0,336	9,14	0,311	8,58	0,238	0,0146 *
Del Prette Fator 3	6,23	0,354	7,60	0,335	6,85	0,257	0,0046 *
Del Prette Fator 4	2,57	0,240	3,77	0,208	3,12	0,175	0,0009 *
Del Prette Fator 5	0,87	0,125	1,33	0,113	1,08	0,089	0,0109 *

As associações das características clínicas e sociodemográficas com o desempenho neuropsicológico nas tarefas cujos resultados foram significativos serão descritos a seguir:

Flexibilidade Mental:

O desempenho no teste de *Hayling (parte A)* associou-se positivamente com anos de estudo ($p=0,0022$) e negativamente com tempo da doença ($p < 0,0001$). O desempenho no teste de *Hayling (parte B)* associou-se positivamente com a presença do diagnóstico de Distímia ($p=0,0011$) e negativamente com o tempo da doença ($p=0,0001$).

RESULTADOS

Habilidade Social:

Desempenho no Fator 1 - Enfrentamento e autoafirmação com risco associou-se positivamente com: anos de estudo ($p=0,0192$), DY-BOCS (agressão, violência e desastres naturais) ($p=0,0125$) e Transtorno Explosivo Intermitente ($p=0,0353$). Fator 1 – associou-se negativamente com o gênero feminino ($p=0,0023$), idade de início ($p=0,0387$), a presença de diagnósticos de fobia social ($p=0,0011$), e fobia específica ($p=0,0221$).

Desempenho no Fator 2 – Autoafirmação na expressão de sentimento positivo associou-se positivamente com idade ($p=0,0041$) e negativamente associou-se com a presença de diagnóstico de distímia ($p=0,0041$), automutilação ($p=0,0219$) e escores da DY-BOCS (dimensão de colecionismo) ($p=0,0004$).

Desempenho no Fator 3 - Conversação e desenvoltura social associou-se positivamente com idade ($p=0,0251$) e tempo de doença ($p=0,0002$) e negativamente com gênero feminino ($p=0,0139$).

Desempenho no Fator 4 - Autoexposição a desconhecidos em situações novas associou-se positivamente com anos de estudo ($p=0,01682$) e negativamente com a presença de diagnóstico de fobia social ($p=0,0007$).

Desempenho no Fator 5 - Autocontrole da agressividade associou-se negativamente com os escores na escala de depressão de Beck D ($p=0,0034$).

RESULTADOS

Funções Motoras:

“Drops” no *Grooved Pegboard* associou-se positivamente com o tempo de doença ($p=0,0031$).

4.3. FATORES NEUROPSICOLÓGICOS E CLÍNICOS PREDITIVOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO.

No intuito de avaliar os possíveis fatores preditivos neuropsicológicos de resposta aos tratamentos a TCCG e a ISRS empregou-se um método de regressão linear, em que a variável dependente foi a taxa de resposta medida pela Y-BOCS e as variáveis independentes ou preditivas: Tipo de tratamento (TCCG ou fluoxetina), idade; gênero; anos de educação; idade de início; YBOCS; Beck A, Beck D e todas as medidas neuropsicológicas.

Estes resultados estão descritos na tabela 6.

RESULTADOS

Tabela 6 – Fatores Neuropsicológicos e Clínicos Preditivos de Resposta ao Tratamento – a partir de um modelo de Regressão Linear *

	Coefficiente	Erro padrão	p-valor
(Intercept)	-214,791	58,821	0,0017
FLUOXETINA	-9,893	64,937	0,8805
QI Verbal (WASI)	2,379	0,809	0,0084
CVLT respostas corretas (Trials 1-5)	0,216	0,573	0,7109
CVLT respostas perseverativas	-2,123	0,602	0,0023
VST (parte D)	-5,037	0,847	p<0.0001
VST(parte W)	2,685	1,104	0,0251
VST (parte C) (erros)	-39,459	9,087	0,0004
Fluoxetina: IDADE	2,655	0,492	p<0.0001
Fluoxetina: IQ Verbal (WASI)	-2,696	0,920	0,0086
Fluoxetina: CVLT respostas corretas (Trials 1-5)	1,988	0,728	0,0133
Fluoxetina:CVLT respostas perseverativas	4,183	1,236	0,0031
Fluoxetina: VST (parte C) (erros)	30,820	10,366	0,0078
IDADE	-0,399	0,395	0,3251
YBOCS inicial	3,717	0,614	p<0.0001
BECK D	0,744	0,383	0,0667

* Variável dependente: % de resposta. Variáveis independentes ou preditivas: Tipo de tratamento (TCCG ou fluoxetina, idade; gênero; anos de educação; idade de início; YBOCS; Beck A, Beck D e todas as medidas neuropsicológicas.

** Para certificarmos o equilíbrio entre os grupos (TCCG e fluoxetina) pré tratamento nas medidas que apareceram como fatores preditivos, foi feita uma análise não paramétrica cujos resultados estão na tabela 7 (anexo B).

Legenda: QI –Verbal – Quociente de inteligência verbal; CVLT – Califórnia Verbal Learning Test; VST-Victoria Stroop Test; Y-BOCS – Yale-Brown Obsessive-Compulsive Disorder; BECK D – Inventário de depressão de Beck.

RESULTADOS

Os fatores neuropsicológicos preditivos de resposta ao tratamento foram:

Função Intelectual:

QI Verbal mais alto associou-se a uma melhor resposta à TCCG e para fluoxetina este efeito foi pequeno ($p=0.0084$).

Memória Verbal:

Os pacientes portadores de TOC que obtiveram melhor desempenho no teste do *Califórnia verbal learning test* - CVLT (*Trials* 1-5 corretas) demonstraram melhor resposta para ambos os tratamentos (TCCG e fluoxetina). Ainda nesta medida este efeito foi discretamente superior para fluoxetina que para TCCG ($p=0,0133$). Esta diferença como fator preditivo entre os tratamentos (TCCG e fluoxetina) provavelmente deve-se ao fato de haver uma diferença entre os grupos (TCCG e fluoxetina) pré tratamento para esta medida. O grupo que recebeu fluoxetina apresentou melhor desempenho nesta medida na linha de base ($p= 0,0061$) (ver tabela 7 Anexo B). Ainda no CVLT, pacientes com menos respostas perseverativas demonstraram melhor resposta a TCCG ($p=0, 0023$) e pior à fluoxetina ($p=0, 0031$).

RESULTADOS

Controle Inibitório e Alerta:

A parte D (Dots) do Victoria *stroop test* representa uma medida de alerta. Ser mais rápido nesta parte do teste associou-se a uma melhor resposta para ambos os tratamentos ($p < 0,0001$). Na parte W (Word) do Victoria *stroop test* que é uma medida de velocidade de processamento e estimulação semântica para uma resposta com forte característica (leitura), ser mais lento associou-se a melhor resposta para ambos os tratamentos ($p = 0,0251$). Na parte C (Color) do Victoria *stroop test* que avalia de forma mais específica o controle inibitório os pacientes que cometeram menos erros apresentaram melhor resposta para ambos os tratamentos. Este resultado foi mais significativo quanto à resposta a TCCG ($p = 0,0004$) que para fluoxetina ($p = 0,0078$).

A tabela 8 a seguir resume e ilustra melhor estes resultados:

Tabela 7 – Síntese dos Fatores Neuropsicológicos Preditivos de Resposta a Tratamento.

Funcões Cognitivas	Instrumento	Medidas Neuropsicológicas	TCCG	Fluoxetina
QI estimado e Funcionamento Mental	WASI	QI Verbal (melhor desempenho)	↑↑	↑
Memória Verbal	CVLT	Recuperação Total (melhor desempenho)	↑	↑↑
		Respostas Perseverativas (menos)	↑	↓
Controle Inibitório e Alerta	VST	VST (parte D) (mais tempo)	↑	↑
		VST (parte W) (mais tempo)	↑	↑
		VST (parte C) (menos erros)	↑↑	↑

* Legenda: ↑ melhor resposta. WASI-Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, CVLT-California Verbal Learning Test, VST-Victoria Stroop test.

RESULTADOS

Neste estudo, a idade dos pacientes portadores de TOC aparece como um dos fatores preditivos de resposta a tratamento.

Ser mais velho associou-se a uma melhor resposta a fluoxetina ($p < 0,0001$).

A gravidade do TOC (medida pela YBOCS) também se mostrou uma variável preditiva de resposta ao tratamento quanto maior a gravidade dos sintomas maior a resposta para ambos os tratamentos ($p < 0,0001$). Para sintomas depressivos (medidos pelo inventário de depressão de Beck) observou-se uma tendência na mesma direção ($p = 0,0667$). Vale destacar que tanto idade, como escores da Y-BOCS e do inventário de depressão de Beck mostraram-se equilibradas entre os grupos (TCCG e fluoxetina) na linha de base (ver tabela 4).

Os resultados do presente estudo geraram o artigo em anexo (Anexo C).



Neste estudo os principais achados encontrados foram as diferenças significantes entre pacientes com TOC e controles nas medidas de flexibilidade cognitiva e habilidades sociais e funções motoras. Escores em tarefas neuropsicológicas específicas foram preditivas de melhor resposta a tratamento de TCCG e fluoxetina como: memória verbal no *Califórnia verbal learning test* (CVLT); menos tempo para completar a parte D (*Dots*), levar mais tempo para completar a parte W (*Words*), e menos erros na parte C (*Colors*) do *Victoria stroop test* (VST). Poucas perseverações no CVLT foi preditivo de uma melhor resposta na TCCG enquanto que perseverar mais foi preditivo de melhor resposta a fluoxetina; melhor QI verbal (*Wechsler abbreviated scale of intelligence*) foi preditivo de melhor a TCCG. Conforme serão discutidos adiante.

5.1. CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA

As características sociodemográficas da amostra de pacientes estudada indica que mais da metade da amostra foi composta por indivíduos do sexo feminino (62 %), com uma média de idade de 30 anos e com pelo menos segundo grau completo. Trata-se portanto, de uma amostra com bom nível de escolaridade. O bom nível de escolaridade, conforme demonstrado em estudos anteriores (McLean et. al., 2001, Souza et. al., 2006), é fator decisivo para o aproveitamento do protocolo de terapia, haja vista que o tratamento psicoterápico se baseia também na realização de leituras e na compreensão de conceitos abstratos (McLean et. al., 2001; Souza et. al., 2006).

DISCUSSÃO

Metade da amostra constituiu-se solteiros (52%). Algo esperado já que os pacientes virgens de tratamento (critério de inclusão) são em maior parte jovens (idade média de 30 anos). Por outro lado portadores de TOC são mais freqüentemente solteiros, uma característica associada à doença (Shavitt et.al., 2006). As médias de idade atual e da idade de início dos sintomas deste estudo foram semelhantes às médias encontradas em diferentes ensaios clínicos ou estudos de fator preditivo de resposta a tratamento de pacientes adultos com TOC (Mavissakalian et. al., 1990; Greist et. al., 1995; Steketee et. al., 1999; Wewetzer et. al., 2001; Shavitt et. al., 2006) o que é um achado positivo, pois é mais uma medida que aproxima nossa amostra das amostras de estudos anteriores.

As classes sociais predominantes foram B e C, ou seja, classe média. Em parte isto pode refletir o fato de esta população ter nível escolar mais alto.

Quanto às características clínicas da amostra, houve uma presença maior de pacientes que relataram um curso crônico com piora progressiva do TOC, seguida por pacientes com crises episódicas, e pacientes com curso flutuante (períodos de piora e melhora). Estas características são semelhantes às encontradas na amostra de outro estudo com pacientes portadores de TOC (Miguel et. al. 2008). Em relação à idade de início dos sintomas a média para o grupo da TCCG foi 14,67 anos (e.p=1,611) e para o grupo de medicação foi de 13,10 anos (e.p=0,1908). Se compararmos com a amostra do Consórcio Nacional do Transtorno Obsessivo Compulsivo – CTOC em que média de idade de inicio foi de 13,6 anos (Obsessões) e 13,2 anos (Compulsões) tem-se neste estudo uma amostra representativa da população dos portadores de TOC comumente atendida (Miguel et.al. 2008). Vale

DISCUSSÃO

ressaltar que não houve diferença significativa na idade de início entre os grupos de tratamento. Isto é importante já que de acordo com a literatura, idade de início pode influenciar no perfil neuropsicológico (Hwang et. al., 2007).

Quanto à gravidade dos sintomas de TOC, o escore médio da Y-BOCS no grupo de TCCG foi de 25,75 enquanto no grupo de fluoxetina foi de 25,48. A gravidade dos sintomas depressivos (segundo inventário de Depressão Beck) para o grupo de TCCG teve um escore médio de 19,54 e de 18,50 para o grupo de fluoxetina. A gravidade dos sintomas de ansiedade (segundo o inventário de Ansiedade Beck) teve um escore médio de 18,83 pontos para TCCG e de 17,90 para o grupo de fluoxetina. Isto mostra que os grupos (TCCG e fluoxetina) quanto às características clínicas estavam bem equilibrados e embora fossem virgens de tratamento, os pacientes já apresentavam grau moderado dos sintomas do TOC, levando possivelmente a escores maiores de depressão e ansiedade (Shavitt et. al., 2008).

