



AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS EM PACIENTES
COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE E SEUS FAMILIARES

Juliana de Lima Müller

Tese de Doutorado

Porto Alegre/RS, 2016

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS EM PACIENTES
COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE E SEUS FAMILIARES

Juliana de Lima Müller

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do Grau de Doutor em Psicologia
Sob Orientação da Prof^ª. Dr^ª. Clarissa Marcelli Trentini
e Co-orientação da Prof^ª. Dr^ª. Gisele Gus Manfro

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia
Janeiro, 2016.

AGRADECIMENTOS

Esta Tese de Doutorado é fruto de um trabalho em equipe, realizado sob orientação da Professora Doutora Clarissa Marcelli Trentini, coordenadora do Núcleo de Estudos em Avaliação Psicológica e Psicopatologia (NEAPP), e sob co-orientação da Professora Doutora Gisele Gus Manfro, coordenadora do Programa de Transtornos de Ansiedade (PROTAN) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência (PROTAIA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do HCPA. Um muito obrigado às duas professoras, por me possibilitarem o desenvolvimento de um trabalho que agregasse áreas do conhecimento de meu grande interesse, os transtornos de ansiedade e a avaliação neuropsicológica. Agradeço à Clarissa Trentini por todos os sábios ensinamentos e por todo o apoio nessa caminhada. À Gisele Manfro, agradeço por todo o conhecimento proporcionado e por sua dedicação no decorrer deste percurso.

Aos membros da banca, Profª. Dra. Carolina Blaya Dreher, Profª. Dra. Gabriela Peretti Wagner e Prof. Dr. Marco Antônio Pereira Teixeira, pelo aceite em auxiliar na construção do trabalho com a defesa da Tese.

Também devo meus sinceros agradecimentos aos colegas do NEAPP por todo o apoio, companheirismo e estudos realizados em conjunto. Em especial, agradeço aos colegas Diogo Rocio, Luísa Bier, Murilo Zibetti, Suelen Bordignon, Adriana Zanini, Renata Zamo, Flávia Wagner, Juliana Bertolotti, João Campos e Mayra Galvis por todo apoio e auxílio na execução deste trabalho. Agradeço à psiquiatra Rachel Montagner pelo trabalho em conjunto, em especial na coleta de dados e avaliação dos pacientes. Aos participantes do grupo de pesquisa da Professora Gisele Manfro, sobretudo ao Giovanni Abrahão Salum Júnior, por todo o auxílio à realização do projeto de Tese.

Um muito obrigado às professoras Maria Alice de Mattos Pimenta Parente, Rochele Paz Fonseca e Jerusa Fumagalli de Salles, que contribuíram para o meu conhecimento em Neuropsicologia no decorrer de minha graduação e do curso de Mestrado. Seus ensinamentos foram muito importantes à construção desta Tese.

Principalmente, gostaria de agradecer a todos os pacientes, familiares dos pacientes e participantes do grupo controle da amostra do estudo. Sou muito grata por todo o empenho e contribuição de vocês. Também devo meus sinceros agradecimentos aos meus amigos, colegas e familiares que contribuíram para que eu conseguisse encontrar os participantes controles da pesquisa.

Às minhas queridas irmãs, Melina e Helena, aos familiares, amigas e amigos, dedico um obrigada com muito carinho. Certamente o apoio de vocês contribuiu para que essa caminhada fosse muito mais tranquila e feliz. Ao meu padrasto, Michel, e suas filhas, Giuliana e Gabriela, e à minha madrasta, Ana, por ampliarem minha família e a tornarem ainda mais especial. Um obrigado com muito carinho ao meu pai, Eduardo, por todo amor e apoio dedicado, e à minha mãe, Karla, por todo amor e pelo exemplo de professora e pesquisadora que é, sempre me proporcionando ensinamentos em minha caminhada profissional. Não poderia deixar de recordar de meus avôs, Paulo (*in memoriam*) e Carlos Frederico, e avós, Eley e Veroni, por terem plantado nos meus pais e em mim o valor do estudo e do trabalho. Também agradeço o acolhimento e os bons momentos compartilhados às famílias Wottrich e de Lavra Pinto.

Por fim, um agradecimento com muito amor e gratidão ao meu companheiro, Martin. Obrigada por todo o carinho, amor e apoio que proporcionas a mim a cada dia. Sou muito feliz por ter alguém especial como tu! Que nossa caminhada lado a lado siga bela como vem sendo por muitos anos!

SUMÁRIO

	Página
Resumo	09
Abstract	10
Apresentação	11
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO	13
Transtornos de ansiedade	13
Funções executivas	16
Funções executivas nos transtornos de ansiedade	21
Alterações em funções executivas como endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade	23
Justificativa	24
Objetivos	25
CAPÍTULO II – ARTIGO I: EXECUTIVE FUNCTIONS AS A POTENTIAL NEUROCOGNITIVE ENDOPHENOTYPE IN ANXIETY DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW CONSIDERING DSM-IV AND DSM-5 DIAGNOSTIC CRITERIA CLASSIFICATION	26
Abstract	28
Resumo	28
Introduction	29
Methods	32
Results	33
Discussion	38
References	44
CAPÍTULO III – ARTIGO II: ARE EXECUTIVE FUNCTION DEFICITS A POTENTIAL ENDOPHENOTYPE IN ANXIETY DISORDER PATIENTS? A STUDY OF ANXIOUS PATIENTS RESISTANT TO ANTIDEPRESSANTS, THEIR FIRST-DEGREE RELATIVES AND HEALTHY CONTROLS	50

Abstract	51
Resumo	51
Introduction	53
Methods.....	56
Results	60
Discussion	67
References	71

CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO DA TESE	78
---------------------------------------	----

REFERÊNCIAS	83
-------------------	----

ANEXOS	93
Anexo A. Capítulo de livro intitulado Psicodiagnóstico e ansiedade	94
Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (grupo clínico)	113
Anexo C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (grupo de familiares e controles)	115
Anexo D. Escala de Gravidade e Prejuízo Relacionado à Ansiedade (EGPA)	117
Anexo E. Escala Liebowitz para a Ansiedade Social (LSAS)	119
Anexo F. Escala de Gravidade para Transtorno do Pânico	120
Anexo G. <i>Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale</i> (GAD-7)	123
Anexo H. Aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)	124

LISTA DE TABELAS

	Página
Table 1. Studies included in the review by country, sample, age (years), instruments and results	35
Table 1. Demographic characteristics of the participants	60
Table 2. Clinical characteristics of patients	61
Table 3. Results of executive function tasks in the AD, the UFDR, and the CS groups [<i>M(CI 95%)</i>].	63
Table 4. Correlation analyses of the severity of illness and the performance in executive function tasks of the anxiety disorder sample.	66

LISTA DE FIGURAS

Página

Figure 1. Flowchart with studies selection steps forming this systematic review..... 33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD – *Anxiety disorder*

BAI – *Beck Anxiety Inventory*

BDI – *Beck Depression Inventory*

CID-10 – *Classificação Internacional de Doenças, décima versão.*

DSM-5 – *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition.*

DSM-IV – *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition.*

GAD – *Generalized anxiety disorder*

GAD-7 – *Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale*

LSAS – *Liebowitz Social Anxiety Scale*

MINI – *Mini International Neuropsychiatric Interview*

OASIS – *Overall Anxiety Severity and Impairment Scale*

PD – *Panic disorder*

PDSS – *Panic Disorder Severity Scale*

SAD – *Social anxiety disorder*

TA – *Transtorno(s) de ansiedade*

TMT – *Trail Making Test*

WASI – *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*

WCST – *Wisconsin Card Sorting Test*

RESUMO

O objetivo principal desta Tese foi a investigação de alterações em componentes das funções executivas como um possível endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade (TA). Um estudo de revisão sistemática da literatura foi desenvolvido, investigando-se achados de estudos nacionais e internacionais que analisaram alterações nas funções executivas como endofenótipo nos TA de acordo com a classificação do DSM-IV e do DSM-5. Realizou-se uma pesquisa da literatura nas bases de dados LILACS, Cochrane Library, Index Psi Periódicos Técnico-Científicos, PubMed e PsycInfo. Somente foram encontrados estudos sobre o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Tomada de decisão, planejamento, inibição de resposta, alternância, aprendizagem reversa e flexibilidade cognitiva foram considerados potenciais endofenótipos neurocognitivos no TOC. Um estudo empírico foi realizado, em que se avaliaram as funções executivas em pacientes com TA, familiares dos pacientes e controles saudáveis. Os instrumentos utilizados foram o *Word Association Test*, o Teste das Trilhas, o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas, o Sequência de Números e Letras e o Span de Dígitos. O Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas foi utilizado para as comparações entre os grupos, e as análises de correlação foram realizadas para verificar a influência da gravidade da doença sobre o desempenho em funções executivas na amostra com TA. Os pacientes apresentaram alterações em medidas de velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva e mudança de foco atencional. Os pacientes e seus familiares apresentaram desempenho prejudicado em memória de trabalho e em fluência verbal. Como o desempenho em memória de trabalho dos pacientes estava associado à gravidade da doença, verificou-se que somente a fluência verbal indica ser um potencial endofenótipo nos TA. É fundamental a realização de estudos que corroborem os achados encontrados, pois a compreensão de possíveis déficits em componentes das funções executivas como endofenótipo neurocognitivo dos TA poderá auxiliar no desenvolvimento de estratégias de prevenção de indivíduos com risco ao desenvolvimento dessas psicopatologias.

Palavras-chave: transtornos de ansiedade; função executiva; endofenótipos; neuropsicologia.

NEUROPSYCHOLOGICAL EVALUATION OF EXECUTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ANXIETY DISORDER AND THEIR RELATIVES

ABSTRACT

The main aim of this thesis was the investigation of impairments in components of executive functions as a possible neurocognitive endophenotype in anxiety disorders (AD). A systematic review study was developed to investigate results of national and international studies that analyzed impairments in executive functions as endophenotype in AD according to the classification of the DSM-IV and DSM-5. A literature search of the LILACS, Cochrane Library, Index Psi Periódicos Técnico-Científicos, PubMed and PsycInfo databases was conducted. Only studies on obsessive-compulsive disorder (OCD) were found. Decision-making, planning, response inhibition, alternation, reversal learning and cognitive flexibility were considered to be potential neurocognitive endophenotypes in OCD. An empirical study was developed, which assessed executive functions in patients with AD, relatives of the patients and healthy controls. The instruments used were the Word Association Test, the Trail Making Test, the Wisconsin Card Sorting Test, the Letter Number Sequencing and the Digit Span. It was employed Generalized Estimating Equations Model for between-group comparisons, and correlation analyses were performed to check for the influence of the severity of illness on the performance of executive functions in the AD sample. Patients showed impaired performance in measures of processing speed, cognitive flexibility and attentional set-shifting. Both patients and their relatives had impaired performance in working memory and in verbal fluency. Since the performance of patients in working memory was associated with disease severity, it was found that only verbal fluency is a potential endophenotype in AD. It is essential to conduct studies that corroborate the findings found, because the understanding of possible deficits in components of executive functions as neurocognitive endophenotype in AD will help in developing prevention strategies for individuals at risk for development of these psychopathologies.

Keywords: anxiety disorders; executive function; endophenotypes; neuropsychology.

APRESENTAÇÃO

O presente estudo surgiu do interesse em investigar possíveis alterações nas funções executivas em pacientes com transtornos de ansiedade e em seus familiares, as quais poderiam representar um endofenótipo neurocognitivo desses transtornos. O desenvolvimento desta Tese foi fruto de um trabalho em equipe, possibilitado pelas Doutoradas Clarissa Marcell Trentini, Professora do Programa de Pós-Graduação em Psicologia e coordenadora do Núcleo de Estudos em Avaliação Psicológica e Psicopatologia (NEAPP) do Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), e Gisele Gus Manfro, Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria UFRGS e Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFRGS e coordenadora do Programa de Transtornos de Ansiedade (PROTAN) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência (PROTAIA) da UFRGS e do HCPA.

A elaboração do projeto de pesquisa que originou a presente Tese foi realizada conjuntamente com a pesquisadora Rachel Montagner, integrante do PROTAN. A amostra do grupo clínico que compôs o artigo empírico foi coletada conjuntamente com um projeto de pesquisa desenvolvido por essa pesquisadora, intitulado “Ensaio clínico randomizado comparando treinamento atencional ativo *versus* inativo como tratamento adjuvante para transtornos de ansiedade não-responsivos a antidepressivos”.

Esta Tese foi organizada na modalidade de dois artigos e de um capítulo de livro. É composta por uma introdução em português, dois artigos em inglês (o primeiro já publicado na *Dementia & Neuropsychologia* e o segundo submetido ao *Journal of Affective Disorders*), um capítulo de livro em português (aceito pelo Grupo A para publicação ao livro intitulado “Psicodiagnóstico”), e uma discussão em português. A introdução apresenta a conceitualização dos transtornos de ansiedade, as funções executivas, as funções executivas nos transtornos de ansiedade, além de as funções executivas como endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade. O primeiro artigo é uma revisão sistemática da literatura, que teve como objetivo conduzir uma revisão das funções executivas como um potencial endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade. O segundo artigo é um estudo empírico e teve como objetivo investigar componentes das funções executivas como um potencial endofenótipo neurocognitivo em pacientes com transtornos de ansiedade. A seção da discussão aborda os principais achados dos dois artigos e as conclusões mais relevantes.

O capítulo de livro, intitulado “Psicodiagnóstico e Ansiedade”, teve como objetivo principal abordar especificidades do psicodiagnóstico na avaliação de transtornos de ansiedade, bem como a melhor forma de detectar os sintomas característicos desses transtornos. Esse capítulo teórico-prático pôde ser desenvolvido a partir da junção dos conhecimentos dos grupos de pesquisa das professoras Clarissa Trentini e Gisele Manfro. Em função da relevância social desse capítulo, o qual auxiliará profissionais da saúde a aprimorarem suas habilidades na identificação de sintomas e de transtornos ansiosos na prática clínica, ele foi incluído na Tese. Contudo, encontra-se na seção dos anexos, pois não está relacionado aos principais objetivos da Tese. Nos anexos também constam os modelos dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido preenchidos pelos participantes, a cópia de aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e as escalas de avaliação de sintomas de ansiedade que foram utilizadas.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Transtornos de ansiedade

A ansiedade pode ser definida como um sistema complexo de respostas cognitivas, afetivas, fisiológicas e comportamentais. Esse sistema é ativado no momento em que eventos ou circunstâncias antecipados são considerados altamente aversivos, pois são percebidos como eventos imprevisíveis, incontroláveis, com a possibilidade de serem uma ameaça aos interesses vitais de uma pessoa (Clark & Beck, 2012). A ansiedade está geralmente associada à tensão muscular, a um estado de hipervigilância pela preparação a um perigo iminente e a comportamentos de evitação ou cautela (Craske et al., 2009).

O medo, por sua vez, diferencia-se da ansiedade, já que o medo é considerado a resposta emocional de alarme imediato a uma ameaça presente. Ele está geralmente relacionado a picos de excitação autonômica necessários para uma ação, em geral de fuga ou de luta (Craske et al., 2009).

Considera-se a ansiedade como sendo patológica quando uma emoção se torna desagradável e incômoda, surgindo na ausência de estímulo externo apropriado ou proporcional para explicá-la. Nesse caso a intensidade, duração e frequência estão em níveis elevados e há prejuízo no desempenho social e profissional do indivíduo afetado (Cordioli & Manfro, 2004).

Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos psiquiátricos mais prevalentes (Kadri, Agoub, El Gnaoui, Berrada, & Moussaoui, 2007), podem ter um curso crônico (Antony & Stein, 2009) e estão associados a um prejuízo substancial na vida dos pacientes (Weiller, Bisserbe, & Maier, 1998). Uma taxa de prevalência média dos transtornos de ansiedade em 7,3% foi estimada em uma meta-análise, com variações entre 0,9% e 28,3%, em função de diferenças culturais e de aspectos metodológicos dos estudos (Baxter, Scott, Vos, & Whiteford, 2013). Em uma amostra brasileira, os transtornos de ansiedade apresentaram uma prevalência de 19,9% (Andrade et al., 2012).

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10; Organização Mundial da Saúde, 1992), os transtornos de ansiedade encontram-se na seção dos Transtornos neuróticos, transtornos relacionados com o “stress” e transtornos somatoformes. Nessa seção, encontram-se os seguintes transtornos: transtornos fóbico-ansiosos (agorafobia; fobias sociais; e fobias específicas), outros transtornos ansiosos (transtorno de pânico; ansiedade generalizada; e transtorno misto ansioso e depressivo), transtorno obsessivo-compulsivo (com

predominância de ideias ou de ruminções obsessivas; com predominância de comportamentos compulsivos; e forma mista, com ideias obsessivas e comportamentos compulsivos), reações ao “stress” grave e transtornos de adaptação (reação aguda ao “stress”; estado de “stress” pós-traumático; e transtorno de adaptação).

Em outro sistema classificatório vigente, o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5; American Psychiatric Association, APA, 2014*), há sete tipos principais de transtornos de ansiedade: transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social ou fobia social, transtorno do pânico, agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada. O DSM-5 não inclui mais entre os transtornos do grupo o transtorno obsessivo-compulsivo (incluído no grupo transtorno obsessivos-compulsivo e transtornos relacionados) ou o transtorno de estresse pós-traumático e o transtorno de estresse agudo (incluídos no grupo transtornos relacionados a traumas e estressores). A inclusão de novos capítulos no DSM-5 sobre o transtorno obsessivos-compulsivo e transtornos relacionados, e sobre os transtornos relacionados a traumas e estressores reflete o aumento de evidências da relação dos transtornos agrupados entre si com relação a uma gama de validadores diagnósticos, além da utilidade clínica de agrupá-los em um mesmo capítulo. Contudo, mesmo não sendo mais considerados como fazendo parte dos transtornos de ansiedade, estão em capítulos que se apresentam em sequência no DSM-5, em função da relação próxima existente entre eles.

Com relação aos transtornos de ansiedade considerados no DSM-5, o transtorno de ansiedade de separação se associa a sintomas de ansiedade/medo envolvendo o afastamento de importantes figuras de apego em um grau inapropriado, quando comparado a indivíduos da mesma faixa etária. Indivíduos com esse transtorno apresentam uma preocupação persistente e excessiva acerca da possível perda ou de perigos envolvendo figuras de apego e de que um evento indesejado leve à separação dessas figuras (APA, 2014).

O mutismo seletivo está relacionado a uma falha constante em falar em situações sociais específicas, em que existe uma expectativa para o ato de falar (por exemplo, no trabalho, na escola), apesar de a pessoa não ter problemas ao falar em outras situações. Indivíduos com esse transtorno apresentam prejuízo no crescimento educacional, ocupacional ou na comunicação social (APA, 2014).

Já a fobia específica se caracteriza por um medo ou ansiedade elevados de um objeto ou situação (por exemplo, animais ou sangue). O objeto/situação associado à fobia é evitado ou suportado com intensa ansiedade/medo e gera uma resposta imediata de ansiedade/medo (APA, 2014).

O transtorno de ansiedade social é caracterizado por sintomas de ansiedade/medo elevados acerca de uma ou mais situações sociais que envolvem a possibilidade do indivíduo ser escrutinado por outras pessoas. Pessoas com esse transtorno temem agir de forma a demonstrar sintomas de ansiedade por pensar que serão avaliados negativamente, podendo ser rejeitados e humilhados (APA, 2014).

No transtorno do pânico o indivíduo apresenta ataques de pânico recorrentes e inesperados. Pelo menos um dos ataques de pânico deve ter sido seguido por um mês ou mais por uma preocupação persistente sobre ter novos ataques de pânico ou sobre suas consequências e/ou por uma alteração comportamental significativa associada aos ataques (APA, 2014).

Na agorafobia há sintomas intensos de medo/ansiedade em pelo menos duas das seguintes situações: uso de transporte público, estar em espaço aberto, estar em locais fechados, ficar em fila ou estar em uma multidão, e estar fora de casa sozinho. Os indivíduos temem essas situações, pois pensam que escapar poderá ser difícil ou por terem medo de não obter ajuda, caso experimentem sintomas de pânico ou outros sintomas incapacitantes/embaraçosos. Eles evitam ou suportam essas situações com medo ou ansiedade marcantes, as quais costumam ser enfrentadas somente com a presença de uma companhia (APA, 2014).

Já o transtorno de ansiedade generalizada é caracterizado por sintomas de ansiedade e preocupações excessivos e persistentes, difíceis de serem controlados e que ocorrem em diferentes eventos ou atividades (por exemplo, desempenho no trabalho e na escola). Além disso, indivíduos apresentam sintomas associados à ansiedade e à preocupação, como inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele, fadigabilidade, dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente, irritabilidade, tensão muscular e perturbação do sono (APA, 2014).

Essas psicopatologias compartilham determinadas características, como ansiedade e medo excessivos e distúrbios comportamentais associados (APA, 2014), e a maioria dos pacientes com transtorno de ansiedade apresenta comorbidade com outros transtornos do grupo (Kendall et al., 2010). Verifica-se que fatores genéticos desempenham um papel essencial no desenvolvimento dos transtornos de ansiedade (Hetttema et al., 2001). Mesmo compartilhando influências genéticas, esses transtornos podem apresentar diferenciações fenotípicas (McGrath et al., 2012). No entanto, atualmente as fronteiras genéticas entre os transtornos de ansiedade ainda não estão esclarecidas e indica-se que os genes influenciam a uma predisposição a fenótipos de propensão ansiosa que transcendem as fronteiras categóricas estabelecidas pelo DSM (Smoller et al., 2008).

Em função da patofisiologia desses transtornos ainda não ser bem compreendida e pelo fato de eles compartilharem influências genéticas, no estudo empírico da Tese, optou-se por considerar como fazendo parte de um mesmo grupo, indivíduos com diagnóstico principal de diferentes transtornos de ansiedade. Os transtornos de ansiedade considerados foram os seguintes: transtorno do pânico, transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade generalizada.

Além disso, os pacientes com transtorno de ansiedade que compuseram o grupo clínico do estudo empírico foram considerados resistentes ao tratamento com antidepressivo, pois estavam utilizando antidepressivo (dose adequada e estável) por no mínimo oito semanas e apresentavam sintomas residuais de ansiedade (escore maior ou igual a oito na *Overall Anxiety Severity and Impairment Scale*; Campbell-Sills et al., 2009; Norman et al., 2006). Pacientes com transtornos de ansiedade resistentes ao tratamento, como com antidepressivos, indicam apresentar pior qualidade de vida e maiores taxas de tentativas de suicídio, quando comparados com pacientes com quaisquer outros transtornos (Bystritsk, 2006). Em função das condições severas e incapacitantes apresentadas por esses pacientes, é essencial o desenvolvimento de estudos, proporcionando um melhor entendimento sobre indivíduos com essas características.

Funções executivas

O termo funções executivas começou a ser utilizado na década de 1980, sendo relativamente recente (Burgess, 1997). As funções executivas são um construto complexo e abrangente (Gilbert & Burgess, 2008). Estão relacionadas à habilidade em responder de uma forma adaptativa em situações novas e envolvem diversos componentes, como planejamento, inibição, automonitoramento, alocação da atenção, controle de interferências, alternância de conceitos, autorregulação, tomada de decisão, flexibilidade cognitiva, memória operacional (ou de trabalho), categorização e fluência (Borges, Coutinho, Miele, Malloy-Diniz, Martins, Rabello, & Mattos, 2010; Chan, Shumb, Touloupoulou, & Chen, 2008; Hamdan & Pereira, 2009; Malloy-Diniz, Sedo, Fuentes, & Leite, 2008; Pennington, 1991; Tirapu-Ustároz, García-Molina, Luna-Lario, Roig-Rovira, & Pelegrín-Valero, 2008b). Elas também são descritas como sendo um conjunto de habilidades que funcionam de maneira integrada e que possibilitam aos indivíduos direcionar comportamentos a metas, avaliar a eficiência e a adequação desses comportamentos, optar por estratégias mais eficientes, solucionando problemas imediatos, de médio e de longo prazo (Malloy-Diniz et al., 2008).

O funcionamento de seus componentes está associado a regiões cerebrais distintas e, em especial, a três circuitos frontais subcorticais paralelos e interrelacionados, sendo eles o

circuito dorsolateral, o circuito orbitofrontal e o circuito do cíngulo anterior (Bradshaw, 2001; Cummings, 1993; Malloy-Diniz, de Paula, Sedó, Fuentes & Leite, 2014). Indica-se que o comprometimento em habilidades relacionadas às funções executivas pode manifestar-se de maneiras diversas, dependendo dos circuitos que foram afetados (Malloy-Diniz, Paula, Loschiavo-Alvares, Fuentes, & Leite, 2010).

Os componentes das funções executivas vêm sendo recentemente divididos em “quentes” e “frios” (Chan et al., 2008). Os componentes “frios” são considerados processos cognitivos que não envolvem muitos aspectos emocionais e que são relativamente lógicos e abstratos, enquanto os “quentes” abarcam aspectos emocionais e motivacionais, estando associados à regulação do comportamento social e à tomada de decisão (Ardila, 2008). O estudo empírico desenvolvido a partir desta Tese enfocou os componentes “frios”.

Uma série de modelos vem sendo desenvolvida para explicar aspectos das funções executivas (Tirapu-Ustárrroz et al., 2008a; Tirapu-Ustárrroz et al., 2008b). Observa-se que há modelos que são de construto unitário, mas outros de construtos múltiplos. Os modelos de construto unitário propõem que somente um construto cognitivo (por exemplo, memória de trabalho) explica o funcionamento do lobo frontal e das funções executivas. Já os modelos de construtos múltiplos apontam que as funções executivas são formadas por diversos subcomponentes. Além disso, determinados modelos são teoricamente descritos e após testados, enquanto outros são elaborados com base em análises estatísticas de instrumentos, paradigmas ou escalas e em estudos de lesão ou funcionamento cerebral (Tirapu-Ustárrroz et al., 2008a).

Como o construto funções executivas não é unitário, é importante o conhecimento de modelos existentes. A seguir serão abordados alguns dos principais modelos das funções executivas, a saber: Modelo de Luria, Modelo de Damásio, Modelo de Shallice, Modelo de Baddeley, Modelo de Miller e Cohen, Modelo de Lezak, Modelo de Barkley e Modelo de Miyake e colaboradores. Para um estudo mais aprofundado de modelos das funções executivas, consultar em Tirapu-Ustárrroz et al. (2008a; 2008b); Uehara, Charchat-Fichman, e Landeira-Fernandez (2013); Wagner, Yates, Parente, e Trentini (2010).

No Modelo de Luria, conhecido como Sistemas Funcionais, há três unidades funcionais, que interagem entre si (Luria, 1966; 1973). A unidade I está relacionada a regiões do tronco cerebral, a unidade II envolve áreas corticais dos lobos temporal, occipital e parietal, e a unidade III é constituída pelos lobos frontais. Com relação ao processamento executivo, ele ressalta a necessidade e a importância de haver integridade funcional nas unidades I e II, sendo necessário que as habilidades cognitivas relacionadas a outras áreas cerebrais sejam processadas de maneira adequada para que as funções executivas possam ser alocadas. A

unidade III é responsável por programar, regular e verificar ações motoras ou mentais, correspondendo à base das funções executivas.

O Modelo de Damásio, proposto por Damásio, Trandel e Damásio (1991) postula que o princípio que guia o comportamento é a preservação do equilíbrio individual. Além disso, propõe que as funções gerais dos lobos frontais são julgar e regular a percepção externa e planejar as respostas mais vantajosas para o indivíduo. De acordo com os pesquisadores, a existência de um marcador somático auxiliaria na seleção de respostas adequadas.

O modelo de Shallice, conhecido como Sistema Atencional de Supervisão (SAS), foi proposto por Norman e Shallice (1986). Esse sistema seria um sistema único, que gerencia e coordena processos distintos e está relacionado ao córtex pré-frontal, região associada a processos cognitivos elaborados e que modula funções subordinadas (Shallice & Burgess, 1996). Para eles, a maior parte das ações é controlada por processos que são dirigidos automaticamente, os esquemas, que podem operar simultaneamente e em diferentes níveis de complexidade com um mínimo de controle atencional. Ainda, existiria um controlador geral, o SAS, associado a um controle atencional consciente. O SAS atua em diversas situações, como, tarefas que requerem planejamento ou tomada de decisões; situações em que os processos automáticos não estão sendo bem executados e determinada resolução é necessária; situações em que sequências de ações pouco conhecidas ocorrem; em situações consideradas perigosas ou complexas; quando há uma resposta fortemente habitual ou uma tentação. Nesse modelo as ações são controladas em dois níveis: a partir de resolução de conflitos entre esquemas e a partir do controle supervisor geral, executado pelo SAS.

Já Baddeley postulou primeiramente em seu modelo um sistema de memória de trabalho formado por três componentes, alça fonológica, bloco visoespacial e executivo central. A alça fonológica é responsável por processar informações auditivas, o bloco visoespacial por operar com informações visuais e espaciais, e o executivo central por direcionar recursos atencionais aos outros dois. O bloco visoespacial e a alça fonológica processam informações de curto prazo e o executivo central não armazena informações (Baddeley & Hitch, 1974). Mais tarde, Baddeley revisou seu modelo e sugeriu a existência de um novo componente, a alça episódica. Esse componente tem como função armazenar informações por algum tempo (o que não é realizado pelos outros componentes) e é controlado pelo executivo central. Dessa forma, a alça episódica seria uma ponte entre o armazenamento de curto prazo e a memória de longo prazo (Baddeley, 2000; 2007).

