



Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas – Neurociências

**PERFIL NEUROPSICOLINGÜÍSTICO DE ADOLESCENTES COM E SEM
TRANSTORNO DE ANSIEDADE: UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES**

Rudineia Toazza

Orientadora: Dra. Gisele Gus Manfro

Co-orientadora: Dra. Jerusa Fumagalli de Salles

Porto Alegre

2012

RUDINEIA TOAZZA

**PERFIL NEUROPSICOLINGUÍSTICO DE ADOLESCENTES COM E SEM
TRANSTORNO DE ANSIEDADE: UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós Graduação em Ciências Biológicas – Neurociências, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Gisele Gus Manfro

Co-orientadora: Profa. Dra. Jerusa Fumagalli
de Salles

Porto Alegre

2012

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo apoio de sempre, amor e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial à minha orientadora Professora Dra. Gisele Gus Manfro pelo carinho, generosidade em passar seu conhecimento, por todo apoio nesse percurso, independente de data e de horário; pela sua preocupação não só com o trabalho, mas também com nosso estado emocional, sempre levando em consideração as nossas dúvidas, angústias e limitações; por mostrar aos seus alunos a maneira mais cordial e cautelosa de como as coisas devem ser resolvidas; por me mostrar as coisas de outro ângulo; por lapidar meu senso de análise crítica; por ser uma profissional admirável, tratando e exigindo comprometimento igual de todos os seus alunos, desde o aluno voluntário até o aluno de Doutorado; por fazer meu objetivo de fazer mestrado se tornar possível.

À minha co-orientadora Professora Dra. Jerusa Fumagalli de Salles pelo auxílio; pela disponibilidade; pelas orientações nas escolhas dos testes neuropsicológicos; pelas sugestões que tanto contribuíram para a melhoria do artigo e dessa dissertação; por emprestar os materiais para coleta de dados enquanto os comprados pelo nosso grupo não chegavam.

Ao Giovanni Abrahão Salum Júnior pelo apoio; por sua exigência com o rigor científico e metodológico; por sempre me mostrar o melhor caminho a seguir, nunca o mais fácil, mas o que me deixaria mais perto da excelência; por seu cuidado com as análises de dados; por também lapidar meu senso de análise crítica; por me mostrar que mesmo depois de escrevermos muitos artigos, ainda assim sempre teremos coisas para melhorar.

Ao Professor Dr. Augusto Buchewitz pela sua humildade em compartilhar com nosso grupo um pouco de seu conhecimento sobre linguagem, sempre disponível para as discussões, aflições e dúvidas que nunca cessavam. Suas contribuições nos são muito importantes.

À bolsista de iniciação científica Suzielle de Menezes Flores, sempre auxiliando nos momentos de maior demanda, sempre muito eficiente.

À Andressa Bortoluzzi pelo coleguismo e amizade nesses dois anos de Mestrado e por compartilhar os momentos de angústia pré-provas.

À Rafaela Behs Jarros pela parceria e por todo auxílio no desenvolvimento desse trabalho.

A todos os demais integrantes do grupo PROTAIA pela sua receptividade, carinho e por sempre contribuírem com as discussões que foram levantadas.

Às escolas participantes da pesquisa, bem como os adolescentes pela colaboração e disponibilidade.

A todas minhas amigas e amigos pela compreensão e paciência nos muitos momentos de ausência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências e a esta universidade que forneceram apoio necessário para realização desta pesquisa e pelo ensino de qualidade.

Às Professoras Dra. Lenisa Brandão e Dra. Fabiane Stefani por permitirem a realização de parte do meu estágio de docência em sua disciplina.

A relatora e demais componentes da banca examinadora desta dissertação de Mestrado por aceitarem o convite.

A minha família por me ensinar a batalhar pelos meus objetivos e continuar lutando para alcançá-los independentemente dos obstáculos que aparecerem no caminho. Um agradecimento especial para meu pai Valdir, por sempre sonhar alto

comigo, me fazendo achar que tudo é possível, e para minha mãe, por sempre manter meus pés no chão. São para mim um exemplo de garra, determinação e persistência. Às minhas irmãs Michelle e Naiara, e a *Nonna* Eleonilde pelo carinho e pelos mimos constantes.

A CAPES e ao FIPE pelo apoio financeiro que viabilizou o desenvolvimento desse projeto.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Transtornos de Ansiedade	16
1.1.1. Epidemiologia e Classificação	16
1.1.2. Bases Etiológicas	17
1.1.3. Bases Fisiopatológicas	19
1.1.4. Bases Neuroanatômicas e Funcionais	20
1.2. Neuropsicologia	21
1.2.1. Funções Neuropsicológicas	23
1.3. Neuropsicologia e Transtornos de Ansiedade	33
1.4. Linguagem e Transtornos Emocionais	35
1.5. Evidências de validade da bateria de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN 40	
2. JUSTIFICATIVA	44
3. HIPÓTESE	46
4. OBJETIVOS	47
4.1. Objetivo Geral	47
4.2. Objetivos Específicos	47
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	48
6. Phonemic verbal fluency is associated with anxiety disorders in adolescence: evidence from a community study	49
7. DISCUSSÃO GERAL	79
8. CONCLUSÃO	87
9. DIVULGAÇÃO PARCIAL DOS RESULTADOS	96
9.1. Eventos	96
9.1.1. Posteriores	96
9.1.2. Tema Livre	96
9.1.3. Apresentação Oral	96
9.2. Trabalhos em Anais	97
9.3. Artigos em Periódicos	97
10. PERSPECTIVAS FUTURAS	98
11. PRODUÇÕES COMPLEMENTARES	100
12. ANEXO	116

_Toc322942438

12.1.	Anexo B – Carta de Aprovação Projeto	116
13.	APÊNDICE	117
13.1.	Apêndice – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	117

LISTA DE ABREVIATURAS

ISRS – Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

FE – Funções Executivas

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

CVLT – Teste de Aprendizado Verbal Califórnia (“*California Verbal Learning Test*”)

WCST – Teste de Classificação de Cartas Wisconsin (“*Wisconsin Card Sorting Test*”)

DSM-IV – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (“*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*”)

TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada

TASe – Transtorno de Ansiedade Social

FSo – Fobia Social

TP – Transtorno do Pânico

FIPE – Fundo de Incentivo a Pesquisa

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (“*Brain-derived neurotrophic factor*”)

TNF - α – Fator de Necrose Tumoral alfa (“*Tumor necrosis factor-alpha or TNF-alfa*”)

IFN - γ - Interferon gama (“*interferon-gamma*”)

IPA – Instituto Porto Alegre

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figure 1 – Crude standardized differences between cases and controls regarding all neuropsychological functions.....	78
Table 1 - Neurocognitive Domains and Dependent Measures.....	71
Table 2 – Sample Description.....	73
Table 3 – Multivariate analysis of variance (MANOVA) of the eight neurocognitive dimensions differences between subjects with and without anxiety disorders.....	74
Table 4 - Multivariate analysis of covariance (MANCOVA) of the 2 subtests of the Executive Function domain, controlling for potential confounders.....	75
Table 5 – Spearman correlation coefficients between measures of severity and neuropsychological dimensions.....	76
Table 6 – Multivariate Analysis of Covariance investigating associations between components of phonemic verbal tasks and anxiety disorders controlling for potential confounders.....	77

RESUMO

Introdução: Os transtornos de ansiedade na infância e adolescência são extremamente comuns e incapacitantes. Embora algumas das suas características neuropsicológicas já tenham sido descritas, a maioria dos processos mentais subjacentes envolvidos na sua fisiopatologia ainda não foram elucidados.

Objetivo: Investigar as características neuropsicolinguísticas de adolescentes com e sem transtornos de ansiedade selecionados a partir de uma amostra da comunidade.

Métodos: Foram incluídos nesse estudo adolescentes com idades entre 12 e 18 anos, provenientes de escolas públicas da rede da abrangência do Hospital de Clínicas de Porto. O diagnóstico psiquiátrico foi realizado utilizando o instrumento K-SADS-PL. Para avaliação dos domínios neuropsicológicos de orientação, atenção, percepção, memória, aritmética, linguagem, praxias, funções executivas (fluência verbal e resolução de problemas) foi utilizada a Bateria de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN.