Quanto a gravidade observada entre as diversas dimensões de SOC (medidos pela DY-BOCS) também existiu um equilíbrio na distribuição entre os grupos. A dimensão “Contaminação e Limpeza” foi a que apresentou os escores médios mais altos. Em segundo lugar, apareceu a dimensão “Obsessões e Compulsões Diversas” (aqueles que não estão categorizados em nenhuma dimensão). Posteriormente, aparece a dimensão “Simetria” e seguida a dimensão de “Agressão, Violência e Desastres Naturais”. Por fim aparece dimensão de “Colecionismo” e por último, a dimensão “Sexuais e Religiosos.”

DISCUSSÃO

A taxa de abandono ao tratamento no grupo TCCG observada nesse estudo (16%) se encontra dentro da taxa descrita na literatura, em torno de 13% a 20% (Kobak et. al., 1998). Vale ressaltar que os pacientes do presente estudo que desistiram do tratamento (“*drop-outs*”) não foram incluídos na análise dos fatores preditivos. Essa escolha de análise se deve ao fato de boa parte desta amostra de *drop-outs* ter abandonado o tratamento, mesmo antes de iniciá-lo ou logo nas semanas iniciais. A taxa de abandono, maior no tratamento com fluoxetina (32%), pode ter sido decorrente tanto dos efeitos colaterais da medicação, quanto da situação de o paciente ter sido atendido, em alguns casos, por mais de um psiquiatra, dificultando o vínculo (Silva, 2009). Apesar disso, para tentar controlar esta variável entre os pacientes deste estudo procurou-se manter o atendimento dos pacientes sempre com o mesmo psiquiatra. Em estudo referente à resposta a tratamento da terapia em grupo feito pelo nosso grupo (Belotto-Silva et. al. submetido), os pacientes relataram que a atenção recebida pela equipe de tratamento foi para eles o que mais havia contribuído para a melhora (Silva, 2009).

5. 2. CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DOS PORTADORES DE TOC VERSUS CONTROLES.

De acordo com a proposta do nosso estudo, avaliamos as funções executivas (F.E.) de forma funcional nos pacientes portadores de TOC. Apesar de não ser a proposta do presente trabalho discorrer sobre as diversas definições existentes na literatura neuropsicológica do conceito de funções executivas. Neste estudo optou-se por uma

DISCUSSÃO

avaliação das F.E. que abarcasse um conceito que também levasse em conta o envolvimento de outras áreas (Royall et. al., 2002). Sendo assim, escolhemos estudar as F.E. de forma ampla avaliando desde atenção sustentada, até tarefas de adaptação social (habilidades sociais) incluindo a resolução de problemas.

Encontramos déficits em tarefa de flexibilidade cognitiva e nas habilidades sociais de acordo com as nossas hipóteses prévias. Além disso, observamos alterações nas funções motoras, quando comparamos os pacientes portadores de TOC e controles. A interpretação destes achados pode ser complexa já que eles podem refletir não a perda da função executiva, mas a perda do controle da função executiva. Segundo Royall et. al. (2002), há uma forma equivocada de interpretar os resultados dos testes que avaliam as funções executivas. Esse “erro” basicamente consiste em se considerar apenas os déficits quantitativamente e não observá-los de forma qualitativa. Assim como a relação deles com as outras funções neuropsicológicas como, por exemplo, as motoras e de memória. Esta reflexão pode ter implicações importantes na implementação de programas de reabilitação como será discutido adiante.

Os déficits na flexibilidade cognitiva encontrados nos pacientes portadores de TOC comparados aos controles saudáveis sugerem que a habilidade de mudar de contexto, bem como a velocidade de processamento das informações, estão prejudicadas no TOC. Apesar do teste de Hayling ter sido inicialmente desenvolvido para avaliar funções frontais (ex: iniciativa de emitir uma resposta) (parte A) e controle inibitório (parte B) (Burgess,1997), esta amostra de pacientes não demonstrou uma inabilidade para controlar respostas inadequadas (parte B), mas sim

DISCUSSÃO

uma necessidade de usar mais tempo (parte A e B) que os controles, para que fossem assertivos nas respostas. Vale ainda destacar que no teste de Hayling (parte B) a iniciativa em emitir uma resposta, requer outro tipo de função o *setshifting* emocional (Menzies et. al. 2008). Ou seja, é exigida do sujeito a emissão de uma resposta que seja incongruente com a frase a ser completada, cujo conteúdo em geral remete a situações cotidianas. Até o momento não foi relatado em nenhum estudo que tenha utilizado este instrumento, este tipo de análise. Segundo Spreen, 2006 o teste de *Hayling* é uma tarefa sensível ao funcionamento do lobo frontal e se relaciona com outras medidas das funções executivas. Entretanto ainda não estão claros quais seriam todos os componentes cognitivos que contribuem para o desempenho neste teste. (Spreen, 2006).

Possíveis falhas da flexibilidade cognitiva estão entre as funções mais investigadas no TOC. Estão geralmente investigados com testes clássicos como o de teste do WSCT e o teste do OAT. Segundo Menzies et. al. (2008), estes avaliam outro tipo de flexibilidade cognitiva – o “*set shifting*” atencional, cujos estímulos são formas e cores. Já a proposta deste estudo foi observar, além das medidas clássicas já estudadas, o “*set shifting*” emocional por meio do *Hayling* com a hipótese de que os prejuízos da flexibilidade cognitiva no TOC reflitam disfunção nas funções que envolvem a região do córtex orbitofrontal (*set shifting emocional*) enquanto que a disfunção observada no (*set shifting atencional*) envolveria mais o córtex lateral pré frontal. Esta hipótese encontra suporte nos achados de estudos de neuroimagem que consistentemente apontam o córtex orbitofrontal como parte das estruturas envolvidas no TOC (Chamberlain et. al. 2005, Menzies et. al. 2008)

DISCUSSÃO

O estudo da associação das variáveis clínicas e sociodemográficas mostrou que não houve associações para o teste de *Hayling* (parte A) quanto às medidas: tempo e erros, indicando assim que velocidade na emissão da resposta nesta parte do teste reflete uma dificuldade dos pacientes portadores de TOC independente de variáveis clínicas ou sociodemográficas. Observou-se apenas uma associação negativa referente a medida de tempo da parte B do teste de *Hayling* mais especificamente em relação ao tempo da doença.

Curiosamente, houve uma associação positiva com a presença do diagnóstico de distímia e a tarefa de flexibilidade cognitiva no teste de *Hayling* (parte A) fato este que merece ser mais bem estudado. A mesma associação positiva foi observada neste mesmo teste (parte A) com anos de estudo. Isto faz sentido por se tratar de um teste com estímulos semânticos (Bielak et. al., 2006).

Na comparação de TOC versus controles, as funções motoras também mostraram diferenças significativas, especialmente quanto aos “*drops*” cometidos com a mão dominante no “*Grooved pegboard test*”. Este teste avalia coordenação motora fina e visuomotora. Esta medida (“*drops*”) nos mostra a falta de planejamento na coordenação das funções motoras e visuomotoras o que já foi relatado em outros estudos referentes a este transtorno mental (Kuelz et. al., 2004). Por outro lado, este tipo de achado nos estudos prévios (Basso et. al., 2001) foi relacionado muitas vezes a possíveis influências da medicação (fator controlado nesse estudo). Em outros estudos (Kuelz et. al., 2004; Moritz et. al. 2002) foram associados as comorbidades como episódio depressivo maior ou a presença de tiques às quais não se associam

DISCUSSÃO

com os resultados deste teste. A única característica clínica que foi associada a esta medida no nosso estudo foi duração da doença.

Pelo fato de ter sido uma associação positiva entre sintomas depressivos (medido pela Beck D) e o teste de funções motoras (*Grooved*), isto nos sugere que os pacientes doentes há mais tempo apresentam um pior desempenho nesta tarefa motora a qual exige planejamento e coordenação. Talvez isto possa ser explicado por um possível comprometimento de alças neurais cortiço-estriato-tálamo-corticais pré-motoras e motoras no TOC (Haber et. al. 2003 e Menzies,2008; Cavedini et. al., 2006) .

Ainda da proposta de estudar as funções neuropsicológicas, consideramos importante estudar as F.E. do ponto de vista da sua funcionalidade. Foram avaliadas também as habilidades sociais dos pacientes portadores de TOC. Utilizamos o inventário de autopreenchimento Del Prette e encontramos nos portadores de TOC prejuízos em todos os fatores, que essa escala se propõe a avaliar.

O Fator 1 da escala de Del Prette (enfrentamento e auto-afirmação com risco). Este fator quando pontuado com escores mais baixos, reflete comportamentos de não exposição a situações nas quais seja necessário emitir uma opinião (ex: cobrar dívidas de amigos), e principalmente com pessoas desconhecidas (ex: devolver mercadoria defeituosa).

Observou-se uma associação negativa deste fator e pior desempenho e a presença do diagnóstico de fobia social, ser do sexo feminino, e possuir maior duração do diagnóstico de TOC.

DISCUSSÃO

Isto indica que para situações de maior exposição essas características podem influenciar em uma pior assertividade. Já a presença do diagnóstico de transtorno explosivo intermitente, possuir mais anos de estudo e maior gravidade dos sintomas de (Agressão, Violência e desastres naturais) influenciam positivamente. Esta associação poderia refletir aspectos comuns dessas características clínicas na formação do repertório comportamental destes pacientes, como impulsividade. Segundo Caballo, 2003 os comportamentos externalizantes como os analisados no fator 1 estão mais frequentemente associados a impulsividade, agressão e agitação, características desafiantes e anti-sociais. Esta associação em geral contribui para um pior desempenho em situações que exigem comportamento externalizante, como: defender seus direitos, exigir troca de mercadoria com defeito, discordar do grupo. No entanto neste estudo aconteceu o oposto. Ter características impulsivas auxiliou a assertividade frente a essas situações.

O Fator 2 (autoafirmação na expressão de sentimento positivo).

Relaciona-se a situações que requerem habilidade de saber agradecer um elogio, elogiar outros, ou simplesmente participar de conversação. Aqui a associação com características clínicas e sociodemográficas também podem esclarecer melhor o desempenho nesta habilidade.

Maior gravidade nos sintomas da dimensão de Colecionismo, presença das comorbidades de dermatotilexomania e distímia se associaram negativamente com o fator 2. Por se tratar das chamadas habilidades empáticas, onde o sujeito deve conseguir expressar sentimentos positivos, é compreensível que um sujeito distímico ou portador de dermatotilexomania tenha dificuldade em expressar seus sentimentos.

DISCUSSÃO

Segundo o estudo de Grisham et. al., 2006 pacientes com Coleccionismo também tendem a apresentar dificuldade na expressão desses sentimentos. A idade influenciou positivamente esse fator, ou seja, ser mais velho esteve mais associado com ser mais assertivo, algo que faz sentido pelo que se espera do desenvolvimento do humor (Ruch et. al.,2009).

O Fator 3 (conversação e desenvoltura).

Representa as habilidades de encerrar uma conversação, pedir favores a colegas e manter uma conversação. Nesse fator a característica sociodemográfica que influenciou negativamente foi ser do sexo feminino. Influenciou positivamente possuir um tempo maior de doença e ser mais velho. Uma das habilidades agrupadas neste fator é a de comunicação que retrata a capacidade que o sujeito tem de lidar com situações que sejam neutras quanto ao risco de uma situação indesejável por parte do interlocutor como: dificuldade em manter conversas ou interrompê-las, pedir favores e recusar pedidos abusivos. Nesse caso possuir diagnóstico de TOC há mais anos mostrou uma associação positiva. Talvez os sintomas do TOC possam facilitar alguns comportamentos, necessários nesse tipo de situação, haja visto que a esquivia é um comportamento muito desenvolvido no repertório deles. Ser mais velho ajuda a ser mais assertivo nessas situações, provavelmente devido à possibilidade dada por mais tempo de vida para desenvolver um repertório maior (Del Prette, 2005).

O Fator 4 que compreende as situações de autoexposição a desconhecidos em situações novas, inclui as habilidades de falar em público e ser expor a desconhecidos. Houve uma associação negativa dos escores neste fator com a presença do diagnóstico comórbido de fobia social, provavelmente refletindo a

DISCUSSÃO

sobreposição dos critérios diagnósticos deste transtorno. Houve uma associação positiva dos escores neste fator com anos de estudo. Talvez o ambiente acadêmico como apresentações de trabalho e o aumento das relações sociais proporcionado pelo ambiente de estudo, tenham contribuído para uma maior assertividade nas situações que exijam maior exposição (Del Prette, 2005).

O Fator 5 (autocontrole da agressividade) inclui, a habilidade de lidar com críticas dos pais e lidar com chacotas.

Esse fator se relaciona com as habilidades que exigem que o sujeito aprenda a lidar com situações aversivas. A única associação encontrada neste fator foi negativa com os escores do inventário de Depressão de Beck indicando que os pacientes com sintomas depressivos mais graves tendem a ser menos assertivos nessas situações. Esse resultado pode sugerir que as diferenças encontradas nestes portadores de TOC e controles no fator 5 seja na verdade devido aos sintomas depressivos e não aos do TOC. Mostrando assim que estar mais deprimido dificulta o enfrentamento das situações em que é exigido um controle da raiva. O padrão de comportamento que será exibido é mais inibido e evitativo em relação ao meio, especialmente em situações aversivas.