Miller e Cohen investigam os mecanismos que possibilitam ao córtex pré-frontal exercer o controle cognitivo do comportamento. Eles postulam que essa região cerebral atua quando as relações entre *inputs* sensoriais, pensamentos e ações mudam rapidamente ou

quando eles não estão totalmente estabelecidos (processamento *top down*). Nessas situações é preciso o uso de representações internas de objetivos e de maneiras de alcançá-los. Segundo os autores, o controle cognitivo depende de determinadas propriedades do córtex pré-frontal: habilidade de realizar alterações anatômicas causadas pela experiência; capacidade de síntese e de representação de diferentes formas de informações necessárias para orientar o desempenho em tarefas complexas; habilidade em manter ativas as representações e de inibir interferências; e suas regulações através de sistemas neuromodulatórios que possibilitam a atualização dessas representações (Miller & Cohen, 2001).

No Modelo de Lezak, busca-se identificar os componentes das funções executivas e propor modelos de interação dinâmica entre seus componentes. Lezak, Howieson, e Loring (2004) apontam que as funções executivas apresentam quatro componentes: volição, planejamento, ação propositiva e monitoramento. A volição associa-se aos comportamentos intencionais, à formulação de objetivos e à motivação para iniciar determinado comportamento relacionado à realização de metas. O planejamento está relacionado à identificação de etapas e de elementos necessários para que se atinja um objetivo. A ação propositiva se associa ao controle inibitório, à flexibilidade cognitiva e a processos atencionais, envolvendo a transição da intenção e do plano para o comportamento. O monitoramento envolve o uso de *feedbacks* para o ajuste de respostas, em que se avalia o comportamento como estando apropriado ou não para o alcance de um objetivo e altera-se ele se não for efetivo. De acordo com esse modelo, o funcionamento das funções executivas ocorre através de um processo encadeado por etapas sucessivas, mas interdependentes.

De acordo com o modelo de Barkley (1997), a autorregulação estaria relacionada à maior parte dos componentes das funções executivas, como o comportamento orientado a metas, o uso de regras e falas autodirigidas, a elaboração de planos para orientação direcionada ao futuro e o controle dos impulsos. A inibição do comportamento, cerne das funções executivas de acordo com o modelo, apresenta um caráter multidimensional, hierárquico e distinto, e é constituída por três processos inter-relacionados: a inibição de uma resposta prepotente, a descontinuidade da resposta em curso e o controle de interferência de distratores. A inibição do comportamento apresenta um papel fundamental, pois oferece um período de atraso necessário para que os processos executivos possam ocorrer. Além da inibição do comportamento e do controle motor, seu modelo inclui os seguintes domínios executivos: memória de trabalho; autorregulação do afeto, da motivação e da estimulação; internalização da fala; e reconstituição (análise e síntese do comportamento). A memória operacional se associa à manutenção de representações mentais, retrospectção, prospecção e orientação temporal. A autorregulação do afeto, da motivação e da estimulação envolve a

capacidade de as pessoas se motivarem ou se envolverem afetivamente para um objetivo específico. A fala internalizada se relaciona à autoinstrução, à definição de regras, à orientação a partir de regras definidas, ao raciocínio moral e à reflexão sobre o comportamento. Por último, a reconstituição estaria associada à sintaxe do comportamento, considerando-se fluência, criatividade, ensaios mentais, análise e síntese do comportamento. As quatro habilidades descritas acima possibilitam que ocorra uma execução motora eficaz e fluente (Barkley, 2001).

Miyake e colaboradores, através da análise fatorial, apresentam uma proposta de que três componentes executivos claramente diferenciados, mas não totalmente independentes, seriam subjacentes ao funcionamento executivo (Miyake et al., 2000; Miyake, Friedman, Rettinger, Shah, & Hegarty, 2001). Esses componentes são a atualização, a inibição e a alternância. A atualização é a monitorização, a manipulação e a atualização da informação na memória de trabalho. A inibição é a capacidade para inibir de maneira deliberada ou controlada a produção de respostas predominantemente automáticas quando uma situação requer. A alternância consiste na capacidade de alternar de maneira flexível entre operações mentais ou esquemas distintos. Fisk e Sharp (2004) revisaram o Modelo de Miyake e colaboradores e sugeriram a existência de um quarto fator, que estaria relacionado à habilidade de fluência verbal, um componente de acesso a conteúdos armazenados na memória de longo prazo.

Apesar da existência de diferentes modelos para o entendimento das funções executivas, ainda não há um modelo que possa ser considerado padrão-ouro para explicá-las. Esse fato dificulta a adaptação de modelos existentes para a prática da avaliação neuropsicológica (Testa, Bennett, & Posnford, 2012). Embora os componentes variem, conforme a teoria abordada, os componentes que geralmente são considerados nas avaliações são: controle inibitório, flexibilidade cognitiva, planejamento e fluência verbal (Jurado & Rosselli, 2007). Ressalta-se que a memória de trabalho frequentemente é considerada na avaliação das funções executivas, já que está estritamente associada a essas funções (Nee et al., 2012). No estudo empírico da presente Tese, buscou-se investigar os componentes que são geralmente considerados nas avaliações e estudos neuropsicológicos, sendo eles descritos a seguir.

O controle inibitório ou inibição está relacionado a uma habilidade em inibir respostas preponderantes, respostas a estímulos distratores ou a interrupção de respostas que estejam em curso (Barkley, 2001). A flexibilidade cognitiva refere-se à habilidade de alternar a um pensamento ou ação, de acordo com o contexto da situação vivenciada (Lezak et al., 2004). O planejamento está associado a uma sequência de ações planejadas que são monitoradas,

avaliadas e atualizadas para que determinado objetivo possa ser atingido (Jurado & Rosselli, 2007). A fluência, que pode ser verbal e/ou não verbal, é um processo caracterizado pela habilidade de emitir comportamentos em sequência, seguindo regras pré-estabelecidas, as quais podem ser explícitas ou implícitas (Hill, 2004). A memória de trabalho ou operacional refere-se ao arquivamento temporário da informação para que diferentes tarefas cognitivas possam ser executadas. Ela gerencia a organização, a reorganização e o reagrupamento de um fluxo de informações que ultrapassa o *span* mnésico (Bachevalier, 1996). De acordo com Baddeley (Baddeley, 2000; 2007; Baddeley & Hitch, 1974), a memória de trabalho é formada por quatro componentes: alça fonológica, bloco visoespacial, executivo central e alça episódica.

Em função de diversos componentes estarem envolvidos no funcionamento executivo, constata-se que somente um instrumento para a avaliação dessas funções é insuficiente para que uma avaliação eficaz seja realizada (Stuss & Levine, 2002). Ainda, é importante ressaltar que pesquisas futuras que venham a investigar o funcionamento dos componentes das funções executivas em diferentes populações clínicas poderão auxiliar a um melhor conhecimento da dinâmica dessas funções (Barkley, 2012).

Funções executivas nos transtornos de ansiedade

Constata-se que a literatura ainda mantém-se heterogênea e inconsistente com relação a déficits cognitivos observados em indivíduos com transtornos de ansiedade (Ferreri, Lapp, & Peretti, 2011). Apesar do crescente interesse nos últimos anos no papel de disfunções cognitivas presentes nesses transtornos, o conhecimento nessa área ainda é bastante limitado (O'Toole & Pedersen, 2011).

Além disso, a maior parte das pesquisas vem investigando aspectos cognitivos do transtorno obsessivo-compulsivo e do transtorno de estresse pós-traumático, com poucos estudos sobre transtornos fóbicos, por exemplo (Ferreri et al., 2011). Por isso, enfatiza-se a importância do desenvolvimento de mais estudos que verifiquem aspectos cognitivos, como de componentes das funções executivas, nos transtornos de ansiedade.

Quanto a pesquisas envolvendo a avaliação das funções executivas, observa-se que há resultados mais consistentes em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo. Pacientes com esse transtorno podem apresentar alterações em componentes das funções executivas, como, planejamento, inibição, tomada de decisão, flexibilidade cognitiva, alternância e fluência verbal (Cavedini, Gorini, & Bellodi, 2006; Cavedini, Riboldi, D'Annunci, Belotti, Cisima, & Bellodi, 2002; Chamberlain, Blackwell, Fineberg, Robbins, & Sahakian, 2005; Chamberlain, Fineberg, Blackwell, Robbins, & Sahakian, 2006; Fenger et al., 2005; Kuelz,

Hohagen, & Voderholzer, 2004; Olley, Malhi, & Sachdev, 2007; Tukul et al., 2012). No transtorno de estresse pós-traumático, pesquisas vêm indicando alterações em componentes das funções executivas, como em memória de trabalho (Shin, Lee, Kim, & Kwon, 2014), atenção sustentada (Vasterling et al., 2002), velocidade de processamento e inibição (Aupperle et al., 2012).

Com relação a alterações nas funções executivas dos transtornos de ansiedade considerados no DSM-5, observa-se que podem ocorrer déficits em pacientes com transtorno de ansiedade social em diversos componentes, tais como alternância (Cohen et al., 1996), fluência verbal (Airaksinen et al., 2005) e memória de trabalho (Amir & Bomyea, 2011). Apesar de já terem sido observadas essas alterações, há poucos indícios de que indivíduos com esse transtorno apresentam déficits em funções executivas (O'Toole et al., 2011).

No transtorno do pânico, observam-se déficits no processamento de componentes executivos, como iniciação, inibição (Bolshaw et al., 2011), velocidade de processamento (Gorini et al., 2010), memória de trabalho e formação de categorias (Castillo et al., 2010). Também se observam déficits em processos atencionais (Airaksinen et al., 2005). No entanto, um número reduzido de pesquisas não encontraram alterações nas funções executivas nesse transtorno (Bannon, Gonsalvez, Croft, & Boce, 2006; Boldrini et al., 2005; Purcell et al., 1998; Rück et al., 2003).

No transtorno de ansiedade generalizada já foram constatadas alterações em inibição, atenção, memória de trabalho, resolução de problemas, habilidade conceitual e flexibilidade cognitiva (Butters et al., 2011). No entanto, outros pesquisadores não encontraram déficits no transtorno de ansiedade generalizada, assim como na fobia específica (Airaksinen et al., 2005). Com relação ao mutismo seletivo, pesquisas indicam um desempenho prejudicado de pacientes em componentes atencionais, em velocidade de processamento (Gray, Jordan, Ziegler, & Livingston, 2002) e em memória de trabalho (Manassis et al., 2007). No entanto, observa-se uma falta de estudos sobre o desempenho desses pacientes em tarefas de avaliação das funções executivas.

Portanto, conclui-se que os resultados ainda são controversos, havendo pouco esclarecimento sobre quais componentes podem estar prejudicados nos transtornos de ansiedade. Um dos fatores que pode estar relacionado à diversidade dos achados é o uso de diferentes instrumentos para avaliar componentes das funções executivas nos estudos e o fato de as pesquisas investigarem componentes distintos. Além disso, a discrepância entre os achados também pode estar relacionada a fatores confundidores, tais como, o tempo de duração do transtorno, uso de medicação e comorbidades apresentadas pelos pacientes.

Ressalta-se que as funções cognitivas que deverão estar mais prejudicadas nos transtornos de ansiedade são aquelas relacionadas com as regiões associadas aos circuitos cerebrais do medo, ou seja, em especial o córtex frontal e nas regiões límbicas, envolvendo as funções executivas e o processamento emocional (Alves, Pereira, Machado, Nardi, & Silva, 2013). Dessa forma, um melhor entendimento dessas relações poderá auxiliar em intervenções mais adequadas com esses pacientes.

Alterações em funções executivas como endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade

Pesquisas em psiquiatria vêm investigando marcadores intermediários de disfunções cerebrais, ou seja, endofenótipos, que representam marcadores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de doenças e estão relacionados à origem genética de determinado transtorno (Gottesman & Gould, 2003). Os endofenótipos são variáveis que se correlacionam com uma doença, que podem ocorrer com uma doença subclínica ou sem sintomas clínicos evidentes. O endofenótipo envolve um número menor de genes do que o transtorno em si e auxilia na identificação dos genes que resultam na manifestação da doença (Gottesman & Gould, 2003). Eles podem ser um fator de risco para uma doença, mesmo que o indivíduo não esteja sintomático (Taylor, 2012).

Existem diferentes tipos de endofenótipos, sendo eles bioquímicos, neurofisiológicos, neuroanatômicos, cognitivos, endocrinológicos ou neuropsicológicos (Cannon & Keller, 2006; Gottesman & Gould, 2003). Uma maneira possível de compreender endofenótipos associados a um determinado transtorno é realizar a comparação entre o desempenho de indivíduos afetados por determinada doença e o de familiares que não a manifestam. Um traço será considerado um endofenótipo quando for hereditário e co-segregado com a doença. Ainda, deve ser encontrado em um nível maior em familiares de pacientes não afetados pela doença do que na população geral (Gottesman & Gould, 2003).

Dessa forma, disfunções neurocognitivas vêm sendo investigadas como sendo possíveis endofenótipos em diferentes transtornos psiquiátricos, como no transtorno obsessivo-compulsivo (Delorme et al., 2007), na anorexia (Holliday & Tchanturia, 2005), na esquizofrenia (Docherty et al., 2012), no transtorno bipolar (Wessa et al., 2015), no autismo (Segovia et al., 2014), no transtorno depressivo maior (Peterson et al., 2014), e no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Nikolas & Nigg, 2015).

Estudos sobre o transtorno obsessivo-compulsivo indicam que alterações nas funções executivas desses pacientes são um potencial endofenótipo da doença. Determinadas pesquisas que compararam o desempenho entre pacientes com transtorno obsessivo-

compulsivo, familiares desses e controles saudáveis, indicaram que déficits em componentes das funções executivas (por exemplo, flexibilidade mental, inibição motora, tomada de decisão e planejamento) podem representar um endofenótipo neurocognitivo do transtorno, já que pacientes e seus familiares apresentaram desempenho prejudicado em relação a controles saudáveis (Cavedini, Zorzi, Piccinni, Cavallini, & Bellodi, 2010; Chamberlain et al., 2007; Viswanath, Reddy, Kumar, Kandavel, & Chandrashekar, 2009).

Contudo, há uma falta de estudos sobre déficits nas funções executivas como um possível endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade. Com o intuito de investigar esse tema ainda não totalmente compreendido, a presente Tese verificou possíveis alterações nas funções executivas como endofenótipo em pacientes com transtornos de ansiedade.

Justificativa

Em função da elevada prevalência dos transtornos de ansiedade (Andrade et al., 2012; Baxter et al., 2013; Kadri et al., 2007), é fundamental o desenvolvimento de pesquisas sobre o tema. Os transtornos de ansiedade estão associados a um prejuízo substancial na vida dos pacientes (Weiller et al., 1998) e, se não tratados, podem ter um curso crônico (Antony & Stein, 2009). Por isso, ressalta-se a importância do desenvolvimento de estudos sobre essa temática, proporcionando tratamentos mais qualificados a eles e auxiliando na tomada de decisão na saúde pública.

Além disso, a literatura apresenta-se heterogênea, controversa e limitada com relação a déficits cognitivos observados em indivíduos com transtornos de ansiedade (Ferreri et al., 2011; O'Toole & Pedersen, 2011), como com relação a alterações nas funções executivas. Por isso, é essencial a melhor compreensão do funcionamento de componentes executivos em pacientes com transtorno do pânico, transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade generalizada, contribuindo para o entendimento da doença e, conseqüentemente, para intervenções mais eficazes.

Estudos que investiguem as funções executivas de pacientes com esses transtornos, seus familiares e controles saudáveis poderão auxiliar a esclarecer se alterações em componentes das funções executivas são secundárias à presença de um transtorno de ansiedade ou se são marcadores de vulnerabilidade para um desenvolvimento do transtorno e estão próximos das origens genéticas da psicopatologia. Dessa forma, a compreensão de possíveis déficits em componentes das funções executivas como endofenótipo neurocognitivo desses transtornos poderá contribuir à prevenção de indivíduos com risco ao desenvolvimento dessas psicopatologias. O esclarecimento sobre endofenótipos existentes nos transtornos de

ansiedade poderá auxiliar na identificação precoce de indivíduos que possam desenvolver a doença, evitando o desencadeamento da mesma e prejuízos à vida deles. Portanto, é essencial a investigação de alterações nas funções executivas como um potencial endofenótipo nos transtornos de ansiedade. Esse entendimento proporcionará melhores tratamentos e manejo clínico mais adequado através de um entendimento de endofenótipos associados a transtornos de ansiedade (Cavedini et al., 2010; Delorme et al., 2007).

Objetivos

A seguir, o objetivo geral da Tese e os objetivos gerais e específicos de cada um dos estudos.

Objetivo geral da Tese: investigar a existência de alterações nas funções executivas como um potencial endofenótipo neurocognitivo nos transtorno de ansiedade.

Objetivo geral do Estudo I: conduzir uma revisão sistemática da literatura sobre funções executivas como um potencial endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade classificados de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV e do DSM-5.

Objetivo geral do Estudo II: verificar se alterações em componentes das funções executivas são um possível endofenótipo neurocognitivo em pacientes com diagnóstico primário de três transtornos de ansiedade distintos (transtorno do pânico, transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade generalizada).

Objetivos específicos do Estudo II:

- verificar a existência de alterações em componentes das funções executivas em pacientes com transtorno de ansiedade em comparação a seus familiares e a controles saudáveis;

- avaliar se o desempenho prejudicado nos pacientes com transtorno de ansiedade em tarefas de avaliação das funções executivas também ocorre em seus familiares, em comparação a controles saudáveis;

- verificar quais componentes das funções executivas encontram-se comprometidos nos pacientes com transtorno de ansiedade e seus respectivos familiares, em comparação a controles saudáveis;

- investigar se a gravidade do transtorno (escores nas escalas de ansiedade e escore na escala de depressão) está associada a piores desempenhos em tarefas de avaliação das funções executivas em pacientes com transtorno de ansiedade.

CAPÍTULO II

ARTIGO I: EXECUTIVE FUNCTIONS AS A POTENTIAL NEUROCOGNITIVE ENDOPHENOTYPE IN ANXIETY DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW CONSIDERING DSM-IV AND DSM-5 DIAGNOSTIC CRITERIA CLASSIFICATION

FUNÇÕES EXECUTIVAS COMO UM POTENCIAL ENDOFENÓTIPO NEUROCOGNITIVO NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA CONSIDERANDO OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO DSM-IV E DO DSM-5¹

Juliana de Lima Muller¹, Kamilla Irigaray Torquato², Gisele Gus Manfro³, Clarissa Marcelli Trentini⁴

The study was conducted at the Institute of Psychology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

¹Psychologist. Doctoral student at the Institute of Psychology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

²Student of Psychology at the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

³PhD, Psychiatrist, Professor at the Department of Psychiatry and at the Post-graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. Coordinator of the Anxiety Disorders Outpatient unit Program (PROTAN) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the Anxiety Disorders Program in Childhood and Adolescence (PROTAIA) of the Federal University of Rio Grande do Sul and Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴PhD, Psychologist, Professor at the Institute of Psychology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. Coordinator of the *Núcleo de Estudos em Avaliação Psicológica e Psicopatologia* (NEAPP).

¹ Artigo publicado: *Dementia & Neuropsychologia* 2015, September; 9(3): 285-294.

Correspondence regarding this article should be directed to: Juliana de Lima Muller, Rua Ramiro Barcelos, 2600, room 119, first floor, 90035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone: 55 51 3308 54 75. Email: julianalm@hotmail.com.

Acknowledgments: This work was supported by *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos* (FIPE). Juliana de Lima Muller receives a CAPES scholarship.

ABSTRACT

Evidence in literature indicates that neurocognitive impairments may represent endophenotypes to psychiatric disorders. **Objective:** This study aimed to conduct a systematic review on the executive functions as a potential neurocognitive endophenotype in anxiety disorders diagnosis according to the DSM-IV and DSM-5 classifications. **Methods:** A literature search of the LILACS, Cochrane Library, Index Psi Periódicos Técnico-Científicos, PubMed and PsycInfo databases was conducted, with no time limits. Of the 259 studies found, 14 were included in this review. **Results:** Only studies on obsessive-compulsive disorder (OCD) were found. The components of executive functions of decision-making, planning, response inhibition, behavioral reversal/alternation, reversal learning and set-shifting/cognitive flexibility were considered to be a neurocognitive endophenotype in OCD. **Conclusion:** The development of studies on executive functions as a neurocognitive endophenotype in other anxiety disorders is needed, as they can have different neurocognitive endophenotypes and may require distinct prevention and treatment approaches.

Keywords: endophenotypes, executive function, anxiety disorders, neuropsychology.

RESUMO

Evidências na literatura indicam que déficits neurocognitivos podem representar endofenótipos nos transtornos psiquiátricos. **Objetivo:** Esse estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática das funções executivas como um potencial endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade de acordo com as classificações diagnósticas do DSM-IV e do DSM-5. **Método:** Uma pesquisa na literatura nas bases de dados LILACS, Cochrane Library, Index Psi Periódicos Técnico-Científicos, PubMed e PsycInfo foi conduzida, sem limite de tempo. Dos 259 estudos encontrados, 14 foram incluídos nessa revisão. **Resultados:** Somente foram encontrados estudos sobre o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Os componentes das funções executivas como tomada de decisão, planejamento, inibição de resposta, inversão comportamental/alternância, aprendizagem reversa e mudança de foco/flexibilidade cognitiva foram considerados endofenótipos neurocognitivos no TOC. **Conclusão:** É necessário o desenvolvimento de estudos sobre funções executivas como um endofenótipo neurocognitivo em outros transtornos de ansiedade, pois eles podem apresentar diferentes endofenótipos neurocognitivos e podem exigir abordagens de prevenção e tratamento distintas.

Palavras-chave: endofenótipos, função executiva, transtornos de ansiedade, neuropsicologia.

INTRODUCTION

Endophenotypes have been considered an important concept in the study of neuropsychiatric diseases. It is known that there are different types of endophenotypes: neurophysiological, biochemical, endocrinological, neuroanatomical, cognitive, or neuropsychological (including configured self-report data). Endophenotypes are intermediate measures of diseases between phenotype and genotype, and may represent simpler clues to genetic underpinnings than the disease syndrome itself, providing the decomposition or deconstruction of psychiatric diagnosis. They are associated with a candidate gene or gene region, as well as to the heritability that is inferred from relative risk for the disorder in relatives, and disease association parameters.¹ According to this view, it is necessary to fulfill some criteria to be considered an endophenotype: a) be associated with the disease in the population; b) be state-independent (manifests in an individual whether or not the illness is active); c) be heritable; d) be co-segregated with the disease; e) be identified in unaffected first-degree relatives (UFDR) of patients at a higher rate than in the general population.^{1,2}

From this perspective, there is an ongoing search in psychiatry for candidate endophenotypes that may represent vulnerability markers for disease development and lie closer to the genetic origins of the disorder.¹ Research on this topic has focused attention on disease like autism,³ schizophrenia,^{4,5} bipolar disorder,⁶ major depressive disorder⁷ and attention deficit hyperactivity disorder.⁸ However, to date, there are few studies regarding neuropsychological endophenotypes of anxiety disorders.

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), considered the following anxiety disorders: separation anxiety disorder, selective mutism, specific phobia, social anxiety disorder (social phobia), panic disorder, agoraphobia and generalized anxiety disorder.⁹ Although the obsessive-compulsive disorder first belong to this group in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition,^{10,11} it is currently classified into the obsessive-compulsive and related disorders group, which is considered a specific new group of disorders.⁹ Moreover, the posttraumatic stress disorder and the acute stress disorder that were also into the anxiety disorders group in the DSM-IV, now belong to the trauma- and stressor-related disorders, which is also a new group. Although obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder and acute stress disorder are not considered anxiety disorders in the DSM-5, there are close relationship among them and the anxiety disorders.⁹

The anxiety disorders are among the most prevalent psychiatric disorders¹² and the most frequent in Brazil.¹³ Besides presenting a high prevalence, anxiety disorders are associated to impairment in social, academic and health aspects, as well as increased suicide rates.¹⁴ One of the losses that may be observed in these patients is deficits in cognitive abilities, as in executive functions.^{15,16} The executive functions are a complex and comprehensive construct.¹⁷ They allow a person to guide its own behavior according to specific objectives, evaluate its efficiency and adequacy, discard ineffective strategies and maintain the most adapted ones, aiming problem-solving at its everyday functioning.¹⁸ This construct contains specific cognitive process, for example, controlled attention, fluency, abstract thinking, self regulation, planning, inhibitory control and cognitive shifting.¹⁹

Neurocognitive dysfunctions are potential endophenotype markers in different psychiatric disorders^{1,20} and are regarded to be among the most promising candidate endophenotypes.²¹ The fact that neurocognitive functions can be reliable and stable over time makes them valuable endophenotypes.²²

As for research involving the evaluation of executive functions in anxiety disorders according to the DSM-IV, it is observed that there are many studies evaluating patients with OCD. It has been suggested that individuals with OCD experience difficulties in planning ability,²³⁻²⁵ cognitive and motor inhibition,^{20,25,26} shifting attention,^{27,28} decision making^{23,29} and verbal fluency.^{25,30} A meta-analysis indicated that patients with OCD were significantly impaired in tasks that measured executive functions. The researchers found a relatively large effect size for planning and a moderate effect size for set-shifting ability, cognitive inhibition, verbal fluency and processing speed.³¹

On the other hand, deficits have been found in working memory,³² sustained attention,³³ processing speed,^{34,35} inhibition^{34,36,37} and attentional switching³⁴ in posttraumatic stress disorder (PTSD). Furthermore, findings of a meta-analysis indicated that PTSD is associated with neurocognitive deficits of a medium magnitude in attention/working memory, and processing speed, but with smaller deficits in other components of executive functions.³⁸

According to studies involving the evaluation of executive functions in anxiety disorders other than OCD and PTSD, studies suggest impairments in executive functions, as in set-shifting abilities,³⁹ verbal fluency¹⁵ and working memory^{40,41} in social anxiety disorder (SAD). Otherwise, a systematic review indicated that there is sparse indication that patients with SAD have executive dysfunctions, because only one out of five neuropsychological studies found significant difference between clinical and control groups.⁴²

Research considering panic disorder (PD) has found some deficits in this individuals in divided attention,¹⁵ psychomotor speed,^{15,16} initiation, inhibition,¹⁶ working memory,^{16,43}

verbal fluency and category formation.⁴³ Nevertheless, the research into cognitive functions in patients with PD is limited and some studies did not find any impairment in executive functions.⁴⁴ Research indicates that individuals with generalized anxiety disorder (GAD) have difficulties with inhibition and cognitive flexibility.⁴⁵⁻⁴⁷ In contrast, others researchers have not find deficits in GAD, as well as in specific phobia.¹⁵

Some studies described deficits in working memory,⁴⁸ attentional components and processing speed⁴⁹ in selective mutism.⁴⁹ Nevertheless, it can be verified a lack of studies on executive functions considering selective mutism, as well as separation anxiety disorder.

Therefore, the conclusion is that the results are not consistent, with little clarification about which components of executive functions may be impaired in anxiety disorders. Research results on executive functions as endophenotype may help in understanding this issue, clarifying whether deficits in executive functions are secondary to the presence of the disorder or if they can be known as vulnerability markers for a disease development and lie closer to the genetic origins of the disorder. Furthermore, understanding components of the executive functions that can be considered vulnerability markers for the development of an anxiety disorder may assist in preventing at risk population and also emphasizes the importance of a better understanding of potential neurocognitive endophenotypes in anxiety disorders.

Thus, the objective of this study was to conduct a systematic review on the executive functions as a potential neurocognitive endophenotype in anxiety disorders classified according to the DSM-IV and DSM-5 diagnoses criteria. As until recently studies with anxiety disorders samples assessed the anxiety disorders considered by the DSM-IV, it were considered both DSM-IV and DSM-5 anxiety disorders in this systematic review.^{9,10}

METHODS

The research question that directed this study was as follows: are executive functions a neurocognitive endophenotype in anxiety disorders classified according either to the DSM-IV or to the DSM-5 diagnoses criteria? In order to answer this question based on a systematic review, the Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) protocol was followed. The following search engines were consulted to conduct this review: LILACS, The Cochrane Library, Index Psi Periódicos Técnico-Científicos, PubMed and PsycInfo, at or around January 2015 (all research published up to this date). The descriptors were taken from DeCS (Portuguese), DeCS (English), *Terminologia em Psicologia*, MeSH and Thesaurus of Psychological Index Terms, respectively. It was made a search of the best descriptors to be used in each database, as they differed between them. The descriptors used on each database can be seen on Figure 1, in the results session. On each database it was considered the criteria “any field”, not using selection by title, author, etc.

The search and the studies selection were systematically and independently conducted by two investigators. Inclusion criteria were as follows: a) empirical studies of clinical or subclinical samples with Separation Anxiety Disorder, Selective Mutism, Specific Phobia, Social Anxiety Disorder, Panic Disorder, Agoraphobia, Generalized Anxiety Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, Posttraumatic Stress Disorder and/or Acute Stress Disorder, and/or with unaffected relatives; b) answering the research question, considering studies about executive functions as a neurocognitive endophenotype in anxiety disorders; studies using at least one neuropsychological instrument to assess executive functions and/or its components; c) studies published in Portuguese, English or Spanish. Studies were separately examined by the investigators and excluded if they did not meet the inclusion criteria or if they were repeated. Any discordance between the investigators was discussed to reach a shared conclusion.