Resultados: Um total de 58 adolescentes (25 casos e 34 controles) foram incluídos nessa amostra. Resultados dos testes multivariados da MANCOVA revelaram um efeito principal dos transtornos de ansiedade nos domínios cognitivos avaliados ($F=2,246$; $p=0,039$). Análises complementares revelaram que adolescentes com transtornos de ansiedade tiveram pior desempenho no teste de fluência verbal fonêmica em comparação ao grupo controle, com um tamanho de efeito moderado, $d=1,21$ (IC95% 0,91-1,50, $p < 0,001$). Uma análise qualitativa desse achado revela um menor número de palavras recuperadas corretamente na tarefa e menor número de permutação em indivíduos com ansiedade se comparados aos controles. Não foram encontradas outras diferenças nas demais dimensões investigadas neste estudo.

Conclusão: foram encontradas evidências preliminares de uma associação entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonêmica (acesso lexical e funções executivas) e

transtornos de ansiedade em adolescentes. Isso pode representar uma evidência de um déficit cognitivo de funções mais complexas de processamento em uma tarefa tempo-dependente.

Palavras-chave: Funções Executivas, Transtornos de Ansiedade, Testes Neuropsicológicos, Fluência Verbal, Neuropsiquiatria

ABSTRACT

Introduction: anxiety disorders are extremely common and impairing psychiatric conditions. Although some neuropsychological characteristics have already been described, most of the underlying mental processes involved in its pathophysiology are still to be investigated.

Objective: Investigate a broad range of neuropsychological characteristics in adolescents with and without anxiety disorders selected from a community sample.

Methods: Were included in this study adolescents aged between 12 and 18 years, from public schools of the scope of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Psychiatric diagnosis was performed with K-SADS-PL. We used a neuropsychological battery of tasks addressing major neuropsychological domains – Brazilian Brief Neuropsychological Assessment Battery NEUPSILIN: orienting, attention, perception, memory, arithmetic, language, praxis, and executive functions (verbal fluency and problem solving).

Results: A total of 58 adolescents (25 cases and 34 controls) were included in this study. Results from the multivariate tests of the MANCOVA reveal a main effect of anxiety disorders in the neurocognitive domains evaluated ($F=2.246$; $p\text{-value}=0.039$). Post-hoc analyses reveal that phonemic verbal fluency was markedly different between cases and controls, with a moderate effect size, $d=1.21$ (CI95% 0.91-1.50; $p<0.001$). Supplementary qualitative analysis reveals a lower number of retrieved correct words and lower number of switches in subjects with anxiety if compared to controls in this specific task. We found no other significant differences in the remaining seven dimensions investigated in this study.

Conclusion: we found preliminary evidence of an association between phonemic verbal fluency and anxiety disorders. This may represent an evidence of a high order cognitive deficit in time-dependent tasks involving performance.

Keywords: Executive Functions, Anxiety Disorders, Neuropsychology Tests, Verbal Fluency, Neuropsychiatry

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transtornos de Ansiedade

1.1.1. Epidemiologia e Classificação

Os transtornos de ansiedade são comuns e trazem prejuízos acadêmico, social e funcional nos indivíduos acometidos, associado a intenso sofrimento emocional (Beesdo et al., 2009; Merikangas et al., 2010). Além disso, os estudos têm demonstrado que os transtornos de ansiedade na infância estão associados à depressão, ao abuso e dependência de álcool e drogas e ao risco de suicídio na vida adulta (Maughan & Rutter, 1997). Esses quadros têm, em geral, início na infância e podem persistir até a vida adulta (Kim-Cohen et al., 2003). O início precoce interrompe a educação e as jovens carreiras (Kessler et al., 2011), com consequências na idade adulta podem ser enormes na falta de um tratamento efetivo (Maughan & Rutter, 1997), justificando a necessidade de rastrear e diagnosticar estes transtornos desde cedo na infância no intuito de planejar intervenções precoces para minimizar o risco de doenças mentais na idade adulta.

As taxas de prevalência dos transtornos de ansiedade na infância e adolescência na população em geral variam entre 5 a 32% de todas as crianças e adolescentes de acordo com dados epidemiológicos norte-americanos (Costello & Angold, 1995; Merikangas et al., 2010). No entanto, variações metodológicas nos estudos são provavelmente a causa de resultados discrepantes, como foi encontrado em outros transtornos psiquiátricos (Polanczyk, de Lima, Horta, Biederman, & Rohde, 2007). Dentre as fontes de variabilidade podemos citar diferentes instrumentos diagnósticos, diferentes critérios de prejuízo e sofrimento, diferentes

fontes de informação (pais, crianças, professores, etc.). Dados brasileiros, realizados no município de Taubaté – São Paulo, revelam uma prevalência de aproximadamente 5,2% para qualquer transtorno de ansiedade na infância (Fleitlich-Bilyk & Goodman, 2004).

Os Transtornos de Ansiedade (TA) compreendem os seguintes transtornos psiquiátricos: Transtorno de Ansiedade de Separação (TASe), Transtorno de Pânico (TP), Transtorno de Ansiedade Social (TASo) ou Fobia Social (FS), Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Fobia Específica (FE), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) e Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC). Embora os manuais diagnósticos classifiquem o TOC e TEPT dentro do grupo dos transtornos de ansiedade, padrões de resposta terapêutica, de comorbidades clínicas e evidências das neurociências clínicas e translacional são consistentes em mostrar que esses dois transtornos se diferenciam dos demais e, portanto, têm sido estudados como condições específicas. Em contrapartida, o TASe, TASo, TP e TAG na infância, têm sido estudados em conjunto. Esses transtornos compartilham o mesmo construto subjacente da ansiedade e exibem altas taxas de comorbidade, com evidências que respondem similarmente ao tratamento, independente de qual seja o transtorno principal (Pine, Cohen, Gurley, Brook, & Ma, 1998). O foco desta dissertação serão os Transtornos de Ansiedade como grupo (TASe, TASo, TAG e TP).

1.1.2. Bases Etiológicas

Os transtornos mentais de maneira geral são um resultado de alterações precoces no desenvolvimento dos circuitos cerebrais. O neurodesenvolvimento é um processo multifacetado, dinâmico que envolve uma série de relações entre genes e ambiente (interação gene x ambiente, correlação gene x ambiente, epigenética) resultando em mudanças em curto

e longo prazo na expressão gênica, interações celulares, formação de circuitos cerebrais, estruturas neurais e comportamento ao longo do tempo (March, 2011). Investigadores dessa área privilegiam diferentes abordagens e conceitos, mas convergem no entendimento de que os transtornos mentais são possíveis desfechos do processo de desenvolvimento. Concordam também no conceito de esses transtornos surgem a partir de inter-relações dimensionais, complexas, em múltiplos níveis. Entre eles encontram-se as características específicas do indivíduo como fatores biológicos, genéticos e psicológicos, bem como as características ambientais como cuidado parental, relacionamentos interpessoais, exposição a eventos estressores e as características sociais, como a rede de apoio social, vizinhança, nível socioeconômico (Polanczyk, 2009).

Estudos em psicopatologia do desenvolvimento mostram que existe uma significativa continuidade dos transtornos entre a infância, adolescência e idade adulta, e que grande proporção dos adultos com transtornos mentais já os apresentava na adolescência. Alguns autores associam características de inibição do comportamento já aos quatro meses de idade a sintomas de ansiedade na infância, indicando que as manifestações clínicas podem ser realmente muito precoces (Kagan, Snidman, Zentner, & Peterson, 1999). Resultados de pesquisas com abordagem no desenvolvimento, que integram epidemiologia, genética, neuropsicologia e estudos de neuroimagem, têm mostrado grande potencial para o entendimento das origens dos transtornos mentais e suas consequências (Polanczyk, 2009).

Embora a presença desses transtornos na infância aumente o risco para transtornos mentais na vida adulta, muitas crianças ansiosas tornam-se adultos saudáveis, livres de psicopatologia. Indivíduos ansiosos apresentam tendência à disfunção em vários níveis de processamento de informação, incluindo aspectos de atenção, avaliação cognitiva e de

aprendizagem emocional (Britton, Lissek, Grillon, Norcross, & Pine, 2010) que podem ser remediados ao longo do desenvolvimento.