A competência social é um atributo avaliativo do desempenho social baseado na funcionalidade leva em conta a coerência entre os pensamentos e sentimentos (Del Prette, 2005). Desta forma em muitos casos os indivíduos podem até possuir estas habilidades no seu repertório, mas pode não utilizá-las em determinadas situações, por diversas razões, entre as quais a ansiedade, crenças errôneas e dificuldade de leitura do ambiente (Del Prette, 2005). É possível que, por conta disso, na vida

DISCUSSÃO

cotidiana estes déficits em habilidades sociais apareçam mais freqüentemente do que outras funções isoladas. Além disso, as habilidades sociais envolvem várias funções, que compõem as FE: julgamento, formação de conceitos, resolução de problemas e tomada de decisão. Vale ressaltar que o córtex orbitofrontal medial seria a uma das estruturas descritas como importantes na psicopatologia do TOC (Menzies et. al.,2008) e é apontada como a região mais relevante na execução de tarefas em humanos (Royal et. al.,2002).

Mais detalhadamente pode-se dizer que estes déficits das habilidades sociais, refletem uma disfunção na seleção da resposta, quando existe uma aprendizagem de informação nova, na leitura do ambiente (Grisham et.al., 2009). Este déficit está associado com uma disfunção da região do córtex orbitofrontal, região envolvida na atribuição de significado às conseqüências das ações do individuo (Aouzuriate et. al., 2004). Correlaciona-se também com o córtex anterior do cíngulo região recrutada quando existem várias possibilidades de resolução de problemas. Ambas as regiões são implicadas na fisiopatologia do TOC (Gehring et. al., 2000;Fitzgerald et. al. 2005; Endrass et. al., 2008).

Portanto, em relação às habilidades sociais, expressas pelos resultados no Del Prette, foram encontradas diferenças claras no desempenho desta amostra quando comparada com os controles em todos os fatores. Até o momento não existem estudos que avaliaram habilidades sociais em pacientes portadores de TOC e correlacionando-as com resposta a tratamento.

DISCUSSÃO

De acordo com Misti (2004) embora as pesquisas com TOC tenham aumentado em número de publicações, poucas indicam as habilidades sociais como um fator relevante para o tratamento. Segundo Riggs e Foa (1999) os comportamentos obsessivos e compulsivos podem perturbar gravemente o desempenho diário dos indivíduos. Este prejuízo pode ocorrer quando o contato social é percebido como ameaçador ou como decorrência dos longos períodos dedicados à execução de rituais e planejamento de meios de esquiva aos estímulos que desencadeiem sua ansiedade. Assim, terapeutas deveriam avaliar o impacto dos comportamentos obsessivos e compulsivos sobre as diversas áreas de funcionamento social. É possível que o fortalecimento de uma classe de respostas concorrente aos comportamentos ritualísticos, como a, interação social, possa a diminuir a frequência desses comportamentos (Riggs e Foa,1999).

Concluindo, acreditamos que estes achados nas habilidades sociais aliados aos de falhas na flexibilidade cognitiva, e do planejamento da ação motora já relatados refletem alterações amplas das funções executivas em pacientes com TOC. Sendo assim, a direção de estudos futuros deveriam se voltar para o desenvolvimento de intervenções procurando melhorar o desempenho dessas funções em portadores de TOC.

5.3. FATORES PREDITIVOS NEUROPSICOLÓGICOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO.

Encontramos, neste estudo, que o maior QI Verbal dos pacientes portadores de TOC é um fator preditivo de melhor resposta a TCCG. Isto se deve possivelmente ao fato dos pacientes com melhor repertório verbal poderem entender e articular melhor os conteúdos apresentados durante a intervenção psicoterápica (McLean et. al., 2001, Souza et. al., 2006). Esta mesma medida não influencia a resposta ao tratamento com fluoxetina. A função de alerta pelo Victoria Stroop teste - VST (parte D) foi um preditivo de melhor resposta para ambos os tratamentos conforme demonstrado neste estudo. Este resultado nos mostra que aqueles pacientes com maior facilidade em iniciar alguma atividade tendem a responder melhor aos dois tipos de tratamento avaliados. Coerente com este achado, possuir uma maior gravidade de TOC esteve associado à maior lentificação neste instrumento neuropsicológico (Bannon et. al., 2006, Moritz et al ,2008).

Entretanto, no Victoria Stroop test - VST (parte W) que introduz estímulos concorrentes que avaliaram o controle inibitório, ser mais lento esteve associado a uma melhor resposta para ambos os tratamentos. Uma vez que eles não tiveram erros nessa parte do teste, interpretamos que para conseguirem essa assertividade em controlar as intrusões, os pacientes precisavam demorar mais. Aparentemente, aqueles pacientes que conseguem controlar melhor os pensamentos intrusivos, ainda que precisem ser mais lentos para fazer isso, respondem melhor a ambos os tratamentos. Vale ressaltar que a função de controlar pensamentos intrusivos envolve

DISCUSSÃO

as regiões do córtex anterior do cíngulo e do córtex pré-frontal orbitomedial áreas que estão envolvidas na fisiopatologia do TOC segundo estudos de neuroimagem funcional (Chamberlain et. al., 2005). Coerente com a hipótese de um comprometimento do controle inibitório nestes pacientes, os resultados no VST (parte C erros) mostraram que cometer menos erros ou ter melhor controle inibitório esteve associado a uma melhor resposta para ambos os tratamentos. Esse padrão fica mais evidente na TCCG, possivelmente por se tratar de um tipo de intervenção que trabalha muito com mudanças de crenças, ou de uma informação previamente estabelecida para implementação de uma nova (Polman, et. al., 2009). Para isto acontecer, é necessário que o paciente tenha uma boa atenção seletiva e bom controle inibitório na presença de estímulos concorrentes. (Kuelz et al.,2004; Polman et. al., 2009). Ambas as funções estão relacionadas ao córtex orbitofrontal uma região conhecidamente envolvida na fisiopatologia do TOC (Menzies et. al., 2008).

Outro fator neuropsicológico que se associou com a resposta a tratamento foi o desempenho na medida de memória verbal no teste CVLT (total corretas *trial* 1-5). Os pacientes que tiveram bom desempenho nesta medida demonstraram melhor resposta para ambos os tratamentos, embora para fluoxetina eles tenham respondido um pouco melhor. Acreditamos que esta diferença pode ser melhor explicada pelo fato dessa variável medida pelo CVLT (total corretas *trial* 1-5) na avaliação pré tratamento já ter apresentado uma diferença significativa entre os grupos TCCG e fluoxetina (tabela 7 - anexo B). Ainda assim é uma boa medida preditiva para os dois tratamentos, uma vez que ter uma boa memória verbal prévia auxilia o paciente a reter as instruções necessárias que ele deverá seguir tanto durante o tratamento psicoterápico quanto no, medicamentoso. Além disso, este resultado sugere que a

DISCUSSÃO

capacidade de aprendizagem de informações verbais também está preservada nestes pacientes.

Ainda em relação ao CVLT, observamos diferentes tipos de relação entre respostas ao tratamento e perseveração. Por exemplo, perseverar menos prediz melhor resposta para TCCG. Este resultado nos indica que pacientes mais resistentes a mudança, ou com um controle inibitório pior para barrar os comportamentos intrusivos (perseverantes) podem responder pior ao tratamento de TCCG, cujo bom resultado requer a capacidade de flexibilizar o comportamento. Por outro lado, pacientes portadores de TOC que perseveraram mais no CVLT demonstraram melhor resposta para fluoxetina. É difícil explicar este achado. Uma hipótese é que a medicação tenha um maior impacto no comportamento mais perseverativo e que esse efeito seja traduzido em melhor resposta no tratamento com ISRS. Neste sentido, vale ressaltar que uma das possíveis ações dessa classe de medicamentos na vias serotoninérgicas, se refere à modulação do aprendizado de novas respostas (Fontenelle et. al., 2006). É possível que o maior número de respostas perseverativas neste teste o que se caracteriza mais por um comportamento de verificação e falhas do controle inibitório reflita disfunção do sistema serotoninérgico e cujo tratamento com ISRS (fluoxetina) pode ser benéfico (Finenberg et. al., 2009).

5.4. LIMITAÇÕES DO ESTUDO:

Dado que adotamos um critério de inclusão amplo para construir um contexto mais próximo da prática clínica, nossos pacientes têm muitas co-morbidades que podem confundir a interpretação dos achados neurobiológicos. Por exemplo, a maioria dos estudos anteriores excluíram pacientes com transtornos depressivos com base em sua influência sobre domínios neuropsicológicos (Kuelz et. al.,2004).

Em nosso estudo, 38,0% dos nossos pacientes com TOC preencheram os critérios para depressão maior atual e 18% para transtorno distímico. Para controlar esses fatores confundidores, uma regressão linear foi realizada para verificar a influência da sintomatologia depressiva medida pela Beck e critérios do DSM-IV para o diagnóstico (APA,2004) no desempenho neuropsicológico. Não foi revelado qualquer impacto significativo, com exceção de uma associação positiva entre a presença da comorbidade distímia e melhor desempenho na parte B do teste Hayling (medida indireta de flexibilidade cognitiva).

Outra comorbidade psiquiátrica, que poderia confundir os resultados, principalmente nas habilidades de habilidades sociais, é fobia social. Em nosso estudo, 38% dos pacientes preencheram os critérios para a fobia social. A comorbidade fobia social foi associado com pior desempenho nos fatores 1 e 4 do Inventário Del Prette, mas não com os outros fatores associados com TOC (Fatores, 2, 3 e 5).

Fatores 1 e 4 de avaliam comportamentos sociais que envolvem a exposição social e assertividade, como discordar de um grupo ou de falar em público, que estão

DISCUSSÃO

intimamente relacionados com o quadro clínico da fobia social. Fatores 2,3 e 5, no entanto, investigam situações que estão mais propensas a envolver a coerência com os pensamentos e sentimentos. Assim, eles recrutam mais controle da ansiedade, menos crenças errôneas e boa leitura do ambiente, funções que podem ser prejudicados no TOC (Kuelz et.al.,2004, Catapano et.al.,2009).

Finalmente, algumas das variáveis clínicas que foram associados à resposta ao tratamento em nossa regressão linear foram inconsistentes com estudos anteriores. Por exemplo, o fato da gravidade dos sintomas de TOC na linha de base ter sido encontrada como fator preditivo de uma melhor resposta a ambos os tratamentos, uma descoberta que é consistentemente relatada na direção oposta (Ferrão et.al.,2006). Estes achados contrastantes podem ser parcialmente explicados pelo fato de que nossa amostra foi composta de doentes sem tratamento prévio, que teria uma chance maior de responder positivamente ao tratamento quando comparados a pacientes previamente tratados.

5.5. ESTUDOS FUTUROS

Os resultados desse estudo sugerem que os déficits neuropsicológicos do TOC decorrem mais da perda do controle da FE (Função Executiva) do que a perda da função. Isto fica mais claro na medida em que dois perfis neuropsicológicos no TOC foram encontrados. O primeiro perfil foi observado na comparação entre pacientes com TOC versus controles saudáveis, onde diferenças ocorreram na flexibilidade

DISCUSSÃO

cognitiva, habilidades sociais e funções motoras. O segundo perfil se refere a fatores neuropsicológicos preditivos de resposta ao tratamento cujas funções envolvidas foram QI, memória verbal e controle inibitório. Isso mostra que dependendo do contexto na linha de base diferentes funções cognitivas serão recrutadas. Por exemplo, portadores de TOC se diferenciam dos controles em determinadas funções neuropsicológicas. No entanto, outras funções neuropsicológicas se mostraram preditivas de resposta ao tratamento. Estes achados são congruentes com o que é demonstrado por estudos de neuroimagem sobre as regiões envolvidas no TOC. (Aouizerate et.al.2004;Chamberlain et.al., 2005;Fitzgerald et. al. 2005; Menzies et. al., 2008).

Diferentemente do que se pensava até há pouco tempo, onde se acreditava que o perfil dos portadores de TOC estaria mais próximo de uma síndrome frontal envolvendo principalmente o córtex pré frontal (Menzies et. al., 2008). Os déficits neuropsicológicos observados nestes pacientes sugerem uma disfunção executiva, cuja principal característica seria o envolvimento de diferentes regiões cerebrais, além do córtex orbitofronto-estriatal e associações a estruturas límbicas como a amígdala. (Royall et.al., 2002, Aouizerate et. al., 2004,). Há um envolvimento da região lateral frontal e parietais que devem ser consideradas representativas do circuito dorsolateral prefronto-striatal como definido por Alexander et. al. (1986).

Se confirmado em estudos posteriores este “descontrole executivo” em pacientes com TOC pode ser alvo de programas de reabilitação neuropsicológica. Uma vez que a função executiva envolve diversos subcomponentes (Royall et. al.,2002).

DISCUSSÃO

intervenções neuropsicológicas no TOC devem ser desenvolvidas de forma que seja levado em conta diversos aspectos.

De acordo com nossos achados: *set shifting* emocional, habilidades sociais e funções motoras podem ser boas medidas para se desenhar essas intervenções. Da mesma forma, medidas neuropsicológicas como QI verbal, memória verbal e controle inibitório que são preditivas de resposta ao tratamento podem alertar o clínico para necessidade intervenção terapêutica adicionais. Padrões específicos das habilidades verbais e de perseveração que se associaram de forma diferenciada à resposta a TCCG ou fluoxetina pode ajudar na escolha do melhor tratamento.