RESULTS

Through the intersection of descriptors in the databases, the search identified 259 papers. The final search resulted in 13 studies analyzing components of executive functions as a possible neurocognitive endophenotype of anxiety disorders. Besides the studies selected from the databases consulted, one further paper was added from the author's personal records.²⁰ Therefore, 14 studies were included in total. The flowchart is shown in Figure 1.

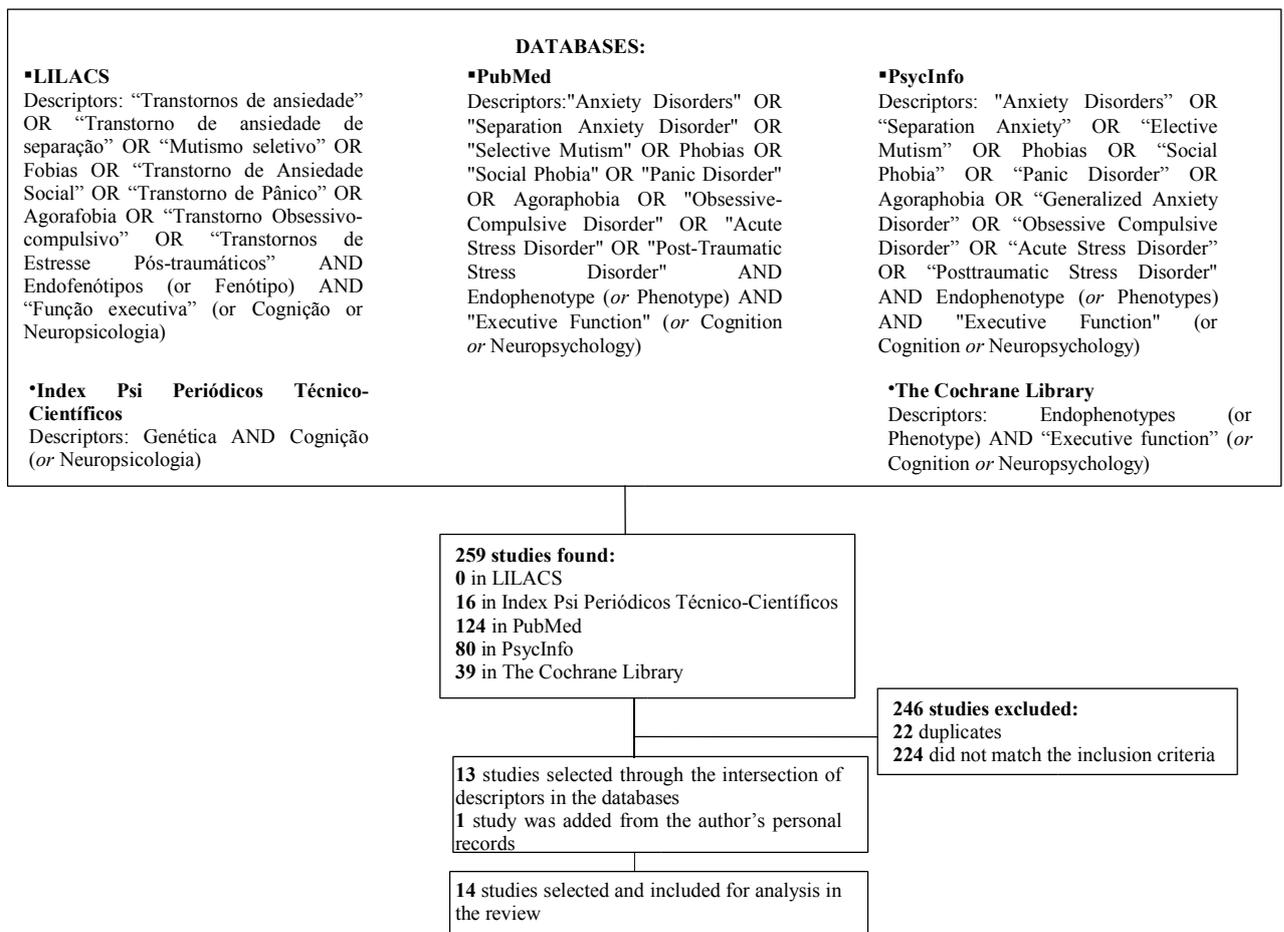


Figure 1. Flowchart with studies selection steps forming this systematic review.

The 14 selected studies evaluated participants with OCD and/or their UFDR, or subclinical obsessive-compulsive participants. Table 1 shows information about the studies included in the review by country, sample, age, instruments and results. Only instruments assessing components of executive functions were included in Table 1. Also, only results that indicated deficits/impairments in components of executive functions as a neurocognitive endophenotype are shown. Instruments and results regarding other neurocognitive functions were not shown in Table 1, as it was not the objective of this paper.

The deficits/impairments more frequently found in OCD, were related to the following abilities: behavioral reversal/alternation,^{50,51} set-shifting/cognitive flexibility,^{50,52,53} decision making,^{23,51,54-56} response inhibition,^{20,50,52,53,57,58} planning,^{23,55,59} reversal learning,⁶⁰ spatial working memory^{59,61} and sustained attention.⁵⁷ To a deeper analysis of the results found in the systematic review, the neuropsychological instruments were gathered in the discussion section according to the components of the executive functions evaluated by them.

Table 1. Studies included in the review by country, sample, age (years), instruments and results.

Study	Country	Sample	Age (M)	Instruments	Results (deficits/impairments)*
Abramovitch et al., 2015 ⁵⁷	United States	27 SOC	24,2	Expanded Go/No-Go Task	Response inhibition and sustained attention (SOC)
		27 LOC	24,1		
Cavedini et al., 2010 ²³	Italy	35 OCD	35,6	Iowa Gambling Task, Tower of Hanoi, Wisconsin Cart Sorting Test	Decision making and planning (OCD and UFDR)
		35 UFDR	45		
		31 HC	34,7		
		31 HCR	43,2		
Chamberlain et al., 2007 ⁵²	United Kingdom	20 OCD	32,1	Intradimensional/Extradimensional Shift Task, Stop Signal Task, Cambridge Gamble Task	Set-shifting/cognitive flexibility and response inhibition (OCD and UFDR)
		20 UFDR	34,2		
		20 HC	33,1		
Chamberlain et al., 2008 ⁶⁰	United Kingdom	14 OCD	31,7	A functional magnetic resonance imaging task capable of fractionating different components of cognitive flexibility	Reversal learning (OCD and UFDR)
		12 UFDR	39,5		
		15 HC	34,8		
Delorme et al., 2007 ⁵⁹	France	64 UFDR**	42,3	Tower of London Test, Trail Making Test, Design Fluency Task, Verbal Fluency Test (letter), Association Fluency task	Planning (UFDR**)
		47 HC	38		
da Rocha et al., 2008 ⁵⁴	Brazil	32 OCD S/Lg	29,4	Iowa Gambling Task, CPT-II, Trail Making Test	Decision making (OCD S/Lg)
		17 OCD La/La	31,2		
de Vries et al., 2014 ⁶¹	Netherlands	43 OCD	38,1	N-back Task	Spatial working memory (OCD and UFDR)
		17 UFDR	36,4		
		37 HC	39,2		

Lennertz et al., 2012 ⁵⁸	Germany	30 OCD	40,6	Verbal Fluency Test (letter), Tower of London, Trail Making Test, Saccadic tasks	Response inhibition (OCD and UFDR)
		30 UFDR	42,1		
		30 HC	42,7		
Menzies et al., 2007 ²⁰	United Kingdom	31 OCD	32,5	Stop Signal Task	Response inhibition (OCD and UFDR)
		31 UFDR	36,7		
		31 HC	33,4		
Rajender al., 2011 ⁵³	India	30 OCD	25,6	Colour Trails Test, Digit Vigilance Test, The Triads Test, Tower of London Test, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test- NIMHANS version	Set-shifting/cognitive flexibility and response inhibition (OCD and UFDR)
		30 UFDR	26,4		
		30 HC	26,9		
Rao et al., 2008 ⁵⁰	India	30 ROCD	27,8	Digit span test, Continuous Performance Test, Trail Making Test, Stroop Color Word Interference Test, Wisconsin Card Sorting Test, Delayed Alternation Test, Tower of London, Controlled Oral Word Association Test, Letter Number Sequencing and Spatial Span	Set-shifting/cognitive flexibility, behavioral reversal/alternation and response inhibition (ROCD)
		30 HC	27,9		
Viswanath et al., 2009 ⁵¹	India	25 UFDR**	27,5	Continuous Performance Test, Trail Making Test, Stroop Colour Word Interference Test, Delayed Alternation Test, Tower of London, Controlled Oral Word Association Test, Iowa Gambling Task, Wisconsin Card Sorting Test, Letter number sequencing, Spatial span	Decision making and behavioral reversal/alternation (UFDR**)
		25 HC	27,4		
Zhang et al., 2015 ⁵⁵	China	55 OCD	26,5	Stroop Color Word Test, Trail Making Test, Digit Span Test, Verbal Fluency Tests (letter and category), Wisconsin Card Sorting Test, Tower of London, Iowa	Decision making and planning (OCD and UFDR)
		55 UFDR	28,4		
		55 HC	27,9		

Gambling Task, Game of Dice Task

Zhu et al., China	14 SOC	19,9	Iowa Gambling Task	Decision-making (SOC)
2014 ⁵⁶	14 LOC	19,6		

OC = obsessive-compulsive; OCD = obsessive-compulsive disorder patients; UFDR = unaffected first-degree relatives of patients; SOC = subclinical obsessive-compulsive participants; LOC = low obsessive-compulsive symptoms control participants; HC = healthy controls; HCR = healthy controls relatives; ROCD = recovered obsessive-compulsive disorder patients; S/Lg = patients with S- and/or Lg-carriers; La/La = patients with the La/La genotype. * In parentheses are given the participants with deficits/impairments. **Relatives of patients with obsessive-compulsive disorder.

DISCUSSION

The purpose of this systematic review was to verify if executive functions are a potential neurocognitive endophenotype in anxiety disorders considered diagnoses according to DSM-IV and DSM-5 classification. Only studies on OCD were found in the systematic review, although descriptors of all anxiety disorders have been used. As has already been noted in research on anxiety disorders, most studies have been investigating neurocognitive aspects of OCD, with few studies with other anxiety disorders.⁶² With regard to studies investigating executive functions as an endophenotype in anxiety disorders, the same was found.

Even though the 14 studies found considered OCD, they had different methodologies, with different samples for the investigation of executive functions as an endophenotype of the disorder. Most of them (eight studies) comprised pairs of UFDR and OCD patients compared to healthy controls,^{20,23,52,53,55,58,60,61} a design which has been used since the first studies of the endophenotype concept in psychiatry.¹ Two studies showed a similar methodology to that, comparing UFDR of OCD patients with healthy controls.^{51,59} One study compared OCD patients in remission to healthy controls, investigating if neuropsychological deficits would be present in the recovered phase.⁵⁰ Another research evaluated OCD patients, but explored the link between decision-making and the serotonin system (serotonin transporter promoter polymorphism) on the sample,⁵⁴ which is another way to better understand the endophenotype concept.¹ Two studies used a sampling type that has been used more recently in the study on endophenotype. The participants of these studies were a subclinical obsessive-compulsive sample and a low obsessive-compulsive symptoms control sample.^{56,57} It has been hypothesized that the current understanding of endophenotypes in psychiatric research is that those markers lie on a continuum in the population. Considering this hypothesis, complementary investigations in the general population remain needed.⁶³

It is suggested that components of executive functions can be considered neurocognitive endophenotype in OCD, as all the 14 research found in the systematic review indicated deficits/impairments in at least one component. On the other hand, some components of executive functions are not linked to neurocognitive endophenotype in this disorder, such as verbal fluency, processing speed, working memory and sustained attention. Verbal fluency did not represent a vulnerability marker for the disease development in all studies in which this component was evaluated.^{50,51,55,58,59} Some research evaluated the orthographic component (e.g. Lennertz et al., 2012)⁵⁸ and others the semantic one (e.g. Zhang

et al., 2015),⁵⁵ but in all studies verbal fluency was not suggested to be a vulnerability marker for the development of the disorder.

Processing speed was evaluated through different tests, as Trail Making Test - reaction time part A (e. g. Lennertz et al., 2012; Rao et al., 2008),^{50,58} Trail Making Test – reaction time part B minus reaction time part A (e.g. da Rocha et al., 2008)⁵⁴ and Continuous Performance Test – reaction time (e.g. Rao et al., 2008).⁵⁰ However, none of the studies that investigated this component found that it could be an endophenotype of the disorder.^{50,51,54,55,58}

One study, using a visuospatial n-back task during functional magnetic resonance imaging, suggested that the working memory could be a neurocognitive endophenotype in OCD.⁶¹ The authors found that OCD patients and their UFDR showed task-related hyperactivity in the frontoparietal network as compared to healthy participants, providing evidence that increased recruitment of the frontoparietal network constitutes an endophenotype of the disorder.⁶¹ Other studies investigating working memory throughout the Digit Span Test, the Letter Number Sequencing and the Spatial Span present negative findings.^{50,51,55} Thus, the majority of studies indicate that working memory is not an endophenotype in OCD.

Abramovitch et al. (2015)⁵⁷ studied sustained attention using the Expanded Go No-Go Task (response time) to compare a subclinical obsessive-compulsive sample and a low obsessive-compulsive symptoms control sample and found that the first group had deficient sustained attention. Nevertheless, the study used a non-clinical sample and no structured clinical interview, making it difficult to extrapolate the results. Besides this study, others had assessed sustained attention with the Continuous Performance Test – omission errors (e.g. Viswanath et al., 2009),⁵¹ the Colour Trails Test – part 1⁵³ and the Digit Vigilance Test.⁵³ With the exception of Abramovitch et al. (2015),⁵⁷ all other studies indicated that sustained attention deficits are not associated to OCD.^{50,51,53,54}

On the other hand, according to this systematic review, some components of executive functions are considered neurocognitive endophenotypes in OCD. These components are the following: decision-making, planning, response inhibition, behavioral reversal/alternation, reversal learning and set-shifting/cognitive flexibility.

The most used task for the assessment of decision-making was the Iowa Gambling Task and all studies that used this test suggested that decision-making might be qualified as an endophenotype for OCD.^{23,51,54-56} An interesting issue is that, in the study of da Rocha et al. (2008),⁵⁴ also verified the association of this neuropsychological function with the presence of the polymorphism of the serotonin transporter gene and verified that those with the short allele (s/Lg), which means low expression function performed significantly worse on the test.

As outcomes and probabilities are implicit in the Iowa Gambling Task, the participant has to initially find some effective information and figure out the options' qualities by himself by means of processing feedback of previous choices. This task assesses decision-making under ambiguity, in which the possible choices are full of ambiguity and the participant must learn to avoid the disadvantageous card decks through feedback from previous trials.^{55,64}

Only two studies found intact decision-making in OCD patients and their relatives compared to healthy controls.^{52,55} One study used The Cambridge Gamble Task⁵² and the other the Game of Dice Task.⁵⁵ The Game of Dice Task consists of a task that evaluates decision-making under risk, because explicit information about the potential consequences of different choices and their probabilities are provided in some decision situations.⁶⁵ The study of Zhang et al. (2015)⁵⁵ went a step further to simultaneously evaluate decision-making under ambiguity (Iowa Gambling Task) and decision making under risk situations (Game of Dice Task), and showed that dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk is a more appropriate potential neurocognitive endophenotype for the disorder. However, more studies with neuropsychological instruments that assess decision making under ambiguity and decision making under risk are needed to confirm this hypothesis.

Two studies that used the Tower of London Test^{55,59} and one study that used the Tower of Hanoi Test,²³ demonstrated that deficits in planning might represent a neurocognitive endophenotype for OCD. But these findings are not consistent once other studies^{50,51,53,58} also using the Tower of London Test did not indicate impairments in the groups of unaffected relatives of OCD patients or in recovered OCD patients. These studies had smaller sample sizes as compared to the others,^{23,55,59} what suggests that smaller sample size may not have power to detect differences between the groups.

Considering response inhibition, Chamberlain et al. (2007)⁵² and Menzies et al. (2007)²⁰ found lower performance in the Stop Signal Task (reaction times) in UFDR and OCD patients. Lennertz et al. (2012)⁵⁸ also indicated impaired response inhibition in UFDR and OCD patients, evaluated throughout antisaccade task. Moreover, Abramovitch et al. (2015)⁵⁷ found that a subclinical obsessive-compulsive sample made more errors in the Expanded go/no-go task (commission errors) compared to a low obsessive-compulsive symptoms control sample. These results suggested that poor response inhibition appears to be a familial marker of OCD across the mentioned tasks.

On the other hand, the findings of two studies that used the Continuous Performance Test - commission errors^{50,54} and of two studies that used the Stroop Colour Word Interference Test^{51,55} were in an opposite direction, because the results did not indicate that response inhibition could be a potential neurocognitive endophenotype for the disorder. Rao et al.

(2008)⁵⁰ showed that patients in the recovered phase of the illness had significant deficits in response inhibition through the Stroop Colour Word Interference Test, but the instrument was not validated in their population and language, compromising the findings observed.

Thus, it can be hypothesized that the Stop Signal Task (reaction times), the Expanded go/no-go task (commission errors) and the antisaccade task used by Lennertz et al. (2012)⁵⁸ appear to be more sensitive than the Continuous Performance Test (commission errors) and the Stroop Colour Word Interference Test to evaluate response inhibition as an endophenotype in OCD. Although the present systematic review showed that response inhibition represent a vulnerability marker for OCD development, impairments in this component had relatively small effect size in patients with OCD in a recent meta-analysis.³¹ Further exploration to conduct a comparative examination between different tests of response inhibition among OCD samples are needed, enabling a better understanding of the role of this component as a candidate endophenotypic marker.

Behavioral reversal/alternation and reversal learning were abilities evaluated by few studies. Only two had assessed behavioral reversal/alternation and used the Delayed Alternation Test.^{50,51} In this test a rule is learnt and then subsequently needs to be inhibited and reversed for the purpose of maintaining a good performance.⁶⁶ Viswanath et al. (2009)⁵¹ found that unaffected relatives of OCD probands showed significant deficits in the test as compared to healthy controls and Rao et al. (2008)⁵⁰ showed that patients in the recovered phase of the disorder performed poorly when compared to healthy controls i.e., deficits in behavioral reversal/alternation could be a potential endophenotype in OCD.

Reversal learning, which is an ability associated to behavioral flexibility after negative feedback, was evaluated in only one study found in this systematic review.⁶⁰ The authors used a functional magnetic resonance imaging task to fractionate different components of behavioral flexibility, including reversal of responses and identified abnormally reduced activation of several cortical regions, including the lateral orbitofrontal cortex, during reversal learning in OCD patients and their unaffected relatives. They concluded that reversal-learning is related to hypofunction and this appeared to be a vulnerability marker for OCD. So, there is evidence that behavioral reversal/alternation as well as reversal learning could be considered endophenotype candidates for OCD. However, more research is needed to corroborate these findings.

Regarding set-shifting/cognitive flexibility, different instruments were used to measure these components of executive functions. Studies that used the Trail Making Test (response time part B), the Design Fluency Test and the Colour Trails Test (part 2) suggested that set-shifting/cognitive flexibility are not deficient in OCD.^{50,51,53,55,58,59} Nevertheless, other studies

showed contradictory results. Chamberlain et al. (2007)⁵² assessed set-shifting/cognitive flexibility with an Intradimensional/Extradimensional Shift Task and demonstrated that OCD patients and their relatives had impaired performance on these abilities. In the same direction, three studies used the Wisconsin Card Sorting Test and found that deficits in set-shifting/cognitive flexibility were observed in OCD patients and their relatives^{23,53} or in patients in the recovered phase of the illness.⁵⁰ On the other hand, two other studies used the same instrument and indicated that OCD patients and their relatives performed as well as healthy controls.^{51,55}

It should be noted, however, that different versions of the Wisconsin Sort Carding Test were used among the studies, for example, Viswanath et al. (2009)⁵¹ assessed their sample with a computerized version, while Zhang et al. (2015)⁵⁵ and Rao et al. (2008)⁵⁰ used a non-computerized version. A meta-analysis had already revealed that the use of different forms of this test might explained a significant proportion of the heterogeneity in the estimate effects for the test and that the computerized version appears to be more sensitive than the classical method in identifying deficits in patients with OCD.³¹ Thus, according to the results of this review, there is evidence that set-shifting/cognitive flexibility could be considered endophenotypic candidates markers in OCD and the Wisconsin Card Sorting Test appears to be the most sensitive test in investigating these abilities. However, according to the findings of Shin et al. (2014),³¹ further studies with the computerized version could help in better understanding the role of this ability as an endophenotype of OCD.

An important issue to be noted is that there was a fair heterogeneity in certain variables considered among the evaluated studies. The age at onset of illness was a variable indicated in only five of them^{20,23,50,51,55} and the duration of illness was described in five studies as well.^{20,50,51,53,55} Those are variables that have already been considered as possible moderators affecting cognitive functioning in OCD⁶⁷ and should be better investigated in future studies.

Furthermore, the medication status and the presence of comorbidities in the samples of patients differ among studies. In three studies the patients were free of medication,^{53,55,61} however, in five research the majority or all patients were on medication.^{20,50,54,58,60} The studies of Cavedini et al. (2010)²³ and Chamberlain et al. (2007)⁵² evaluated patients with OCD and did not provide information about the use of medication. Regarding the comorbidities, three studies did not exclude psychiatric comorbidities in their sample,^{54,58,61} while in seven studies the OCD patients were freedom from comorbidities.^{20,23,50,52,53,55,60} It is possible that discrepant findings found in this systematic review are attributable to confounding variables including medication status⁶⁸ and the presence of comorbidity.²⁷

Other aspects that can be attributed to the inconsistent pattern of results in some components of executive functions are the heterogeneous nature of OCD.⁶⁹ Moreover, the sample size and the different test forms and methods of testing probably influence the performance of the samples. Future studies are needed to carefully select the form of each test and the methods of testing to better investigate if executive functions can be considered a neurocognitive endophenotype in OCD.

The investigation of endophenotypes in psychiatry is very recent¹ and the research evaluating executive functions as a neurocognitive endophenotype in OCD started even later, with the first study published in 2007.⁵² Thus, research assessing executive functions in patients and relatives with anxiety disorders, as PD, GAD and SAD, could provide a better understanding of these disorders, contributing to more appropriate diagnosis and treatment of patients.

In conclusion, it is indicated that decision-making, planning, response inhibition, behavioral reversal/alternation, reversal learning and set-shifting/cognitive flexibility are inherent trait properties of OCD. Despite of that, additional research should be conducted before definitive conclusions are reached, since few studies have been developed to date. Finally, through this systematic review, studies evaluating neurocognitive functions in other anxiety disorders patients beyond those with OCD are needed. It was already verified that anxiety disorders, including OCD, share genetic and environmental risk factors.⁷⁰ Nevertheless, despite these disorders indicate similar features, they can have different neurocognitive endophenotypes and may require different prevention and treatment approaches. Identifying neurocognitive vulnerability markers might prove to be an important avenue in better understanding and treating anxiety disorders.

REFERENCES

1. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American journal of psychiatry* 2003;160(4):636-645.
2. Leboyer M. Searching for alternative phenotypes in psychiatric genetics. *Methods in molecular medicine* 2003;77:145-161.
3. Segovia F, Holt R, Spencer M, et al. Identifying endophenotypes of autism: a multivariate approach. *Frontiers in computational neuroscience* 2014;6(8):60.
4. Docherty AR, Coleman MJ, Tu X, Deutsch CK, Mendell NR, Levy DL. Comparison of putative intermediate phenotypes in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder: examining evidence for the schizo-obsessive subtype. *Schizophrenia research* 2012;140(1-3):83-86.
5. Leppänen JM, Niehaus DJ, Koen L, Du Toit E, Schoeman R, Emsley R. Deficits in facial affect recognition in unaffected siblings of Xhosa schizophrenia patients: evidence for a neurocognitive endophenotype. *Schizophrenia research* 2008;99(1-3):270-273.
6. Glahn DC, Almasy L, Barguil M, et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of general psychiatry* 2010;67(2):168-177.
7. Peterson BS, Wang Z, Horga G, et al. Discriminating risk and resilience endophenotypes from lifetime illness effects in familial major depressive disorder. *JAMA psychiatry* 2014;71(2):136-148.
8. Nikolas MA, Nigg JT. Moderators of neuropsychological mechanism in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of abnormal child psychology* 2015;43(2):271-281.
9. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014: 992.
10. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4a ed., texto revisado. Porto Alegre: Artmed; 2003:880.
11. American Psychiatric Association. 2002. DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Referência Rápida 4a ed.. Porto Alegre: Artmed; 1995, 321.
12. Kadri N, Agoub M, El Gnaoui S, Berrada S, Moussaoui D. Prevalence of anxiety disorders: a population-based epidemiological study in metropolitan area of Casablanca, Morocco. *Annals of general psychiatry* 2007;6:6.
13. Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, et al. Mental disorders in megacities: findings from the Sao Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PloS one* 2012;7(2):e31879.

14. Weiller E, Bisserbe JC, Maier W, Lecrubier Y. Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. *The British journal of psychiatry Supplement* 1998(34):18-23.
15. Airaksinen E, Larsson M, Forsell Y. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. *Journal of psychiatric research* 2005;39(2):207-214.
16. Bolshaw M, Greca DV, Nardi AE, Cheniaux Júnior E, Fonseca RPF, Fernandez JL. Funções cognitivas no transtorno do pânico: um estudo comparativo com controles saudáveis. *PSICO* 2011;42(1): 87-97.
17. Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Current Biology* 2008;18, 110-114.
18. Malloy-Diniz LF, Sedo M, Fuentes D, Leite, WB. Neuropsicologia das Funções Executivas. In Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Carmargo CHP, Cosenza R (Eds), *Neuropsicologia, Teoria e Prática*. Porto Alegre: Artmed, 2008: 187-206.
19. Chan RC, Shum D, Touloupoulou T, Chen EY. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 2008;23(2):201-216.
20. Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, et al. Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain: a journal of neurology* 2007;130(12):3223-3236.
21. Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American journal of medical genetics* 2001;105(1):11-15.
22. Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia bulletin* 1998;24(3):425-435.
23. Cavedini P, Zorzi C, Piccinni M, Cavallini MC, Bellodi L. Executive dysfunctions in obsessive-compulsive patients and unaffected relatives: searching for a new intermediate phenotype. *Biological psychiatry* 2010;67(12):1178-1184.
24. Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Neuropsychologia* 2007;45(4):654-662.
25. Tükel R, Gurvit H, Ertekin BA, et al. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry* 2012;53(2):167-175.
26. Abramovitch A, Dar R, Schweiger A, Hermesh H. Neuropsychological impairments and their association with obsessive-compulsive symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 2011;26(4):364-76.

27. Aycicegi A, Dinn WM, Harris CL, Erkmen H. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* 2003;18(5):241-248.
28. Fenger MM, Gade A, Adams KH, Hansen ES, Bolwig TG, Knudsen GM. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. *Nordic journal of psychiatry* 2005;59(1):39-44.
29. Starcke K, Tuschen-Caffier B, Markowitsch HJ, Brand M. Dissociation of decisions in ambiguous and risky situations in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research* 2010;175(1-2):114-120.
30. Rampacher F, Lennertz L, Vogeley A, et al. Evidence for specific cognitive deficits in visual information processing in patients with OCD compared to patients with unipolar depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2010;34(6):984-991.
31. Shin NY, Lee TY, Kim E, Kwon JS. Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine* 2014;44(6):1121-1130.
32. Kozaric-Kovacic D, Mestrovic AH, Rak D, Muzinic L, Marinic I. Cognitive status of Croatian combat veterans and their compensation-seeking. *Journal of Forensic Psychiatry & Psychology* 2013; 24(4): 532-548.
33. Vasterling JJ, Duke LM, Brailey K, Constans JI, Allain AN, Jr., Sutker PB. Attention, learning, and memory performances and intellectual resources in Vietnam veterans: PTSD and no disorder comparisons. *Neuropsychology* 2002;16(1):5-14.
34. Aupperle RL, Allard CB, Grimes EM, et al. Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. *Archives of general psychiatry* 2012;69(4):360-371.
35. Cohen BE, Neylan TC, Yaffe K, Samuelson KW, Li Y, Barnes DE. Posttraumatic stress disorder and cognitive function: findings from the mind your heart study. *The Journal of clinical psychiatry* 2013;74(11):1063-1070.
36. Leskin LP, White PM. Attentional networks reveal executive function deficits in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology* 2007;21(3):275-284.
37. Shucard JL, McCabe DC, Szymanski H. An event-related potential study of attention deficits in posttraumatic stress disorder during auditory and visual Go/NoGo continuous performance tasks. *Biological psychology* 2008;79(2):223-233.
38. Scott JC, Matt GE, Wrocklage KM, et al. A quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Psychological bulletin* 2015;141(1):105-140.