1.1.3. Bases Fisiopatológicas

Alguns processos psicológicos ligados aos transtornos de ansiedade já foram elucidados (Pine, 2007). Vieses na orientação da atenção são talvez o achado mais bem replicado e consistente nos transtornos de ansiedade em adultos (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & van IJzendoorn, 2007) e em crianças (Shechner et al., 2011). Crianças e adultos com transtornos de ansiedade ou sujeitos com altos níveis de sintomas ansiosos orientam a atenção na direção de estímulos negativos com maior frequência do que indivíduos não ansiosos. Há um crescente número de evidências que sugerem que o viés atencional para ameaça é um importante fator causal na etiologia e manutenção dos transtornos de ansiedade, pois a seletividade atencional influencia subsequentemente o processamento emocional e cognitivo (Dandeneau, Baldwin, Baccus, Sakellaropoulo, & Pruessner, 2007). Alguns autores especulam que o comportamento inibido, observado em crianças ansiosas desde muito cedo na vida, pode derivar de uma ligação entre o sistema de inibição do comportamento e o aumento da vigilância e orientação em relação a ameaças classificadas como relevantes no ambiente em que o indivíduo se encontra (Fox, Henderson, Marshall, Nichols, & Ghera, 2005).

Além disso, mecanismos que envolvem disfunções no aprendizado do medo (Pine, 2007) e avaliação da ameaça (Britton et al., 2010) são também importantes e consistentemente associados ao transtorno de ansiedade desde cedo na vida das crianças (Pine, 2007). Pesquisas relacionadas à psicofisiologia têm mostrado que esses pacientes apresentam respostas

exageradas de medo em situações seguras, possivelmente devido a déficits na classificação do estímulo quanto a sua segurança e potencial de ameaça. Essas perturbações poderiam impedir os pacientes de ter uma resposta adequada aos sinais do ambiente, impedindo de reconhecer sinais de segurança ou desencadeando reações de medo quando as características de segurança não estão presentes (Britton et al., 2010; Toren et al., 2000). Desta maneira, evidências apontam para disfunções nesses sistemas que envolvem memória, aprendizagem e outras funções cognitivas em contextos específicos - no entanto, poucos estudos têm investigado essas funções mentais em crianças com transtornos de ansiedade.

Além disso, é importante salientar que alguns estudos e bases teóricas sugerem que um importante mecanismo moderador desses processos psicológicos é a capacidade de o indivíduo controlar a alocação de recursos cognitivos (*effortful control*) (Lonigan & Vasey, 2009). Sua natureza involuntária reflete a capacidade que o indivíduo possui de exercer o controle do processamento executivo a fim de substituir as próprias tendências reativas a respostas mais adaptadas em longo prazo ou a requisitos para um comportamento socializado – capacidade de inibir uma resposta dominante para executar uma resposta subdominante.

1.1.4. Bases Neuroanatômicas e Funcionais

Uma série de estruturas cerebrais estão associadas a manifestações de sintomas de ansiedade, tendo em vista que esses transtornos tem manifestações clínicas diversas. No entanto, acredita-se que duas dessas estruturas têm um papel central no desenvolvimento desses transtornos: a amígdala cerebral e o córtex pré-frontal, especialmente as expansões ventrais e laterais (Pine, 2007, 2009).

Além da amígdala e do córtex pré-frontal ventro lateral, uma série de áreas cerebrais estão envolvidas no processamento emocional. A teoria que envolve o sistema límbico é a teoria mais conhecida acerca do processamento emocional. No entanto, vários pesquisadores na área de ansiedade não acham que essa teoria compreende todo o entendimento do processamento emocional. Especialmente por não haver consenso, ainda, de quais são as áreas cerebrais que fazem parte do sistema límbico e de como as nossas emoções podem emergir das interações propostas por esse sistema. Por essa razão, alguns autores sugerem que esse conceito seja abandonado e que novos modelos levem em conta a complexidade do processamento emocional. Esta complexa interação de diversas áreas cerebrais estão começando a ser elucidadas pelos estudos de neuroimagem funcional (Kotter & Mayer, 1992; LeDoux, 1987, 2000).

Enquanto a atividade da amígdala está associada diretamente com o aumento dos sintomas de ansiedade, a atividade do córtex pré-frontal está associada à diminuição dos sintomas ansiosos, sugerindo que o córtex pré-frontal é a estrutura que controla a atividade da amígdala e age como um mecanismo compensatório essencial para os sintomas de ansiedade (Pine, 2007; Pine et al., 2009). Estudos mostraram que a ativação da amígdala e do córtex pré-frontal ventrolateral está aumentada em indivíduos com transtornos de ansiedade em relação a controles saudáveis (Pine, 2007; Pine et al., 2009).

1.2. Neuropsicologia

A Neuropsicologia estuda processos cognitivos e emocionais dos seres humanos que estão, em maior ou menor grau, associados com comportamentos, sentimentos e emoções, tanto normais quanto disfuncionais, assim como a sua relação com os correlatos cerebrais.

Tem objetivos científicos, diagnósticos e terapêuticos possibilitando o levantamento de hipóteses sobre o funcionamento do cérebro normal (Gil, 2002).

A neuropsicologia auxilia na mensuração das habilidades cognitivas na população de crianças, adolescentes, adultos e idosos a partir de um conjunto de procedimentos que engloba observação e entrevistas clínicas, administração de tarefas e de ferramentas padronizadas de avaliação de desempenho, buscando identificar e caracterizar o perfil das habilidades cognitivas, comunicativas e/ou emocionais dos indivíduos com quadros neurológicos e/ou psiquiátricos (D'Amato & Hartlage, 2008; Zibetti et al., 2010).

Segundo Yudofsky & Hales, (2006), ela pode ser útil para definir a natureza e gravidade de problemas comportamentais e emocionais resultantes de transtornos cerebrais conhecidos e de fatores de risco para transtornos no cérebro ou disfunção sem causa identificável. Fornece informações valiosas sobre o comportamento social, estado emocional e adaptações às limitações do paciente. Por exemplo, a partir de dados neuropsicológicos podemos avaliar o potencial do indivíduo para vida independente e atividade produtiva. Um componente importante das avaliações neuropsicológicas é a testagem, na qual o estado cognitivo e emocional, e o funcionamento executivo de um indivíduo são avaliados.

As testagens neuropsicológicas podem ser feitas através de uma exploração flexível (tarefas ecológicas e testes não padronizados) e/ou através de uma avaliação fixa (instrumentos padronizados). Muitos dos testes que foram inicialmente desenvolvidos para fins de pesquisa têm se mostrado úteis para a prática clínica sendo, muitas vezes, utilizados para documentar o estado cognitivo dos indivíduos (Capovilla, 2006). Crianças com transtornos cognitivos e emocionais apresentam pior desempenho em diversas funções neurocognitivas (Porter, Gallagher, Thompson, & Young, 2003). No entanto, os déficits específicos de cada transtorno mental, assim como o estudo de como esses déficits se

relacionam com a psicopatologia psiquiátrica ainda são controversos e estamos ainda longe de uma resposta definitiva. Os componentes cognitivos que envolvem atenção, memória e funções executivas se sobrepõem e interagem de uma maneira complexa, sendo difícil discutir um processo sem se referir aos outros domínios (Sohlberg & Mateer, 2009). No entanto, o refinamento das tarefas neuropsicológicas aliadas aos métodos de imagem tem avançado no entendimento das funções do cérebro e de como diferenças individuais nessas funções cerebrais podem estar ligadas a transtornos psiquiátricos.

1.2.1. Funções Neuropsicológicas

1.2.1.1. Atenção

É uma função neurobiológica essencial que permite aos humanos e outros animais continuamente e dinamicamente selecionar os estímulos mais importantes e/ou interessantes no ambiente externo ou interno, para que se concentrem recursos de processamento neural que podem ser direcionadas para a análise destes (Purves et al., 2008).

É uma das funções neuropsicológicas geralmente deficitárias em pacientes com ansiedade. A atenção é o processo pela qual a capacidade limitada de recursos cognitivos é alocada com base na importância relativa dos estímulos ambientais (Britton et al., 2010). É o estado em que se processam simultaneamente distintas fontes de informação, no sistema visual, por exemplo, é permitido focar em um objeto dentre vários do campo visual. A energia necessária para prestar atenção tem efeitos significativamente benéficos no desempenho de várias tarefas comportamentais, exceto quando há déficits nesse sistema, como por exemplo, no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (Bear, Connors, & Paradiso, 2008).