Portanto, a avaliação neuropsicológica, particularmente nos pacientes adultos que procuram tratamento pela primeira vez, pode auxiliar não só na indicação do tratamento, mas também alertar o clínico para aqueles pacientes com maiores chances de não responder, nos quais medidas adicionais devem ser associadas ao tratamento. A partir desses dados justifica-se o desenvolvimento de estudos futuros testando protocolos de tratamento para o TOC. Incluindo treinos de reabilitação como de discriminação verbal, do controle inibitório dos pensamentos intrusivos e das habilidades sociais.

6**CONCLUSÃO**

A partir dos resultados encontrados sobre as características neuropsicológicas dos portadores de TOC conclui-se que:

- 1) Portadores de TOC apresentam déficits na flexibilidade cognitiva (medidos pelo Hayling Test) quando comparados a controles saudáveis;
- 2) Portadores de TOC apresentam déficits nas funções motoras (medidos pelo Grooved Pegboard Test) quando comparados a controles saudáveis;
- 3) Portadores de TOC apresentam déficits nas habilidades sociais (medidos pelo Inventário Del Prete) quando comparado a controles saudáveis.

A partir dos resultados do estudo sobre a associação das características neuropsicológicas na linha de base e a resposta ao tratamento com fluoxetina ou TCCG nos portadores de TOC, conclui-se que:

- 4) Se associaram com melhor resposta a ambos os tratamentos. Maior número de respostas corretas no Teste do CVLT (*Trial 1-5*), maior rapidez na parte D (*Dots*) do teste VST; maior lentidão na parte W (*Word*) no teste do VST e menor número de erros na parte C (*Colors*) no teste do VST (principalmente à TCCG).
- 5) Maior Quociente Intelectual Verbal se associou com melhor resposta à TCCG, esta mesma medida para fluoxetina apresentou pouca influencia.
- 6) Menor número de respostas perseverativas no CVLT se associou com melhor resposta á TCCG e pior resposta à medicação.



- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders:DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994:417-23.

- Abramowitz J.S., Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: A quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65:44–52.

- Abbruzzese, M, Ferri, S. Scarrone, S.. Wisconsin card sorting test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res.* 1995; 58(1), 37-43.

- Ackerman D.L., Greenland S, Bystritsky A, Morgenstern H, Katz RJ. Predictors of Treatment Response in Obsessive-Compulsive Disorder: Multivariate Analyses From a Multicenter Trial of Clomipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (4): 247-254.

- Aouizerate B., Rotgé J.Y., Bioulac B., Tignol J. Present contribution of neurosciences to a new clinical reading of obsessive-compulsive disorder. *Encephale.* 2007; Mar-Apr;33(2):203-10.

- Aouizerate B. Dominique Guehlb, Emmanuel Cuny, Alain Rougier ,Bernard Bioulac , Jean Tignol , et. al. *Progress in Neurobiology*. 2004; 72 195–221.

- Baer L., Minichiello WE eds. *Obsessive-Compulsive Disorder: Theory and Management*, 2nd ed. Chicago, Il: Year Book Medical Publishers 1990.

- Basso M.R., Bornstein RA, Carona F, Morton R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001; Oct-Dec;14(4):241-5.

- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M, Mockj, Erbaugh G. An Inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4: 561-71.

- Bechara A., Damasio AR, Damasio H., Anderson SW. Insensitivity to Future consequences followin damage to humam pre frontal cortex. *Cognition* 1994; 50 : 7-15.

- Bédard M.J., Joyal CC, Godbout L, Chantal S. *Executive functions and the obsessive-compulsive disorder: on the importance of subclinical symptoms and other concomitant factors. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009; Sep;24(6):585-98.

- Bielak AA, Mansueti L, Strauss E, Dixon RA. Performance on the Hayling and Brixton tests in older adults: norms and correlates. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 Feb;21(2):141-9.

- BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde [serial online]. BIREME, 2001. Available from: URL: <http://www.bireme.br>

- Bolton D., Raven P., Madronal-Luque, R., Marks, I.M., Neurological and neuropsychological signs in obsessive-compulsive disorder: interaction with behavioral treatment.. *Behavior Research and Therapy*. 2000; 38,695–708.

- Belotto-Silva C., Diniz JB, Marino DM, Valério C, Fossaluzza V, Borcato S, Seixas A, Miguel E, Shavitt RG. Group cognitive-behavioral therapy versus selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder: a practical clinical *trial*. *Psychotherapy and Psychosomatics* (submitted).

- Benedict, R.H.B. Group Format Memory Retraining: A program designed for an empirical evaluation of the effectiveness of memory retraining. Paper presented at the seventh annual convention of the National Head-Injury Foundation, Atlanta, GA.

- Braga D.T., Cordioli A.V., Niederauer K., Manfro G.G. Cognitive-behavioral group therapy for obsessive-compulsive disorder: a 1-year follow up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005; 112(3): 180-6.

- Brody A.L., Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, Baxter LR Jr. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1998; Nov 9;84(1):1-6.

- Burgess, P. W.; Shallice, T. *The Hayling and Brixton Test*. England: Thames Valley Test Company Limited; 1997.

- Caballo, Vicente E. *Manual de Avaliação e Treinamento das Habilidades Sociais* Ed Santos: São. Paulo,2003.

- Calamari J.E., Wiegartz PS, Janeck AS. Obsessive-compulsive disorder subgroups: a symptom-based clustering approach. *Behav Res Ther* 1999;37:113-125.

- Catapano F, Perris F, Fabrazzo M, Cioffi V, Giacco D, De Santis V, Maj M .Obsessive-compulsive disorder with poor insight: A three-year prospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Dec 16.

- Cavedini P., Riboldi, G., D'Annunzi, A., Belotti, P., Cisima, M., and Bellodi, L. Decision-making heterogeneity in obsessivecompulsive disorder: Ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*. 2001; 40(2): 205–211.

- Chamberlain S.R, Blackwell A.D; Fineberg, N.A. Robbins, T.W. Sahakian, B.J. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005; May;29(3):399-419.

- Chamberlain S.R., Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, Aitken M, Craig K, Owen AM, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ. - Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*, 2008. Jul 18;321(5887):421-2.

- Cordioli, A.V. – Terapia cognitivo-comportamental em grupo no transtorno obsessivo-compulsivo. Tese de Doutorado, Programa de Pós-graduação em ciências médicas: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2002.

- Cordioli A.V., Heldt E, Bochi DB, Margis R, Souza MB, Tonello JF, Manfro, GG, Kapczinski F. Cognitive-behavioral group therapy in obsessivecompulsive disorder: a randomized clinical trial. *Psychoter Psychosomatic*. 2003; 72:211-6.

- Cohen L.J, Hollander E, DeCaria C.M, Stein D.J, Simeon D, Liebowitz M.R, Aronowitz B.R, J Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal control subjects. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996; Winter;8(1):82-5.

- Cunha, J. A. *Psicodiagnóstico – V*, Porto Alegre:/ Art Méd Editora; 2002 p.171 – 176

- Deckersbach T, Otto, M.W., Savage, C.R.,Baer, L. Jenike, M.A., The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2000; 69,101-107.

- De Hann E, van Oppen P, van Balkom AJLM, Spinhoven P, Hoogduin KAL, Van Dyck R et. al. Prediction of outcome and early vs. Late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand.*1997; 96:354-61.

- Del Prette, Z.A.P.;Del Prette, A. *Inventário de Habilidades Sociais: Manual de Aplicação, Apuração e Interpretação.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

- Del Prette, Z. A. P., Paiva, M. L. M. & Del Prette, A. Contribuições do referencial das habilidades sociais para uma abordagem sistêmica na compreensão do processo de ensino-aprendizagem. *Interações*; 2005. X (20), 57-72.

- Diniz J, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Curi M, Hounie AG, Brotto SA, Miguel EC. Impact of Age of onset and Duration of Illness in The Expression of Comorbidities in Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:22-27.

- Dirson S, Bouvard M, Cottraux J, Martin R. Visual memory impairment in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study *Psychother Psychosom*. 1995;63(1):22-31.

- D'Zurilla TJ, Goldfried MR. Problem solving and behavior modification. *J Abnorm Psychol*. 1971; Aug;78(1):107-26. 1971

- Endrass T, Klawohn J, Schuster F, Kathmann N. Overactive performance monitoring in obsessive-compulsive disorder: ERP evidence from correct and erroneous reactions *Neuropsychologia*. 2008;46(7):1877-87.

- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders - patient edition (SCID-I/P, Version 2.0). *Biometrics Research Department*, New York, NY, New York State Psychiatric Institute, 1995.

- Finenberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, Sahakian BJ, Robbins TW, Bullmore ET, Hollander E. Probing Compulsive and Impulsive Behaviors, from Animal Models to Endophenotypes: A Narrative Review. *Neuropsychopharmacology*. 2009; Nov 25.

- Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I et.al. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; Feb 1;57(3):287-94

- Freedman, M. Object alternation and orbitofrontal system dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 1990; Nov;14(2):134-43.

- Fletcher,P.C.,Happe,F.,U.,Baker,S.C.,Dolan,R.J.,Frackowiak,R.S., e Frith,C.DOther minds in the brain: A funtional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*.1995;57 (2), 109-128.

- Foa EB. Failure in treating obsessive-compulsives. *Behav Res Ther* 1979; 17:169-76.

- Fontenelle, L. Aspectos neuropsicológicos do transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(Supl II):27-30.

- Fontenelle, L., Mendlowicz M. V., Mattos P. and Versiani M. Neuropsychological Findings in Obsessive-Compulsive Disorder and its Potential Implications for Treatment. *Current Psychiatry Reviews*. 2006; (2).

- Fossaluza V, Diniz J, Pereira B, Miguel E, Pereira, C. Sequential allocation and balancing prognostic factors. *Clinics*. 2009;64(6):511-8.

- Fuster, J.M. *The Pré Frontal Córte*x. London: Academic Press/ Elsevier 2008.

- Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG. Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci*. 2000; Jan;11(1):1-6.

- Goodman WK, Price LJ, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1989; 46:36–44.

- Haber, S.N., *The primate basal ganglia: parallel and integrative networks*. *J Chem Neuroanat*, 2003; 26(4): p. 317-30.

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

- Head, D., Bolton, D., Hymas, N. Deficits in cognitive shifting ability in patients with obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 1989;25, 929–937.

- Gilbert DL, Bansal AS, Sethuraman G, Sallee FR et. al. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2004; Apr;19(4):416-25.

- Greisberg S. and Mckay D., Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clin Psychol Rev*. 2003; Feb;23(1):95-117.

- Greist JH, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, Liebowitz M, Lydiard B, Rasmussen SA, White K, Sikes C. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*.1995; 52:289-95.

- Grisham JR, Brown TA, Savage CR, Steketee G, Barlow DH. Neuropsychological impairment associated with compulsive hoarding. *Behav Res Ther*. 2007; Jul;45(7):1471-83. Epub Jan 12.

- Grisham JR., Henry J.D., Williams A. D., Bailey P.E. Socioemotional deficits associated with obsessive–compulsive symptomatology. *Psychiatry Research* (2009).

- Hariri, A.R, Bookheimer, S.Y., e Mazziotta, J. C. Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. 2000; *Neuro Report*, 11, 43-48.

- Hwang SH, Kwon JS, Shin YW, Lee KJ, Kim YY, Kim MS. Neuropsychological profiles of patients with obsessive-compulsive disorder: early onset versus late onset. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 Jan;13(1):30-7.

- Jurado, M.A., Junqué, C., Vallejo, J., Salgado, P., Grafman, J., Obsessive-compulsive disorder patients (OCD) are impaired in remembering temporal order and in judging their own performance. 2002; *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 24, 261–269.

- Khanna e Mukherjee ,Checkers and washers: valid subtypes of obsessive compulsive disorder. *Psychopathology*. 1992;25(5):283-8.

- Kim, M.S., Park, S.J., Shin, M.S., Kwon, J.S. Neuropsychological profile in patients with obsessive-compulsive disorder over a period of 4-month treatment. *Journal of Psychiatric Research*. 2002; 36:257-265.

- Kobak K, Greist J, Jefferson J, Katzelnick D, Henk H. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a metaanalysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998; 136(3):205–16.

- Kodama M, Fujioka T, Duman RS. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry*. 2004; Oct 15;56(8):570-80

- Kuelz A.K., Hohagen F., Volderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. – *Biological Psychology*. 2004; (65): 185-236.

- Leckman Jf, Grice De, Barr Lc, Devries Akc, Marin C, Cohen Dj, Goodman Wk, Rasmussen Sa. Tic-related vs non-tic related obsessive compulsive disorder. *Anxiety*; 1995 1:208-215.

- Leckman J.F.; Peterson BS; Pauls DL; Cohen DJ. Tic disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1997 Dec;20(4):839-61. Review.

- Lezak, M.D. *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1995; p.7-44.

- Lindsay M, Crino R and Andrews G. Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Brit J Psychiatry.* 1997; 171:135–139.

- Lucey, J.V., Burness, C.E., Costa, D.C., Wisconsin card sorting task (errors) and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Medical Psychology* .1997;70, 403–411.

- March J.S., Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, Cutler NR, Dominguez R, Ferguson J, Muller B, Riesenbergr R, Rosenthal M, Salle FR, Wagner KD, SteinerH. Sertraline in children and adults with obsessive-compulsive disorder a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(20):1752-6.