39. Cohen LJ, Hollander E, DeCaria CM, et al. Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal control subjects. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 1996;8(1):82-85.
40. Amir N, Bomyea J. Working memory capacity in generalized social phobia. *Journal of abnormal psychology* 2011;120(2):504-509.
41. Topçuoğlu V, Fistikci N, Ekinci O, Gimzal GA, Comert AB. Assessment of executive functions in social phobia patients using the Wisconsin Card Sorting Test. *Turkish journal of psychiatry* 2009;20(4):322-331.
42. O'Toole, MS, Pedersen, AD. A systematic review of neuropsychological performance in social anxiety disorder. *Nordic Journal of Psychiatry* 2011;65(3):147-161.
43. Castillo EP, Coy PEC, Shejet FO, Duran ET, Cabrera DM. Evaluación de funciones cognitivas: atención y memoria en pacientes con trastorno de pánico. *Salud Mental* 2010;33(6): 481-488.
44. Alves MRP, Pereira VM, Machado S, Nardi AE, Silva ACO. Cognitive functions in patients with panic disorder: a literature review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2013; 35:193-200.
45. Hazlett-Stevens H. Cognitive flexibility deficits in generalized anxiety disorder. In Paper presented at the annual convention of the American psychological association. San Francisco, CA, 2001.
46. Mathews A, MacLeod C. Selective processing of threat cues in anxiety states. *Behaviour research and therapy* 1985;23(5):563-569.
47. Salters-Pedneault K, Suvak M, Roemer L. An experimental investigation of the effect of worry on responses to a discrimination learning task. *Behavior therapy* 2008;39(3):251-261.
48. Manassis K, Tannock R, Garland EJ, Minde K, McInnes A, Clark S. The sounds of silence: language, cognition, and anxiety in selective mutism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(9):1187-1195.
49. Gray RM, Jordan CM, Ziegler RS, Livingston RB. Two sets of twins with selective mutism: neuropsychological findings. *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* 2002;8(1):41-51.
50. Rao NP, Reddy YC, Kumar KJ, Kandavel T, Chandrashekar CR. Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2008;32(6):1574-1579.
51. Viswanath B, Reddy YCJ, Kumar K J, Kandavel T, Chandrashekar CR. Cognitive endophenotypes in OCD: A study of unaffected siblings of probands with familial OCD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009;15;33(4):610–615.

52. Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, et al. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 2007;164(2):335-338.
53. Rajender G, Bhatia MS, Kanwal K, Malhotra S, Singh TB, Chaudhary D. Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naive obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2011;124(2):152-161.
54. da Rocha FF, Malloy-Diniz L, Lage NV, Romano-Silva MA, de Marco LA, Correa H. Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *Behavioural brain research* 2008;195(1):159-163.
55. Zhang L, Dong Y, Ji Y, et al. Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk: a neurocognitive endophenotype candidate for obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2015;57:60-68.
56. Zhu C, Yu F, Ye R, et al. External error monitoring in subclinical obsessive-compulsive subjects: electrophysiological evidence from a Gambling Task. *PloS one* 2014;9(6):e90874.
57. Abramovitch A, Shaham N, Levin L, Bar-Hen M, Schweiger A. Response inhibition in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 2015;46:66-71.
58. Lennertz L, Rampacher F, Vogeley A, et al. Antisaccade performance in patients with obsessive-compulsive disorder and unaffected relatives: further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 2012;262(7):625-634.
59. Delorme R, Gousse V, Roy I, et al. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* 2007;22(1):32-38.
60. Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* 2008;321(5887):421-422.
61. de Vries FE, de Wit SJ, Cath DC, et al. Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry* 2014;76(11):878-887.
62. Ferreri F, Lapp LK, Peretti CS. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Current opinion in psychiatry* 2011;24(1):49-54.

63. Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analysis of mental disorders. *Annual review of clinical psychology* 2006;2:267-290.
64. Bechara A, Damasio, AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50:7-15.
65. Brand M, Fujiwara E, Borsutzky S, Kalbe E, Kessler J, Markowitsch HJ. Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology* 2005;19(3):267-277.
66. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2005;29(3):399-419.
67. Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological psychology* 2004;65(3):185-236.
68. Segalas C, Alonso P, Real E, et al. Memory and strategic processing in first-degree relatives of obsessive-compulsive patients. *Psychological medicine* 2010;40(12):2001-2011.
69. Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, et al. Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry*
70. Tambs K, Czajkowsky N, Roysamb E, et al. Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 2009;195(4):301-307.

CAPÍTULO III

ARTIGO II: ARE EXECUTIVE FUNCTION DEFICITS A POTENTIAL
ENDOPHENOTYPE IN ANXIETY DISORDER PATIENTS? A STUDY OF ANXIOUS
PATIENTS RESISTANT TO ANTIDEPRESSANTS, THEIR FIRST-DEGREE RELATIVES
AND HEALTHY CONTROLS

DÉFICITS NAS FUNÇÕES EXECUTIVAS SÃO UM ENDOFENÓTIPO POTENCIAL EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE? UM ESTUDO COM PACIENTES
ANSIOSOS RESISTENTE A ANTIDEPRESSIVOS, SEUS FAMILIARES DE PRIMEIRO
GRAU E CONTROLES SAUDÁVEIS

Juliana de Lima Muller^{a,b,2}, Rachel Montagner^b, Murilo Ricardo Zibetti^a, Luciano Santos
Pinto Guimarães^d, Gisele Gus Manfro^{b,c}, Clarissa Marceli Trentini^a.

^aPost-graduation Program in Psychology: Institute of Psychology, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

^bAnxiety Disorders Outpatient Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),
Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS), Brazil.

^cPost-graduation Program in Medical Sciences: Psychiatry, School of Medicine, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

^dBiostatistics Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

² Corresponding author: Juliana de Lima Muller, Instituto de Psicologia (UFRGS), Ramiro Barcelos, 2600, room
119, Porto Alegre, 90035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone/fax: +55 51 3308 54 75. Email
address: julianalm@hotmail.com.

Abstract

Background: Although neurocognitive impairments constitute potential candidate endophenotypes in different psychiatric disorders, there is a lack of research exploring neuropsychological functions in anxiety disorders. Thus the aim of this study was to investigate components of executive functions as a potential endophenotype for anxiety disorders. **Methods:** The study assessed executive functions in 20 anxiety disorder (AD) patients resistant to antidepressants, 20 unaffected AD first-degree relatives (UFDR) and 20 matched control subjects (CS) without a family history of AD throughout the Word Association Test, the Trail Making Test, the Wisconsin Card Sorting Test, the Letter Number Sequencing and the Digit Span. For between-group comparisons, we employed Generalized Estimating Equations Model, and correlation analyses were performed to check for the influence of the severity of illness on the performance of executive functions in the AD sample. **Results:** AD patients showed impaired performance in measures of processing speed, cognitive flexibility and attentional set-shifting. Both patients and their UFDR had significantly impaired performance in working memory and in verbal fluency as compared with the CS. However, correlation analysis showed that reduced performance in working memory was related to higher scores in anxiety symptoms scales, but there was no correlation between severity of illness and the performance in verbal fluency. **Limitations:** The small sample size and the fact that the UFDR and CS were not included in the correlation analyses. **Conclusions:** Verbal fluency may qualify to be a neurocognitive endophenotype for AD. **Keywords:** anxiety disorders, endophenotype, unaffected first-degree relatives, executive function, verbal fluency, neuropsychology.

Resumo

Introdução: Embora alterações neurocognitivas constituam potenciais endofenótipos candidatos em diferentes transtornos psiquiátricos, há uma falta de pesquisas que explorem funções neuropsicológicas nos transtornos de ansiedade. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar os componentes de funções executivas como um potencial endofenótipo para os transtornos de ansiedade. **Método:** O estudo avaliou as funções executivas em 20 pacientes com transtorno de ansiedade (TA) resistentes a antidepressivos, 20 familiares de primeiro grau dos pacientes que não apresentavam a doença e 20 participantes controles pareados (PC) sem uma história familiar de TA a partir do *Word Association Test*, do Teste das Trilhas, do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas, do Sequência de Números e Letras e do Span de Dígitos. Para as comparações entre os grupos, foi utilizado o Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas, e as análises de correlação foram realizadas para verificar a

influência da gravidade da doença sobre o desempenho em funções executivas na amostra com TA. **Resultados:** Pacientes com TA apresentaram desempenho prejudicado em medidas de velocidade de processamento, de flexibilidade cognitiva e de mudança de foco. Ambos os pacientes e os seus familiares apresentaram desempenho significativamente prejudicado em memória de trabalho e fluência verbal, em comparação com os PC. No entanto, a análise de correlação indicou que o desempenho prejudicado na memória de trabalho estava relacionado com escores mais elevados em escalas de sintomas de ansiedade, mas não houve correlação entre a gravidade da doença e o desempenho em fluência verbal. **Limitações:** O tamanho reduzido da amostra e o fato de que os familiares e os PC não foram incluídos nas análises de correlação. **Conclusões:** A fluência verbal poderá qualificar-se como um endofenótipo neurocognitivo para os TA.

Palavras-chave: transtornos de ansiedade, endofenótipos, familiares de primeiro grau não afetados, função executiva, fluência verbal, neuropsicologia.

1. Introduction

Anxiety disorders are among the most frequent psychiatric disorders (Anselmi et al., 2010; Baumeister and Härter, 2007). A recent meta-analysis estimated 7.3% as the average prevalence rate of anxiety disorders ranging from 0.9% to 28.3%, depending on cultural differences of the samples, as well as methodological aspects of the studies (Baxter et al., 2013).

Anxiety disorders demonstrate significant familial aggregation, with genetic factors playing an essential role (Hettema et al., 2001). Many of the anxiety disorders share genetic influences, though the disorders might show phenotypic differentiation (McGrath et al., 2012). Until today, the genetic boundaries among anxiety disorders are indistinct, and genes indicate to influence anxiety proneness phenotypes that transcend the categorical boundaries according to the DSM (Smoller et al., 2008). Thus, the pathophysiology of these disorders is not well understood, as current diagnostic systems are symptom based, and may not correspond to an underlying neurobiology.

The study of potential endophenotypes, which are intermediate markers of diseases and are closer to the underlying pathology than the heterogeneous clinical symptoms (Gottesman and Gould, 2003) may be a way to better comprise the roots of anxiety disorders. To be qualified as an endophenotype marker, it has to be highly heritable, to be associated with the illness in the population, to be state-independent (manifests in an individual whether or not the illness is active), to be co-segregated with the disease and to be identified in unaffected first-degree relatives of patients at a higher rate than in the general population (Gottesman and Gould, 2003; Leboyer, 2003).

Neurocognitive dysfunctions constitute potential candidate endophenotypes in different psychiatric disorders (Gottesman and Gould, 2003; Menzies et al., 2007) and are regarded to be among the most promising endophenotype markers (Cornblatt and Malhotra, 2001). Some endophenotypes have already been described in autism (Segovia et al., 2014), schizophrenia (Docherty et al., 2012), bipolar disorder (Wessa et al., 2015), major depressive disorder (Peterson et al., 2014), attention deficit hyperactivity disorder (Nikolas and Nigg, 2015) and obsessive-compulsive disorder (Zhang et al., 2015). However, there is a lack of studies regarding neurocognitive endophenotypes in anxiety disorders.

The executive functions are a complex and comprehensive construct (Gilbert and Burgess, 2008), which contains specific cognitive processes, as controlled attention, fluency, abstract thinking, self-regulation, planning, inhibitory control and cognitive shifting (Chan et al., 2008). More specifically, executive functions can be grouped around different components, such as the skills involved in the formulation of goals, the abilities employed in

planning processes and in strategies to achieve the objectives and skills to carry out these activities effectively (Ustárrroz et al., 2008).

Some studies suggest impairments of executive functions in verbal fluency and category formation (Castillo et al., 2010), working memory (Bolshaw et al., 2011; Castillo et al., 2010), initiation, inhibition (Bolshaw et al., 2011), psychomotor speed (Gorini et al., 2010) and divided attention (Airaksinen et al., 2005) in panic disorder (PD). In contrast, the research into neuropsychological functions in patients with PD is restricted and some studies did not find any impairment in executive functions (Alves et al., 2013; Boldrini et al., 2005; Kaplan et al., 2006).

Regarding the evaluation of executive functions in individuals with social anxiety disorder (SAD), studies have found impairments in verbal fluency (Airaksinen, et al., 2005), working memory (Amir and Bomyea, 2011; Topçuoğlu et al., 2009) and set-shifting abilities (Cohen et al. 1996). However, according to a systematic review, only one out of five neuropsychological studies found significant differences between SAD patients and healthy controls, suggesting that there is sparse indication that these patients have executive dysfunctions (O'Toole and Pedersen, 2011).

With regard to executive dysfunction in generalized anxiety disorder (GAD), studies have indicated that individuals with GAD experience difficulties in working memory (Yang et al., 2015) and cognitive flexibility (Lee and Orsillo, 2014; Tempesta, et al., 2013). Nevertheless, other researchers did not report deficits in GAD (Airaksinen et al., 2005).

Nonetheless, data about which components of executive functions may be impaired in anxiety disorders like PD, SAD and GAD are not consistent and research into this topic is limited. Studies about executive functions as an intermediate marker of anxiety disorders may help to understand whether deficits in executive functions are secondary to the presence of the disorders or if they can be recognized as vulnerability markers for a disorder development and lie closer to the genetic origins of the disease. Moreover, clarifying components of the executive functions that can be possible vulnerability markers for the development of an anxiety disorder may assist in preventing at risk population.

In the light of the discussion above, the aim of the current study was to investigate components of executive functions as a potential endophenotype for anxiety disorders. To explore this question, we evaluated different components of executive functions in patients with anxiety disorders resistant to antidepressants and unaffected first-degree relatives of these patients compared with matched healthy controls. In view of the lack of available researches (Muller et al., 2015), this is an exploratory study. Through this study, we hope to gain better insight into the heritability of neurocognitive traits in anxiety disorders, which is

not yet understood. Results from this research might supply supporting evidence for the possible qualification of components of executive functions as a potential endophenotype for anxiety disorders, helping in understanding underlying mechanisms that cross diagnostic boundaries and inform a nosology based more on pathogenesis than symptoms description.

2. Methods

2.1. Participants

Twenty anxiety disorder (AD) patients, 20 unaffected first-degree AD relatives (UFDR) (one of each patient), and 20 matched control subjects (CS) participated in the study. The patients age range from 18 to 66 years and they were recruited from outpatient psychiatric units of two public general hospitals and different private outpatient psychiatric clinics at Porto Alegre, Brazil, from August 2013 to January 2015.

Patients were included in the study if they met diagnostic criteria for PD, GAD or SAD (Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI; Amorim, 2000; Sheehan et al., 1998) and were excluded if they a) met any other psychiatric diagnosis that caused more discomfort and suffering to the patients than the AD; b) had unstable psychiatric conditions such as psychotic symptoms, bipolar I disorder, substance-related disorders or suicidal ideation or suicide plan at the time of evaluation.

The anxiety primary diagnoses were the following: PD ($n=10$), GAD ($n=7$) and SAD ($n=3$). All patients, except one, fulfilled the criteria for other psychiatric diagnoses: depressive disorder ($n=10$), PD ($n=4$), agoraphobia ($n=13$), SAD ($n=8$), GAD ($n=9$) and posttraumatic stress disorder ($n=3$). All patients were considered resistant to antidepressants, as they were being treated for anxiety disorders with antidepressant with adequate and stable dose for at least eight weeks and had residual anxiety symptoms (score equal to or greater than 8 in the Overall Anxiety Severity and Impairment Scale - OASIS; Campbell-Sills et al., 2009; Norman et al., 2006). At the time of assessment, 19 (95%) patients were on a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI): fluoxetine, 10; sertraline, 7; citalopram, 1; paroxetine, 1; and one (5%) patient was on mirtazapine. Twelve of them (60%) were also on benzodiazepines (diazepam, 1; clonazepam, 10; alprazolam, 1), five (25%) were also on tricyclic antidepressants (amitriptyline, 4; clomipramine, 1) and three (15%) were on an atypical antipsychotic as adjuvant (risperidone, 1; quetiapine, 2). Eight patients were excluded due to the following reasons: patient quit the study ($n=1$); patient was adopted and had no children ($n=1$); patient had psychotic symptoms ($n=1$); patient had a stroke ($n=1$); relatives lived in other cities ($n=2$); the only relative that could participate had bipolar disorder ($n=2$).

The invitation to relatives to participate in the study was made after the patient permission. Of the 20 UFDR included in the analyses, $n=6$ were parents, $n=5$ were siblings, and $n=9$ were children of anxiety disorder-affected patients. Relatives could not meet criteria for any psychiatric disorder (MINI). The CS were individually matched with participating

patients for age, gender and years of education. The control sample was recruited from a range of backgrounds including personal contacts, acquaintances of the investigators, the local community and people who used public health. The CS were excluded if they had any psychiatric disorder or a family history of PD, GAD or SAD. At the time of assessment, two relatives were on fluoxetine (10%) to reduce depressive symptoms and one control subject was on clonazepam (5%) to treat insomnia.

Participants of the three groups met the following inclusion criteria: a) Brazilian Portuguese as their mother tongue; b) minimum two years of school education; c) absence of visual (including color blindness - Ishihara's Isochromatic Charts; Ishihara, 1917), auditory and/or motor impairment that could interfere with neuropsychological assessment; d) absence of neurological problems or disorders and indications of intellectual disability (subtests vocabulary and matrix reasoning of Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence - WASI; Trentini et al., 2014; Wechsler, 1999); e) no history of substance abuse (MINI).

The patients were evaluated by a psychiatrist and by a psychologist, both with clinical experience, and the relatives and the controls groups were evaluated by the same psychologist. All subjects were screened for psychiatric disorders with the MINI (Amorim, 2000; Sheehan et al., 1998), which was adapted according to the DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, 2014). Handedness was determined with the 10-item Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971).

Anxiety symptoms in the patients group were assessed with the OASIS, the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS; Liebowitz, 1987), the Panic Disorder Severity Scale (PDSS; Houck et al., 2001; Shear et al., 2001), the Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale (GAD-7; Spitzer et al., 2006) and the Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck et al., 1988; Cunha, 2001). Current depressive symptoms in the patients group were assessed with the Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961; Cunha, 2001). All of the subjects gave their written informed consent to participate, and the local ethics committee approved the study. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

2.2. Neuropsychological Assessment

The main author and two research assistants performed the neuropsychological assessments for the participants in a single session (lasting one and a half to two hours). The neuropsychological evaluation was in a quiet room and the instruments were applied in a fixed order. The neuropsychological instruments administered were:

2.2.1. *Word Association Test* (Benton and Hamsher, 1989)

This test was used to assess verbal fluency (Strauss et al., 2006). The test consists of three word-finding trials, using the letters F, A and S. The participants were asked to produce as many words as possible in one minute, starting with each target letter.

2.2.2. *Trail Making Test* (TMT; AIT, 1994)

Part A was administered to measure processing speed (Strauss et al., 2006). Part B was used to investigate mental set-shifting and cognitive flexibility (Lezak et al., 2004). The participants were instructed to draw a continuous line to alternately connect the digits 1 to 13 and the letters A to M on a sheet of paper. The time taken to complete the task was recorded and a maximum time of five minutes was established to complete the task.

2.2.3. *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; Cunha et al., 2005; Heaton et al., 1993)

This test is a measure of cognitive flexibility and attentional set-shifting with stimulus dimension changing over time (Menzies et al., 2008). Participants were asked to match a series of cards that appeared on a computer screen to a set of four target stimuli, which are also cards. The goal is to pair each card with one of the four cards following criteria of similarity (color, shape or number). The computer provides feedback after each pairing, indicating the right and the wrong answers. Ten correct responses were required before the correct category was shifted to the next one.

2.2.4. *Letter Number Sequencing* (Nascimento, 2005; Wechsler, 1997)

This task was used to assess working memory. Participant listened to a sequence of numbers and letters and after they were asked to repeat them, saying the numbers first in ascending order, and after the letters in alphabetical order.

2.2.5. *Digit Span* (Nascimento, 2005; Wechsler, 1997)

This task is a measure of working memory. Forward subtest assesses auditory working memory capacity by requiring participants to repeat an orally presented sequence of numbers in the order, while backward subtest evaluates complex working memory by requiring individuals to repeat an orally presented sequence of numbers in the reverse order.

2.3. *Statistical analysis*

The statistical analyses were performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) and SAS (version 9.4; SAS

Institute Inc., Cary, NC, USA). All of the variables were tested for normal distribution with the Shapiro-Wilk test separately for the three groups. Demographic variables were compared using ANOVA one-way test. Executive functions variables were analyzed using Generalized Estimating Equations Model (GEE). Age and education in years were covariates, to reduce the effect of the differing neurodevelopmental stages and of the instruction of the subjects (UFDR could be parents, siblings, and children of patients). Moreover, psychotropic medication use and depressive disorder were also covariates due to their potential to impair cognition (Bespalov et al., 2010; Snyder, 2013; Trivedi and Greer, 2014; Wadsworth et al., 2005). A robust estimator of covariance matrix and an unstructured working correlation matrix were used. As the patients and the UFDR groups had a family relationship, we had to be careful to carry out statistical analysis considering this information. Thus, the construction of the database was performed by placing the subjects of the same family with the same code, but in different groups. The GEE was used by entering this information as an intrasubject variable. Normal distribution with identity link function or gamma distribution with log link function was used. Where significant group differences were detected according to GEE, the groups means were compared by Bonferroni post-hoc test. Correlation analyses were performed for severity of illness and scores on tasks of executive functions of the AD sample. The threshold of statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants

The demographic characteristics of the participants are depicted in Table 1. No differences were found for age, years of education, sex, handedness, intelligence quotient and socioeconomic class between the AD patients, the UFDR and the CS. The clinical characteristics of patients are detailed in Table 2.

Table 1
Demographic characteristics of the participants

Variable [mean (<i>SD</i>)]	AD (<i>n</i> =20)	UFDR (<i>n</i> =20)	CS (<i>n</i> =20)	Statistic	<i>p</i>
Age in years ¹	47.9 (12.30)	42.15 (17.18)	48.00 (12.50)	1.12	0.33
Education in years ¹	10.50 (4.74)	10.60 (4.62)	10.75 (4.03)	0.02	0.98
IQ ¹	100.15 (8.93)	99.40 (10.37)	102.45 (9.87)	0.53	0.59
SE class ¹	23.25 (5.30)	22.95 (6.25)	26.00 (7.79)	1.33	0.27
Sex (male:female) ²	2:18	5:15	2:18	2.10	0.48
Handedness (right:left) ²	19:1	19:1	20:0	1.28	>0.999

IQ = Intelligence Quotient total score (subtests vocabulary and matrix reasoning of WASI); SE class = Socioeconomic class total score (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2010). AD = anxiety disorder patients; UFDR = unaffected first-degree relatives; CS = control subjects.

¹ANOVA one-way test (F-statistic) was conducted. ²The exact test of Fisher (χ^2 statistic) was conducted.

Table 2

Clinical characteristics of patients

Variable	Mean (<i>SD</i>)	Median [Percentil 25; Percentil 75]
Age of onset of the main disorder (years)	30.65 (15.27)	31 [16; 40]
Duration of the main disorder (years)	17.05 (13.11)	14.5 [3; 27.75]
Liebowitz Social Anxiety Scale score	86.75 (33.18)	82 [63.25; 119.75]
Panic Disorder Severity Scale score	15.56 (6.86)	16.5 [7.75; 21.25]
Generalized Anxiety Disorder Scale score	14.10 (5.90)	15.5 [11.25; 19]
Overall Anxiety Severity and Impairment Scale score	12.90 (3.63)	12 [9.25; 16]
Beck Anxiety Inventory score	29.50 (14.11)	28 [19.25; 40.25]
Beck Depression Inventory score	30.15 (9.64)	29.5 [22; 40.25]

3.2. Neuropsychological Assessment

Means and confidence intervals for the neuropsychological tasks performance in each group are shown in Table 3. On the Word Association Test, the patients and the UFDR evoked a smaller number of words in total than the CS [$\chi^2_{\text{Wald}} = 9.57, p = 0.008$]. For the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), analysis revealed that the patients had an impaired performance on the perseverative errors compared to the UFDR and a tendency to impaired performance compared to the CS [$\chi^2_{\text{Wald}} = 8.887, p = 0.012$]. Also, in the perseverative response score, the patients had an impaired performance compared to the UFDR and a tendency to impaired performance compared to the CS [$\chi^2_{\text{Wald}} = 8.475, p = 0.014$]. Both patients and their UFDR were found to have significantly impaired performance in Letter number sequencing as compared with the CS [$\chi^2_{\text{Wald}} = 13.616, p = 0.001$]. On Trail Making Test (TMT), the patients had impairment on TMT A (time taken in seconds) compared to the UFDR and to the CS [$\chi^2_{\text{Wald}} = 19.18, p < 0.001$].

Table 3

Results of executive function tasks in the AD, the UFDR, and the CS groups [M (CI 95%)]

Measure	AD ($n=20$)	UFDR ($n=20$)	CS ($n=20$)	p	Effect size
<i>Word Association Test</i>					
Total score ²	30.27 [26.4 – 34.6]	32.46 [28.7 – 36.7]	41.68 [35.4 – 49.0]	0.008** ^{b,c}	1.72
<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>					
Total errors ¹	56.73 [36.8 – 76.7]	46.95 [32.1 – 61.8]	51.39 [34.5 – 68.3]	0.565	0.24
Perseverative responses ¹	45.40 [33.1 – 57.7]	21.94 [10.9 – 33.0]	24.19 [11.2 – 37.2]	0.014* ^a	0.86
Nonperseverative errors ²	19.89 [13.0 – 30.4]	24.78 [16.6 – 37.1]	28.50 [19.0 – 42.8]	0.380	0.37
Perseverative errors ¹	38.88 [29.1 – 48.6]	19.51 [10.9 – 28.1]	21.67 [11.7 – 31.6]	0.012* ^a	0.91
Categories completed ²	2.92 [2.0 – 4.3]	3.00 [2.3 – 3.9]	3.16 [2.4 – 4.2]	0.928	0.10
Conceptual level responses in % ¹	39.00 [22.6 – 55.4]	49.37 [37.5 – 61.3]	46.53 [32.0 – 61.0]	0.623	0.34
<i>Letter number sequencing</i>					
Total correct response ¹	6.12 [4.3 – 7.9]	7.73 [5.7 – 9.8]	10.40 [8.4 – 12.4]	0.001** ^{b,c}	0.96
<i>Digit span</i>					
Total correct forward ²	6.42 [5.3 – 7.8]	7.92 [6.5 – 9.7]	8.50 [6.8 – 10.6]	0.343	0.58
Total correct backward ²	4.44 [3.4 – 5.7]	5.37 [4.3 – 6.7]	6.30 [5.0 – 7.9]	0.127	0.62
Total score ²	10.60 [8.5 – 13.2]	13.60 [11.1 – 16.7]	15.18 [12.3 – 18.8]	0.164	0.71
<i>Trail Making Test</i>					
TMT A – time taken in seconds ²	55.70 [48.0 – 64.6]	50.40 [12.3 – 206.7]	40.05 [9.8 – 164.2]	<0.001** ^{a,c}	0.98

TMT B – time taken in seconds ¹	117.42 [89.2 – 145.7]	119.65 [90.7 – 148.6]	101.48 [68.0 – 135.0]	0.360	0.25
TMT difference (B – A) ²	60.8 [41.5 – 74.7]	72.02 [58.1 – 89.4]	75.94 [57.7 – 99.9]	0.399	0.49

AD = anxiety disorder patients; UFDR = unaffected first-degree relatives; CS = control subjects.

a = comparison between AD and UFDR; b = comparison between UFDR and CS; c = comparison between AD and CS.

¹Normal distribution with identity function. ²Gamma distribution with log link function.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

To check for the influence of the severity of illness on the performance in executive functions of the AD sample, correlation analyses were performed on instruments for assessment of anxiety and depression symptoms and tasks performance indexes (Table 4). Reduced performance in Letter Number Sequencing (total correct response) was related to higher OASIS and PDSS scores. There was no other correlation between severity of illness and the performance in executive function tasks.

Table 4

Correlation analyses of the severity of illness and the performance in executive function tasks of the anxiety disorder sample[§]

	OASIS	BAI	LSAS	PDSS	GAD	BDI
Word Association Test – Total score	-0.19 ¹	-0.21 ¹	0.08 ¹	-0.26 ¹	-0.12 ²	-0.24 ¹
WCST – Perseverative responses	0.10 ¹	-0.03 ¹	0.19 ¹	-0.16 ¹	0.08 ²	0.06 ¹
WCST – Perseverative errors	0.14 ¹	-0.01 ¹	0.21 ¹	-0.13 ¹	0.06 ²	0.09 ¹
Letter number sequencing - Total correct response	-0.54 ^{1*}	-0.30 ¹	-0.33 ¹	-0.55 ^{1*}	-0.26 ²	-0.22 ¹
TMT A – time taken in seconds	0.41 ²	-0.01 ²	0.28 ²	0.26 ²	-0.002 ²	0.14 ²

WCST = Wisconsin Card Sorting Test; TMT = Trail Making Test; OASIS = Overall Anxiety Severity and Impairment Scale; BAI = Beck Anxiety Inventory;

LSAS = Liebowitz Social Anxiety Scale; PDSS = Panic Disorder Severity Scale; GAD = Generalized Anxiety Disorder Scale; BDI = Beck Depression Inventory.

¹ Pearson's correlation; ² Spearman's correlation.

[§] Correlation of the severity of illness was employed only for the significant deficits (Table 3).

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

4. Discussion

Our study suggests that verbal fluency, evaluated throughout the Word Association Test, is a potential endophenotype marker for anxiety disorders, as could be seen significantly impaired performance in this task in both AD patients resistant to antidepressants and their UFDR compared with the CS. Moreover, there was no correlation between severity of illness and the performance in the Word Association Test. In this context, the main finding of our study indicates the presence of a shared neurocognitive dysfunctional profile in verbal fluency, which is independent from the clinical expression of anxiety disorders. As relatives could not meet criteria for any anxiety or other psychiatric disorder, it can be hypothesized that deficits in their verbal fluency could be directly related to their vulnerability to an AD. Therefore, verbal fluency impairment might be a heritable component of anxiety disorders.