Muitos modelos de atenção, independente de suas orientações teóricas, incluem funções relacionadas à manutenção da atenção por um tempo, denominada vigilância ou também chamada de atenção concentrada, à mudança do foco de atenção e a preservação de informação não objetiva – conceitos teóricos chaves e com um alto grau de relevância clínica (Sohlberg & Mateer, 2009). Os modelos atencionais incluem: foco- execução, manutenção, decodificação e mudança (Mirsky, Anthony, Duncan, Ahearn, & Kellam, 1991); distribuição da atenção, capacidade, resistência à interferência e manipulação mental, no modelo clínico proposto por Mapou (1995); modelo multicomponente de memória de trabalho que engloba um executivo central, dois sistemas unimodais de armazenamento (a alça fonológica e uma alça visuoespacial), e um componente adicional – um sistema multimodal capaz de integrar informações unitárias em representações episódicas, denominado buffer episódico, proposto por Baddeley (2012; 1986; Repovs & Baddeley, 2006).

Expressões clínicas da ansiedade são conhecidas por envolver alocações perturbadas de atenção em situações potencialmente perigosas, onde essa resposta à ameaça pode ser reforçada e a regulação pode ser diminuída. Desta forma, indivíduos com transtornos de ansiedade tendem a classificar estímulos ambíguos como ameaçadores com maior frequência em comparação aos indivíduos não ansiosos (Britton et al., 2010).

1.2.1.2. Memória

O aprendizado e a memória são adaptações da circuitaria encefálica ao ambiente, que ocorrem ao longo da vida e que permitem responder apropriadamente a situações que experimentamos anteriormente. Aprendizado é definido como aquisição de novas informações ou novos conhecimentos, já a memória é a retenção da informação aprendida (Bear et al., 2008).

Da mesma forma que a atenção, a memória não é um processo unitário, mas uma combinação de subsistemas inter-relacionados (Sohlberg & Mateer, 2009). É definida como armazenamento e a evocação de informações adquiridas pela experiência. Essas podem ser reconhecidas pelas vias sensoriais e originar-se (1) fora do organismo (visão, audição, tato), (2) dentro do organismo (estímulos interoceptivos) ou (3) em processos exclusivamente intracerebrais (sonhos, *insights*, falsas memórias) (Bear et al., 2008).

Muito se discute ainda sobre as questões fundamentais da natureza do traço de memória, sua formação, recuperabilidade e modificabilidade, contudo, já se sabe que a formação da memória não é um processo instantâneo podendo ser dividido em duas fases de formação: (1) aquisição (mais conhecida como aprendizagem) e (2) consolidação (fase instável à qual os traços de memória são armazenados fisicamente, ou seja, a estabilização progressiva da memória para a memória de longo prazo), e outra fase, a de evocação (Dudai, 2000; Quillfeldt, 2010). A consolidação comumente se refere a dois tipos de processos: (1) consolidação sináptica, à qual ocorre dentre dos primeiros minutos a horas após a aprendizagem e ocorre em todos os sistemas de memória, e (2) consolidação do sistema, o qual leva muito mais tempo, e em onde as memórias são inicialmente dependentes do hipocampo e posteriormente podem se tornar independente dessa estrutura. A evocação, também conhecida como recuperação ou expressão da memória, tem papel importante quando o indivíduo ou o animal é exposto novamente ao contexto de aprendizagem, sendo a única maneira de mostrar que a memória foi realmente formada e armazenada (Dudai, 2000; Quillfeldt, 2010).

Em termos de duração, pesquisas apontam diferenças entre armazenamento e manipulação de informações para pequenos espaços de tempo (memória de trabalho) e aquisição e recordação da informação por longos períodos (memória de longo prazo). Em

termos de qualidade, pode-se fazer a distinção entre memória para fatos e eventos (memória declarativa) e memórias que são expressas através do desempenho em algumas tarefas (memória não declarativa). Embora a memória de trabalho, memória declarativa e não declarativa envolvam mecanismos similares de plasticidade sináptica, elas são processadas em diferentes níveis sistemáticos. Em particular, a memória declarativa depende da integridade anatômica e funcional dos lobos temporais no encéfalo, enquanto a memória de trabalho e a memória não declarativa não dependem (Purves et al., 2008).

Já se sabe que o aprendizado e a memória são processos que ocorrem em todo o encéfalo. Entretanto, o que ainda permanece obscuro é a forma como os tipos de memória, definidos por meio de testes psicológicos e neuropsicológicos correlacionam-se com as estruturas anatômicas. A memória declarativa, por exemplo, depende do hipocampo e de estruturas relacionadas; a memória de procedimento envolve o estriado, e traços de memória de trabalho são encontrados em muitas regiões do encéfalo (Bear et al., 2008).

1.2.1.3. Funções Executivas

Dos processos cognitivos investigados pela neuropsicologia, as Funções Executivas (FE) são as que mais exigem exploração em nível conceitual e empírico, pois desempenham um papel fundamental na caracterização de diferentes doenças neurológicas e neuropsiquiátricas (Cardoso et al., 2010; Smitherman et al., 2007).

A elucidação da avaliação neuropsicológica das funções executivas tem sido objeto de interesse crescente de pesquisadores, tendo em vista que o número de publicações relacionadas ao tema vem aumentando no decorrer dos anos, embora, ainda existam vários questionamentos sobre sua definição (Cardoso et al., 2010).

Ao contrário de outros domínios cognitivos (como memória ou atenção) não há conceito que incorpora a essência da função executiva. Está envolvida em cognições complexas, como resolver problemas, gerando estratégias de sequenciamento, flexibilidade cognitiva para atingir um objetivo específico. Quando esses sistemas se tornam disfuncionais, o comportamento torna-se mal controlado, desconexo e desinibido. Os mecanismos de controle e orientação são o cerne do conceito de função executiva (Elliott, 2003).

Tradicionalmente, referem-se às habilidades cognitivas envolvidas no planejamento, inibição, seguimento e monitoramento de comportamentos complexos dirigidos a um fim. Em uma avaliação neuropsicológica, são utilizadas para designar uma gama de funções cognitivas envolvidas que implicam a atenção, concentração, seletividade de estímulos, capacidade de abstração, planejamento, flexibilidade de controle mental, autocontrole e memória operacional (Cardoso et al., 2010; Hamdan, Paula, & Pereira, 2002; Jurado & Rosselli, 2007; Smitherman et al., 2007).

Dentre os diversos componentes que fazem parte dessa função, conforme já citado, destaca-se o processo de decisão. A avaliação neuropsicológica desse componente é de fundamental importância no âmbito clínico, pois parece que a tomada de decisão parece estar alterada em diversos transtornos neuropsiquiátricos. É um processo dinâmico que favorece a eleição da alternativa mais adaptada entre inúmeras opções de respostas, valorizando sua influência em ações futuras (Cardoso et al., 2010; Jurado & Rosselli, 2007).

Outro importante componente que parece estar associado às habilidades executivas é a denominada fluência verbal, é o processo de busca e recuperação da memória léxico-semântica. Fornece informações úteis sobre o desenvolvimento de estratégias de recuperação de palavras, sendo as tarefas mais comuns as que usam fluências com uma letra específica, onde o sujeito deve gerar o maior número de palavras com determinada letra, por exemplo, F,

A, S ou em um tempo limitado; e, fluências semânticas onde as palavras devem pertencer a uma determinada categoria semântica como uma fruta ou um animal (Sauzéon, Lestage, Raboutet, Nõkaoua, & Claverie, 2004; Troyer, Moscovitch, & Winocur, 1997)

A realização de tarefas diárias e o convívio social adequado requerem a integridade dessa função. O desempenho adequado delas durante a infância proporciona gradualmente a adequação e o melhor desempenho da criança para iniciar, persistir e completar tarefas (Saboya, Saraiva, Palmira, Lima, & Coutinho, 2007).

Assim como outros domínios neuropsicológicos, ainda são poucos os estudos que investigaram esse constructo nos transtornos da ansiedade quando comparados a outros diagnósticos psiquiátricos, havendo um maior número de publicações científicas na avaliação neuropsicológica do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, autismo, transtorno do humor e transtorno de conduta (Borges, Trentini, Bandeira, & Dell'Aglio, 2008; Pennington & Ozonoff, 1996).

Pesquisas sobre a relação entre ansiedade e o funcionamento executivo são relativamente escassas. Parece haver evidências, embora modestas, em outros transtornos de ansiedade como transtorno obsessivo-compulsivo e na depressão, especialmente em tarefas associadas com o desempenho de memória. Entretanto, ainda faltam estudos sobre essa relação em outros transtornos de ansiedade como transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada e fobia social (Smitherman et al., 2007).