- Martin, D. J., Oren, Z, e Boone, K. Major depressives and dysthymics performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Clinical Psychology.* 1991; 47 (5) 684-690.

- Mataix-Cols, D., Junque, C., Vallejo, J., Sánchez-Turet, M., Verger, K., Barrios, M., Hemispheric functional imbalance in a sub-clinical obsessive-compulsive sample assessed by the Continuous Performance Test, Identical Pairs version. *Psychiatry Research*. 1997 ;72, 115–126.
-
- Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1409-1416.
-
- Mataix-Cols, D., Alonso, P., Pifarré, J., Menchón, J.M., Vallejo, J., Neuropsychological performance in medicated vs unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 2002;109, 255–264.
-
- Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2005 Feb;162(2):228-38.
-
- Mavissakalian MR, Jones B, Olson S, Perel JM. Clomipramine in obsessive compulsive disorder: clinical response and plasma levels. *J Clin. Psychopharmacology*. 1990; 10:261-8.

- McLean P., Whittal M, Thordarson D, Taylor S, Soechting I, Koch W et. al. Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of Obsessive-Compulsive disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2001; 69:205–214.

- Mendes, M.F.; Adams,N.L.; Lewandowski,K.S. Neurobehavioral Changes Associated with Caudate Lesions. *Neurology*. 1989; 39(3):349-54.

- Menzies L., Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):525-49.

- Miguel E.C., do Rosário-Campos MC, Prado HS, do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, O'Sullivan RL, Jenike MA, Leckman JF. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(2):150-6.

- Miguel E. C., J F Leckman , S Rauch , M C do Rosario-Campos , A G Hounie , M T Mercadante , P Chacon & D L Pauls. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Molecular Psychiatry*. 2005; March 10, 258–275.

- Miguel,E.C. ; Aline Sampaio ; Hounie,A.G ; André Seixas ; Taub,A; Lopes,A.C et.al. The Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: recruitment, assessment instruments, methods for the development of multicenter collaborative studies and preliminary results. Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo). 2008; v. 30, p. 185-96.

- Mitsi C de A.; Silveira J. M.; Costa C. E. Treinamento de habilidades sociais no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo: um levantamento bibliográfico. Rev. bras.Ter. Comport. Cogn. 2004; vol.6 no.1 São Paulo June.

- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jahn, H., Hand, I., Haasen, C., Krausz, M. Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression and schizophrenia. Archives of Clinical Neuropsychology. 2002;17, 477–483.

- Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jacobsen D, Fricke S, Böthern A, Hand. Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. J Abnorm Psychol. 2001; Nov;110(4):653-7.

- Moritz S, Kloss M, Jacobsen D, Fricke S, Cutler C, Brassens S, Hand. Neurocognitive impairment does not predict treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. Behav Res Ther. 2005; Jun;43(6):811-9.

- Mohlman J, Gorman J.M., The role of executive functioning in CBT: a pilot study with anxious older adults. *Behavioral Research and Therapy*. 2005 (43): 447-465.

- Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(2):75-86.

- National Library of Medicine. MEDLINE Pub Méd Query [serial online]. National Library of Medicine, 2000.

- Narimani M.A.A., A comparison of Social Problem Solving in patients with OCD, PTSD, PD and non – patients controls: To control the intolerance of Uncertainty. *Research Journal of Biological Sciences*.2008;3 (7): 683-689.

- Nedeljkovic, M.; Kyrios,M.; Moulding R; Doron, Guy; Wainwright,R; Maruff, P. Differences in neuropsychological performance between subtypes of obsessive-compulsive disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2009; Mar; 43(3):216-26.

- Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e do comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre, RS: Organizações Mundiais da Saúde. 1993; 140-3.

- Organização Mundial da Saúde (OMS) site: <http://www.who.int/en/>.

- Olley A, Malhi G, Sachdev P. J Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review. *Affect Disord.* 2007; Dec;104(1-3):15-23.

- Polman A, Bouman TK, van Hout WJ, de Jong PJ, den Boer JA. Processes of change in cognitive-behavioural treatment of obsessive-compulsive disorder: Current status and some future directions. *Clin Psychol Psychother.* 2009 Aug 5.

- Martin DJ, Oren Z, Boone K. Major depressives' and dysthmics' performance on the Wisconsin Card Sorting Test *J Clin Psychol.* 1991; Sep;47(5):684-90.

- Prado HS, Rosário MC, Lee J, Hounie AG, Shavitt RG, Miguel EC. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. *CNS Spectr.* 2008; May;13(5):425-32.

- Posner, M.I., E Rothbart, M.K. Attention, self-regulation, and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1998; B353, 1915-1927.

- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., Pantelis, C., Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of fronto-striatal function. *Biological Psychiatry* 1998; (43) p. 348–357.

- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., Pantelis, C., 1998b. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder A comparison with unipolar depression, panic disorder and normal controls. *Archives of General Psychiatry* 55, 415–423.

- Rao NP, Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T, Chandrashekar CR. Are neuropsychological deficits trait markers in OCD?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; Aug 1;32(6):1574-9.

- Raffin AL, Guimarães Fachel JM, Ferrão YA, Pasquoto de Souza F, Cordioli AV. Predictors of response to group cognitive-behavioral therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2009 Jun;24(5):297-306.

- Rauch SL, Kim H, Makris N, Cosgrove GR, Cassem EH, Savage CR, Price BH, et.al. Volume reduction in the caudate nucleus following stereotactic placement of lesions in the anterior cingulate cortex in humans: a morphometric magnetic resonance imaging study. J Neurosurg. 2000; Dec;93(6):1019-25.

- Reitan,R. e Wolfson, D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and interpretation. Tucson, AZ:Neuropsychology Press. 1985.

- Rey, A. Figuras Complexas de Rey: Testa de Cópia e de Recuperação de Memória de figuras Geométricas Complexas. Manual. Revisão técnica e tradução de Terezinha Rey e Lucia Cristina Fleury Franco; adaptação brasileira de Margareth da Silva Oliveira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1998-1999.

- Riggs, D. S. & Foa, E. B. (1999). Transtorno Obsessivo-Compulsivo. Em D. H. Barlow (Org), Manual Clínico dos Transtornos Psicológicos (Maria Regina Borges Osório, Trad., pp. 217-271). Porto Alegre: Artmed.

- Rocca,C.C. A. Estudo controlado das funções executivas no transtorno bipolar – Tese de Doutorado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2006.

- Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI et. al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; Fall;14(4):377-405.

- Rosário-Campos MC. Estudo genético familiar de crianças e adolescentes com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.

- Rosário-Campos MC, Leckman JF, Mercadante, MT Shavitt RG, Prado HS, Sada P, Zamignani D et.al. Adults with Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry.* 2001; 158:1899-903.

- Rosário-Campos MC, Miguel EC, Quatrano S, Chacon P, Ferrao Y, Findley D, et.al. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(5):495-504.

Ruch W, Proyer RT, Weber M. Humor as character strength among the elderly: Empirical findings on age-related changes and its contribution to satisfaction with life. *Z Gerontol Geriatr.* 2009 Dec 25.

- Shavitt RG, Belotto C, Curi M, Hounie AG, Rosário-Campos MC, Diniz JB, Ferrão YA, Pato MT, Miguel EC. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2006; Jul-Aug;47(4):276-81.

- Savage, C.R.; Baer, L; Keuthen, N.J; Bron; H.D.; Rauch, S.L; Jenike, M.A. Organizational Strategies Mediate Non-Verbal Memory Impairment in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 1999; 45:905-16.

- Savage, C.R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S.L., Baer, L., Reid, T., Jenike, M.A., Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*. 2000;14, 141–151.

- Sawamura K., Nakashima Y., Inoue M, and Kurita H. Short-term verbal memory deficits in patients with obsessive-compulsive disorder . *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005; Volume 59 Issue 5, Pages 527 – 532.

- Sher, K.J; Frost, R.O, Krushner, M, Crews, T., e Alexander, J Memory deficits in sub-clinical checkers: Replication and extension in a clinical sample. *Behavioral Research and Therapy*. 1989; 27, 65-69.

- Sher K.J.;Mann,B.,e Frost,R.OCognitive dysfunction in compulsive checkers: Further explorations. Behaviour Research and Therapy. 1984; 22, 493-502.

- Sieg J., Leplow, B., Hand, I., Neuropsychologische Minderleistungen und Therapieerfolg bei der Zwangsstörung. Verhaltenstherapie. 1999; 9, 7–14. Alemão.

- Schmidtke K., Schorb, A., Winkelmann, G., Hohagen, F.,. Cognitive frontal dysfunction in obsessivecompulsive disorder. Biological Psychiatry. 1998; (43) 666–673.

- Simpson HB, Rosen W., Huppert JD, Lin SH, Foa FB, Liebowitz MR. Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder? Psychiatr Res. 2006; Apr;40(3):247-57.

- Souza M, Isolan L, Oliveira R, Heldt E, Manfro G, Cordioli A. A randomized clinical trial of cognitive-behavioral group therapy and sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 2006; 67(7):1133–9.

- Spreen O; Strauss,E.A. A Compendium of Neuropsychological Tests. New Kork: Oxford University Press; 2006 p.460-462: The Hayling and BrixtonTest.

- Spreen O; Strauss, E. A Compendium of Neuropsychological Tests. New York: Oxford University Press; 1998 p.213-8: Stroop Test.

- Spreen, O; Strauss, E. A Compendium of Neuropsychological Tests. New York: Oxford University Press; 1998 p533-47: Trail Making Test.

- Spreen, O; Strauss, E. A Compendium of Neuropsychological Tests. New York: Oxford University Press; 1998 p.219-21; Wisconsin Card Sorting Test.

- Stangl D, Pfohl B, Zimmerman M, Bowers W, Corenthal C. A structured interview for the DSM-III personality disorders. A preliminary report. Arch Gen Psychiatry. 1985; Jun;42(6):591-6.

- Stein, D.J., Coetzer, R., Lee, M., Davids, B., Bouwer, C., Magnetic resonance brain imaging in women with obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. Psychiatry Research. 1997; 74, 177–182.

- Stein DJ, Goodman WK, Rauch SL. The Cognitive-affective neuroscience of obsessive-compulsive disorder. Current Psychiatry Rep. 2000; Aug;2(4):341-6.

- Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1999; 89(3):229-38.

- Storch et. al. 2006. Clinical predictors of early fluoxetine treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2006; Jul 13.

- Stuss, D.T.; Benson, D.F. *The frontal lobes.* New York: Raven Press Book; 1986.

- Summerfeldt LJ, Richter MA, Antony MM, Swinson RP. Symptom Structure in Obsessive-Compulsive Disorder: A Confirmatory Factor-Analytic Study. *Behav Res Ther* 1999;37:297-311.

- Thienemann, M., Koran, M.K., Do soft signs predict treatment outcome in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 1995;7, 218–222.

- Trites, Ronald L. *Neuropsychological Test Manual.* Ottawa, Ontario, Canada: Royal Ottawa Hospital, 1977.

- Tollefson G, Rampey A, Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Dominguez RA, Koran LM, Shear K, Goodman W, Genduso LA. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1994;51:559-67.

- Torres AR, Lima MC. Epidemiologia do transtorno obsessivo-compulsivo: uma revisão. 2005; Ver. Brás. Psiquiatra., vol 27 n.3, São Paulo.

- Van Oppen P, de Haan E, van Balkom A, Spinhoven P, Hoogduin K, van Dyck R. Cognitive therapy and exposure in vivo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Behav Res Therapy. 1995; 33: 379–390.

- Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale – San Antonio, Psychological Corporation, 1981.

- Wechsler, D. Wechsler Memory Scale – Third Edition (WMS-III) San Antonio, Psychological Corporation/ Harcourt Brace & Company; 1997.

- Wechsler, D. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). San Antonio: The Psychological Corporation/ Harcourt Brace & Company; 1999.

- Zielinski, C. M., Taylor, M.A., Juzwin, K.R.,. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neuro.* 1991; 4,110-126.



ANEXO A

Descrição da
tarefa utilizada na avaliação neuropsicológica

Resolução de Problemas

Cenários (Fletcher, 1995)

Situações

- 1) Você está em casa e pediu uma pizza por telefone. Após algum tempo, alguns amigos chegam e convidam você para jantar fora. Você gostaria de jantar fora com seus amigos, no entanto, já fez seu pedido. Que você faz?

- 2) Você combinou com sua esposa (marido) de buscar seu filho hoje na escola, às 17:00, no entanto seu chefe liga e convoca toda equipe para uma reunião de emergência neste mesmo horário e é imprescindível sua presença, sua esposa (marido) não pode ajudá-lo porque esta em uma viagem curta com a sua sogra, só retorna as 20:00 hrs. Como você resolveria esta situação?

- 3) Um amigo de infância, que mora há muitos anos fora do país, está no Brasil e quer visitar você. Faz 20 anos que você não o vê, e no momento você está sem tempo e não tem como hospedá-lo, como você poderia recebê-lo, mas de uma forma que não te atrapalhasse e nem chateasse seu amigo?

ANEXO A

Avaliação: (baseado no Zurilla et. al, 1971)

(a) Orientação generalizado ou “set,” (0,3)	Córtex Pré Frontal	ANTECIPAÇÃO
(b) Definição do problema e formulação (0,2)	Córtex Pré Frontal	PLANEJAMENTO
(c) Gerar alternativas (0,4)	CPF – orbitofrontal ventromedial	MONITORAÇÃO

ANEXO B

TABELA

ANEXO B

Tabela 7 – Medidas Preditivas (Diferenças na linha de base entre os Grupos de Tratamento).