Although there are very few researches investigating verbal fluency impairments in anxiety disorders, most of them indicate deficits in patients with anxiety disorders (Castillo et al., 2010; Nelson et al., 2012; Nishimura et al., 2009; Toazza et al., 2014). In our investigation we assessed verbal fluency through an individual's ability to generate words beginning with specific letters (Birn et al., 2010; Levelt et al., 1999). The Word Association Test (Benton and Hamsher, 1989) can be considered a complex cognitive task, demanding functions such as verbal memory, storage requirements resulting from lexical decisions, executive functions associated to organization of performance, and motor output (Rodrigues et al., 2008). Verbal fluency tasks are being related to prefrontal function in neuroimaging and brain lesion studies (Baldo et al., 2001; Tupak et al., 2010). Moreover, patients with PD have indicated signs of hypofrontality during verbal fluency tasks (Nishimura et al., 2009; Ohta et al., 2008). There is an overlap between brain correlates of verbal fluency ability and circuits involved in anxiety disorders pathophysiology (Nishimura et al., 2009; Ohta et al., 2008). Thus, our findings strengthen the role of prefrontal regions associated to anxiety disorders. The results of our study confirmed the state-independent nature of verbal fluency in anxiety disorders and also support the hypothesis of a familial aggregation on this functional deficit.

Furthermore, through the GEE, both patients and their UFDR were found to have significantly impaired performance in a working memory task (the Letter Number Sequencing) as compared with the CS group. At first, impairment in working memory (the Letter Number Sequencing) was also considered a possible endophenotype in anxiety disorders, because both AD patients resistant to antidepressants and their UFDR had significantly impaired performance in this task compared with the CS. Nevertheless, in our study the presence of correlation between severity of illness scores and performance in the

Letter Number Sequencing task of the AD sample did not confirm the trait-like nature of the working memory dysfunction, but it suggested a state dependent association. Correlation analysis showed that reduced performance in the Letter Number Sequencing was related to higher OASIS and PDSS scores.

Although there is little clarification, studies suggest that anxiety disorders are associated with alterations in tasks that require working memory (Castillo et al., 2010; Yang et al., 2015). It has been postulated that relatively diminished working memory in anxious individuals may be the result of concurrent cognitive processes during tasks, such as worry and rumination. These cognitive processes negatively impact anxious individuals performance in working memory tasks, as they consume working memory resources (Eysenck and Calvo, 1992).

Also, individuals with elevated anxiety are indicated to experience deficits in attention control that lead to poor performance on cognitive tasks (Eysenck et al., 2007). In this direction, performance on cognitive tasks is impaired in anxious individuals by increasing stimulus-driven attentional processing at the expense of goal-directed attentional processing. Consequently, components of the central executive, like inhibition, shifting and updating may be affected by anxiety (Eysenck et al., 2007). Researchers that assessed working memory support this model and suggest that individuals with high anxiety levels perform worse on tasks measuring working memory compared to individuals with low levels of anxiety (Ikeda et al., 1996). Thus, the specific types of anxiety-relevant cognitions and the high levels of anxiety of our AD group may have impacted the patients performance in the Letter Number Sequencing, as their reduced performance in this task was related to higher OASIS and PDSS scores. In the Digit Span task (another task that measures working memory) there were no significant differences between the groups, probably because this is a simpler task than the Letter Number Sequencing, specially in direct order, requiring fewer resources of working memory. Therefore, the results tend to be similar in AD patients, UFDR and CS in tasks that require lower demands on working memory.

Our study also found that the AD group presented significant impairment in processing speed (TMT A) as compared with the other two groups. With respect to performance in processing speed in anxiety disorders, results are mixed. Whereas some studies found evidence of processing speed deficits in patients with anxiety disorders (Cohen et al. 1996; Gorini et al., 2010), others failed to find such evidence (Airaksinen et al., 2005; Kaplan et al., 2006). In a research considering patients with PD, the data suggested that those difficulties were associated with older patients and with a longer history of PD (Gorini et al., 2010).

Although our AD group had a mean duration of the disorder of 17.05 years ($SD = 13.11$), it was not comprised of elderly patients.

Another important issue to be noted is that 50% of the AD group fulfilled the criteria for depressive disorder. We tried to minimize the effects of this variable, considering depressive disorder as a covariate. However, the results may have been influenced by this variable. A recent meta-analysis demonstrated that major depressive disorder is associated with slowed performance on tasks designed to assess processing speed (Snyder, 2013). Thus, it can be suggested that the impairment in processing speed might be related to certain variables, such as the longer history of the AD and to a comorbid depressive disorder.

The analysis on WCST using GEE showed that patients had an impaired performance on the perseverative errors and on the perseverative response scores compared to the UFDR group and a tendency to impaired performance compared to the CS group. Impaired performance in this test in AD patients had already been found in other studies (Tempesta et al., 2013; Topçuoğlu et al., 2009). In the WCST, lower perseverative response scores are indicative of a lesser mental rigidity (Tükel et al., 2012). Our findings showed that the AD group continues to use the same rule even after being told it is wrong (i.e. perseverative errors and perseverative response), indicating a greater mental rigidity compared to the other groups. A factor that may be associated with impaired performance of patients in these WCST measures is that all patients were on antidepressants at the time of assessment. The use of antidepressant indicates to interfere with some aspects of executive functions such as the ability to change the reaction due to not knowing the relevant stimuli (i.e. perseverative errors; Tempesta et al., 2013). Hence, even psychiatric medication use was analyzed as a covariate to minimize these effects, it could have interfered with the results obtained in the WCST. Considering all above, alterations in working memory, as well as in processing speed, in cognitive flexibility and in attentional set-shifting seem to be state dependent.

Some limitations of our study should be considered. First, our sample sizes were modest, so, there is a need to replicate in a larger independent sample, considering AD patients, their relatives and CS. On the other hand, we included only patients resistant to antidepressants, what contribute to have a more homogenous sample. Second, we did not assess the anxiety and depression symptoms in the UFDR and CS groups, thus they were not included in the correlation analyses. We suggest that further studies also assess severity of symptoms in UFDR and CS, providing a better understanding of the influence of the severity of illness on the performance in executive functions. Third, all patients, except one, fulfilled the criteria for other psychiatric diagnoses. Nevertheless, we used depressive disorder as a covariate to minimize the effect of this variable, due to their potential to impair cognition

(Bespalov et al., 2010; Snyder, 2013). Also, AD population frequently presents comorbidity with other anxiety and depressive disorders (Costello et al., 2005), which makes our sample more representative of the general population.

Our study suggests that verbal fluency is a potential endophenotype marker for anxiety disorders. Furthermore, we found that alterations in individuals with anxiety disorders in working memory, as well as in processing speed, in cognitive flexibility and in attentional set-shifting, indicate to be state dependent. Future studies should investigate correlations between imaging and executive functions endophenotypes, which can help to identify brain regions that may be involved in anxiety disorders. It is also important to investigate other neurocognitive functions in AD patients and their relatives, examining links with genetic analysis and brain images and helping to clarify other possible neurocognitive endophenotypes. The identification of intermediate markers can be useful to refine diagnostic subclassifications of anxiety disorders. Furthermore, evidence of a shared neurocognitive profile in anxiety disorders and their relatives indicates the importance of detection of subclinical symptoms in relatives with neurocognitive deficits as an early warning of the possible clinical evolution of anxiety symptoms. Further studies should also pay attention to evaluating the clinical consequences of neurocognitive deficits in AD patients and their relatives in order to improved models and treatments for anxiety disorders.

References

- Airaksinen, E., Larsson, M., Forsell, Y., 2005. Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. *J. Psychiat. Res.* 39(2), 207-214.
- Alves, M.R.P., Pereira, V.M., Machado, S., Nardi, A.E., Silva, A.C.O., 2013. Cognitive functions in patients with panic disorder: a literature review. *Rev. Bras. Psiq.* 35, 193-200.
- American Psychiatric Association, 2014. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, quinta ed. Artmed: Porto Alegre.
- Amir, N., Bomyea, J., 2011. Working memory capacity in generalized social phobia. *J. Abnorm. Psychol.* 120(2), 504-509.
- Amorim, P., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiq.* 22(3), 106-115.
- Anselmi, L., Fleitlich-Bilyk, B., Menezes, A. M., Araújo, C. L., Rohde, L. A., 2010. Prevalence of psychiatric disorders in a Brazilian birth cohort of 11-year-olds. *Soc. Psych. Psych. Epid.*, 45(1), 135-142.
- Army Individual Test Battery (AIT), 1994. *Manual of directions and scoring*. War Department, Adjutant General's Office, Washington.
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2010. *Critério de classificação econômica Brasil: dados com base no Levantamento Sócio Econômico 2008 IBOPE*. ABEP, São Paulo.
- Baldo, J.V., Shimamura, A.P., Delis, D.C., Kramer, J., Kaplan, E., 2001. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 7, 586-596.
- Baumeister, H., Härter, M., 2007. Prevalence of mental disorders based on general population surveys. *Soc. Psych. Psych. Epid.* 42(7), 537-546.
- Baxter, A. J., Scott, K. M., Vos, T., Whiteford, H. A., 2013. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol. Med.* 43(5), 897-910.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R. A., 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J. Consul. Clin. Psych.* 56, 893-897.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, G., 1961. An Inventory for Measuring Depression. *Arch.Gen. Psychiat.* 4, 53-63.

- Benton, L., Hamsher, K.D., 1989. Multilingual aphasia examination. AJA Associates, Iowa City, Iowa.
- Bespalov, A. Y., van Gaalen, M. M., Gross, G., 2010. Antidepressant treatment in anxiety disorders. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2, 361–390.
- Birn, R.M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T.B., Bandettini, P.A., Martin, A., 2010. Neural systems lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage.* 49, 1099–1107.
- Boldrini, M., Del Pace, L., Placidi, G.P., Keilp, J., Ellis, S.P., Signori, S., Placidi, G.F., Cappa, S.F., 2005. Selective cognitive deficits in obsessive compulsive disorder compared to panic disorder with agoraphobia. *Acta Psychiat. Scand.* 111,150-158.
- Bolshaw, M., Greca, D.V., Nardi, A.E., Cheniaux Júnior, E., Fonseca, R.P.F., Fernandez, J.L., 2011. Funções cognitivas no transtorno do pânico: um estudo comparativo com controles saudáveis. *PSICO.* 42(1), 87-97.
- Campbell-Sills, L., Norman, S.B., Craske, M.G., Sullivan, G., Langa, A.J., Chavira, D.A., Bystritsky, A., Sherbourne, C., Roy-Byrne, P., Stein, M.B., 2009. Validation of a brief measure of anxiety-related severity and impairment: the Overall Anxiety Sensitivity and Impairment Scale (OASIS). *J. Affect. Disord.* 112(1-3), 92-101.
- Castillo, E.P., Coy, P.E.C., Shejet, F.O., Duran, E.T., Cabrera, D.M., 2010. Evaluación de funciones cognitivas: atención y memoria en pacientes con transtorno de pánico. *Salud Ment.* 33(6), 481-488.
- Chan, R.C., Shum, D., Touloupoulou, T., Chen, E.Y., 2008. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch. Clin. Neuropsych.* 23(2), 201-216.
- Cohen, L.J., Hollander, E., DeCaria, C.M., Stein, D.J., Simeon, D., Liebowitz, M.R., Aronowitz, B.R., 1996. Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal control subjects. *J. Neuropsych. Clin. N.* 8(1), 82-85.
- Cornblatt, B.A., Malhotra, A.K., 2001. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 105(1), 11-15.
- Costello, E. J., Egger, H. L., Angold, A., 2005. The developmental epidemiology of anxiety disorders: Phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child Adol. Psych. Cl.* 14, 631–648.

- Cunha, J. A., 2001. Manual da versão em português das Escalas Beck. Casa do Psicólogo, São Paulo.
- Cunha, J. A., Trentini, C. M., Argimon, I. L., Oliveira, M. S., Werlang, B. G., Prieb, R. G., 2005. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: Manual. Casa do Psicólogo, São Paulo.
- Docherty, A.R., Coleman, M.J., Tu, X., Deutsch, C.K., Mendell, N.R., Levy, D.L., 2012. Comparison of putative intermediate phenotypes in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder: examining evidence for the schizo-obsessive subtype. *Schizophr. Res.* 140(1-3), 83-86.
- Eysenck, M.W., Calvo, M.G., 1992. Anxiety and performance: The processing efficiency theory. *Cognition Emotion.* 6, 409–434.
- Eysenck, M.W., Derakshan, N., Santos, R., Calvo, M.G., 2007. Anxiety and cognitive performance; Attentional Control Theory. *Emotion.* 7, 336–353.
- Gilbert, S.J., Burgess, P.W., 2008. Executive function. *Curr. Biol.* 18, 110-114.
- Gorini, A., Schruers, K., Riva, G., Griez, E., 2010. Nonhomogeneous results in place learning among panic disorder patients with agoraphobia. *Psychiat. Res.* 179, 297-305.
- Gottesman, I. I., Gould, T. D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiat.* 160, 636–645.
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., 1993. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Revised and expanded. Psychological Assessment Resources, Odessa, Florida.
- Hettema, J. M., Neale, M. C., Kendler, K. S., 2001. A review and metanalysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am. J. Psychiat.* 158, 1568-1578.
- Houck, P. R., Spiegel, D. A., Shear, M. K., Rucci, P., 2002. Reliability of the self-report version of the panic disorder severity scale. *Depress. Anxiety.* 15(4), 183-185.
- Ikeda, M., Iwanaga, M., Seiwa, H., 1996. Test anxiety and working memory system. *Percept. Motor Skill.* 82(3), 1223–1231.
- Ishihara, S., 1917. Tests for colour-blindness. Hongo Harukicho, Tokyo.
- Kaplan, J.S., Erickson, K., Luckenbaugh, D.A., Weiland-Fiedler, P., Geraci, M., Sahakian, B.J., Charney, D., Drevets, W.C., Neumeister, A., 2006. Differential performance on tasks of affective processing and decision-making in patients with panic disorder and panic disorder with comorbid major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 95,165-171.

- Leboyer, M., 2003. Searching for alternative phenotypes in psychiatric genetics. *Methods Mol. Med.* 77, 145-161.
- Lee, J. K., Orsillo, S. M., 2014. Investigating cognitive flexibility as a potential mechanism of mindfulness in Generalized Anxiety Disorder. *J. Behav. Ther. Exp. Psy.* 45(1), 208-216.
- Levelt, W.J., Roelofs, A., Meyer, A.S., 1999. A theory of lexical access in speech production. *Behav. Brain Sci.* 22, 1-75.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., 2004. *Neuropsychological Assessment*, fourth ed. Oxford University Press, New York.
- Liebowitz, M. R., 1987. Social phobia. *Mod. Prob. Pharm.* 22, 141-173.
- McGrath, L.M., Weill, S., Robinson, E.B., Macrae, R., Smoller, J.W., 2012. Bringing a developmental perspective to anxiety genetics. *Dev. Psychopathol.* 24, 1179-1193.
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S.R., Fineber, N., Chen, C.H., del Campo, N., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Bullmore, E., 2007. Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain.* 130(12), 3223-3236.
- Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelen, S.M., Sahakian, B.J., Bullmore, E. T., 2008. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revised. *Neurosci. Biobehav. R.* 32, 525-549.
- Muller, J.L., Torquato, K.I., Manfro, G.G., Trentini, C.M. (2015). Executive functions as a potential neurocognitive endophenotype in anxiety disorders. A systematic review considering DSM-IV and DSM-5 diagnostic criteria classification. *Dement. Neuropsychol.* 9(3), 285-294.
- Nascimento, E. (2005). *WAIS III – Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – manual técnico*. Casa do Psicólogo, São Paulo.
- Nelson, B.D., Sarapas, C., Robison-Andrew, E.J., Altman, S.E., Campbell, M.L., Shankman, S.A., 2012. Frontal brain asymmetry in depression with comorbid anxiety: A neuropsychological investigation. *J. Abnorm. Psychol.* 121, 579-591.
- Nikolas, M.A., Nigg, J.T., 2015. Moderators of neuropsychological mechanism in attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Abnorm. Child Psych.* 43(2), 271-281.
- Nishimura, Y., Tani, H., Hara, N., Inoue, K., Kaiya, H., Nishida, A., Okada, M., Okazaki, Y., 2009. Relationship between the prefrontal function during a cognitive task and the

- severity of the symptoms in patients with panic disorder: A multi-channel NIRS study. *Psychiat. Res.* 172, 168–172.
- Norman, S.B., Cissell, S.H., Means-Christensen, A.J., Stein, M.B., 2006. Development and validation of an Overall Anxiety Severity And Impairment Scale (OASIS). *Depress. Anxiety.* 23(4), 245-9.
- O'Toole, M.S., Pedersen, A.D., 2011. A systematic review of neuropsychological performance in social anxiety disorder. *Nord. J. Psychiat.* 65(3), 147-161.
- Oldfield, R. C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia.* 9, 97-113.
- Ohta, H., Yamagata, B., Tomioka, H., Takahashi, T., Yano, M., Nakagome, K., Mimura, M., 2008. Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Depress. Anxiety* 25, 1053–1059.
- Peterson, B.S., Wang, Z., Horga, G., Warner, V., Rutherford, B., Klahr, K.W., Graniello, B., Wickramaratne, P., Garcia, F., Yu, S., Hao, X., Adams, P.B., Qian, M., Liu, J., Gerber, A., Weissman, M.M., 2014. Discriminating risk and resilience endophenotypes from lifetime illness effects in familial major depressive disorder. *JAMA Psychiatry.* 71(2), 136-148.
- Rodrigues, A.B., Yamashita, E.T., Chiappetta A.L.M.L., 2008. Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Rev. CEFAC.* 10, 443–451.
- Segovia, F., Holt, R., Spencer, M., Górriz, J.M., Ramírez, J., Puntonet, C.G., Phillips, C., Chura, L., Baron-Cohen, S., Suckling, J., 2014. Identifying endophenotypes of autism: a multivariate approach. *Front. Comput. Neurosci.* 6(8), 60.
- Shear, M.K., Rucci, P., Williams, J., Frank, E., Grochocinski, V., Vander Bilt, J., Houck, P., Wang, T., 2001. Reliability and validity of the Panic Disorder Severity Scale: replication and extension. *J. Psychiat. Res.* 35(5), 293-296.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiat.* 59, 22-33.
- Smoller, J.W., Gardner-Schuster, E., Covino, J., 2008. The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 148, 118–126.
- Snyder, H. R., 2013. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychol. Bull.* 139(1), 81–132.
- Spitzer, R.L., Kroenke, K., Williams, J.B., Lowe, B., 2006. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch. Intern. Med.* 166(10), 1092-1097.

- Strauss, E., Sherman, E.M.S., Spreen, O., 2006. *A Compendium of Neuropsychological tests - administration, norms, and commentary*, third ed. Oxford University Press, New York.
- Tempesta, D., Mazza, M., Serroni, N., Moschetta, F.S., Di Giannantonio, M., Ferrara, M., De Berardis, D., 2013. Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Prog. Neuro-Psychoph.* 45, 236–241.
- Toazza, R., Salum, G.A., Flores, S.M., Jarros, R.B., Pine, D.S., De Salles, J. F., Manfro, G.G., 2014. Phonemic Verbal Fluency is Associated with Pediatric Anxiety Disorders: Evidence from a Community Study. *J. Child Adol. Psychop.* 24, 149-157.
- Topçuoğlu, V., Fistikci, N., Ekinci, O., Gimzal, G.A., Comert, A.B., 2009. Assessment of executive functions in social phobia patients using the Wisconsin Card Sorting Test. *Turk. Psikiyatri. Derg.* 20(4), 322-331.
- Trentini, C.M., Yates, D.B., Heck, V.S., 2014. *Escala Wechsler Abreviada de Inteligência – WASI*. Casa do Psicólogo, Porto Alegre.
- Trivedi, M.H., Greer, T.L., 2014. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J. Affect. Disord.* 152, 19–27.
- Tükel, R., Gürvit, H., Ertekin, B.A., Oflaz, S., Ertekin, E., Baran, B., Kalem, S.A., Kandemir, P.E., Ozdemiroğlu, F.A., Atalay, F., 2012. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Compr. Psychiat.* 53, 167–75.
- Tupak, S.V., Badewien, M., Dresler, T., Hahn, T., Ernst, L.H., Herrmann, M.J., Fallgatter, A.J., Ehlis, A.C., 2010. Differential prefrontal and frontotemporal oxygenation patterns during phonemic and semantic verbal fluency. *Neuropsychologia.* 50, 1565–1569.
- Ustárroz, J.T., Molina, A.G., Lario, P.L., Rovira, T.R., Valero, C.P., 2008. Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Rev. Neurologia.* 46(12), 742-750.
- Wadsworth, E.J.K., Moss, S.C., Simpson, S.A., Smith, A.P., 2005. Psychotropic medication use and accidents, injuries and cognitive failures. *Hum. Psychopharm. Clin.* 20, 391–400.
- Wechsler, D., 1999. *Manual for the Wechsler abbreviated intelligence scale (WASI)*. The Psychological Corporation, San Antonio, Tex.
- Wechsler, D., 1997. *Escala de inteligência de Wechsler para adultos – 3ª Edição: Instruções para a administração e cotação*. CEGOC-TEA, Lisboa.
- Wessa, M., Kollmann, B., Linke, J., Schönfelder, S., Kanske, P., 2015. Increased impulsivity as a vulnerability marker for bipolar disorder: evidence from self-report and experimental measures in two high-risk populations. *J. Affect. Disord.* 178, 18–24.

- Yang, Y., Zhang, X., Zhu, Y., Dai, Y., Liu, T., Wang, Y., 2015. Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270. *Neuropsychiatr. Disease Treat.* 11, 1405-1411.
- Zhang, L., Dong, Y., Ji, Y., Zhu, C., Yu, F., Ma, H., Chen, X., Wang, K., 2015. Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk: a neurocognitive endophenotype candidate for obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuro-Psychoph.* 57, 60-68.

CAPÍTULO IV

DISCUSSÃO DA TESE

O objetivo geral da presente Tese foi a investigação da existência de alterações nas funções executivas como um potencial endofenótipo neurocognitivo nos transtorno de ansiedade. Desenvolveram-se dois estudos, um teórico e outro empírico, que foram essenciais para a melhor compreensão do que vem sendo estudado sobre o funcionamento executivo como um possível endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade e para a verificação do desempenho de pacientes com transtornos de ansiedade e de seus familiares em tarefas de avaliação das funções executivas.

No artigo teórico realizou-se uma revisão sistemática da literatura, em que se investigaram estudos nacionais e internacionais que analisaram componentes das funções executivas como um potencial endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade de acordo com as classificações diagnósticas do DSM-IV e do DSM-5. Somente 14 estudos foram encontrados, sendo todos eles internacionais. Todos os estudos encontrados abordavam o transtorno obsessivo-compulsivo. Os estudos selecionados avaliaram participantes com o transtorno obsessivo-compulsivo e/ou familiares dos pacientes que não apresentavam o transtorno, pacientes em remissão ou amostras subclínicas. Observou-se que há indícios de que componentes das funções executivas possam ser endofenótipos neurocognitivos no transtorno obsessivo-compulsivo, pois em todos os estudos encontrados na revisão sistemática foi indicada alteração em pelo menos um componente. A partir dos estudos encontrados, os componentes das funções executivas como a tomada de decisão, planejamento, inibição de resposta, inversão comportamental/alternância, aprendizagem reversa e mudança de foco/flexibilidade cognitiva foram considerados possíveis endofenótipos neurocognitivos no transtorno.

Como já observado, há uma falta de pesquisas sobre alterações neurocognitivas presentes nos transtornos de ansiedade, sendo que a maior parte das pesquisas existentes até o momento aborda o transtorno obsessivo-compulsivo (Ferrerri et al., 2011). Com relação à existência de estudos que investiguem as funções executivas como um endofenótipo nos transtornos de ansiedade, também se verificou que há pesquisas já desenvolvidas sobre o transtorno obsessivo-compulsivo, mas uma falta de estudos sobre transtornos de ansiedade considerados pelo DSM-5 (APA, 2014).

Uma consideração importante a ser relatada é que os estudos encontrados na revisão sistemática da literatura utilizaram metodologias distintas, com diferentes tipos de amostras

(participantes com o transtorno obsessivo-compulsivo e/ou familiares dos pacientes que não apresentavam o transtorno, pacientes em remissão ou amostras subclínicas). Além disso, o uso de medicação e a presença de comorbidades nos pacientes diferiram entre os estudos. Em alguns estudos os pacientes não utilizavam medicação (por exemplo, Rajender et al., 2011; Zang et al., 2015) e em outros a maior parte dos pacientes utilizava (por exemplo, Menzies et al., 2007; Rao, Reddy, Kumar, Kandavel, & Chandrashekar, 2008). Na revisão dos estudos, com relação às comorbidades, em determinados estudos os pacientes não eram excluídos caso apresentassem comorbidades (por exemplo, Lennertz et al., 2012; de Vries et al., 2014), enquanto em outros eles não apresentavam comorbidades (por exemplo, Cavedini et al., 2010; Menzies et al., 2007). É possível que resultados discrepantes que foram encontrados entre estudos obtidos na revisão sistemática tenham diferido em função de variáveis confundidoras, como o uso de medicação e a presença de comorbidades. Ainda, observou-se uma variabilidade com relação aos instrumentos utilizados para a avaliação das funções executivas nos estudos, o que pode ter interferido nos resultados encontrados pelas pesquisas. Por isso, constatou-se a importância de futuros estudos atentarem a instrumentos que vem sendo indicados como sendo mais sensíveis à verificação de alterações nas funções executivas de pacientes com o transtorno obsessivo-compulsivo. O uso de instrumentos mais sensíveis poderá contribuir à identificação de endofenótipos neurocognitivos nesse transtorno.

Dessa forma, concluiu-se que mais estudos devem ser desenvolvidos sobre a investigação das funções executivas como endofenótipo no transtorno obsessivo-compulsivo e, mais especificamente, sobre os transtornos de ansiedade incluídos no DSM-5, devido à falta de estudos até o momento. Já foi constatado que os transtornos de ansiedade compartilham fatores genéticos (Tambs et al. 2009). Contudo, mesmo apresentando fatores em comum, é possível que esses transtornos apresentem endofenótipos neurocognitivos distintos, exigindo abordagens de prevenção e de tratamento diferenciadas. Por isso, verificou-se a relevância do desenvolvimento de estudos empíricos sobre as funções executivas como endofenótipo neurocognitivo nos transtornos de ansiedade, o que poderá auxiliar em diagnósticos e intervenções mais adequadas aos pacientes.

Sendo assim, na pesquisa empírica, pacientes com transtornos de ansiedade (diagnóstico primário de transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno de ansiedade social), parentes de primeiro grau dos pacientes que não manifestavam transtornos psiquiátricos e participantes controles responderam a diferentes instrumentos de avaliação das funções executivas. Os instrumentos utilizados foram os seguintes: *The Word Association Test* (Benton & Hamsher, 1989), Teste das Trilhas (Ait, 1994), Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST; Cunha, Trentini, Argimon,

Oliveira, Werlang, & Prieb, 2005; Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1993), Sequência de números e letras - WAIS III (Wechsler, 1997; Nascimento, 2005) e Dígitos - WAIS III (Wechsler, 1997; Nascimento, 2005). Nesse estudo pretendeu-se investigar componentes das funções executivas como um potencial endofenótipo nos transtornos de ansiedade, comparando o desempenho dos pacientes com transtorno de ansiedade em tarefas de avaliação das funções executivas com o de seus familiares e de indivíduos controles.

Constatou-se que a fluência verbal, avaliada pelo *Word Association Test*, é um potencial marcador de endofenótipo dos transtornos de ansiedade, pois houve desempenho significativamente prejudicado nessa tarefa nos pacientes e em seus familiares, em comparação aos indivíduos controles. Ainda, o fato de não haver correlação entre a gravidade da doença e o desempenho nessa tarefa, reforçou o achado de que o desempenho prejudicado dos pacientes era independente da expressão clínica do transtorno de ansiedade. Esse resultado indicou que a fluência verbal pode ser um componente hereditário e um fator de risco ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade.

O estudo empírico também indicou que os pacientes com transtornos de ansiedade e seus familiares apresentaram desempenho prejudicado em uma tarefa de avaliação da memória de trabalho (Sequencia de Números e Letras) em comparação ao grupo controle. No entanto, o desempenho prejudicado dos pacientes e de seus familiares nessa tarefa não indicou estar relacionado a memória de trabalho como um possível endofenótipo nos transtornos de ansiedade, pois houve correlação entre a gravidade da doença e o desempenho nessa tarefa. Esse resultado sugeriu que a alteração na memória de trabalho estava relacionada ao estado do paciente (pior desempenho na tarefa associado a maiores escores em escalas de ansiedade).

Outro achado relevante do estudo foi que o grupo dos pacientes apresentou desempenho prejudicado em uma tarefa de avaliação de velocidade de processamento (Teste das Trilhas, parte A) em comparação ao grupo dos familiares e dos controles. Indicou-se que o desempenho prejudicado dos pacientes nessa tarefa estava relacionado a variáveis, como transtorno depressivo comórbido e longo histórico de transtorno de ansiedade (Gorini et al., 2010; Snyder, 2013).