1.2.1.4. Linguagem

Até recentemente, a principal maneira de estudar o processamento da linguagem no cérebro era correlacionando déficits de linguagem com análises *postmortem* de lesão

encefálica. Contudo, com o avanço da neuroimagem e outras técnicas já é permitido que a função a linguagem seja estudada em encéfalos humanos vivos (Bear et al., 2008).

O grande avanço dessas técnicas como a Tomografia de Crânio e, mais recentemente, a Ressonância Magnética, facilita a determinação do local das lesões neurológicas. Hoje ficaram mais evidentes as relações entre as alterações neuropsicológicas decorrentes de lesões exclusivas das estruturas subcorticais, ou combinada, referindo-se aos núcleos da base, o tálamo e a substância branca (Ortiz, 2006).

A linguagem é um sistema notável de comunicação com um impacto enorme na vida do ser humano, pela qual se utiliza sons, símbolos e gestos são utilizados para comunicação. Chega ao cérebro por meio das vias visuais e auditivas, enquanto o sistema motor produz a fala e a escrita, sendo o processamento entre o sistema sensorial e motor a essência da linguagem. Muitos são os aspectos diferentes da linguagem que podem sofrer prejuízos seletivos, podendo ser a fala, a compreensão e a designação, sugerindo que a linguagem seja processada em múltiplos estágios, anatomicamente distintos (Bear et al., 2008).

Ela pode ser dividida em seus componentes por expressão e recepção. É constituída de sons, fonemas – estudados pela fonologia; morfemas – sons que constituem as palavras; sintaxe ou gramática – conjunto de regras pelas quais se combinam as palavras; semântica – significado das palavras; prosódia – ritmo e entonação da fala e pragmática – conjunto de regras para uso da linguagem na conversação. Esses subsistemas são adquiridos numa sequência posteroanterior, começando pelos aspectos semântico e textual, seguido pelos aspectos fonético-fonológicos, migrando para o lobo frontal, os aspectos mais tardios, gramaticais, e por final a gramática (Pedroso & Rotta, 2006).

O estudo da participação das estruturas subcorticais na fala e na linguagem não é recente na literatura, já que há mais de um século (em 1872), Broadbent, estudava o local

onde as palavras eram “geradas”. Atualmente, se aceita um papel das estruturas dos núcleos da base nos processos motores, incluindo a articulação, e do tálamo em funções linguísticas que envolvam diretamente a memória (Ortiz, 2006).

Estudos para entender os substratos da linguagem em termos de anatomia e fisiologia cerebral datam do século XIX, quando médicos documentavam correlações das patologias clínicas em pacientes que sofreram lesões encefálicas resultando em alguma forma de dificuldade de linguagem. As primeiras evidências para compreender a produção e compreensão da linguagem foram descritas pelo neurologista e anatomista francês Paul Broca e o neurologista e psiquiatra alemão Carl Wernicke descrevendo os pacientes que apresentavam afasia – dificuldade de produção e/ou compreensão da linguagem devido a uma lesão (Purves et al., 2008).

A área de Wernicke ou área 42 de Brodmann está situada nas porções mediana e superior do lobo temporal, onde em caso de lesão, ocorre uma dificuldade para encontrar o significado das palavras e a sua relação com as outras palavras da frase. Já a região temporal conhecida como área de Broca ou área 44 e parte da área 45 de Brodmann está situada no pé da circunvolução frontal ascendente e é responsável pelo planejamento motor da linguagem oral (Pedroso & Rotta, 2006).

Essas duas áreas mantêm estreitas ligações pelo fascículo arqueado e fibras de associação do corpo caloso, principal estrutura integradora inter-hemisférica. A circunvolução angular ou prega curva - área 39 de Brodmann – é responsável pela integração gnósico-prática dos lobos parietal, occipital, frontal e temporal, tendo, também, ligação com áreas motoras da fala e da escrita. As áreas frontomesiais anteriores, em ambos os hemisférios, mas sendo predominantes no esquerdo, são responsáveis pela intenção e vontade de usar a linguagem. Os conhecimentos atuais mostram essa complexidade da linguagem citada

anteriormente, conforme os estudos de Pierre Marie que deu nome ao quadrilátero que representa as estreitas ligações que a linguagem mantém com as áreas subcorticais (Pedroso & Rotta, 2006).

As áreas de Broca e a área de Wernicke são duas áreas importantes das diversas áreas envolvidas no processamento da linguagem. São ligadas por um feixe nervoso chamado de fascículo longitudinal superior ou fascículo arqueado, por onde trafegam as informações entre elas, sendo sua integridade fundamental para a comunicação entre a área que decodifica e a que exprime a linguagem. Esse complexo perissilviano de linguagem não trabalha sozinho, conta com o auxílio de áreas corticais subjacentes que participam indiretamente no processo de interpretação, atribuição de significado semântico e expressão da linguagem (Mutarelli, 2000).

Uma revisão de 100 estudos de ressonância magnética funcional das bases anatômicas da linguagem publicado em 2009 mostra que a ativação para percepção da fala é nos giros pré-lexicais superiores bilaterais temporais; da fala com significado no córtex temporal inferior; recuperação semântica no giro angular esquerdo e pares orbitais; compreensão de sentenças nos sulcos superiores temporais bilaterais; frases sem significado nas regiões frontais inferiores – plano temporal posterior e giro supramarginal ventral. Esses efeitos são associados com o uso de conhecimento prévio de associações semânticas, sequências de palavras e articulações que predizem o conteúdo da sentença. A produção da fala ativa o mesmo conjunto de regiões que a compreensão da fala (Price, 2010).

Além disso, a ativação é relatada para recuperação de palavras no córtex frontal médio esquerdo, planejamento articulatorio na ínsula anterior esquerda, o início da execução de discurso no putâmen esquerdo, área suplementar pré-motora, área suplementar motora, e

córtex motor; e, para supressão de respostas inesperadas no cíngulo anterior e cabeça do núcleo caudado bilateral (Price, 2010).

Outras estruturas possuem participação nesse processamento da linguagem. A formação Hipocampal é responsável pela memorização de palavras no léxico mental e aprendizagem de regras gramaticais e combinação de palavras e o Tálamo, por sua vez, faz a mediação entre centros anteriores e posteriores da linguagem, o qual quando lesado gera dificuldade de repetição (Murdoch, 1997). A diminuição do índice metabólico do tálamo, entretanto, traz prejuízo de memória verbal e anomia e a intervenção na monitorização semântica com consequentes parafasias semânticas – substituição de uma palavra por outra do mesmo campo semântico, por exemplo, querer dizer mesa e pronunciar cadeira.

O cerebelo também parece ter uma participação importante na produção da fala. Os resultados são consistentes sugerindo a ativação de ambos os giros pós-centrais e área somato-sensorial do cerebelo esquerdo durante o *feedback* da produção do discurso e da insula anterior esquerda durante a fluência verbal. O monitoramento auditivo e o *feedback* durante a produção da fala exige a integração de sinais auditivos, articulatórios e somato-sensorial com a produção motora (Price, 2010).

Na maioria dos indivíduos existe um hemisfério especialista para essa função, estima-se que em 95% dos destros e 50% dos canhotos o hemisfério dominante é o esquerdo (Mutarelli, 2000). Mais de 95% dos destros e 70% dos canhotos a linguagem está localizada no hemisfério esquerdo, sendo que a maioria dos 30% restantes de canhotos apresenta linguagem em ambos os hemisférios (Risse, Gates, & Fangman, 1997; Springer & Deutsch, 1993). As especializações hemisféricas são delimitadas a partir de exames de neuroimagem funcional e investigações comportamentais com realização de tarefas (Mutarelli, 2000).

Démonet, Thierry e Cardebat, (2005), em uma revisão sobre áreas anatômicas da linguagem, também tentaram resumir as conclusões centrais sobre os níveis clássicos de processamento de informações baseadas nos principais modelos cognitivos. Estes níveis variam de percepção de palavra para a produção de texto até os níveis intermediários correspondentes a representações dos processos semânticos. Cita as principais áreas anatômicas supostamente envolvidas no processamento da linguagem: (1) Hemisfério Esquerdo: as áreas do córtex pré-motor, giro pré-central do córtex motor, Sulco Central, Giro Supramarginal, Giro Angular, Junção Têmporo-Parietal-Occipital, Córtex Estriado, Polo Occipital, Giro Superior temporal, Sulco Superior Temporal, Giro Temporal Inferior, Plano Temporal, Córtex Auditivo Primário, Fissura de Sylvius, Giro Frontal Posteroinferior; (2) Hemisfério Direito: córtex estriado, Córtex Visual Primário, Fissura Calcarina, Giro Lingual, Giro Fusiforme, Giro Inferior Temporal, Parte Superior do Giro Temporal.