	TCCG		Fluoxetina		TOTAL		p-valor
	média	e.p.	média	e.p.	média	e.p.	
QI Verbal	86,83	2,947	92,23	2,234	89,64	1,852	0,3359
CVLT (Trials 1-5) Corretas	50,33	2,654	59,19	1,480	54,94	1,603	0,0061*
CVLT Total Perseverações	7,25	1,487	6,19	0,925	6,70	0,855	0,7701
VST (parte D)	14,09	0,974	13,69	0,605	13,88	0,553	0,8322
VST (parte W)	15,43	0,754	15,92	0,684	15,69	0,503	0,6145
VST (parte C) ERROS	0,83	0,249	0,88	0,262	0,86	0,180	0,9822
Idade	31,38	1,836	30,15	1,995	30,74	1,350	0,4961
Y-BOCS ESCORE OBSESSÕES	12,67	0,537	12,23	0,631	12,44	0,414	0,8678
Y-BOCS ESCORE COMPULSÕES	12,83	0,667	13,00	0,451	12,92	0,393	0,9375

ANEXO C

ARTIGO SUBMETIDO

Neuropsychological Predictors of Treatment Response in Drug-Naïve OCD Patients Undergoing a Randomized Trial with Fluoxetine or Cognitive Behavioral Therapy

Carina C. D'Alcante, M.Sc^a; Marcelo Q. Hoexter, M.D^a; Antonio C. Lopes M.D. and Ph.D^a; Marcelo C. Batistuzzo Psy.D^a; Victor Fossaluza M.Sc^{a,b}; Juliana B. Diniz, M.D^a; Cristina S. Belloto, M.Sc and Ph.D^a; Ana G. Hounie, M.D.and Ph.D^a; Thilo Deckersbach Ph.D^c; Roseli G. Shavitt, M.D. and Ph.D^a; Cary R. Savage,Ph.D^d. and Euripedes C. Miguel M.D. and PhD^a.

Presented at the 1st annual meeting of the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) in Latino America, São Paulo, November 19-21, 2009.

From the Obsessive-Compulsive Disorder Spectrum Project Clinic, Department of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil^a; Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo^b, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA^c and the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences - Hoglund Brain Imaging Center - University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA^d.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Carina C. D'Alcante, University of São Paulo Medical School at São Paulo, Rua Dr. Ovidio Pires de Campos,785 054 53-010 São Paulo – SP – Brazil email:chaubetca@usp.br

Dr. Carina receives research support from Fapesp (Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo). All other authors report no competing interests.

This study received financial support in the form of grants provided by the following Brazilian governmental agencies: the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), National Council for Scientific and Technological Development, Grants number: 521369/96-7, 475919/2006-8 and 481791/2004-3; and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo, Grants number: 2005/55628-08, 06/61459-7 and 06/50273-0).

Objective: The aim of this study was to identify neuropsychological predictors of treatment response to fluoxetine or cognitive-behavior therapy in drug-naïve individuals with obsessive-compulsive disorder (OCD) (fluoxetine or cognitive-behavioral therapy - CBT) in a setting closer to clinical practice. Since previous use of medication can be an important confounder for neuropsychological studies, we included only drug-naïve patients. **Method:** Fifty OCD adult outpatients were compared with thirty-five healthy controls. Participants were compared for performance on tasks of intellectual function, executive functioning, social skills and memory. We also investigated whether neuropsychological measures on these tasks were predictive of treatment response. **Results:** We found significant differences between OCD patients and controls on measures of set shifting and social skills. Scores on specific neuropsychological tasks were predictive of better treatment response to fluoxetine or CBT including: higher verbal IQ (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence), higher verbal memory on the California Verbal Learning Test (CVLT); shorter time to complete the part D (Dots), longer time to complete the part W (Words), and less errors on part C (Colors) of the Victoria Stroop Test (VST). Fewer perseverations on the CVLT predicted a better response to CBT while more perseverations a better response to fluoxetine. **Conclusion:** OCD patients differ from controls on tasks of cognitive flexibility and social skills. Measures of verbal IQ, verbal memory, and inhibitory control are associated with treatment response to fluoxetine or CBT. Thus, neuropsychological assessment may provide important information for treatment choice in clinical settings.

Neurobiological studies have shown that obsessive-compulsive disorder (OCD) is associated with dysfunction in cortico-subcortical circuits (1, 2). Structural and functional changes in OCD patients have been reported in orbitofrontal cortex (OFC), anterior cingulate cortex (ACC), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), caudate nucleus, and putamen (3–5). Abnormal OFC function has an effect on executive function, a major cognitive domain involved in daily living activities, as well as in social behavior (6).

Neuropsychological approaches have also proven to be important tools for investigating cognitive functions in groups with OCD (7). Previous studies have indicated that certain neuropsychological domains—specifically memory, planning, set shifting, response inhibition, decision making and attentional bias/vigilance—are impaired in OCD (5, 4). Since most of the neuropsychological tests involve simultaneous actions and links to various functions, the interpretation of these findings is often complex. For instance, it is possible that most, if not all, of the memory deficits reported in OCD are attributable to the failure of non-mnemonic processes, in particular the rigid implementation of inappropriate strategies (7). In this regard, in OCD, organizational strategies, which are a subfunction of executive functioning, constitute a strong predictor of subsequent immediate and delayed recall performance (8, 9). On the other hand, when clinical and demographic factors are controlled, few neuropsychological differences emerge between OCD patients and healthy control subjects, and the overall conclusions are frequently divergent (10,11). Although previous use of medication may be important variable producing inconsistencies among neuropsychological studies, few have investigated neuropsychological domains in treatment naïve OCD patients (12).

It has been shown that response to first line treatments in OCD (selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs] - and cognitive-behavioral therapy [CBT]) can be predicted through

neuroimaging studies (1,13,14). However, few studies have explored the relationship between neuropsychological domains and treatment response. Sieg et al. (1999) (15) reported a poorer response to CBT in patients who scored lower on tests of verbal and semantic fluency and learning of visual association pairs. In a prospective, uncontrolled study with SSRIs, Fontenelle et al. (2001) (16) found that lower baseline performance on the “perseverative errors” and “completed categories” parameters was associated with a better therapeutic response. None of these studies compared simultaneously neuropsychological measures in both treatment interventions (SSRIs vs. CBT). In addition, in all these studies, patients with comorbid psychiatric disorders (a hallmark of OCD) were excluded. Thus, studies looking for neuropsychological predictors in practical clinical trials, which simulate naturalistic clinical settings by studying samples that more closely resemble the real population (including patients with broader inclusion criteria), are of great importance. Findings may ultimately be useful in the health care decision-making process.

The current study aimed to evaluate the neuropsychological features of treatment-naïve OCD patients in comparison with healthy controls and to investigate neuropsychological predictors of treatment response to fluoxetine or CBT in a naturalistic clinical setting.

We hypothesized that OCD patients would show reduced executive functioning, social skills, nonverbal and verbal memory when compared with healthy controls and that neuropsychological features (such as executive functions) would predict the response to both treatment modalities (fluoxetine and CBT).

METHOD

Participants

The present study is a part of a research protocol that involved the acquisition of several neurobiological measures in treatment-naïve OCD patients who participated in a larger sequentially allocated clinical trial designed to compare the effectiveness of fluoxetine and group CBT (Belotto-Silva, et al., submitted) (registration at <http://clinicaltrials.gov> - NCT00680602) conducted in our outpatient OCD Clinics at University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil. A detailed description of the treatment protocol, neuropsychological assessment instruments, patient's workflow and clinical features can be found in Hoexter et al. 2009 (17). In addition further methodological issues regarding clinical evaluation and training of the interviewers is described in Miguel et al., 2009 (17).

Briefly, from 623 outpatients referred to our OCD clinic between 2006 and 2008 (Hoexter et al. 2009) (17), 50 OCD patients (31 females and 19 males) fulfilled inclusion criteria and accepted participating in this study. At baseline, all patients met DSM-IV criteria for a diagnosis of OCD (APA, 2004). None had been previously exposed to a psychoactive medication or behavior therapy. We also evaluated 35 healthy controls (23 females and 12 males), recruited via advertisement in local newspapers and matched to the patients for gender, age, education, socioeconomic status and hand dominance. The demographic characteristics of both groups are provided in Table 1.

INSERT TABLE 1 HERE

Sample Selection

The inclusion criteria for the OCD group were as follows: aged between 18 and 65 years; meeting the DSM-IV criteria for a diagnosis of OCD (APA, 2004); scoring ≥ 16 on the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS); and, in the presence of other comorbid Axis I diagnoses, OCD being clinically assessed as the most severe mental disorder in terms of impairment. Patients were excluded if they presented a general medical condition (such as a history of head injury with post-traumatic amnesia); severe mental disorder other than OCD (psychotic disorder, bipolar disorder in the active phase, major depression with serious risk of suicide); and presenting with a psychiatric or general medical condition with the potential to worsen after exposure to the medication employed in this study.

The inclusion criteria in the control group were being between 18 and 65 years of age and being free of neurologic, psychiatric illness as were those currently using any psychoactive medication.

Assessment Instruments

A broad range of psychopathological rating scales were applied in both groups, including the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), the Y-BOCS, the Dimensional Y-BOCS (DY-BOCS), the Beck Depression Inventory (BDI) and the Beck Anxiety Inventory (BAI), in accordance with an assessment protocol previously described by Miguel et. al. (18).

Neuropsychological Assessment

Prior to the treatment phase of the study, patients and controls were submitted to a battery of neuropsychological tests (Table 2). A typical single assessment session lasting approximately 3 h was conducted by trained neuropsychologists. The application of neuropsychological tests followed a set order of presentation. Instruments that required attention and memory were applied early in the session, when the subjects were less susceptible to fatigue. The results were scored by a neuropsychologist who was blinded to the group assignment. The assessment battery was designed to thoroughly examine executive functions (for more detail see Hoexter et. al., 2009) (17).

INSERT TABLE 2 HERE

Social Skills Assessment

To assess social skills we applied a self-report inventory Del Prette (33), consisting of 38 items which

describes the social interaction of the individual and their possible reactions in the face of social situations. The subject's performance is measured by the frequency of reaction to the situations presented. Participants identify skills in each situation and mark each sentence in the frequency of their actions. Participants identify their skills in each situation and mark each sentence in the frequency of their actions classified from 0 to 4. The 38 items are divided in 5 factors: Factor 1 (coping with risk and self-affirmation); Factor 2 (self-affirmation in the expression of positive feelings); Factor 3 (conversation

and social resourcefulness); Factor 4 (self-exposure to strangers and new situations); and Factor 5 (self-aggression).

Treatment Allocation

We employed an alternative randomization procedure, known as sequential allocation (Fossaluza et al., 2009)(34). Using software specifically designed for this procedure (34), we sequentially allocated OCD patients to receive treatment with the SSRI fluoxetine or with CBT. The aim of this procedure was to minimize possible differences between groups by adjusting for prognostic factors, such as initial Y-BOCS score, gender, and age. Raters involved in screening, recruitment and follow-up were blinded to the group assignment.

Treatment

Patients allocated to pharmacological treatment received fluoxetine (≤ 80 mg/day) for 12 weeks, starting at 20 mg/day in the first week, with weekly increases of 20 mg. Medical appointments were scheduled for once every four weeks (35). CBT was administered in group. Patients allocated to CBT were divided into subgroups of 6–8 patients each and attended weekly 2-hour sessions for 12 weeks, with three additional follow-up sessions. The protocol emphasized exercises of exposure and response prevention, as well as cognitive techniques, such as correction of thoughts/beliefs and relapse prevention strategies. Patients who missed more than two consecutive sessions were considered dropouts (see more detail in Belloto-Silva et. al. (submitted) (36).

Criteria for Treatment Response

The primary outcome measure for treatment response in this study was the percentage reduction in Y-BOCS score in relation to baseline. Treatment response was analyzed as continuous variable, in terms of the degree of response, which was calculated as follows:

$$\text{Degree of response} = \frac{(Y\text{-BOCS}_{\text{initial}} - Y\text{-BOCS}_{\text{final}}) \times 100}{Y\text{-BOCS}_{\text{initial}}}$$

Statistical Analyses

The chi-square test for categorical variables and the Mann-Whitney nonparametric test for continuous variables were used in order to compare the groups in terms of demographic variables and comorbidities.

Linear regression was employed in order to determine the influence of dependent clinical variables on the results of the instruments, as well as to assess the joint influence of neuropsychological instrument scores and treatment response. Considering the main effects and first-order interactions with type of treatment, we constructed the following formula:

$$\mu = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_m X_m + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \dots + \beta_{1m} X_1 X_m$$

where μ is the mean of percent response, X_i is the i th variable, β_0 is the intercept, β_i is the main effect of the i th variable, and β_{1i} is the interaction effect between the type of treatment and the j th variable ($i = 1, \dots, m$). The variables included in the model were chosen using the stepwise method, based on the Akaike Information Criterion, a measure of the goodness of fit of an estimated statistical model.

All statistical tests were interpreted with a significance level of 5%. Statistical analysis was performed with the aid of the computer programs R: A language and environment for statistical computing, version 2.9.0, and the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, version 14.0.