Além disso, foi constatado desempenho prejudicado no grupo dos pacientes nos escores de erros perseverativos e de respostas perseverativas em comparação ao grupo dos familiares e uma tendência a desempenho prejudicado em comparação ao grupo controle. Esse resultado apontou para uma maior rigidez cognitiva do grupo dos pacientes em comparação aos outros dois grupos. É possível que um fator que tenha prejudicado o desempenho dos pacientes nas medidas do WCST seja o fato de que todos estavam sob uso de antidepressivos. Já foi verificado que o uso de antidepressivos pode interferir em aspectos das

funções executivas, como na habilidade de mudança de reação diante do desconhecimento de um estímulo relevante (avaliado no escore dos erros perseverativos; Tempesta et al., 2013). Por isso, é possível que o uso de antidepressivos tenha interferido nos resultados obtidos no WCST, ainda que os pacientes fossem refratários ao tratamento medicamentoso. Dessa forma, alterações em memória de trabalho, velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva e mudança de foco atencional não indicaram ser possíveis endofenótipos neurocognitivos nos transtornos de ansiedade, sendo tais alterações possivelmente dependentes do estado em que se encontravam os pacientes.

É importante ressaltar que o estudo empírico apresentou algumas limitações que devem ser consideradas em estudos futuros. A amostra do estudo foi relativamente pequena, sendo importante a replicação do estudo com amostras maiores. Outro ponto importante a ser ressaltado é que uma avaliação de transtornos psiquiátricos foi realizada no grupo dos familiares e dos controles, sendo aplicado o MINI, e eles não podiam apresentar transtornos psiquiátricos. Contudo, escalas de avaliação de sintomas de ansiedade e depressão não foram aplicadas no grupo dos familiares e dos controles. Assim, futuras pesquisas devem considerar a aplicação de escalas de avaliação de sintomas de ansiedade e depressão em familiares de pacientes com transtornos de ansiedade e em indivíduos controles, proporcionando um melhor entendimento sobre a influência da gravidade dos sintomas no desempenho em tarefas de avaliação das funções executivas. Por último, todos os pacientes, com exceção de um, apresentavam comorbidade com pelo menos um transtorno psiquiátrico, o que pode ter interferido nos resultados encontrados. As comorbidades mais encontradas foram transtornos de ansiedade e transtorno depressivo. Apesar disso, o transtorno depressivo foi utilizado como uma covariável para minimizar o efeito dessa variável devido ao seu potencial em prejudicar a cognição (Bespalov et al., 2010; Snyder, 2013). Ainda, indivíduos com transtornos de ansiedade frequentemente apresentam comorbidade com outros transtornos de ansiedade ou depressivos (Costello et al., 2005), o que tornou a amostra mais representativa da população em geral.

Com base nas duas pesquisas realizadas, percebeu-se a relevância do desenvolvimento de mais estudos que investiguem alterações nas funções executivas como um potencial endofenótipo nos transtornos de ansiedade. Na revisão sistemática não foram encontrados estudos empíricos nacionais ou internacionais sobre as funções executivas como endofenótipo nos transtornos de ansiedade considerados no DSM-5, constatando-se a necessidade de pesquisas sobre o tema. Estudos empíricos nacionais e internacionais que enfoquem esta temática devem ser executados, possibilitando uma melhor compreensão sobre marcadores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade.

Além disso, através do estudo empírico executado, verificou-se que alterações nas funções executivas em pacientes com transtornos de ansiedade, como em memória de trabalho, velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva e mudança de foco atencional foram secundários à presença de transtornos de ansiedade. Ainda, o achado principal do estudo empírico e da presente Tese foi que a fluência verbal fonêmica é um potencial endofenótipo nos transtornos de ansiedade, podendo ser um fator de risco ao desenvolvimento desses transtornos (Taylor, 2012). Por isso, é fundamental a realização de mais estudos que corroborem os achados encontrados, já que a compreensão de possíveis déficits em componentes das funções executivas como endofenótipo neurocognitivo desses transtornos poderá auxiliar no desenvolvimento de estratégias de prevenção de indivíduos com risco ao desenvolvimento dessas psicopatologias.

Por fim, pesquisas futuras devem investigar correlações entre resultados de neuroimagem e o desempenho em tarefas de funções executivas, auxiliando na identificação de regiões cerebrais envolvidas nos transtornos de ansiedade e que podem estar associadas a um endofenótipo dos transtornos. Novos estudos também devem verificar o desempenho nas demais funções neurocognitivas em pacientes com transtorno de ansiedade e em familiares que não manifestem a doença, contribuindo ao esclarecimento de outros potenciais endofenótipos neurocognitivos. É fundamental a investigação de alterações neurocognitivas como possível endofenótipo nos transtornos de ansiedade, já que esse entendimento poderá proporcionar melhores tratamentos e manejo clínico mais adequado a partir da compreensão de endofenótipos associados aos transtornos (Cavedini et al., 2010; Delorme et al., 2007).

REFERÊNCIAS

- Airaksinen, E., Larsson, M., & Forsell, Y. (2005). Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction. *Journal of Psychiatric Research*, *39*(2), 207-214.
- Alves, M.R.P., Pereira, V.M., Machado, S., Nardi, A.E., & Silva, A.C.O. (2013). Cognitive functions in patients with panic disorder: a literature review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *35*, 193-200.
- American Psychiatric Association (2014). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5ª ed.). Porto Alegre: Artmed.
- American Psychiatric Association (2003). *DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (4ª ed.), texto revisado. Porto Alegre: Artmed.
- Amir, N., & Bomyea, J. (2011). Working memory capacity in generalized social phobia. *Journal of Abnormal Psychology*, *120*(2), 504-509.
- Andrade, L. H., Wang, Y. P., Andreoni, S., Silveira, C. M., Alexandrino-Silva, C., Siu, E. R., ... Viana, M. C. (2012). Mental disorders in megacities: findings from the Sao Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLOS ONE*, *7*(2), 1-11.
- Antony, M. M., & Stein, M. B. (2009). *Oxford Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Oxford University Press: New York.
- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, *68*, 92-99.
- Army Individual Test Battery - AIT (1994). *Manual of directions and scoring*. Washington: War Department, Adjutant General's Office.
- Aupperle, R.L., Allard, C.B., Grimes, E.M., Simmons, A.N., Flagan, T., Behrooznia, M.,...Stein, M.B. (2012). Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. *Archives of general psychiatry*, *69*(4), 360-371.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417-423.
- Baddeley, A. D. (2007). *Working memory, thought and action*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation* (p. 47-90). New York: Academic Press.

- Bachevalier, J. (1996). Leurs Bases Neurobiologiques. In M. I. Boetz (Ed.). *Neuropsychologie Clinique et Neurologie du comportement*. Montréal: Masson.
- Bannon, S., Gonsalvez, C.J., Croft, R.J., & Boyce, P.M. (2006). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait déficits? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(11-12), 1031-1038.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Barkley, R. A. (2001). The executive functions and self-regulation: An evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychology Review*, 11(1), 1-29.
- Barkley, R. A. (2012). *Executive functions: what they are, how they work, and why they evolved*. New York: Guilford Press.
- Baxter, A. J., Scott, K. M., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine*, 43(5), 897-910.
- Beesdo, K., Knappe, S., & Pine, D. S. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-5. *Psychiatric Clinics of North America*, 32, 483-524.
- Benton L, Hamsher KD (1989). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City, Iowa: AJA Associates.
- Bespalov, A. Y., van Gaalen, M. M., & Gross, G. (2010). Antidepressant treatment in anxiety disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2, 361-390.
- Boldrini, M., Del Pace, L., Placidi, G. P. A., Keilp, J., Ellis, S. P., Signori, S., ... Cappa, S. F. (2005). Selective cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder compared to panic disorder with agoraphobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111(2), 150-158.
- Bolshaw, M., Greca, D.V., Nardi, A. E., Cheniaux Júnior, E., Fonseca, R. P. F., & Fernandez, J. L. (2011). Funções cognitivas no transtorno do pânico: um estudo comparativo com controles saudáveis. *PSICO PUCRS*, 42(1), 87-97.
- Borges, M., Coutinho, G., Miele, F., Malloy-Diniz, L. F., Martins, R., Rabello, B., & Mattos, P. (2010). Síndromes disexecutivas do desenvolvimento e adquiridas na prática clínica: três relatos de caso. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 37(6), 285-290.
- Bradshaw, J. L. (2001). *Developmental disorders of the frontostriatal system: neuropsychological, neuropsychiatric and evolutionary perspectives*. Howe: Psychology.
- Bystritsky, A. (2006). Treatment-resistant anxiety disorders. *Molecular Psychiatry*, 11, 805-814.

- Burgess, P.W. (1997) Theory and methodology in executive function research. In: Rabbitt, P., (ed.). *Theory and Methodology of Frontal and Executive Function*. (pp.81 - 116). East Sussex, UK: Psychology Press.
- Butters, M. A., Bhalla, R. K., Andreescu, C., Wetherell, J. L., Mantella, R., Begley, A. E., & Lenze, E. J. (2011). Changes in neuropsychological functioning following treatment for late-life generalized anxiety disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *199*, 211-218.
- Campbell-Sills, L., Norman, S.B., Craske, M.G., Sullivane, G., Langa, A.J., Chaviraa, D.A.,... Stein, M.B. (2009). Validation of a brief measure of anxiety-related severity and impairment: the Overall Anxiety Sensitivity and Impairment Scale (OASIS). *Journal of Affective Disorders*, *112*(1-3), 92-101.
- Cannon, T. D., & Keller, M. C. (2006). Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, *2*, 267–290.
- Castillo, E. P., Coy, P. E. C., Shejet, F.O., Duran, E. T., & Cabrera, D. M. (2010). Evaluación de funciones cognitivas: atención y memoria en pacientes con trastorno de pánico. *Salud Mental*, *33*, 481-488.
- Cavedini, P., Gorini, A., & Bellodi, L. (2006): Understanding obsessive-compulsive disorder: Focus on decision making. *Neuropsychology Review*, *16*, 3–15.
- Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annuncci, A., Belotti, P., Cisima, M., & Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: Ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, *40*, 205–211.
- Cavedini, P., Zorzi, C., Piccinni, M., Cavallini, M. C., & Bellodi, L. (2010). Executive Dysfunctions in Obsessive-Compulsive Patients and Unaffected Relatives: Searching for a New Intermediate Phenotype. *Biological Psychiatry*, *67*, 1178-1184.
- Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: The importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate and endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Review*, *29*, 399–419.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 1282–1284.
- Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 335–338.

- Chan, R. C. K., Shumb, D., Toulopoulou, T., Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 201-216.
- Clark, D. A. & Beck, A. T. (2012). *Terapia Cognitiva para os Transtornos de Ansiedade: Ciência e Prática*. Porto Alegre: Artmed.
- Cohen, L.J., Hollander, E., DeCaria, C.M., Stein, D.J., Simeon, D., Liebowitz, M.R., & Aronowitz, B.R. (1996). Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal control subjects. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 8(1), 82-85.
- Cordioli, A., & Manfro, G. (2004). Transtornos de Ansiedade. In B. Duncan et al. (Eds.), *Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidência* (pp. 863-873). Porto Alegre: Artmed.
- Costello, E. J., Egger, H. L., & Angold, A. (2005). The developmental epidemiology of anxiety disorders: Phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 14, 631-648.
- Craske, M. G., Rauch, S. L., Ursano, R., Prenoveau, J., Pine, D. S., & Zinbarg, R. E. (2009). What is an anxiety disorder? *Depression and Anxiety*, 26(12), 1066-1085.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-Subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50(8), 873-880.
- Cunha, J. A., Trentini, C. M., Argimon, I. L., Oliveira, M. S., Werlang, B. G., & Prieb, R. G. (2005). *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: Manual*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Damásio, A. R., Trandel, D. & Damásio, H. (1991). Somatic markers and the guidance of behaviour: theory and preliminary testing. In H. S. Levin, H. M. Eisenberg & A. L. Benton (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction* (p.217-230). New York: Oxford University Press.
- de Vries, F.E., de Wit, S.J., Cath, D.C., van der Werf, Y.D., van der Borden, V., van Rossum, T.B.,..... van den Heuvel, O.A. (2014). Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 76(11), 878-887.
- Delorme, R., Goussè, V., Roy, I., Trandafir, A., Mathieu, F., Mauren-Simèoni, M. C., ... Leboyer, M. (2007): Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, 22, 32-38.

- Docherty, A.R., Coleman, M.J., Tu, X., Deutsch, C.K., Mendell, N.R., & Levy, D.L. (2012). Comparison of putative intermediate phenotypes in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder: examining evidence for the schizo-obsessive subtype. *Schizophrenia Research*, *140*(1-3), 83-86.
- Fenger, M. M., Gade, A., Adams, K. H., Hansen, E. S., Bolwig, T. G., Knudsen, G. M. (2005). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. *Nordic journal of psychiatry*, *59*(1), 39-44.
- Ferreri, F., Lapp, L. K., & Peretti, C. (2011). Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Curret Opinion in Psychiatry*, *24*, 49-54.
- Fisk, J.E., & Sharp, C.A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*, 874-90.
- Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, *18*, 110-114.
- Gorini, A., Schruers, K., Riva, G., & Griez, E. (2010). Nonhomogeneous results in place learning among panic disorder patients with agoraphobia. *Psychiatry Research*, *179*, 297-305.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 636–645.
- Gray, R.M., Jordan, C.M., Ziegler, R.S., & Livingston, R.B. (2002). Two sets of twins with selective mutism: neuropsychological findings. *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, *8*(1), 41-51.
- Hamdan, A. C., & Pereira, A. P. A. (2009). Avaliação neuropsicológica das funções executivas: considerações metodológicas. *Psicologia Reflexão e Crítica*, *22*(3), 386-393.
- Heaton, R., Chelune, G., & Talley, J. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual. Revised and expanded*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and metanalysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American. Journal of Psychiatry*, *158*, 1568-1578.
- Hill, E. L. & Bird, C. M. (2006). Executive processes in Asperger syndrome: Patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*, *44*, 2822-2835.
- Holliday, J., & Tchanturia, K. (2005). Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *American Journal of Psychiatry*, *162*, 2269–2275.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*, 213–233.

- Kadri, N., Agoub, M., El Gnaoui, S., Berrada, S., & Moussaoui, D. (2007). Prevalence of anxiety disorders: a population-based epidemiological study in metropolitan area of Casablanca, Morocco. *Annals of General Psychiatry* 6, 6.
- Kendall, P. C., Compton, S. N., Walkup, J. T. Birmaher, B., Albano, A. M., Sherril, J., ... Piacentini, J. (2010). Clinical characteristics of anxiety disordered youth. *Journal of Anxiety Disorders*, 24(3), 360-365.
- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biological Psychology*, 65, 185–236.
- Lennertz, L., Rampacher, F., Vogeley, A., Schulze-Rauschenbach, S., Pukrop, R., Ruhrmann, S., ...Wagner, M. (2012). Antisaccade performance in patients with obsessive-compulsive disorder and unaffected relatives: further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(7), 625-634.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed). New York: Oxford University Press.
- Luria, A. R. (1973). *The working brain. An introduction to neuropsychology*. London: Penguin Books.
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books.
- Malloy-Diniz, L. F., Paula, J. J., Loschiavo-Alvares, F. Q., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2010). Exame das Funções executivas. In L. F. Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, N. Abreu & colaboradores (Orgs.). *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: Artmed.
- Malloy-Diniz, L. F., Paula, J. J., Sedó, M., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2014). Neuropsicologia das funções executivas e da atenção. In D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo, & R. M. Cosenza (Orgs). *Neuropsicologia: Teoria e prática* (pp. 115-138). Porto Alegre: Artmed.
- Malloy-Diniz, L. F., Sedo, M., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2008). Neuropsicologia das funções executivas. In D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo, R. M. Cosenza, & colaboradores (Orgs.). *Neuropsicologia: Teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed.
- Manassis, K., Tannock, R., Garland, E.J., Minde, K., McInnes, A., & Clark, S. (2007). The sounds of silence: language, cognition, and anxiety in selective mutism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(9), 1187-1195.

- McGrath, L.M., Weill, S., Robinson, E.B., Macrae, R., & Smoller, J.W. (2012). Bringing a developmental perspective to anxiety genetics. *Development and Psychopathology*, *24*, 1179-1193.
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S.R., Fineberg, N., Chen, C.H., del Campo, N., ... Bullmore, E. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain: a journal of neurology*, *130*(12), 3223-3236.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167-202.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., & Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex frontal lobe tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49-100.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Rettinger, D.A., Shah, P., & Hegarty, M. (2001). How are visuospatial working memory, executive functioning, and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*, 621-40.
- Nascimento, E. (2005). *WAIS III – Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – manual técnico*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Nee, D. E., Brown, J. W., Askren, M. K., Berman, M. G., Demiralp, E., Krawitz, A., & Jonides, J. (2012). A meta-analysis of executive components of working memory. *Cerebral Cortex*, published online, February, 7.
- Nikolas, M.A., & Nigg, J.T. (2015). Moderators of neuropsychological mechanism in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *43*(2), 271-281.
- Norman, S.B., Cissell, S.H., Means-Christensen, A.J., & Stein, M.B. (2006). Development and validation of an Overall Anxiety Severity And Impairment Scale (OASIS). *Depression and Anxiety*, *23*(4), 245-9.
- Norman, D. A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Conscientiousness and self-regulation* (p. 1-18). New York: Plenum Press.
- O'Toole, M. S., & Pedersen, A. D. (2011). A systematic review of neuropsychological performance in social anxiety disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, *65*, 3, 147-161.
- Olley, A., Malhi, G., & Sachdev, P. (2007): Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: A selective review. *Journal of Affective Disorders*, *104*, 15–23.

- Organização Mundial da Saúde (1992). *CID-10 – Classificação Internacional de Doenças, décima versão*. Genebra: Organização Mundial da Saúde.
- Pennington, B. (1991). *Diagnosing learning disorders*. New York: Guilford.
- Peterson, B.S., Wang, Z., Horga, G., Warner, V., Rutherford, B., Klahr, K.W., ... Weissman, M.M. (2014). Discriminating risk and resilience endophenotypes from lifetime illness effects in familial major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*, *71*(2), 136-148.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 415-423.
- Rajender, G., Bhatia, M.S., Kanwal, K., Malhotra, S., Singh, T.B., & Chaudhary, D. (2011). Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naive obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls. *Acta psychiatrica Scandinavica*, *124*(2), 152-161.
- Rao, N.P., Reddy, Y.C., Kumar, K.J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C.R. (2008). Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *32*(6), 1574-1579.
- Rück, C., Andréewitch, S., Karin, F., Edman, G., Nyman, H., Meyerson, B., ... Asberg, M. (2003) Capsulotomy for refractory anxiety disorders: long-term follow-up of 26 patients. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 513-521.
- Smoller, J.W., Gardner-Schuster, E., & Covino, J. (2008). The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C*, *148*, 118–126.
- Segovia, F., Holt, R., Spencer, M., Górriz, J.M., Ramírez, J., Puntonet, C.G., ... Suckling, J. (2014). Identifying endophenotypes of autism: a multivariate approach. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *6*(8), 60.
- Shallice, T. & Burgess, P. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behavior. *Philosophical Transactions of Royal Society of London: Biological Science*, *351*, 1405-1412.
- Shin, N.Y., Lee, T.Y., Kim, E., & Kwon, J.S. (2014). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*, *44*(6), 1121-1130.
- Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, *139*(1), 81–132.

- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, *53*, 401-433.
- Tempesta, D., Mazza, M., Serroni, N., Moschetta, F.S., Di Giannantonio, M., Ferrara, M., De Berardis, D. (2013). Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*, *45*, 236– 241.
- Tambs, K., Czajkowsky, N., Roysamb, E., Neale, M.C., Reichborn-Kjennerud, T., Aggen, S.H., ... Kendler, K.S. (2009). Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *195*(4), 301-307.
- Taylor, S. (2012). Endophenotypes of obsessive–compulsive disorder: Current status and future directions. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, *1*, 258-262.
- Testa, R., Bennett, P., & Ponsford, J. (2012). Factor analysis of nineteen executive function tests in healthy adult population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*, 1-12.
- Tirapu-Ustárruz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008a). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Revista de Neurología*, *46*(11), 684-692.
- Tirapu-Ustárruz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008b). Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Revista de Neurología*, *46*(12), 742-750.
- Tukel, R., Gurvit, H., Ertekin, B.A., Oflaz, S., Ertekin, E., Baran, B., ... Atalay, F. (2012). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*, *53*(2), 167-175.
- Uehara, E., Charchat-Fichman, H., Landeira-Fernandez, J. (2013). Funções executivas: Um retrato integrativo dos principais modelos e teorias desse conceito. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, *5*(3), 25-37.
- Vasterling, J.J., Duke, L.M., Brailey, K., Constans, J.I., Allain, A.N. Jr., & Sutker PB. (2002). Attention, learning, and memory performances and intellectual resources in Vietnam veterans: PTSD and no disorder comparisons. *Neuropsychology*, *16*(1), 5-14.
- Viswanath, B., Reddy, Y. C. J., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2009). Cognitive endophenotypes in OCD: A study of unaffected siblings of probands with

- familial OCD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33, 610–615.
- Wagner, G. P., Yates, D. B., Parente, M. A. M. P., & Trentini, C. M. (2010). Modelos teóricos de funções executivas. In C. M. Trentini, I. I. L. Argimon, M. S. Oliveira & B. S. G. Werlang (Eds.), *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. Versão para idosos* (p. 139-152). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Wechsler, D. (1997). *Escala de inteligência de Wechsler para adultos – 3ª Edição: Instruções para a administração e cotação*. (trad. e adapt. Portuguesa CEGOC-TEA, 2006). Lisboa: CEGOC-TEA.
- Weiller, E., Bisslerbe, J. C., & Maier, E. (1998). Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. *British Journal of Psychiatry Supplement* 34, 18–23.
- Wessa, M., Kollmann, B., Linke, J., Schönfelder, S., & Kanske, P. (2015). Increased impulsivity as a vulnerability marker for bipolar disorder: evidence from self-report and experimental measures in two high-risk populations. *Journal of Affective Disorders*, 178, 18–24.
- Zhang, L., Dong, Y., Ji, Y., Zhu, C., Yu, F., Ma, H., ...Wang, K. (2015). Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk: a neurocognitive endophenotype candidate for obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 57, 60-68.

ANEXOS

Anexo A

Capítulo de livro intitulado Psicodiagnóstico e ansiedade¹

O presente capítulo de livro foi desenvolvido a partir da junção dos conhecimentos dos grupos de pesquisa das professoras Clarissa Marcelli Trentini e Gisele Gus Manfro. O capítulo, o qual auxiliará profissionais da saúde a aprimorarem suas habilidades na identificação de sintomas e de transtornos ansiosos na prática clínica, foi incluído na Tese devido à sua relevância social e está na seção dos anexos, pois não está relacionado aos principais objetivos da Tese.

PSICODIAGNÓSTICO E ANSIEDADE

Juliana de Lima Muller, Diogo Araújo DeSousa, Circe Salcides Petersen, & Gisele Gus Manfro

As constantes exigências do mercado, as pressões no trabalho e nos estudos, os eventos estressantes da vida em sociedade e as inúmeras expectativas do dia a dia com família, cônjuges e amigos contribuem para que os sintomas de ansiedade sejam uma das queixas mais comuns dentre as questões de saúde mental. De fato, o grupo dos transtornos de ansiedade é evidenciado como um dos mais prevalentes dentre os transtornos mentais (por ex., Anselmi, Fleitlich-Bilyk, Menezes, Araujo, & Rohde, 2010; Kessler, Chiu, Demler, Merikangas, & Walters, 2005). Uma meta-análise recente estimou a taxa de prevalência média dos transtornos de ansiedade em 7,3%, variando entre 0,9% e 28,3% em função de diferenças culturais e de aspectos metodológicos dos estudos (Baxter, Scott, Vos, & Whiteford, 2013). Em um estudo brasileiro, os transtornos de ansiedade apresentaram uma prevalência nos últimos doze meses considerados no estudo de 19,9% (Andrade et al., 2012).

Ansiedade e medo são emoções naturais essenciais à vida, que envolvem um sistema complexo de respostas cognitivas, afetivas, fisiológicas e comportamentais. No entanto, quando se apresentam de forma patológica, podem levar a sofrimento e prejuízo significativos, caracterizando os transtornos de ansiedade (Clark & Beck, 2012). A ansiedade é uma condição orientada para o futuro, ativada quando eventos ou circunstâncias antecipados

¹Capítulo de livro aceito pelo Grupo A. Fará parte da obra intitulada “Psicodiagnóstico”.

são considerados aversivos, percebidos como imprevisíveis, incontroláveis, ou uma possível ameaça aos interesses do indivíduo. Ela está frequentemente associada à tensão muscular, a um estado de hipervigilância pela preparação a um perigo iminente e a comportamentos de evitação ou cautela. Já o medo é a resposta emocional de alarme imediato a uma ameaça presente e está mais frequentemente associado a picos de excitação autonômica necessários para uma ação, em geral de fuga ou luta (Craske, Rauch, Ursano, Prenoveau, Pine, & Zinbarg, 2009).

É importante, portanto, que o profissional realizando o psicodiagnóstico saiba diferenciar quando a ansiedade e/ou o medo se apresentam dentro dos níveis esperados e quando eles se apresentam de forma patológica. Quando essas emoções se tornam desagradáveis e incômodas, surgindo de forma persistente e na ausência de um estímulo externo apropriado ou proporcional para explicá-las, elas são consideradas patológicas. Em um transtorno de ansiedade, a intensidade, duração e frequência dos sintomas de ansiedade e medo são elevadas e há prejuízo no desempenho social ou profissional do indivíduo (Craske et al., 2009). No psicodiagnóstico, para a avaliação da intensidade dos sintomas, deve ser considerado o período desenvolvimental da pessoa e o contexto em que ela está inserida. Para a avaliação de duração dos sintomas, tipicamente seis ou mais meses caracterizam um nível elevado, embora este tempo possa ser menor para alguns transtornos na infância (por exemplo, transtorno de ansiedade de separação e mutismo seletivo; *American Psychiatric Association*, APA, 2014).

Descrição dos Quadros de Transtornos de Ansiedade

Na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5; APA, 2014), são descritos sete principais tipos de transtornos de ansiedade: transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social (fobia social), transtorno de pânico, agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada. Todos eles compartilham características de ansiedade e medo excessivos, além de uma alteração comportamental relacionada. As características essenciais que os diferenciam são (1) o tipo de objeto/situação que induz à ansiedade, ao medo, ou ao comportamento evitativo, e (2) a ideia cognitiva associada a este objeto ou situação.

O transtorno de ansiedade de separação é caracterizado por sintomas de ansiedade/medo envolvendo o afastamento de importantes figuras de apego, sendo os sintomas impróprios, excessivos e recorrentes quando comparados à ansiedade e medo experimentados por outros indivíduos da mesma faixa etária em situações similares. Há uma preocupação persistente e excessiva acerca da possível perda ou perigos envolvendo figuras de apego e de que um

evento indesejado leve à separação dessas figuras (por exemplo, perder-se, ser sequestrado). Em função do medo da separação, o indivíduo poderá demonstrar relutância ou recusa em determinadas situações, como: sair de casa, ir para a escola/trabalho, ficar sozinho, dormir fora de casa e ir dormir sem estar próximo a uma figura de apego. Pesadelos envolvendo o tema da separação podem estar presentes, além de queixas somáticas, como dor de cabeça, de estômago, náusea e vômito (APA, 2014). Até a quarta edição do DSM (APA, 2002), o transtorno de ansiedade de separação era um transtorno específico da infância e adolescência. Já na quinta edição, são reconhecidas as evidências da existência do transtorno também na vida adulta (APA, 2014).

O mutismo seletivo se caracteriza por uma falha constante em falar em determinadas situações sociais em que existe uma expectativa para o ato de falar, como no trabalho, na escola, apesar de a pessoa não ter problemas ao falar em outras situações. Pessoas com esse transtorno têm um prejuízo no seu crescimento educacional, ocupacional ou na comunicação social. Por outro lado, a fobia específica se caracteriza por um medo ou ansiedade acentuados de um objeto ou situação específico, como altura, animais ou sangue. O objeto ou situação fóbica gera uma resposta imediata de ansiedade/medo e é evitado ou suportado com intensa ansiedade/medo (APA, 2014). Na avaliação psicodiagnóstica deve-se observar que entre crianças o medo/ansiedade associado ao objeto fóbico pode se expressar através de choro, ataques de raiva, imobilidade ou comportamento de agarrar-se.

O transtorno de ansiedade social, também denominado fobia social, é caracterizado por sintomas de ansiedade/medo acentuados acerca de uma ou mais situações sociais em que o indivíduo é exposto a possível avaliação por outras pessoas (por exemplo, realizar uma apresentação em frente a um grupo de indivíduos). Nas crianças, esse medo/ansiedade deve ocorrer em ambiente com pares, como com os colegas na escola, e não somente com adultos. O indivíduo que apresentar esse transtorno temerá agir de forma a demonstrar sintomas de ansiedade por pensar que eles serão avaliados negativamente pelos outros, podendo ser rejeitado e humilhado. Dessa forma, as situações sociais são evitadas ou suportadas com grande ansiedade/medo, sendo o estado emocional desproporcional em relação ao perigo real oferecido pela situação social e para o contexto sociocultural (APA, 2014). A expressão dos sintomas poderá se diferenciar um pouco nas crianças, pois o medo/ansiedade poderão se expressar por meio de choro, ataques de raiva, imobilidade, comportamento de agarrar-se, retraimento ou falha ao falar em situações sociais.