Muitos estudos ainda são feitos para investigar as áreas envolvidas no processamento da linguagem, contudo, ao contrário do que se supunha inicialmente, evidências de estudos com ressonância magnética funcional mostram que muitas áreas corticais estão envolvidas e que as estratégias são fundamentalmente associativas. Usando técnicas não invasivas de imageamento cerebral estudos têm focado na categorização de palavras e significados das redes neurais dos lobos temporais, mostrando que alguns aspectos da linguagem como categorias lexicais e conceituais de ativação e sobreposição, são mediadas por diferentes regiões e áreas cerebrais (Purves et al., 2008).

1.3. Neuropsicologia e Transtornos de Ansiedade

Poucos estudos têm investigado, nos transtornos de ansiedade, os déficits de orientação tempo-espacial, atenção, percepção visual, habilidades aritméticas, linguagem oral e escrita, memória verbal e visual, praxias e dois tipos de tarefas de funções executivas – fluência verbal fonêmica e resolução de problemas, principalmente se comparado aos estudos já realizados com outros transtornos psiquiátricos como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Além disso, evidências comparando crianças ansiosas e não ansiosas nas características neuropsicológicas não apresentam resultados consistentes. Por exemplo, Toren et al., (2000) constataram que crianças com transtornos de ansiedade (Ansiedade Excessiva e Ansiedade de Separação) tiveram pior desempenho que os controles em todas as medidas de uma tarefa de processamento verbal (Teste de Aprendizado Verbal Califórnia – CVLT) e tiveram um número significativamente menor de erros, respostas perseverantes e respostas incorretas após o *feedback* negativo sobre o Wisconsin Teste de Classificação de Cartas (WCST). O mesmo estudo não encontrou deficiências no processamento não-verbal avaliado pelo teste Figura Complexa de Rey-Osterrieth. Micco et al., (2009) também demonstraram que crianças com ansiedade generalizada têm pior desempenho na avaliação de memória verbal no CVLT. Este estudo também demonstrou que as crianças com fobia social tiveram maior número de erros por omissão em uma tarefa de Desempenho Contínuo e não encontraram déficits em habilidades aritméticas, memória de trabalho e outras medidas de funções executivas, como o teste de interferência de Stroop e WCST para Ansiedade de Separação, Ansiedade Generalizada e Ansiedade Social. Além disso, Vasa et al., (2007) avaliaram os déficits de memória em transtornos de ansiedade e mostraram um comprometimento na memória visual.

Apesar desses achados, outros estudos não sugeriram quaisquer evidências de déficits. Podemos citar, por exemplo, outros estudos que mostraram que os indivíduos com transtornos de ansiedade também podem ter um melhor desempenho no Span de Dígitos

ordem inversa, nas Escalas de Memória Weschler recordação tardia livre de histórias A e B e na tarefa de cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth, entretanto, não foram encontradas diferenças em nenhum dos outros testes neuropsicológicos utilizados neste estudo, tais como atenção, memória, lógica, aprendizagem verbal, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (Jarros et al., 2012).

Outros estudos que avaliaram memória verbal, atenção (alerta, atenção sustentada e atenção dividida), e base inibitória das funções executivas (Go/No Go) também não encontraram qualquer evidência de desempenho pior nos transtornos de ansiedade (Günther, Holtkamp, Jolles, Herpertz-Dahlmann, & Konrad, 2004).

1.4. Linguagem e Transtornos Emocionais

A linguagem é, por vezes, deficitária em algum dos seus aspectos, embora ainda com poucos estudos investigando seus transtornos relacionados com os transtornos de ansiedade. Os déficits de linguagem, apresentam uma prevalência entre 1 e 12% na infância, sendo que dessas, 60% terão algum distúrbio do aprendizado no futuro. As pesquisas indicam que essas crianças são de risco elevado para dificuldades residuais persistentes de linguagem e alterações do comportamento e da conduta (Pedroso & Rotta, 2006).

Segundo Tannok (2000), os distúrbios da leitura que co-ocorrem com outros distúrbios da aprendizagem, incluindo distúrbios da matemática, distúrbios da expressão escrita e distúrbios da comunicação (distúrbios de linguagem receptivo-expressivo). Assim como os distúrbios da coordenação, as alterações de linguagem estão associadas a distúrbios psiquiátricos, porém ainda não é conhecida a natureza desta associação.

A interpretação da linguagem oral é um processo complexo, o qual envolve habilidade de integração de diversos sistemas cognitivos, atenção, memória, formação de conceitos, resolução de problemas e manejo de informações. A prevalência de distúrbios em habilidades de linguagem receptiva e expressiva na população de crianças com distúrbios emocionais sugere que déficits nesse processamento podem estar presentes, contudo, poucos estudos exploram a natureza dessa associação (Rogers-Adkinson, n.d.).

Em uma revisão da literatura com 26 estudos sobre habilidade de linguagem em crianças formalmente diagnosticadas com distúrbios emocionais e comportamentais, (Benner, Nelson, & Epstein, 2002), são descritos dados sobre prevalência, durabilidade e a natureza desses déficits. Refere que três em cada quatro crianças (71%) com transtornos emocionais apresentavam algum tipo de transtorno de linguagem e uma em cada duas crianças (57%) com déficits de linguagem apresentava algum transtorno emocional. As medidas eram amplas e incluíam pragmática, recepção e expressão. Os estudos longitudinais de linguagem sugerem que as taxas de comorbidades entre déficits de linguagem e transtornos emocionais podem ser estáveis ou aumentar ao longo do tempo. No entanto, não há estudos com diagnóstico psiquiátrico formal (DSM-IV) e os estudos não levam em consideração uma avaliação ampla das funções cognitivas.

A linguagem pode ser vista como uma ferramenta necessária para o sucesso acadêmico e comportamento social adequado, sendo que crianças com pobres habilidades de linguagem estariam em risco para posteriores dificuldades de aprendizagem e problemas sociais. Também se supõe que as competências linguísticas são influenciadas pelo meio acadêmico e por experiências comportamentais e sociais. Neste sentido, crianças com fracasso escolar e dificuldades sociais podem ter problemas de linguagem, prevendo que deve existir

uma associação entre esses distúrbios – distúrbios de linguagem, distúrbios de leitura e problemas sociais (Tomblin, Zhang, Buckwalter, & Catts, 2000).

É muito difícil comparar as prevalências nos distúrbios de linguagem em crianças, uma vez que os estudos não têm utilizado padrões diagnósticos em conformidade, há muita diversidade sobre os métodos empregados, particularmente nos padrões diagnósticos e na representatividade da amostra (Tomblin et al., 2011). Neste estudo os autores demonstram que os transtornos de linguagem são uma condição comum já presentes no jardim de infância quando comparados a outros transtornos, com uma taxa de prevalência de 7,4%. Este número deve ser interpretado em termos de morbidade associado com esse diagnóstico, tendo em vista o risco considerável para distúrbios do comportamento.

Benner et al., (2002) em sua revisão da literatura, traz também que os déficits na linguagem compreensiva apresentam taxas mais altas de problemas comportamentais em comparação aos déficits na linguagem expressiva, pois esses passam despercebidos. As crianças com déficits na linguagem expressiva são classificadas como socialmente mais retraídas e ansiosas. Estima-se que as crianças que apresentam comportamentos antissociais concomitantemente com problemas de linguagem são 10 vezes mais prevalentes do que a estimativa isolada desses transtornos na população em geral, sendo a tendência esse número aumentar com o passar dos anos. Esses transtornos de linguagem parecem ter um efeito devastador sobre os relacionamentos interpessoais, tanto em iniciar quanto em mantê-los.

Para manter uma interação social adequada, é necessário que a capacidade de compreender a emoção transmitida através da fala esteja preservada. Essa habilidade depende da integridade da compreensão da prosódia da linguagem, ou seja, implementações linguísticas de ritmo, *pitch* (frequência) e *loudness* (intensidade), que são o principal veículo para manter uma interação social adequada – sendo uma das áreas da linguagem com mais

relação com os transtornos de ansiedade. De ordem afetiva, a prosódia também dirigiu interesse para as áreas da ciência cognitiva e neurolinguística, sendo que lesões de todos os tipos, assim como transtornos psiquiátricos, como a depressão maior e a fobia social, costumam comprometer a capacidade prosódica (Rota, Handjaras, Sitaram, Birbaumer, & Dogil, 2011).