RESULTS

Neuropsychological Performance at Baseline

Table 3 depicts the neuropsychological findings of OCD patients versus healthy controls. When compared with the control group subjects OCD patients showed impairments on set shifting, as measured by sections A ("initiation", expected word) and B ("inhibition", unrelated word) of the Hayling test ($p=0.002$ and $p=0.025$, respectively). In comparison with the control subjects, the OCD patients also showed significant impairment of social skills, as measured with the Del Prette Inventory: Factor 1 ($p=0.037$); Factor 2 ($p=0.014$); Factor 3 ($p=0.004$); Factor 4 ($p<0.001$); and Factor 5 ($p=0.010$).

In order to discriminate the influence of depressive and anxiety symptoms and comorbid psychiatric disorders (Major Depression, Dysthymia, and Social Phobia) in our findings, a linear regression analysis was made. We found only a positive association with presence of Dysthymic Disorder with a better performance on Hayling A ($p<0.001$). For social skills (Del Prette) presence of social phobia had a negative association with impairments on factor 1 ($p=0.001$) and 4 ($p<0.001$) and BDI scores ($p=0.003$) had a negative association with factor 5. Finally, duration of OCD illness had a negative association with better performance on Hayling B ($p<0.001$).

INSERT TABLE 3 HERE

Clinical and Neuropsychological Features in Treatment Groups (fluoxetine or CBT)

At baseline, patients assigned to the two treatment groups (fluoxetine and CBT) were similar in terms of clinical characteristics (Table 4). IQ and the main neuropsychological measures were also similar between treatment groups, except on CVLT (total recall) ($p=0.006$): patients allocated to SSRI showed better performance. Of the 50 patients initially enrolled in the trial, 11 (22%) dropped out (6 from the fluoxetine group and 5 from the CBT). The linear regression model considered only the data obtained from the completers. The mean reduction in Y-BOCS score after treatment was 36.1% for the fluoxetine group and 36.0% for the CBT group no differences was found between groups ($p=0.799$).

INSERT TABLE 4 HERE

Neuropsychological Predictors of Treatment Response

The following neuropsychological domains presented as predictors of response to treatment in this study were:

Intellectual Function

A higher score on the verbal IQ section of the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence was found to be predictive of a better response to CBT and has a small influence to fluoxetine ($p=0.008$).

Verbal Memory

Better performance on the total recall portion (Trials 1-5 correct) of the California Verbal Learning Test (CVLT) translated to a better response to both treatments (fluoxetine and CBT), with a slightly advantage for fluoxetine compared to CBT ($p=0.013$). Fewer perseverations (CVLT) predicted a better response to CBT ($p=0.002$). On the opposite direction, OCD patients with more perseveration showed better response to fluoxetine ($p=0.003$).

Inhibitory Control

A shorter time to completion of part D (Dots) of the Victoria Stroop Test –VST was predictive of a better response to both treatments ($p<0.001$). A longer time to completion of part W (Words) was predictive of a better response to both treatments ($p=0.025$). In part C (Colors), OCD patients who committed less errors showed a better response to both treatments, which was even more pronounced for CBT ($p<0.001$).

Clinical Predictors of Treatment Response

For OCD patients, age emerged as a predictor of treatment response. Older individuals responded better to fluoxetine than to CBT ($p<0.0001$). In terms of the severity of obsessive-compulsive symptoms, higher Y-BOCS scores predicted a better response for both treatments ($p<0.001$).

INSERT TABLE 5 HERE

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to investigate neuropsychological features in adult treatment-naïve OCD patients submitted to an allocated clinical trial comparing pharmacotherapy and psychotherapy in a setting closer to clinical practice. One of the main advantages of enrolling treatment-naïve patients in such study design is the potential exclusion of the specific effects of treatments on neuropsychological domains. The study of neuropsychological predictors of treatment response in a sample closer to the real population can generate additional information to improve the clinical decision-making process.

Neuropsychological Performance at Baseline

In accordance with our *a priori* hypotheses and previous studies (7,10) we found impairment in executive functioning in OCD patients. These findings could be best explained by a deficit in set shifting ability, as measured by the Hayling test. This is most apparent when the overall time to complete the task is longer (Hayling A) and when patients require more time in order to change the context (Hayling B). It is of note that, although OCD patients evaluated in the present study were able to control inappropriate answers (errors), they spent more time than the control subjects in implementing set shifting to be assertive. Nevertheless, our OCD patients did not show impairment in other set-shifting measures evaluated with WCST and OAT. These contrasting findings may be explained by the fact that

WCST and OAT require a form of set shifting with attentional components (involving shapes or colors), while the set shifting in the Hayling test involves emotional elements (involving complete sentences that represent real-life situations). Of note, the attentional set shifting requires more involvement of the lateral prefrontal cortex (37), whereas emotional set shifting involves the OFC, one of the brain structures most consistently associated with OCD in neuroimaging studies (37).

Our OCD patients also showed social skills impairments, which may be another reliable measure of their ability to deal with real-life situations that recruit executive functions (6,38). This measure does involve emotional set shifting or other recognized executive functions such as judgment, concept formation, problem solving and decision making. Of note mesial frontal and orbital frontal regions are heavily involved in these social behaviors (6, 38).

Neuropsychological Predictors of Treatment Response

As we had hypothesized, certain neuropsychological features predicted response to treatment modalities. For example, a higher Verbal IQ predicted better response to CBT. It is possible that patients with a better verbal repertoire can understand tasks more accurately and articulate better during psychotherapeutic interventions, as well as having a good learning capacity, as previously mentioned (7).

OCD patients who performed better on a verbal learning memory test (CVLT on Trials 1-5 correct) responded better to both treatments, with a slightly better response to fluoxetine. The association between better CVLT scores and response to CBT may reflect the better learning abilities found in these patients, since the CVLT is a measure of immediate memory (Trials 1-5 correct) bolstered by repetition of the list (26). Better immediate memory can promote learning on CBT tasks, thereby increasing the capacity of patients to transfer to real

life the abilities they have acquired in the CBT sessions. The slightly better response associated with this variable of the CVLT and treatment with fluoxetine might be explained by the difference in this measure found between the SSRI and CBT groups at baseline. The fluoxetine group had higher scores on the CVLT total recall (Trials 1-5 correct) at baseline ($p=0.006$). Fewer perseverations on the CVLT predicted a better response to CBT, possibly because CBT tasks require greater mental flexibility (7,14). Conversely, OCD patients with more perseverations showed a better response to fluoxetine (16). OCD patients exhibiting more perseverations might have a reduction in central serotonergic tonus that is amenable to correction through the use of SSRIs (16).

Better alertness Victoria Stroop test (VST) (part D) predicted better response to both treatment approaches. On the other hand, more time to completion VST (part W) also predicted a better response to both treatments. These findings could be first interpreted as contradictory; however, VST (part D) recruits an alert ability, and VST (part – W) recruits inhibitory control. To confirm this impairment on inhibitory function, the results of VST (part-C) (errors) showed that patients who committed less mistakes presented better responses to both treatments, which was more pronounced for CBT (7). This result is expected, since CBT interventions focus on changing established behaviors in order to implement new ones (7). To achieve that objective, it is necessary to preserve selective attention despite the presence of competing stimulus, a characteristic ability of executive function.

Study limitations

Given that we adopted a broad inclusion criteria to build a setting closer to clinical practice, our patients have many comorbidities which may confound the interpretation of

neurobiological findings. For instance, most previous OCD studies have excluded patients with depressive disorders based on their influence on neuropsychological domains (7,10). In our study, 38.0% of our OCD patients met criteria for current major depression and 18% for dysthymic disorder. To control for these possible confounds, a linear regression performed to discriminate the influence of depressive symptoms measure by BDI and DSM-IV criteria for diagnosis (APA,2004) did not revealed any significant impact, except for a positive association between the presence of comorbid dysthymic disorder and better performance on section B of the Hayling test (an indirect measure of set shifting).

Social phobia might also confound our results, mainly in the social skills abilities, is social phobia. In our study 38% patients met criteria for social phobia. Comorbid social phobia was associated with impairment in Factors 1 and 4 of the Del Prette Inventory, but not the other factors associated with OCD in this study (Factors, 2, 3 and 5). Factors 1 and 4 assess social behaviors that involve social exposure and assertiveness, such as disagreeing in a group or public speaking, which are closely related to the clinical picture of social phobia. factors 2, 3 and, 5, however, investigate situations that are closer to involve the consistency with the thoughts and feelings. Thus, they recruit more control of anxiety, less erroneous beliefs and good environment reading, functions that may be impaired in OCD (7, 39).

Finally, some of the clinical variables that were associated to treatment response in our linear regression were inconsistent with previous studies. For instance, the severity of OCD symptoms at baseline was found to be predictive of a better treatment response, a finding that is consistently reported in the opposite direction (40). This contrasting finding might be partially explained by the fact that our sample was composed of treatment-naïve patients, who would have a greater chance of responding positively to treatment than previously treated patients.

Conclusions

In conclusion, OCD patients differ of controls on measures of mental flexibility and social skills. Verbal IQ, verbal memory and inhibitory control assessments might provide useful information for OCD treatment decisions. Verbal abilities (as learning and discrimination) and specific patterns of perseveration was differently associated to response to fluoxetine or CBT. Therefore, this study supports the notion that neuropsychological assessment may provide important information for the clinical treatment decision-making process particularly for adult treatment-naive patients. In this regard, neuropsychological assessment can help to indicate the best treatment and alert clinicians to those patients that are most likely non-responders, whom additional treatment modalities should be implemented. Future studies on OCD treatment including interventions embedded with elements of neuropsychological rehabilitation such as verbal discrimination, inhibitory control of intrusive thoughts, and social ability training are warranted.

REFERENCES

1. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Jr - Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J. Psychiatry* - 2003 Mar;160(3):522-32.
2. Friedlander L, Desrocher M Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev.* 2006 Jan;26(1):32-49.
3. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Ho MK, Maidment KM, Huang SC, Wu HM, Au SC, Baxter LR. Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Jr. Biol Psychiatry.* 2001 Aug 1;50(3):159-70.
4. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioral inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005 May;29(3):399-419.
5. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):525-49.
6. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, LaFrance WC Jr, Coffey CE. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002 Fall;14(4):377-405.

7. Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol.* 2004 Feb;65(3):185-236
8. Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MA. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999 Apr 1;45(7):905-16.
9. Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom.* 2000 Mar-Apr;69(2):101-7.
10. Bédard MJ, Joyal CC, Godbout L, Chantal S. Executive functions and the obsessive-compulsive disorder: on the importance of subclinical symptoms and other concomitant factors. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009 Sep;24(6):585-98.
11. Rao NP, Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T, Chandrashekar CR. Are neuropsychological deficits trait markers in OCD?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Aug 1;32(6):1574-9.
12. Mataix-Cols, D., Alonso, P., Pifarré, J., Menchón, J.M., Vallejo, J., Neuropsychological performance in medicated vs unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research.* 2002;109, 255–264.
13. Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology.* 2002 Nov;27(5):782-91.

14. Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, Baxter LR Jr. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1998 Nov 9;84(1):1-6
15. Sieg J., Leplow, B., Hand, I., 1999. Neuropsychologische Minderleistungen und Therapieerfolg bei der Zwangsstörung. *Verhaltenstherapie* 9, 7–14.
16. Fontenelle L, Marques C, Engelhardt E, Versiani M. Impaired setshifting ability and therapeutic response in obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 508-10.
17. Hoexter M.Q., Shavitt R.G., D’Alcante C.C., Cecconi J.P. Diniz J.B., Silva B.C, Hounie A.G.,Borcatto S., Moraes I., Joaquim M.A.,Cappi C, Sampaio A.S., Mathis M.A.,Batistuzzo M.C.,Lopes A.C, Rosa A.C.F.,Muniz R.K,Marques A.H.,Santos L.C.,Taub A.,Duran F.L.S,Dougherty D.D., Busatto G.F.,Bressan R.A, Miguel E.C. The Drug-naïve OCD Imaging Genetics, Cognitive and Treatment Response Study: Methods and Sample Description. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009; 31(4):345-53.
18. Miguel EC, Ferrão YA, Rosário MC, Mathis MA, Torres AR, Fontenelle LF, Hounie AG, Shavitt RG, Cordioli AV, Gonzalez CH, Petribú K, Diniz JB, Malavazzi DM, Torresan RC, Raffin AL, Meyer E, Braga DT, Borcatto S, Valério C, Gropo LN, Prado Hda S, Perin EA, Santos SI, Copque H, Borges MC, Lopes AP, Silva ED; Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. The Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders: recruitment, assessment instruments,

- methods for the development of multicenter collaborative studies and preliminary results. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008 Sep;30(3):185-96.
19. Wechsler D. *The Wechsler Abbreviated Scale of IQ.* San Antonio (TX): Psychological Corporation, Harcourt Brace & Company; 1999.
 20. Reitan RM & Wolfson D. *The Halstead-Reimn neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation.* Tucson (AZ): Neuropsychology Press; 1985.
 21. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale.* 3rd ed. San Antonio (TX) Psychological Corporation, Harcourt Brace & Company; 1997.
 22. Jurado MA, Mataro M, Verger K, Bartumeus F, Junque C. Phonemic and semantic fluencies in traumatic brain injury patients with focal frontal lesions. *Brain Inj.* 2000;14(9):789-95.
 23. Osterrieth, P.A. Le test de copie d'une figure complexe: contribution a l'étude de la perception et de la memoire [The test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory]. *Archive de Psychologie* 1944;30:286 – 350.
 24. Benedict, RHB. *Brief Visual Memory Test – Revised: Professional manual.* Odessa (FL): Psychological Assessment Resources, Inc; 1997. 54 B p. 94-9.
 25. Wechsler, D. *Wechsler Memory Scale – Third Edition (WMS-III)* San Antonio, Psychological Corporation/ Harcourt Brace & Company; 1997.
 26. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. *California Verbal Learning Test.* 2nd ed. San Antonio (TX): The Psychological Corporation; 2000.
 27. Regard M. *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study [dissertation].* Victoria (BC): University of Victoria, 1981.

28. Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual. Odessa (FL): Psychological assessment resources, Inc; 1981.
29. Freedman, M. Object alternation and orbitofrontal system dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 1990;14(2):134-43.
30. Burgess PW, Shallice T. The Hayling and Brixton tests. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company; 1997
31. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain.* 2000;123:2189-202.
32. Fletcher PC, Happé F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RS, Frith CD. Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition.* 1995;57(2):109-28.
33. Olaz FO, Medrano L, Greco ME, Del Prette ZA. Argentinean adaptation of the Social Skills Inventory IHS-Del-Prette. *Pan J Psychol.* 2009 Nov;12(2):756-66.
34. Fossaluza V, Diniz J, Pereira B, Miguel E, Pereira, C. Sequential allocation and balancing prognostic factors. *Clinics.* 2009;64(6):511-8.
35. Diniz J, Shavitt R, Pereira C, Hounie A, Pimentel I, Koran L, Dainesi S, Miguel E. Quetiapine versus clomipramine in the augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of obsessive-compulsive disorder: a randomized, open-label trial. *J Psychopharmacol.* 2009 (in press).
36. Belotto-Silva C, Diniz JB, Marino DM, Valério C, Fossaluza V, Borcato S, Seixas A, Miguel E, Shavitt RG. Group cognitive-behavioral therapy versus selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder: a practical clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics* (submitted).

37. Menzies L., Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):525-49.
38. Alvarez J.A., Emory E. Executive function and the frontal lobes: A Meta-Analytic Review 2006. *Neuropsychology Reviews.* March 2006. vol 16
39. Catapano F, Perris F, Fabrazzo M, Cioffi V, Giacco D, De Santis V, Maj M. Obsessive-compulsive disorder with poor insight: A three-year prospective study. [Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.](#) 2009 Dec 16.
40. Ferrão YA, Shavitt RG, Bedin NR, de Mathis ME, Carlos Lopes A, Fontenelle LF, Torres AR, Miguel EC. Clinical features associated to refractory obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord.* 2006 Aug;94(1-3):199-209. Epub 2006 Jun 9.

TABLE 1. Demographic Characteristics of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) patients and healthy controls

Characteristic	Group						p
	OCD Patients		Healthy Controls		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Gender							0.726
Male	19	38.0%	12	34.3%	31	36.5%	
Female	31	62.0%	23	65.7%	54	63.5%	
Marital Status							0.177
Married	20	40.0%	9	25.7%	29	34.1%	
Single	26	52.0%	25	71.4%	51	60.0%	
Divorced	4	8.0%	1	2.9%	5	5.9%	
Ethnicity							0.662
White	43	86.0%	28	80.0%	69	81.2%	
Non-White	7	14.0%	7	20.0%	16	18.8%	
Hand Dominance							1.000
Right	48	96.0%	34	97.1%	82	96.5%	
Left	2	4.0%	1	2.9%	3	3.5%	
Socioeconomic Status							0.744
A	7	14.0%	8	22.9%	15	17.6%	
B	23	46.0%	16	45.7%	39	45.9%	
C	19	38.0%	10	28.6%	29	34.1%	
D or E	1	2.0%	1	2.9%	2	2.4%	
Education							0.218
Elementary school	2	4.0%	1	2.9%	3	3.5%	
High School	32	64.0%	22	62.9%	54	63.5%	
College	16	32.0%	9	25.7%	25	29.4%	
Postgraduate	0	0.0%	3	8.6%	3	3.5%	
	mean	SE	mean	SE	mean	SE	p
Age	30.74	1.350	27.91	1.394	29.58	0.986	0.175
BDI	18.50	1.332	2.37	0.378	11.86	1.176	< 0.001**
BAI	17.90	1.628	1.77	0.272	11.26	1.293	< 0.001**

No statistically significant difference between groups.

**Statistically significant - OCD patients vs. healthy controls.

TABLE 2. Neuropsychological Assessment Battery

FUNCTION(S)	TEST(S)
Estimated IQ and mental functioning	The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - WASI(19)
Attention	Trail Making Test (20) Digit Direct and Indirect - Wechsler Adult Intelligence Scale III (21)
Working Memory	Letter and Number Sequence - Wechsler Adult Intelligence Scale III (21)
Verbal Fluency	Phonemic Fluency Test (22)
Visual memory and planning capacity	The Rey-Osterrieth Complex Figure (23) Brief Visual Motor Test – BVMT (24)
Verbal memory and planning capacity	Logical Memory I and II (25) California Verbal Learning Test - CVLT (26)
Inhibitory Control	Victoria Stroop Test - VST (27) Wisconsin Card Sorting Test - WCST (28)
Cognitive Flexibility	Object Alternation Task - OAT (29) The Hayling and Brixton Test (30)
Decision Making	The Iowa Gambling Test - IGT (31)
Problem Solving	The Scenarios (32)
Social Skills	The Social Abilities Inventory – Del Prette (33).

TABLE 3. Main Findings of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) Patients versus Healthy Controls in terms of Neuropsychological Performance

Neuropsychological Measure	Group				Total		p
	OCD Patients		Healthy Controls		mean	SE	
	mean	SE	mean	SE			
Vocabulary	46.92	1.376	50.29	2.034	48.31	1.172	0.164
Block Design	38.52	1.828	41.89	2.712	39.91	1.551	0.231
Similarities	33.58	0.807	35.14	0.879	34.22	0.599	0.382
Matrix Reasoning	22.28	0.984	23.09	1.510	22.61	0.845	0.237
Verbal IQ (WASI)	89.64	1.852	96.17	2.549	92.33	1.543	0.055
Performance IQ (WASI)	93.88	2.107	98.97	3.119	95.98	1.795	0.103
Full IQ (WASI)	91.82	1.737	97.40	2.852	94.12	1.575	0.076
CVLT – Trials 1 - 5 Correct	54.94	1.603	57.34	1.591	55.93	1.149	0.629
CVLT – total intrusions	1.16	0.231	0.74	0.202	0.99	0.160	0.192
CVLT – perseverative responses	6.70	0.855	5.00	0.705	6.00	0.585	0.226
CVLT – semantic clustering	19.50	1.581	19.17	1.849	19.36	1.194	0.882
CVLT – recognition hits	15.28	0.192	15.14	0.469	15.22	0.222	0.515
CVLT – false alarm	0.40	0.128	0.49	0.176	0.44	0.104	0.691
VST (part D)	13.88	0.553	13.41	0.465	13.69	0.377	0.863
VST (part D) Errors	0.08	0.049	0.35	0.295	0.19	0.124	0.635
VST (part W)	15.69	0.503	15.44	0.531	15.59	0.366	0.837
VST (part W) Errors	0.08	0.040	0.15	0.075	0.11	0.038	0.562
VST (part C)	25.37	1.003	23.21	1.062	24.48	0.740	0.199
VST (part C) Errors	0.86	0.180	0.88	0.192	0.87	0.131	0.724
VST effect	11.49	0.926	9.79	0.967	10.80	0.678	0.385
Hayling Test, Section A	3.40	0.167	4.12	0.157	3.73	0.122	0.002
Hayling Test, Section B	4.08	0.353	5.26	0.217	4.62	0.225	0.025
Hayling Test, Section C – Errors	6.05	0.332	6.65	0.321	6.32	0.233	0.210
Hayling Test, Total Score	13.58	0.585	16.03	0.504	14.70	0.415	0.003
Del Prette Factor 1	7.99	0.603	9.49	0.514	8.67	0.410	0.037
Del Prette Factor 2	8.11	0.336	9.14	0.311	8.58	0.238	0.014
Del Prette Factor 3	6.23	0.354	7.60	0.335	6.85	0.257	0.004
Del Prette Factor 4	2.57	0.240	3.77	0.208	3.12	0.175	p<0.00
Del Prette Factor 5	0.87	0.125	1.33	0.113	1.08	0.089	0.010

WASI – Wechsler Adult Intelligence Scale., CVLT- California Verbal Learning test, VST – Victoria Stroop Test

TABLE 4. Psychopathological Features of OCD Patients, by Treatment Group

Measure	Treatment				Total		
	CBT		Fluoxetine		mean	SE	p
	mean	SE	mean	SE			
BDI	19.54	2.195	17.54	1.587	18.50	1.332	0.546
BAI	18.83	2.758	17.04	1.864	17.90	1.628	0.785
Age of onset of OCD	14.67	1.611	11.60	1.361	13.10	1.064	0.190
DY-BOCS Dimension I	5.75	0.969	14.67	0.941	11.60	0.669	0.766
DY-BOCS Dimension II	13.10	0.866	5.75	1.056	4.12	0.693	0.261
DY-BOCS Dimension III	7.92	0.851	8.65	0.640	8.30	0.524	0.456
DY-BOCS Dimension IV	6.08	1.049	5.00	1.033	5.52	0.733	0.572
DY-BOCS Dimension V	2.38	0.696	3.54	0.671	2.98	0.485	0.137
DY-BOCS Dimension VI	8.04	0.821	9.77	0.585	8.96	0.505	0.102
DY-BOCS Global	20.58	1.030	21.96	0.824	21.30	0.655	0.325
Y-BOCS Obsessions	12.67	0.537	12.23	0.631	12.44	0.414	0.867
Y-BOCS Compulsions	12.83	0.667	13.00	0.451	12.92	0.393	0.937
Y-BOCS Global	25.75	1.150	25.23	0.919	25.48	0.724	0.733
% Reduction in Y-BOCS	36.11	6.085	33.62	6.617	34.77	4.483	0.799
Comorbidity	freq	%	freq	%	freq	%	p
Major Depressive Episode	8	33.3%	11	42.3%	19	38.0%	0.565
Dysthymic Disorder	5	20.8%	4	15.4%	9	18.0%	0.719
Bipolar Disorder	3	12.5%	1	3.8%	4	8.0%	0.325
Generalized Anxiety Disorder	9	37.5%	11	42.3%	20	40.0%	0.775
Social Phobia	9	37.5%	10	38.5%	19	38.0%	1.000
Specific Phobia	6	25.0%	8	30.8%	14	28.0%	0.764
Skin Picking	4	16.7%	3	11.5%	7	14.0%	0.692
Trichotillomania	1	4.2%	2	7.7%	3	6.0%	1.000
Body Dysmorphic Disorder	1	4.2%	2	7.7%	3	6.0%	1.000
Pain Disorder	2	8.3%	1	3.8%	3	6.0%	0.608
Tourette Disorder	1	4.2%	1	3.8%	2	4.0%	1.000
Compulsive Buying	1	4.2%	2	7.7%	3	6.0%	1.000
PTSD	0	0.0%	3	11.5%	3	6.0%	0.242
ADHD	1	4.2%	3	11.5%	4	8.0%	0.613
Intermittent Explosive	5	20.8%	3	11.5%	8	16.0%	0.461

DY-BOCS Dimension I – aggression, violence and natural disasters; DY-BOCS Dimension II – sexual and religious; DY-BOCS Dimension III – symmetry, ordering, arranging; DY-BOCS Dimension IV – contamination and cleaning; DY-BOCS Dimension V – hoarding; DY-BOCS Dimension VI – miscellaneous; PTSD – post-traumatic stress disorder; ADHD – attention deficit hyperactivity disorder.

TABLE 5. Neuropsychological and Clinical Predictors of Treatment Response *

Independent Variables	Coefficient	SE	p value
FLUOXETINE	-9.893	64.937	0.880
Verbal IQ (WASI)	2.379	0.809	0.008
CVLT (Trials 1-5 correct)	0.216	0.573	0.710
CVLT Perseverative Responses	-2.123	0.602	0.002
VST part D (Dots) Time	-5.037	0.847	< 0.001
VST part W (Words) Time	2.685	1.104	0.025
VST part C (Colors) Errors	-39.459	9.087	<0.001
FLUOXETINE:Age	2.655	0.492	<0.001
FLUOXETINE:Verbal IQ (WASI)	-2.696	0.920	0.008
FLUOXETINE :CVLT (Trials 1-5 correct)	1.988	0.728	0.013
FLUOXETINE: CVLT Perseverative Responses	4.183	1.236	0.003
FLUOXETINE: VST part C (Colors) Errors	30.820	10.366	0.007
Age	-0.399	0.395	0.325
Y-BOCS at baseline	3.717	0.614	< 0.001
BDI	0.744	0.383	0.066

*Linear Regression: Dependent variable: % of response; Independent or predictive variables: type of treatment (fluoxetine or CBT); age; gender; years of education; age at onset of OCD; Y-BOCS score; BDI score, BAI score; and all neuropsychological measures.