O transtorno do pânico se caracteriza por ataques de pânico recorrentes e inesperados. Esses ataques são surtos abruptos de medo ou desconforto intenso que atingem um pico em poucos minutos, em que pelo menos quatro dos seguintes sintomas ocorrem: palpitações ou

taquicardia; sudorese; tremores ou abalos; sensação de falta de ar ou sufocamento; sensação de asfixia; dor ou desconforto torácico; náusea ou desconforto abdominal; sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio; calafrios ou ondas de calor; parestesias, anestésias ou sensações de formigamento; desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (sensação de estar distanciado de si mesmo); medo de enlouquecer ou perder o controle; e medo de morrer. Além disso, no mínimo um dos ataques deve ter sido seguido (por um mês ou mais) por uma preocupação persistente acerca de novos ataques de pânico ou suas consequências (por exemplo, ter um ataque cardíaco, “enlouquecer”) e/ou por uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques (por exemplo, evitar exercícios por receio de que eles gerem um ataque de pânico; APA, 2014).

A agorafobia se caracteriza por sintomas de medo/ansiedade marcantes ocorrendo em pelo menos duas das seguintes situações: uso de transporte público, estar em espaço aberto, estar em locais fechados, ficar em fila ou estar em uma multidão, e estar fora de casa sozinho. A pessoa com esse transtorno terá medo ou evitará essas situações por pensar que escapar poderá ser difícil ou pelo medo de não obter ajuda caso experimente sintomas de pânico ou outros sintomas incapacitantes/embaraçosos. Para indivíduos com agorafobia, essas situações são evitadas ou suportadas com intenso medo ou ansiedade, por vezes sendo realizadas somente com a presença de uma companhia, já que provocam altos níveis de medo/ansiedade (APA, 2014).

Por fim, o transtorno de ansiedade generalizada é caracterizado por sintomas de ansiedade refletidos em preocupações excessivas e persistentes, difíceis de serem controladas e que ocorrem em diversos eventos ou atividades, como preocupações sobre o desempenho escolar/profissional. Pessoas com esse transtorno ainda apresentam pelo menos três dos seguintes sintomas associados à ansiedade e à preocupação: inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele, fadigabilidade, dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente, irritabilidade, tensão muscular, perturbação do sono. Entre crianças, a presença de um desses sintomas já poderá caracterizar o transtorno (APA, 2014).

É importante ressaltar que os transtornos de ansiedade apresentam elevadas taxas de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. As principais comorbidades encontradas são outros transtornos de ansiedade e transtornos depressivos (Costello, Egger, & Angol, 2005; Lewinsohn, Zinbarg, Seeley, Lewinsohn, & Sack, 1997). O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade também é uma comorbidade frequentemente encontrada em indivíduos com transtornos de ansiedade. Um estudo de revisão identificou que 30% de uma amostra de crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade apresentavam transtornos de ansiedade

comórbidos e 50% dos adultos com esse transtorno também apresentavam transtornos de ansiedade (Bierdman, 2005). Por fim, outra comorbidade comumente encontrada são os transtornos relacionados ao uso e abuso de substâncias. Pessoas com transtornos de ansiedade chegam a ter um risco quatro vezes maior de desenvolver dependência a álcool ou outras drogas (Kushner, Abrams, & Borchardt, 2000).

Etiologia dos Transtornos de Ansiedade

De forma simplificada, o modelo etiológico dos transtornos de ansiedade, conforme a abordagem cognitivo-comportamental, se dá na interação de: 1) influências genéticas e ambientais; 2) circuitos neurais envolvidos nas emoções; 3) processos psicológicos; e 4) tendências comportamentais, (Petersen, 2011a). Por exemplo, dentre as tendências comportamentais, evidências sugerem que a característica de temperamento de inibição comportamental é o fator de vulnerabilidade mais replicado na literatura para os transtornos de ansiedade (Hirshfeld-Becker et al., 2008). O temperamento é um constructo emocional que se refere a uma tendência a responder aos acontecimentos com um mesmo padrão de respostas em diferentes contextos e épocas da vida, apresentando razoável estabilidade. A inibição comportamental é uma tendência à timidez, evitação e comportamento reservado em situações novas ou não familiares e está relacionada a uma predisposição desenvolvimental para os transtornos de ansiedade (Rosebaum et al., 1993).

Nem todos aqueles que apresentam predisposição (seja por influências genéticas ou ambientais de risco) para os transtornos de ansiedade irão desenvolver quadros psicopatológicos. Embora esses fatores aumentem o risco para o desenvolvimento desses transtornos, outros fatores contribuem para a expressão maior ou menor dessas características, especialmente na infância e adolescência. Neste contexto, a família possui papel essencial de modelagem do comportamento. Comportamentos frequentes de esquiva podem ser reforçados pelos pais, neste caso aumentando a insegurança e fomentando a dependência da criança em relação aos cuidadores. Em contrapartida, os pais podem servir de modelo positivo, incentivando o exercício da autonomia e reforçando a autoeficácia da criança para a resolução de problemas por meio da ampliação do repertório de habilidades que ela vai desenvolvendo. Tanto o que os pais dizem quanto a forma como lidam com os problemas que enfrentam servirão de modelo para a criança em seu processo de aprendizagem social e terão influência na forma como ela lidará com os desafios em seu processo de desenvolvimento.

A etiologia comportamental é baseada no paradigma da evitação aprendida. Dois fatores combinados estão envolvidos neste fenômeno: condicionamento clássico e operante. No condicionamento clássico, o pareamento de um estímulo causador de sensações aversivas e um estímulo neutro pode resultar em medos fóbicos específicos, como, por exemplo, medo de ir ao dentista desenvolvido por conta de experiências dolorosas em visitas passadas. Já futuros reforçamentos resultantes de evitações das consultas caracterizariam a aprendizagem operante.

A etiologia cognitiva se baseia no papel de percepções não realísticas e interpretações ameaçadoras dos fatos. O diálogo interno de indivíduos com transtornos de ansiedade normalmente é marcado por previsões de falhas e perigo. Indivíduos ansiosos são pessimistas em relação à magnitude dos eventos. O erro de processamento de informação clássico é o catastrofismo. Além de superestimar eventos externos, pessoas muito ansiosas subestimam sua capacidade de enfrentamento de eventos negativos. Os indivíduos com transtornos de ansiedade sustentam uma crença de que estão sob constante ameaça de dano físico ou social. A pessoa ansiosa percebe mais sinais de perigo e pode erroneamente interpretar o aumento de ameaças eminentes, aumentando sua preocupação e reforçando ainda mais a interpretação superdimensionada (Petersen, Bunge, Mandil, & Gomar, 2011).

Após esta breve apresentação da prevalência dos transtornos de ansiedade, descrição dos principais quadros, e alguns fatores etiológicos, abordaremos passos importantes na avaliação dos transtornos de ansiedade, além de testes e instrumentos específicos para a mensuração de sintomas de medo/ansiedade e que poderão auxiliar na identificação dos transtornos. Destacamos a importância da entrevista clínica para levantar hipóteses psicodiagnósticas e o uso de testes e instrumentos para auxiliar na investigação dessas hipóteses. Para fins ilustrativos, apresentamos algumas vinhetas de avaliações de pacientes com transtornos de ansiedade. Ressaltamos que foi preservado o anonimato desses pacientes como condição para o consentimento dado por todos eles para a publicação de trechos de suas sessões de avaliação psicodiagnóstica.

Especificidades da Avaliação Psicodiagnóstica nos Transtornos de Ansiedade

Na avaliação psicodiagnóstica do paciente com sintomas de ansiedade, assim como nos demais psicodiagnósticos, é importante seguir determinados passos. Em primeiro lugar, o profissional deve investigar os motivos do encaminhamento ou as razões que fizeram com que o paciente buscasse auxílio, as queixas principais e demais problemas apresentados (Cunha, 2003). Uma vez que as principais queixas de pacientes com sintomas ansiosos são queixas físicas, é importante que uma avaliação médica que investigue causas orgânicas, assim como

o uso de substâncias ou medicações que mimetizam sintomas ansiosos já tenha sido realizada e essas hipóteses tenham sido descartadas.

Na avaliação inicial, surgem informações importantes, como, por exemplo, para uma criança cuja queixa principal é a dificuldade em ficar longe dos pais, apresentando vômitos, dores de estômago quando longe deles, deve-se levantar a hipótese diagnóstica de transtorno de ansiedade de separação. Especificamente na infância e adolescência, é importante levar em conta os pontos fortes da criança, assim como os fatores de risco e proteção presentes em sua vida. Cabe ressaltar que é importante investigar os diferentes níveis do ambiente ecológico na qual a criança está inserida, ou seja, família, escola, vizinhança, clubes e outras atividades complementares (Petersen, 2011a).

A investigação deve contemplar a presença de possíveis estressores familiares e/ou sociais envolvidos nos seus sintomas, já que nos transtornos de ansiedade os conflitos conjugais dos pais são possíveis complicadores. Nesse momento da avaliação, cabe especial atenção aos fatores de risco e proteção que a família e os outros sistemas que envolvem a criança podem representar. Fatores de risco/proteção são dinâmicos e a escola, que é um contexto/fator de proteção em uma área da vida da criança, pode representar um risco em outra. Exemplo disso é o *bullying*, que pode ser fator desencadeante ou complicador dos transtornos de ansiedade. Portanto, os estilos parentais, as relações com os pares e as relações familiares também devem ser observados (Petersen, 2011b).

Para a compreensão sobre a origem dos sintomas de ansiedade apresentados pelo paciente, o clínico deverá buscar um entendimento aprofundado sobre cada caso, proporcionando um melhor entendimento sobre os sintomas de ansiedade. Durante a avaliação psicodiagnóstica, o profissional também deverá investigar a história detalhada sobre o início dos sintomas, fatores desencadeantes (por exemplo, separação dos pais, doença de um familiar próximo) e características da história de desenvolvimento biopsicossocial do indivíduo. Por exemplo, o tipo de apego que possuía/possui com os pais, o estilo de cuidado parental (por exemplo, a presença de pais superprotetores), e o temperamento (por exemplo, inibição comportamental) (Bernstein & Shaw, 1997; March, 1995). Como anteriormente mencionado, a inibição comportamental é um forte fator de risco para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade (Hirshfeld-Becker et al., 2008).

A breve vinheta a seguir exemplifica parte da avaliação de um paciente adulto, que apresentava comportamento inibido desde o início dos anos escolares e no início da adolescência desenvolveu transtorno de ansiedade social, sendo “A” o avaliador e “P” o paciente.

A: Como era seu relacionamento com os colegas na escola?

P: Eu tinha amigos, mas eram muito poucos. Lembro que eu não costumava ir conversar com meus colegas. Preferia esperar que eles viessem falar comigo, mesmo os que eu já conhecia. Me sentia muito ansioso quando eu precisava falar com os colegas com quem eu não tinha muito contato. Também lembro que eu sentava sempre nas cadeiras próximas da parede, para não chamar atenção.

A: E como era para você quando você tinha de passar por uma situação nova com pessoas desconhecidas?

P: Ainda pior. Sentia e ainda sinto muita vergonha para falar com desconhecidos. Só falo se for realmente necessário. Se não for, prefiro ficar quieto, porque isso me deixa muito nervoso e fico sem saber o que dizer.

Na avaliação do paciente com sintomas de ansiedade, o profissional deverá ter claro quais são os tipos de objetos/situações que induzem à ansiedade, ao medo ou a um comportamento evitativo, e a cognição associada a esses sintomas. A partir desses dados, o profissional pode identificar qual(quais) transtorno(s) de ansiedade está(ão) presente(s). Segue uma vinheta com mais uma parte da avaliação do paciente anterior, diagnosticado com transtorno de ansiedade social:

A: Você consegue me dizer quais situações ou objetos o deixam muito ansioso?

P: Sim, algumas coisas que me deixam muito ansioso são ter que cumprimentar pessoas, conversar com pessoas que não são tão próximas de mim, criticar alguém, pedir ou aceitar ajuda, e estacionar meu carro quando tem outro carro atrás do meu.

A: E você percebe algum sintoma físico em você quando precisa passar por alguma dessas situações?

P: Eu prefiro evitar essas situações...

A: E quando não é possível evitá-las?

P: Meu coração fica acelerado, suco bastante, meu corpo treme. Às vezes chego a ter até dor de barriga.

A: E se pensarmos em uma dessas situações especificamente, por exemplo, quando você precisa pedir ajuda a alguém. O que passa pela sua cabeça quando você percebe que vai precisar de ajuda e quando está indo em direção a uma pessoa para pedir ajuda? Algum pensamento específico?

P: Penso que a pessoa não vai gostar, que eu vou incomodá-la, tenho medo de ela me julgar, de eu ser humilhado. Morro de vergonha. Eu sempre fico adiando o máximo que eu posso para pedir ajuda, tipo no meu trabalho.

Como mencionado anteriormente, altos índices de comorbidades acompanham os transtornos de ansiedade, e existem evidências da associação desses transtornos, em especial na infância, a outros problemas na adolescência e na vida adulta, tais como outros transtornos de ansiedade, depressão, abuso de substâncias, e mau desempenho escolar (Buckner et al., 2008; Woodward & Fergusson, 2001). Por conta dessas evidências, na avaliação psicodiagnóstica é fundamental que o profissional investigue possíveis comorbidades.

Dados da história social, médica, psicológica, escolar e/ou profissional também devem ser abordados, solicitando informações de fontes complementares quando necessário (Cunha, 2003). Na infância e na adolescência em especial, é bastante útil obter informações de diferentes fontes além de autorrelato, como pais e professores (Connolly et al., 2007). O relato dos pais/professores auxilia nos casos em que a criança não é capaz de se expressar bem verbalmente ou quando não se sente à vontade para conversar com o psicólogo ou psiquiatra. Além disso, o relato dos cuidadores oferece informações importantes sobre sintomas específicos, como os de ansiedade de separação. Ainda assim, a criança ou o adolescente devem ser sempre ouvidos na avaliação psicodiagnóstica. Isso porque muitas vezes eles estão mais conscientes sobre seu sofrimento enquanto que os adultos podem subestimar os seus sintomas de ansiedade. Por exemplo, evidências com crianças de amostras comunitárias escolares sugerem que o relato dos pais é concordante com o de seus filhos para sintomas de ansiedade de separação e fobias específicas, mas subestima os sintomas de ansiedade generalizada e ansiedade social relatados pelos filhos (DeSousa et al., 2014).

Outro elemento auxiliar no psicodiagnóstico é o exame do estado mental (para mais detalhes, consultar o capítulo 10 do presente livro), o qual pode ser uma ferramenta importante para a identificação de sintomas de ansiedade, auxiliando na geração de hipóteses diagnósticas. Determinados elementos, como a conduta, poderão ser observados desde o primeiro contato com o paciente, fornecendo pistas à investigação do diagnóstico. Para ilustrar uma situação, na primeira avaliação de uma paciente adulta, ela falava ao telefone antes de entrar na sala da consulta e demorou a desligar o telefone ao ser chamada para o atendimento. Na investigação de sua queixa, foi visto o seguinte:

A: Você estava com certa dificuldade de desligar o telefone antes da avaliação. Isso poderia estar relacionado com seu problema?

P: Sim, o telefone serve para me ajudar. Na verdade, tenho bastante medo de sair de casa e de ficar em locais desconhecidos. Quando realmente preciso sair, como para ir a uma consulta, eu ligo para alguém próximo da minha família e fico conversando com essa pessoa para me acalmar.

A: Você quer dizer que seus familiares a ajudam a suportar o medo que sente ao sair de casa?

P: Isso. Ligo para eles porque assim me sinto protegida, sinto que eles podem vir me socorrer se eu precisar de ajuda, se eu ficar muito ansiosa ou se alguma coisa ruim acontecer comigo.

A observação do comportamento da paciente antes mesmo de entrar na sala de avaliação auxiliou em seu diagnóstico – no caso, agorafobia. Outras funções psíquicas do exame do estado mental, como a atenção, o pensamento, a linguagem e o afeto, também devem ser avaliadas em pacientes com sintomas de ansiedade, contribuindo para a realização de um diagnóstico sindrômico.

Para além das diretrizes já mencionadas, a aplicação de instrumentos (entrevistas semi-estruturadas, questionários e escalas) é o principal meio de investigação da frequência, intensidade e duração dos sintomas de ansiedade. Para um bom psicodiagnóstico, é preciso, portanto, saber escolher os instrumentos adequados para a avaliação dos sintomas. Isso garante que os dados sejam confiáveis e consistentes. No Brasil, diversos instrumentos com boas propriedades psicométricas estão disponíveis para a avaliação de sintomas de ansiedade para diferentes faixas etárias e contextos (DeSousa, Moreno, Gauer, Manfro, & Koller, 2013).

Inicialmente, existem as entrevistas semi-estruturadas que avaliam diferentes transtornos psiquiátricos e poderão auxiliar na investigação e na confirmação de um transtorno de ansiedade, bem como de possíveis comorbidades. Para a avaliação psicodiagnóstica de crianças e adolescentes, o *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL; Brasil, 2003) é um dos instrumentos mais indicados. Durante sua aplicação, o avaliador deve adequar as perguntas ao nível de desenvolvimento da criança ou adolescente entrevistado. Além disso, a entrevista também deve ser administrada com um dos cuidadores (ou mais de um, se possível). O instrumento prevê espaço para relatos do próprio jovem e do seu cuidador, sendo o clínico responsável pela pontuação conclusiva após integrar os dados das diferentes fontes. Para auxiliar na avaliação de comorbidades, o K-SADS-PL investiga, além dos transtornos de ansiedade, transtornos do comportamento disruptivo, transtornos do humor, transtornos psicóticos, uso de substâncias, transtornos alimentares e outros. No entanto, é preciso levar em consideração que a entrevista foi desenvolvida a partir dos critérios diagnósticos do DSM-IV e, por isso, o clínico deve estar preparado para fazer as adaptações necessárias aos critérios do DSM-5.

Para a avaliação psicodiagnóstica em adultos, o clínico pode utilizar como entrevista semi-estruturada a *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI; Amorim, 2000) ou a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID; Crippa et al., 2008). Assim como no caso do K-SADS-PL, estas entrevistas semi-estruturadas avaliam também possíveis comorbidades além dos transtornos de ansiedade. Dessa forma, o profissional pode escolher entre aplicá-las na íntegra ou aplicar somente os módulos relativos aos transtornos de ansiedade ou somente o módulo de um transtorno de ansiedade em específico. Também como no caso do K-SADS-PL, a versão atual da MINI e da SCID em português brasileiro se baseiam nos critérios diagnósticos do DSM-IV, cabendo ao profissional adaptá-los às mudanças trazidas pelo DSM-5.

Para complementar os dados e diagnósticos categóricos provenientes das entrevistas, a avaliação psicodiagnóstica faz uso de questionários e escalas que oferecem uma medida dimensional dos sintomas de ansiedade do indivíduo. A Tabela 1 apresenta alguns dos instrumentos disponíveis no Brasil para a mensuração de sintomas de ansiedade de forma geral.¹ Por exemplo, para crianças e adolescentes, duas das escalas com mais evidências de adequação internacionalmente são a *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders* (SCARED; Isolan, Salum, Osowski, Amaro, & Manfro, 2011) e a *Spence Children's Anxiety Scale* (SCAS; DeSousa, Petersen, Behs, Manfro, & Koller, 2012; DeSousa et al., 2014). Ambas possuem uma versão de autorrelato para a criança/adolescente e uma versão de relato parental. Para adultos, a Escala de Ansiedade de Hamilton (Ham-A; Kummer, Cardoso, & Teixeira, 2010) e o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI; Cunha, 2001; Osório, Crippa, & Loureiro, 2011) são dois dos instrumentos mais largamente utilizados. Ressalta-se que o BAI restringe a mensuração a sintomas físicos relacionados aos quadros ansiosos. Para idosos, o Inventário de Ansiedade Geriátrica (GAI; Martiny et al., 2011) é uma opção disponível.

Em determinados casos, são necessários questionários e escalas mais específicas, que mensurem sintomas de um transtorno de ansiedade em particular ou sintomas de ansiedade em um contexto particular. A Tabela 2 apresenta instrumentos para a mensuração de sintomas de ansiedade nestes casos. As referências detalhadas dos estudos de evidências de validade e confiabilidade destes instrumentos, assim como as dos instrumentos apresentados na Tabela 1, são descritas por DeSousa et al. (2013). Por exemplo, a Escala de Ansiedade Social Liebowitz (LSAS; Kummer, Cardoso, & Teixeira, 2008; Terra et al., 2006) pode ser usada para a mensuração de sintomas no caso do diagnóstico de transtorno de ansiedade social. O

¹ Os instrumentos apresentados no presente capítulo são utilizados essencialmente na pesquisa ou na prática clínica. Mesmo não estando entre os instrumentos com parecer favorável do Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos (SATEPSI), são instrumentos auxiliares ao psicodiagnóstico e que possuem estudos de legitimidade.

Questionário de Claustrofobia (Gouveia, Medeiros, Gouveia, Santos, & Diniz, 2008) pode ser utilizado para a mensuração de sintomas no caso do diagnóstico de fobia específica do tipo claustrofobia. O *Penn State Worry Questionnaire* (PSWQ; Castillo, Macrini, Cheniaux, & Landeira-Fernandez, 2010) pode ser usado para a mensuração de sintomas de preocupação no caso do diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada. Além destes, quando o psicodiagnóstico requerer a avaliação da ansiedade ou medo relativos a contextos particulares, como o contexto odontológico, esportivo ou hospitalar, há instrumentos disponíveis para mensurar sintomas de ansiedade contextualizados (Tabela 2). Seja qual for o instrumento utilizado, o profissional clínico realizando a avaliação psicodiagnóstica deve ter claro o porquê da sua escolha, a qual deve estar de acordo com os objetivos e hipóteses do psicodiagnóstico.

Tabela 1. Instrumentos para avaliação global de sintomas de ansiedade

Instrumento	Detalhes
1. <i>Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Present and Lifetime Version</i> (K-SADS-PL)	Entrevista semi-estruturada para uso na avaliação de crianças e adolescentes
2. <i>Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders</i> (SCARED)	Escala para uso na avaliação de crianças e adolescentes
3. <i>Spence Children's Anxiety Scale</i> (SCAS)	Escala para uso na avaliação de crianças e adolescentes
4. Escala de Ansiedade Infantil “O Que Penso e Sinto” (RCMAS)	Escala para uso na avaliação de crianças e adolescentes
5. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI)	Entrevista semi-estruturada para uso na avaliação de adultos
6. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID)	Entrevista semi-estruturada para uso na avaliação de adultos
7. Escala de Ansiedade de Hamilton (Ham-A)	Escala para uso na avaliação de adultos
8. Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) ^a	Escala para uso na avaliação de adultos
9. Inventário de Ansiedade Geriátrica (GAI)	Escala para uso na avaliação de idosos

Nota. ^a Obteve parecer favorável no SATEPSI.

Tabela 2. Instrumentos para avaliação de sintomas de transtornos de ansiedade específicos ou sintomas de ansiedade em contextos específicos

Instrumento	Detalhes
Avaliação de sintomas de transtorno de ansiedade específico	
1. Escala de Ansiedade Social Liebowitz (LSAS)	Escala para avaliação de sintomas de ansiedade social
2. Inventário de Fobia Social (SPIN)	Escala para avaliação de sintomas de ansiedade social
3. Mini-Inventário de Fobia Social (Mini-SPIN)	Escala para avaliação de sintomas de ansiedade social
4. Escala Tampa de Cinesiofobia (ETC)	Escala para avaliação de sintomas de fobia específica (realizar movimentos e atividade física)
5. Avaliação Clínica do Medo de Cair em Idosos	Escala para avaliação de sintomas de fobia específica (cair)
6. Questionário de Claustrofobia	Escala para avaliação de sintomas de fobia específica (espaços fechados, que restringem os movimentos)
7. <i>Penn State Worry Questionnaire</i> (PSWQ)	Escala para avaliação de sintomas de preocupação
8. <i>Challenge tests</i> indutores de ataques de pânico	Testes indutores de ataques de pânico por meio de ingestão de caféina, inalação de dióxido de carbono, e apneia voluntária
Avaliação de sintomas de ansiedade em contexto específico	
1. <i>Burns Specific Pain Anxiety Scale</i> (BSPAS)	Escala para avaliação de sintomas ansiedade em pacientes com queimadura
2. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)	Escala para avaliação de sintomas ansiedade em contexto hospitalar
3. <i>Competitive State Anxiety Inventory-2</i> (CSAI-2)	Escala para avaliação de sintomas ansiedade em contexto esportivo
4. <i>Dental Anxiety Scale</i> (DAS)	Escala para avaliação de sintomas ansiedade em contexto odontológico

Além dos instrumentos relacionados à investigação da ansiedade e de psicopatologias, é fundamental que o psicodiagnóstico contemple aspectos de vulnerabilidade e resiliência e

fatores de risco e de proteção (Petersen, 2011b). Para avaliar a resiliência em pacientes a partir de 18 anos está disponível no Brasil a Escala dos pilares da resiliência - EPR (Cardoso & Martins, 2013). Para crianças e adolescentes, sugere-se a medida positiva de autoconceito através da Escala de Auto Conceito Infante Juvenil - EAC-IJ (Sisto & Martinelli, 2004) e também avaliação de estilos parentais e práticas educativas através do Inventário de Estilos Parentais - IEP (Gomide, 2006).

Considerações Finais

O objetivo desse capítulo foi abordar especificidades do psicodiagnóstico na avaliação de transtornos de ansiedade, bem como a melhor forma de detectar os sintomas característicos desses transtornos. Em resumo, no psicodiagnóstico para transtornos de ansiedade, diferentes elementos devem ser considerados: a) motivos do encaminhamento ou que fizeram com que o paciente buscase auxílio, as queixas principais e demais problemas apresentados; b) história detalhada sobre o início dos sintomas de ansiedade, fatores desencadeantes e como se decorreu o desenvolvimento do paciente; c) objetos/situações que induzem à ansiedade, ao medo ou a um comportamento evitativo, e a ideia cognitiva associada; d) presença de comorbidades; e) dados da história social, médica, psicológica, escolar e/ou profissional, solicitando informações de fontes complementares quando se julgar necessário (é essencial quando se tratar de crianças/adolescentes); f) pontos fortes da criança e da família, resiliência além de fatores de risco e proteção; g) exame do estado mental; h) aplicação de instrumentos de avaliação da ansiedade, como entrevistas semi-estruturadas, escalas e questionários que estejam de acordo com os objetivos do psicodiagnóstico de cada paciente.

Apesar de os transtornos de ansiedade apresentarem uma elevada prevalência e uma série de prejuízos associados, é comum que sejam subdiagnosticados e subtratados (Costello et al., 2005). Dessa forma, é fundamental que os profissionais da psicologia e da psiquiatria aprimorem seus conhecimentos sobre a avaliação psicodiagnóstica desses transtornos para que estejam habilitados a identificá-los precocemente. Através disso, poderão evitar repercussões negativas na vida de crianças, como o absenteísmo e a evasão escolar, a utilização demasiada de serviços de pediatria por queixas somáticas associadas à ansiedade, além de possíveis problemas psiquiátricos na vida adulta (Castillo, Recondo, Asbahr, & Manfro, 2000).

Ainda, é essencial o desenvolvimento de mais estudos para um melhor entendimento dos transtornos de ansiedade. Pesquisas que busquem a investigação de marcadores de vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade poderão auxiliar na identificação precoce de elementos que contribuem ao desencadeamento dos transtornos

(Gottesman & Gould, 2003). Através desse entendimento, avaliações e tratamentos mais eficazes poderão ser proporcionados aos pacientes.

Por fim, salienta-se a importância do uso de diferentes ferramentas para a avaliação de pacientes com sintomas de ansiedade, como a entrevista clínica, o exame do estado mental e a aplicação de diferentes instrumentos. Esse formato de avaliação psicodiagnóstica proporcionará uma investigação mais qualificada do paciente, garantindo uma maior precisão no diagnóstico formulado, a identificação de funções preservadas, além de informações essenciais sobre o prognóstico dele. Esse processo será essencial para que o profissional realize um encaminhamento adequado, tendo o paciente o tratamento mais indicado para o seu problema.

Referências

- American Psychiatric Association (2014). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5ª ed.). Porto Alegre: Artmed.
- American Psychiatric Association (2002). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (4ª ed., text. rev.). Porto Alegre: Artmed.
- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnósticos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106-115.
- Andrade, L. H., Wang, Y. P., Andreoni, S., Silveira, C. M., Alexandrino-Silva, C., Siu, E. R., ... Viana, M. C. (2012). Mental disorders in megacities: findings from the Sao Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLOS ONE*, 7(2), 1-11.
- Anselmi, L., Fleitlich-Bilyk, B., Menezes, A. M., Araújo, C. L., & Rohde, L. A. (2010). Prevalence of psychiatric disorders in a Brazilian birth cohort of 11-year-olds. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 45(1), 135-142.
- Baxter, A. J., Scott, K. M., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine*, 43(5), 897-910.
- Beesdo, K., Knappe, S., & Pine, D. S. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-5. *Psychiatric Clinics of North America*, 32, 483-524.
- Bernstein, G. A. & Shaw, K. (1997). Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(10 Suppl):69S-84S.
- Bierdman, J. (2005). Attention deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1215-1220.
- Brasil, H. H. A. (2003). *Desenvolvimento da versão brasileira da K-SADS PL (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Present and Lifetime Version): estudo de suas propriedades psicométricas*. Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psiquiatria.
- Buckner, J. D., Schmidt, N. B., Lang, A. R., Small, J. W., Schlauch, R. C., & Lewinsohn, P. M. (2008). Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 230-239.
- Cardoso, T. & Martins, M. (2013). *Escala dos Pilares da Resiliência –EPR*. São Paulo: Vetor.