A expressão das emoções não só permite uma visão do pensamento do interlocutor, mas também regula a interação social, fornecendo informações cruciais para a adaptação às exigências de um ambiente social determinado. Além de gestos, posturas e expressões faciais, o discurso auxilia na inferência das mensagens emocionais expressas pelo interlocutor. Uma ampla rede de estruturas corticais e subcorticais contribui para a decodificação de informações prosódicas. Além do córtex temporal posterior superior, especialmente o córtex orbito frontal inferior, gânglios basais e regiões do sistema límbico têm sido frequentemente implicados no processamento da entonação no discurso emocional (Brück, Kreifelts, Kaza, Lotze, & Wildgruber, 2011).

Um estudo com ressonância magnética funcional mostra que regiões bilaterais do cérebro respondem a vozes com carga emocional. A ativação pelas vozes expressando raiva, tristeza, alegria e alívio foi consistentes no giro temporal superior, póstero-lateral e córtex auditivo primário, quando comparada com as vozes de prosódia neutra. Suas respostas neurais foram impulsionadas principalmente pela excitação prosódica, independente da sua valência, sugerindo um papel fundamental dessas áreas na identificação da prosódia emocional (Ethofer et al., 2011).

Relatos históricos sobre a base neural da resposta à emoção iniciaram pelos estudos de Hughlings-Jackson, em 1931, que descreveu que pacientes, apesar da afasia resultante de lesões no hemisfério esquerdo, permaneciam com habilidades de prosódia emocional

preservada, sugerindo que a mesma seja processada pelo hemisfério direito. Contudo, apesar da maioria dos estudos neurológicos sugerirem a mediação do hemisfério direito na prosódia emocional, ainda não está claro esse envolvimento. Alguns estudos sugerem que os processos prosódicos são compostos de muitas habilidades e funções distribuídas em ambos os hemisférios (Mitchell et al., 2003).

Segundo o modelo trazido no artigo de Mitchell, em 2003, ambos os hemisférios são responsáveis pelo processamento de diferentes aspectos da prosódia emocional. O hemisfério direito é superior ao esquerdo na extração de informações da região temporal. Assim, o padrão de lateralização observado depende da maneira como o processamento prosódico emocional é avaliado, ou seja, os componentes da prosódia emocional são enfatizados pela demanda da tarefa (Mitchell et al., 2003).

Apesar das regiões límbicas serem frequentemente associadas ao cérebro emocional, seu papel na decodificação de melodia no discurso emocionado permanece controverso. Estudos, envolvendo o processamento da amígdala durante a expressão emocional da voz, divergem em achados com contribuição da amígdala, sugerindo aumento, diminuição e também, sem alterações. Tais inconsistências na literatura foram parcialmente explicadas pela aplicação de um conceito de duplo processo na compreensão da prosódia, postulando mecanismos implícitos e explícitos de processamento que por sua vez apresentam diferentes representações no cérebro. Observando o envolvimento de estruturas límbicas, dependendo da tarefa empregada, cognitivo-controlada (explícito) ou incidental (implícito), dados experimentais destacam um papel predominante das estruturas límbicas durante o processamento implícito, enquanto o processamento explícito tem sido associado a regiões corticais frontais (Brück et al., 2011).

Os déficits prosódicos parecem estar um pouco mais explicados que os demais aspectos da linguagem, entretanto pesquisas futuras deveriam investigar de forma mais aprofundada a relação entre ansiedade e esses componentes da linguagem.

1.5. Evidências de validade da bateria de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN

A utilização de testes traduzidos, desenvolvidos em outros países, assim como a utilização das normas internacionais de desempenho obtido válido para população estrangeira, pode invalidar os resultados encontrados na população brasileira (Fonseca et al., 2008; Capovilla, 2006). Por essa razão, é de extrema importância o desenvolvimento de testes nacionais, que sejam mais acurados e sensíveis para detectar variações pequenas em aspectos culturais que podem ter impacto na testagem neuropsicológica.

Nesse sentido, embasado em várias áreas de conhecimento como psicologia cognitiva, psicologia experimental, psicolinguística, psicomетria, fonoaudiologia e neurologia, foi elaborada a Bateria de Avaliação Neuropsicológica Breve - NEUPSILIN. Este é um instrumento brasileiro que se propõe a avaliar os processos neuropsicológicos de orientação têmporo-espacial, atenção concentrada, percepção visual (de tamanho, de campos visuais e de faces), habilidades aritméticas (cálculos simples), linguagem oral e escrita (níveis de palavra e de sentença), memória verbal (de trabalho, episódica, semântica, prospectiva), praxias (ideomotora, construtiva e reflexiva) e funções executivas (resolução de problemas e fluência verbal fonêmica). Apresenta tarefas curtas e de fácil resolução, avaliando as nove funções cognitivas por meio de 32 tarefas. É considerado um instrumento de avaliação breve por ter um tempo reduzido de aplicação (entre 30 e 40 minutos), e inclui tarefas para acessar várias

funções cognitivas. Pode ser aplicado em indivíduos de 12 a 90 anos, tanto neurologicamente saudáveis quanto em portadores de quadros neurológicos ou neuropsiquiátricos adquiridos ou em desenvolvimento (Fonseca et al., 2008; 2009).

A Bateria de Avaliação Neuropsicológica Breve – NEUPSILIN, utilizada como medida breve de avaliação para as diversas funções cognitivas permite avaliar as funções preservadas e as com algum prejuízo, embasando a seleção de testes neuropsicológicos mais específicos para uma avaliação mais aprofundada, sendo que seus subtestes podem ser aplicados separadamente, de acordo com a função que se objetiva avaliar.

Esse instrumento foi submetido à análise de validade de conteúdo, incluindo as análises de juízes e já foi realizado um estudo piloto com a última versão do instrumento que indicaram a adequação do teste quanto à validade de conteúdo e à compreensão dos itens pelos participantes (Pawlowski, 2007).

Para um melhor entendimento das tarefas usadas para avaliação das nove funções cognitivas (anexo A), onde se encontra o protocolo de registro da aplicação do NEUPSILIN.

A pontuação é feita com base nas normas de pontuação do instrumento, adaptado e validado para a população brasileira, com fidedignidade verificada pelo método de Teste e Reteste (Pasquali, 2003; Urbina, 2007). Diversas pesquisas utilizaram esse instrumento como método de avaliação (Irigaray, 2011) e validaram o teste com o objetivo de apontarem sua precisão e normas para que pudesse ser efetivamente utilizado (Zibetti et al., 2010).

Dentre os critérios controlados para o processo de validação da bateria NEUPSILIN estão: (1) comparação entre grupos com diferenças de escolaridade, pois se sabe que há diferenciação de desempenho entre os grupos com tempos distintos de estudo; (2) correlação dos resultados do teste com outras variáveis como, por exemplo, o teste Psicológico de

Avaliação de Inteligência – Teste de Raven; (3) idade, tendo em vista que a eficiência das habilidades mentais e o modo que as operações mentais interagem podem mudar com a experiência e a prática em uma tarefa (Fonseca et al., 2008; Pawlowski, Fonseca, Salles, Parente, & Bandeira, 2008; Pawlowski, 2007).

Ressalta-se assim a importância de levar em consideração, na escolha do teste empregado, a influência que fatores sociais e culturais possuem na determinação da modificação de respostas cerebrais, principalmente ao longo do desenvolvimento infantil, mas que também pode ser evidenciado na fase adulta, apesar de o cérebro estar menos flexível à capacidade adaptativa (Miranda & Muszkat, 2004; Pawlowski et al., 2012).

Somando a isso, não existem estudos que investiguem déficits em transtornos de ansiedade utilizando um instrumento que foi totalmente construído para a população brasileira. Os estudos realizados em países de renda média e baixa utilizam testes desenvolvidos em outros países, sendo apenas traduzidos e adaptados para o contexto específico, podendo interferir nos resultados encontrados em populações com diferentes características (Fonseca et al., 2008). Esse fator pode ser importante para um estudo de características neuropsicológicas em adolescentes, especialmente em testes envolvendo o idioma – por razões bvias. Ademais, as adaptações podem não ser suficientemente sensíveis para mensurar algumas características importantes que podem sofrer influência da cultura local.