- Castillo, A. R. G. L., Recondo, R., Asbahr, F. R., & Manfro, G. G. (2000). Transtornos de Ansiedade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(Supl. II), 20-23.
- Castillo, C., Macrini, L., Cheniaux, E., & Landeira-Fernandez, J. (2010). Psychometric properties and latent structure of the Portuguese version of the Penn State Worry Questionnaire. *The Spanish Journal of Psychology*, 13(1), 431-443.
- Clark, D. A. & Beck, A. T. (2012). *Terapia Cognitiva para os Transtornos de Ansiedade: Ciência e Prática*. Porto Alegre: Artmed.
- Connolly, S. D., Bernstein, G. A., & Workgroup on Quality Issues (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescent with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 267-283.
- Costello, E. J., Egger, H. L., & Angold, A. (2005). The developmental epidemiology of anxiety disorders: Phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 14, 631-648.
- Craske, M. G., Rauch, S. L., Ursano, R., Prenoveau, J., Pine, D. S., & Zinbarg, R. E. (2009). What is an anxiety disorder? *Depression and Anxiety*, 26(12), 1066-1085.
- Crippa, J. A. S., Osório, F. L., Del-Ben, C. M., Santos Filho, A., Freitas, M. C. S., & Loureiro, S. R. (2008). Comparability between telephone and face-to-face Structured Clinical Interview for DSM-IV in assessing social anxiety disorder. *Perspectives in Psychiatric Care*, 44(4), 241-247.
- Cunha, J. A. (2001). *Manual da versão em português das Escalas Beck*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Cunha, J. A. (2003). Fundamentos do Psicodiagnóstico. In J. A. Cunha et al. (Eds.), *Psicodiagnóstico V* (pp. 23-31). Porto Alegre: Artmed.
- DeSousa, D. A., Moreno, A. L., Gauer, G., Manfro, G. G., & Koller, S. H. (2013). Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. *Avaliação Psicológica*, 12(3), 397-410.
- DeSousa, D. A., Pereira, A. S., Petersen, C. S., Manfro, G. G., Salum, G. A., & Koller, S. H. (2014). Psychometric properties of the Brazilian-Portuguese version of the Spence Children's Anxiety Scale (SCAS): self- and parent-report versions. *Journal of Anxiety Disorders*, 28, 427-436.
- DeSousa, D. A., Petersen, C. S., Behs, R., Manfro, G. G., & Koller, S. H. (2012). Brazilian Portuguese version of the Spence Children's Anxiety Scale (SCAS-Brasil). *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 34, 147-153.
- Gomide, P. (2006). *Inventário de estilos parentais IEP: modelo teórico - manual de aplicação, apuração e interpretação*. Petrópolis: Editora Vozes.

- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 636–645.
- Gouveia, V. V., Medeiros, E. D., Gouveia, R. S. V., Santos, W. S., & Diniz, P. K. C. (2008). Cuestionario de claustrofobia: Evidencias de su validez y fiabilidad. *Revista Interamericana de Psicología*, *42*(3), 604-610.
- Hirshfeld-Becker, D. R., Micco, J., Henin, A., Bloomfield, A., Bierdman, J., & Rosebaum, J. (2008). Behavioral Inhibition. *Depression and Anxiety*, *25*, 357-367.
- Isolan, L., Salum, G. A., Osowski, A. T., Amaro, E., & Manfro, G. G. (2011). Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) in Brazilian children and adolescents. *Journal of Anxiety Disorders*, *25*(5), 741-748.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*(6), 617-627.
- Kummer, A., Cardoso, F., & Teixeira, A. L. (2008). Frequency of social phobia and psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(12), 1739-1743.
- Kushner, M. G., Abrams, K., & Borchardt, C. (2000). The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: a review of major perspectives and findings. *Clinical Psychology Review*, *20*, 149-171.
- Lewinsohn, P. M., Zinbarg, R., Seeley, J. R., Lewinsohn, M., & Sack, W. H. (1997). Lifetime comorbidity among anxiety disorders and between anxiety disorders and other anxiety disorders in adolescents. *Journal of Anxiety Disorders*, *11*, 377-394.
- March, J. S. (1995). *Anxiety Disorders in Children and Adolescents*. New York: Guilford Press.
- Martiny, C., Silva, A. C. O., Nardi, A. E., & Pachana, N. A. (2011). Tradução e adaptação transcultural da versão brasileira do Inventário de Ansiedade Geriátrica (GAI). *Revista de Psiquiatria Clínica*, *38*(1), 08–12
- Osório, F. L., Crippa, J. A., & Loureiro, S. R. (2011). Further psychometric study of the Beck Anxiety Inventory including factorial analysis and social anxiety disorder screening. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *15*(4), 255-262.
- Petersen, C. (2011a). Evidências de efetividade e procedimentos básicos para terapia cognitivo-comportamental para crianças com transtornos de ansiedade. *Revista Brasileira de Psicoterapia*, *13*(1), 39-50.

- Petersen, C. (2011b). Avaliação inicial em crianças: a dimensão bioecológica do desenvolvimento humano. In Petersen, C. & Wainer, R. *Terapias Cognitivo-Comportamentais para crianças e adolescentes: ciência e arte*. Porto Alegre: Artmed.
- Petersen, C., Bunge, E., Mandil, J., & Gomar, M. (2011). Terapia cognitivo-comportamental para os transtornos de ansiedade. In C. Petersen & R. Wainer (Eds.). *Terapias cognitivo-comportamentais para crianças e adolescentes: ciência e arte*. Porto Alegre: Artmed.
- Rosenbaum, J. F., Biederman, J., Bolduc-Murphy, E. A., Faraone, S. V., Charloff, J., Hirshfeld D. R., & Kagan, J. (1993). Behavioral inhibition in childhood: a risk factor for anxiety disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 1(1), 2-16.
- Sisto, F. & Martinelli, S. (2004) *Escala de Autoconceito Infanto-Juvenil – EAC-IJ*. São Paulo: Vetor Editora.
- Terra, M. B., Barros, H. M. T., Stein, A. T., Figueira, I., Athayde, L. D., Gonçalves, M. S., ... Silveira, D. X. (2006). Internal consistency and factor structure of the Portuguese version of the Liebowitz Social Anxiety Scale among alcoholic patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(4), 265-269.
- Woodward, L. J. & Fergusson, D. M. (2001). Life course outcomes of young people with anxiety disorders in adolescence *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 1086-1093.

Anexo B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (grupo clínico)

Autorização para participar de um projeto de pesquisa

Nome do estudo: “Avaliação neuropsicológica das funções executivas em indivíduos com transtorno de ansiedade e seus familiares”.

Instituições: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) / Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Instituto de Psicologia (UFRGS).

Pesquisadores responsáveis: Profa. Dra. Gisele Gus Manfro (Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, coordenadora do PROTAN) e Profa. Dra. Clarissa Marcelli Trentini (Programa de Pós-graduação em Psicologia da UFRGS).

Pesquisadores executantes: Juliana de Lima Müller, Rachel Montagner e Giovanni Abrahão Salum Júnior.

Telefone para contato: Profa. Dra. Clarissa Marcelli Trentini ou Ms. Juliana de Lima Müller – (51) 3308 54 75 – e Profa. Dra. Gisele Gus ou Ms. Juliana de Lima Müller – (51) 3359 8294.

Nome do participante: _____ Protocolo Nº. _____

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Avaliação neuropsicológica das funções executivas em indivíduos com transtorno de ansiedade e seus familiares”.

1. OBJETIVO E BENEFÍCIOS DO ESTUDO:

O presente estudo tem como objetivo avaliar se componentes das funções executivas (por exemplo, capacidade de planejamento, inibição, flexibilidade cognitiva) são possíveis marcadores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade - Transtornos do Pânico com ou sem agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada e Transtorno de Ansiedade Social. O desempenho em tarefas de funções executivas será comparado entre indivíduos com transtorno de ansiedade, seus familiares e controles saudáveis.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS:

Neste estudo, o(a) senhor(a) será avaliado(a) em três sessões com duração aproximada de 30 a 70 minutos cada. O(A) Senhor(a) responderá, inicialmente, a um questionário sociocultural e de aspectos da saúde. Após realizará uma avaliação psiquiátrica diagnóstica com o objetivo de investigar sintomas de ansiedade. Você preencherá questionários sobre seus sentimentos e comportamentos no dia-a-dia. Serão avaliados também sua inteligência, funções executivas e indícios de quadro depressivo. Sua participação é completamente voluntária e o(a) senhor(a) tem o direito de interromper a avaliação caso desejar. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e você não terá nenhum custo com relação aos procedimentos envolvidos.

3. POSSÍVEIS RISCOS, DESCONFORTOS E BENEFÍCIOS:

Os procedimentos envolvidos neste estudo não devem proporcionar desconfortos ou riscos para o(a) senhor(a), além de um possível cansaço e/ou constrangimento por ter que responder questões sobre aspectos emocionais. Através de um material psicoeducativo você irá adquirir mais conhecimento sobre transtornos de ansiedade, os sintomas associados e como melhorá-

los. Você poderá ser reencaminhado ao ambulatório de origem (PROTAN) e terá direito a informações sobre o estudo e conhecimentos científicos descobertos no projeto pelos telefones (51) 3308 54 75 ou (51) 3359 8294. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado pelo telefone (51) 3359 76 40 para esclarecimento de dúvidas.

4. DIREITO DE DESISTÊNCIA:

O(A) senhor(a) pode desistir a qualquer momento de participar do estudo, não havendo qualquer consequência por causa desta decisão.

5. SIGILO:

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, porém, será preservando o completo anonimato da sua identidade, ou seja, nenhum nome será identificado em qualquer material divulgado sobre o estudo. O presente documento será elaborado em duas vias, sendo uma entregue a você e a outra mantida pelos pesquisadores envolvidos no estudo.

6. CONSENTIMENTO:

Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Esta pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizado no 2º andar, sala 2227, do HCPA. Fone/Fax: (51) 3359 7640.

Porto Alegre, _____ de _____ de _____.

Nome do participante responsável

Nome do pesquisador do estudo

Assinatura do participante responsável

Assinatura do pesquisador do estudo

Nome do responsável legal do participante

Assinatura do responsável legal do participante

Anexo C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (grupo de familiares e controle)

Autorização para participar de um projeto de pesquisa

Nome do estudo: “Avaliação neuropsicológica das funções executivas em indivíduos com transtorno de ansiedade e seus familiares”.

Instituições: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) / Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Instituto de Psicologia (UFRGS).

Pesquisadores responsáveis: Profa. Dra. Gisele Gus Manfro (Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, coordenadora do PROTAN) e Profa. Dra. Clarissa Marcelli Trentini (Programa de Pós-graduação em Psicologia da UFRGS).

Pesquisadores executantes: Juliana de Lima Müller, Rachel Montagner e Giovanni Abrahão Salum Júnior.

Telefone para contato: Profa. Dra. Clarissa Marcelli Trentini ou Ms. Juliana de Lima Müller – (51) 3308 54 75 – ou Profa. Dra. Gisele Gus ou Ms. Juliana de Lima Müller – (51) 3359 8294.

Nome do participante: _____ Protocolo Nº. _____

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Avaliação neuropsicológica das funções executivas em indivíduos com transtorno de ansiedade e seus familiares”.

1. OBJETIVO E BENEFÍCIOS DO ESTUDO:

O presente estudo tem como objetivo avaliar se componentes das funções executivas (por exemplo, capacidade de planejamento, inibição, flexibilidade cognitiva) são possíveis marcadores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade - Transtornos do Pânico com ou sem agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada e Transtorno de Ansiedade Social. O desempenho em tarefas de funções executivas será comparado entre indivíduos com transtorno de ansiedade, seus familiares e controles saudáveis.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS:

Neste estudo, o(a) senhor(a) será avaliado(a) em duas sessões com duração de aproximadamente 60 minutos cada. O(A) Senhor(a) responderá, inicialmente, a um questionário sociocultural e de aspectos da saúde. Após realizará uma avaliação psiquiátrica diagnóstica. Serão avaliados também sua inteligência, funções executivas e indícios de quadro depressivo. Sua participação é completamente voluntária e o(a) senhor(a) tem o direito de interromper a avaliação caso desejar. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e você não terá nenhum custo com relação aos procedimentos envolvidos.

3. POSSÍVEIS RISCOS, DESCONFORTOS E BENEFÍCIOS:

Os procedimentos envolvidos neste estudo não devem proporcionar desconfortos ou riscos para o(a) senhor(a), além de um possível cansaço e/ou constrangimento por ter que responder questões sobre aspectos emocionais. Você poderá ser encaminhado a locais de tratamento (hospitais, psicólogos, postos de saúde), quando necessário e terá direito a informações sobre o estudo e conhecimentos científicos descobertos no projeto pelos telefones (51) 3308 54 75

ou (51) 3359 8294. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado pelo telefone (51) 3359 76 40 para esclarecimento de dúvidas.

4. DIREITO DE DESISTÊNCIA:

O(A) senhor(a) pode desistir a qualquer momento de participar do estudo, não havendo qualquer consequência por causa desta decisão.

5. SIGILO:

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, porém, será preservando o completo anonimato da sua identidade, ou seja, nenhum nome será identificado em qualquer material divulgado sobre o estudo. O presente documento será elaborado em duas vias, sendo uma entregue a você e a outra mantida pelos pesquisadores envolvidos no estudo.

6. CONSENTIMENTO:

Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Esta pesquisa foi analisada e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizado no 2º andar, sala 2227, do HCPA. Fone/Fax: (51) 3359 7640.

Porto Alegre, _____ de _____ de _____.

Nome do participante responsável

Nome do pesquisador do estudo

Assinatura do participante responsável

Assinatura do pesquisador do estudo

Nome do responsável legal do participante

Assinatura do responsável legal do participante

Anexo D

Escala de Gravidade e Prejuízo Relacionado à Ansiedade (EGPA)³

ESCALA DE GRAVIDADE E PREJUÍZO RELACIONADO À ANSIEDADE (EGPA)

EGPA1. Na semana que passou, o quão frequente você se sentiu ansioso?

() 0	() 1	() 2	() 3	() 4
Não me senti ansioso	Ansiedade infrequente Me senti ansioso raras vezes	Ansiedade ocasional Me senti ansioso, mas na maioria do tempo não estava ansioso. Foi difícil relaxar	Ansiedade frequente Me senti ansioso na maior parte do tempo. Foi muito difícil de relaxar	Ansiedade constante Me senti ansioso todo o tempo e não fui capaz de relaxar de fato

EGPA2. Na semana que passou, quando você se sentiu ansioso, quão intensa ou grave foi a sua ansiedade?

() 0	() 1	() 2	() 3	() 4
Pouco ou nada. A ansiedade estava ausente ou quase imperceptível	Leve A ansiedade estava em um nível baixo. Foi possível relaxar quanto eu tentei. Os sintomas físicos foram apenas um pouco desconfortáveis	Moderada A ansiedade me causou desconforto algumas vezes. Foi difícil relaxar ou me concentrar, mas eu consegui quando eu tentei. Os sintomas físicos estavam desconfortáveis	Grave A ansiedade foi intensa na maioria do tempo. Foi muito difícil relaxar ou focar em qualquer coisa. Os sintomas físicos estavam muito desconfortáveis	Extremamente Grave A ansiedade foi insuportável. Foi completamente impossível relaxar. Os sintomas físicos estavam intoleráveis

EGPA3. Na semana que passou, o quanto frequentemente você evitou situações, lugares, objetos ou atividades por causa da ansiedade ou do medo?

() 0	() 1	() 2	() 3	() 4
Nada Eu não evitei lugares, situações, atividade ou outras coisas por causa do medo	Infrequente Eu evitei algumas coisas uma vez ou outra, mas eu geralmente enfrentei a situação. Minha rotina não foi afetada	Ocasional Eu tive medo de algumas situações, lugares ou objetos, mas isso ainda foi administrável. Minha rotina mudou minimamente. Eu sempre ou quase sempre evitei as coisas que me causavam medo quando eu estava sozinho, mas lidava com elas se alguém estivesse comigo	Frequente Eu tive medo considerável e tentei a todo custo evitar as coisas que me assustavam. Fiz mudanças importantes na minha rotina para evitar objetos, situações, atividades ou lugares	Todo o tempo Evitar objetos, situações, atividades ou lugares tomou conta da minha vida. Minha rotina foi extensivamente afetada e não faço mais coisas que geralmente gostava de fazer

EGPA4. Na semana que passou, o quanto a sua ansiedade interferiu com a sua capacidade de fazer as coisas que você precisava fazer no trabalho (na escola) ou em casa?

() 0	() 1	() 2	() 3	() 4

³ Tradução do nome da escala em inglês: *Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS)*.

Nada Sem interferência no trabalho/casa/escola pela ansiedade.	Leve Minha ansiedade me causou alguma interferência no trabalho/casa/escola. As coisas ficaram mais difíceis de serem feitas, mas tudo que precisava ser feito ainda está sendo feito	Moderada Minha ansiedade definitivamente interfere nas minhas tarefas. A maioria das coisas ainda estão sendo feitas, mas poucas estão sendo feitas tão bem quanto eu fazia no passado	Grave Minha ansiedade realmente mudou a minha capacidade de fazer as coisas. Algumas tarefas ainda estão sendo feitas, mas muitas coisas não estão. Minha performance definitivamente foi alterada.	Extremamente Grave Minha ansiedade se tornou incapacitante. Sou incapaz de completar tarefas, tive que abandonar a escola/o trabalho (ou fui demitido)/ou fui incapaz de completar as tarefas em casa e enfrentei consequências como cobradores, despejo, etc.
--	---	--	---	--

EGPA5. Na semana que passou, o quanto a sua ansiedade interferiu com a sua vida social ou com os relacionamentos?

() 0	() 1	() 2	() 3	() 4
Nada Minha ansiedade não afetou os meus relacionamentos	Leve Minha ansiedade interferiu um pouco nos meus relacionamentos. Alguns dos meus amigos e outros relacionamentos foram afetados, mas, em geral, minha vida social ainda está OK	Moderada Eu tive alguma interferência na minha vida social, mas eu ainda tenho alguns relacionamentos próximos. Eu não passo tanto tempo com os outros como no passado, mas eu ainda saio algumas vezes	Grave Minhas amizades e relacionamentos foram muito afetados por causa da minha ansiedade. Eu não gosto mais de atividades sociais. Eu saio muito pouco.	Extremamente Grave Minha ansiedade completamente acabou com as minhas atividades sociais. Todos os meus relacionamentos foram afetados ou acabaram. Minha família está extremamente cansada

PONTUAÇÃO TOTAL:

Anexo E

Escala Liebowitz para a Ansiedade Social (LSAS)

Escala de Liebowitz de Fobia Social (LSAS)

INSTRUÇÕES: Coloque na primeira coluna o item referente ao medo ou ansiedade que você sente ao realizar cada uma das situações descritas ao lado. Na segunda coluna, coloque o quanto você evita realizar a situação citada. Se algumas das situações citadas nunca são realizadas por você, coloque “3” nas duas colunas, pois elas geram um medo e ansiedade tão grandes que você as evita sempre. No entanto, se você não tem medo ou ansiedade alguma de alguma situação descrita e nunca evita esse tipo de situação, coloque “0” nas duas colunas da escala. Confira a escala ao terminar para não esquecer de responder nenhum item. Não deixe itens em branco.

	Medo /Ansiedade 0=Nenhum 1=Leve 2=Moderado 3=Intenso	Evitação 0=Nunca 1=Ocasionalmente 2=Freqüentemente 3=Geralmente
LSAS1. Telefonar em público		
LSAS 2. Participar em pequenos grupos		
LSAS 3. Comer em locais públicos		
LSAS 4. Beber com outros em locais públicos		
LSAS 5. Falar com pessoas em posição de autoridade		
LSAS 6. Agir, realizar ou falar em frente a uma audiência		
LSAS 7. Ir a uma festa		
LSAS 8. Trabalhar sendo observado		
LSAS9. Escrever sendo observado		
LSAS10. Chamar alguém que você não conhece muito bem		
LSAS11. Falar com pessoas que você não conhece muito bem		
LSAS12. Encontrar com estranhos		
LSAS13. Urinar em banheiro público		
LSAS14. Entrar em uma sala onde outros já estão sentados		
LSAS15. Ser o centro das atenções		
LSAS16. Falar em uma reunião		
LSAS17. Fazer uma prova		
LSAS18. Expressar uma discordância ou desaprovação para pessoas que você não conheça bem		
LSAS19. Olhar nos olhos de pessoa que você não conheça bem		
LSAS20. Relatar algo para um grupo		
LSAS21. Tentar paquerar alguém		
LSAS22. Devolver mercadorias para uma loja		
LSAS23. Dar uma festa		
LSAS24. Resistir às pressões de um vendedor		

Anexo F

Escala de Gravidade para Transtorno do Pânico (PDSS)

Escala de Gravidade para Transtorno do Pânico

As questões a seguir referem-se a ataques de pânico e ataques de pânico com sintomas limitados. Neste questionário nós definimos ataque de pânico como um período de intenso e súbito medo, ou desconforto acompanhado por pelo menos quatro dos sintomas listados abaixo. Para ser considerado um período de intenso e súbito medo, os sintomas devem atingir o pico em 10 minutos. Episódios como ataques de pânico, mas que possuam menos de 4 dos sintomas listados são chamados de ataques de pânico com sintomas limitados. Abaixo os sintomas:

- Taquicardia
- Sudorese
- Tremor
- Falta de ar
- Sensação de asfixia
- Dor no peito ou desconforto torácico
- Náusea
- Tonturas ou desmaio
- Sensação de irrealidade
- Dormência ou formigamento
- Calafrios ou calorões
- Medo de perder o controle ou de enlouquecer
- Medo de morrer

() Não tenho nenhum desses sintomas >>>PULAR

PDSS1. Quantos ataques de pânicos e/ou ataques de pânico com sintomas limitados você tem durante a semana?

1. Nenhum ataque de pânico e/ou ataques de pânico com sintomas limitados.
2. Leve: nenhum ataque de pânico completo e não mais de um sintoma em ataques de pânico limitado/dia.
3. Moderado: 1 ou 2 ataques de pânico completos e/ ou múltiplos sintomas em ataques de pânico limitado/dia.
4. Grave: mais de 2 ataques de pânico completos mas não mais do que em média 1/ dia.
5. Extremo: ataques de pânico completos mais de uma vez por dia, mais dias com do que sem.

PDSS2. Se você teve algum ataque de pânico durante a última semana, o quanto desconfortável foi enquanto estava acontecendo? (Se você teve mais de um, de uma pontuação média. Se você não teve nenhum ataque de pânico, mas teve ataques de pânico com sintomas limitados, responda para os mesmos.)

1. Nenhum desconforto, ou nenhum ataque de pânico ou ataques de pânico com sintomas limitados durante a última semana.
2. Levemente desconfortável (não muito intenso).
3. Moderadamente desconfortável (intenso, mas manejável).
4. Muito desconfortável (muito intenso).
5. Extremamente desconfortável (extremamente desconfortável durante todos os ataques).

PDSS3. Durante a última semana, o quanto você ficou preocupado ou ansioso que um próximo ataque de pânico pudesse acontecer ou sobre os medos relacionados aos ataques (por exemplo, que eles poderiam significar que você tem problemas de saúde física ou mental, ou causar-lhe constrangimento social)?

1. Nem um pouco.
2. Ocasionalmente ou apenas levemente.
3. Frequentemente ou moderadamente.
4. Muito frequentemente, ou até um grau muito perturbador.
5. Quase constante, num grau incapacitante.

PDSS4. Durante a última semana houve algum lugar ou situação (por exemplo, transporte público, cinema, multidões, pontes, túneis, shopping center, estar sozinho) que você evitou, ou sentiu medo (desconforto) por estar como medo de ter um novo ataque de pânico? Há outras situações que você evitou ou teve medo de que acontecessem durante a semana, pelo mesmo motivo? Se respondeu sim em uma dessas perguntas, por favor, avalie o seu nível de medo e evitação na última semana.

1. Nenhum
2. Leve: medo e/ou evitação ocasional, mas eu geralmente conseguiria enfrentar ou suportar a situação. Houve pouca ou nenhuma modificação no meu estilo de vida devido isso.
3. Moderado: medo e/ou evitação visível, mas ainda administrável. Evitei algumas situações, mas eu poderia confrontá-las com alguém ao meu lado. Houve alguma modificação no meu estilo de vida por causa disso, mas o meu funcionamento global não foi alterado.
4. Grave: evitação extensiva, sendo necessária uma modificação importante no meu estilo de vida para acomodar a evitação, tornando difícil gerenciar as atividades habituais.
5. Extremo: medo e/ou evitação incapacitante. Modificação extensa no meu estilo de vida, tal que tarefas importantes não são realizadas.

PDSS5. Durante a última semana, estavam presente todas as atividades (por exemplo, esforço físico, relação sexual, tomar um banho quente ou banho, beber café, assistir um filme emocionante ou assustador) que você evita, ou sente medo (sente-se desconfortável) porque causam sensações físicas como aquelas que você sente durante os ataques de pânico ou fazem com que você sinta medo que desencadeiem um ataque de pânico? Há outras atividades que você tem evitado ou sente medo que acontecesse durante a semana, por esse mesmo motivo? Se respondeu sim em uma dessas perguntas, por favor, avalie o seu nível de medo e evitação na última semana.

1. Nenhum medo ou evitação de situações e/ou atividades por causa das sensações físicas desconfortáveis.
2. Leve: medo e/ou evitação ocasional, mas eu geralmente conseguiria enfrentar ou suportar com um pequeno desconforto essas atividades que causam sensações físicas. Houve pouca ou nenhuma modificação no meu estilo de vida.
3. Moderado: medo e/ou evitação visível, mas ainda administrável. Houve modificação no meu estilo de vida, mas limitada, meu funcionamento global não foi prejudicado.
4. Grave: evitação extensa, sendo necessária uma modificação importante no meu estilo de vida ou que interfere no meu funcionamento.
5. Extremo: medo e/ou evitação incapacitante. Modificação extensa no meu estilo de vida, tal que tarefas importantes não são realizadas.

PDSS6. Durante a última semana, o quanto os sintomas citados acima (ataque pânico e ataque de pânico com sintomas limitados, medo de ter ataques, medo de situações e/ou atividades por causa dos ataques de pânico) interferiram na sua capacidade de trabalhar ou de realizar as suas responsabilidades em casa? (Se o seu trabalho ou responsabilidades em casa foram menos do que o habitual na última semana, responda como você acha que teria feito se suas responsabilidades tivessem sido como o habitual.)

1. Nenhuma interferência no meu trabalho e/ou responsabilidades em casa.
2. Ligeira interferência no trabalho e nas responsabilidades em casa, mas eu poderia fazer quase tudo se eu não tivesse esse problema.
3. Interferência significativa no trabalho e nas responsabilidades em casa, mas ainda consigo fazer o que preciso.
4. Comprometimento importante no trabalho e nas responsabilidades em casa, há muitas coisas importantes que eu precisaria fazer e não consigo por causa do meu problema.
5. Comprometimento extremo, me sinto incapaz de gerir todas as minhas responsabilidades em casa ou do trabalho.

PDSS7. Durante a última semana, em relação aos ataques de pânico e os ataques de pânico com sintomas limitados, o quanto você se preocupou ou teve medo de situações e/ou atividades, por causa dos ataques, que acabaram interferindo na sua vida social? (Se você não teve convívio social na última semana, responda como você acha que teria feito se você tivesse.)

1. Nenhuma interferência.
2. Ligeira interferência nas atividades sociais, mas eu poderia fazer quase tudo se eu não tivesse esse problema.
3. Interferência significativa nas atividades sociais, mas com esforço consigo realizar a maioria das atividades.

4. Comprometimento importante nas atividades sociais, muitas das atividades sociais que eu gostaria de fazer e não consigo por causa do meu problema.
Comprometimento extremo, de tal forma que não há quase nada que eu consiga fazer socialmente.

Anexo G

Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale (GAD-7)

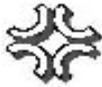
GAD-7

Nas últimas 2 semanas, o quão frequentemente você tem se incomodado com os seguintes problemas?

	Raramente	Alguns dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
Bas_GAD1. Sentiu-se nervoso, ansioso, inquieto	() 0	() 1	() 2	() 3
Bas_GAD2. Não conseguiu parar de se preocupar ou controlar suas preocupações	() 0	() 1	() 2	() 3
Bas_GAD3. Se preocupou demais com diferentes coisas	() 0	() 1	() 2	() 3
Bas_GAD4. Dificuldade em relaxar	() 0	() 1	() 2	() 3
Bas_GAD5. Ficou tão agitado(a) que foi difícil ficar parado(a)	() 0	() 1	() 2	() 3
Bas_GAD6. Ficou facilmente aborrecido(a) irritado(a)	() 0	() 1	() 2	() 3
Bas_GAD7. Sentiu-se com medo, como se algo ruim pudesse acontecer	() 0	() 1	() 2	() 3

Anexo H

Aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 130320

Data da Versão do Projeto:

Pesquisadores:

CLARISSA MARCELI TREFATINI

GISELE GUS MANFRO

GIOVANNI ABRAHÃO SALUM JUNIOR

RACHEL MONTAGNER

JULIANA DE LIMA MULLER

Título: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ANSIEDADE E SEUS FAMILIARES

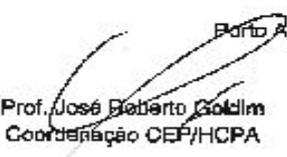
Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 12 de setembro de 2013.


Prof. José Roberto Goldim
Coordenação CEP/HCPA