Por essas razões salienta-se a importância de utilizar testes adaptados e validados para a população Brasileira assim como o NEUPSILIN, um dos poucos testes breves, que engloba todas as funções e é adequado à nossa realidade sociocultural, sendo capaz também de fornecer alguns indícios de uso de estratégias cognitivas e tem como vantagem permitir a diferenciação de sequelas de lesões nos hemisférios cerebrais direito e esquerdo,

principalmente aquelas relacionadas ao processamento comunicativo (Pawlowski et al., 2008).

2. JUSTIFICATIVA

Conforme descrito anteriormente, acredita-se que indivíduos com transtorno de ansiedade possuam alterações nas funções neuropsicológicas e no processo da linguagem. Desta forma, existe a necessidade de estudar os processos neuropsicológicos e linguísticos, visando entender melhor os processos mentais envolvidos nos transtornos de ansiedade. Acredita-se que, assim, poder-se-ia desenvolver novas e melhores alternativas e condutas para elevar seu processamento de informações dos indivíduos com Transtornos de Ansiedade.

Conforme já discorrido na introdução desse estudo, os transtornos de ansiedade são altamente prevalentes na infância e adolescência, e podem trazer prejuízos significativos a seus portadores até a vida adulta e há poucos estudos no Brasil que nos ajudam a compreender melhor as características dos indivíduos com estes transtornos em relação às funções neuropsicolinguísticas.

A presente pesquisa visa dar maiores subsídios aos profissionais e estudantes da área da saúde, principalmente das especialidades da neuropsicologia, fonoaudiologia, psicologia e psiquiatria sobre avaliação neuropsicolinguística no adolescente com Transtornos de Ansiedade. Levando em consideração que esses pacientes normalmente apresentam uma grande variabilidade de comprometimentos clínicos, os quais necessitam tratamento, esse conhecimento pode dar maior suporte para elaboração de um plano terapêutico mais eficiente, bem como um maior entendimento sobre o perfil neuropsicolinguístico para futuras investigações mais aprofundadas das áreas deficitárias.

O fonoaudiólogo, um dos profissionais mais capacitados para avaliação e reabilitação dos aspectos funcionais da linguagem, observando a capacidade e a eficácia da comunicação e

das funções neuropsicológicas do paciente, tem condições de trabalhar com o paciente para que possa manter uma comunicação efetiva.

A investigação de outras funções cognitivas para complementar a avaliação da linguagem e das funções neuropsicológicas relacionadas tem muita importância nas baterias de exames do paciente, visto que elas encontram-se interligadas. A avaliação neuropsicológica aborda não apenas as capacidades deficitárias em função da lesão neurológica, mas também as habilidades cognitivas preservadas e as estratégias possíveis para recuperação e reabilitação. Essa avaliação mais completa – Neuropsicológica - não ajudará somente a caracterizar melhor o quadro, como levantará informações fundamentais para planejar uma intervenção terapêutica de reabilitação cognitiva.

Assim, justifica-se o objetivo principal deste estudo exploratório de investigar diferenças nas características neuropsicolinguísticas entre os adolescentes com transtorno de ansiedade quando comparados a uma amostra de adolescentes controles selecionados exatamente da mesma comunidade, utilizando um instrumento adaptado e validado transculturalmente. Um segundo objetivo foi investigar a associação entre a gravidade dos Transtornos de Ansiedade e domínios cognitivos.

3. HIPÓTESE

Levando em consideração a escassez de estudos sobre esse tema e a modesta literatura sobre o assunto ser contraditória e inconclusiva quando associadas ao perfil neuropsicolinguístico, não há hipótese *à priori* sendo o objetivo fazer um estudo exploratório, ou seja, uma avaliação inicial breve das funções neuropsicológicas e das habilidades gerais de linguagem para em estudos posteriores investigar com mais profundidade as possíveis alterações encontradas.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Avaliar o perfil neuropsicolinguístico de adolescentes entre 12 e 18 anos com diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno de Ansiedade de Separação (TAS), Fobia Social (FS) e Transtorno de Pânico (TP) e compará-las com um grupo controle sem transtornos de ansiedade.

4.2. Objetivos Específicos

- Verificar o desempenho dos adolescentes com Transtorno de Ansiedade Generalizada, Ansiedade de Separação, Fobia Social e Pânico na avaliação neuropsicolinguística, comparados a um grupo controle sem transtornos de ansiedade.
- Avaliar se a gravidade da ansiedade está associada a alterações no perfil neuropsicolinguístico.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo está de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96), submetido ao Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre do estado do Rio Grande do Sul, aprovado sob número 10-0333 e foi financiado pelo FIPE – HCPA (Anexo B).

Este estudo fez parte de um projeto de desenvolvimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sob o número de protocolo 08017 intitulado “Ambulatório de pesquisa em transtornos de ansiedade na infância e adolescência: epidemiologia, diagnóstico, etiologia e tratamento dos transtornos de ansiedade na infância e adolescência”. O objetivo deste projeto maior é criar dentro do HCPA o Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência (PROTAIA). Esta etapa inicial do Projeto foi financiada pelo CNPq (Edital Universal, processo nº 483032/2007-7) e FIPE – HCPA (nº 08-017).

Sugestão de revista para submissão do artigo: *Journal of Memory and Language*. Fator de impacto: 4.014.

6. Phonemic verbal fluency is associated with anxiety disorders in adolescence: evidence from a community study

Rudineia Toazza^{1,2}; Giovanni Abrahão Salum^{1,3,4}; Suzielle Menezes Flores¹; Rafaela Behs Jarros^{1,4}; Jerusa Fumagalli de Salles⁵; Gisele Gus Manfro^{1,2,3,4}

¹Anxiety Disorders Program for Child and Adolescent Psychiatry (PROTAIA), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

²Postgraduate Program in Neuroscience, Institute of Basic Sciences/Health (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

³National Institute for Child and Adolescent Psychiatry (CNPq/Brazil)

⁴Postgraduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

⁵Cognitive Neuropsychology Research Center (Neurocog), Department of Developmental and Personality Psychology, Institute of Psychology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence

Rudineia Toazza
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos, 2350, room 2202
90035-003 Porto Alegre, RS – Brazil
Phone/Fax: (+55 51) 3359-8983
Email: rudineiatoazza@yahoo.com.br

ABSTRACT

Introduction: anxiety disorders are extremely common and impairing psychiatric conditions. Although some neuropsychological characteristics have already been described, most of the underlying mental processes involved in its pathophysiology are still to be investigated. The aim of this study is to investigate a broad range of neuropsychological characteristics in adolescents with and without anxiety disorders selected from a community sample.

Methods: a total of fifty-eight 12 to 18 years of age adolescents (25 cases and 34 controls) were included in this study. Psychiatric diagnosis was performed with K-SADS-PL. We used a neuropsychological battery of tasks addressing major neuropsychological domains: orientation, attention, perception, memory, arithmetic, language, praxis, and executive functions (verbal fluency and problem solving).

Results: results from the multivariate tests of the MANCOVA revealed a main effect of anxiety disorders in the neurocognitive domains evaluated ($F=2.246$; $p\text{-value}=0.039$). Post-hoc analyses revealed that phonemic verbal fluency was markedly different between cases and controls, with a moderate effect size, $d=1.21$ (CI95% 0.91-1.50; $p<0.001$). Supplementary qualitative analysis revealed a lower number of retrieved correct words and lower number of switches in subjects with anxiety if compared to controls in this specific task. We found no other significant differences in the remaining seven dimensions investigated in this study.

Conclusion: we found preliminary evidence of an association between phonemic verbal fluency and anxiety disorders. This may represent an evidence of a high order cognitive deficit in determined time tasks involving performance.

Keywords: Executive Functions, Anxiety Disorders, Neuropsychological Assessment
Verbal Fluency, Neuropsychiatry.

INTRODUCTION

Pediatric anxiety disorders are extremely common and impairing psychiatric conditions (Merikangas et al., 2010). Current researches are focusing on studying different mental processes associated with these psychiatric disorders in order to better understand some mechanisms of dysfunction that could better suggest nosological efforts and treatment approaches (Pine, Helfinstein, Bar-Haim, Nelson, & Fox, 2009). Although much work had already been done in understanding anxiety disorders, we are still far from a full comprehension of the mechanisms involved in this complex group of psychiatric disorders.

Some neuropsychological processes linked to anxiety disorder were already elucidated (Pine, 2007). Differences in attention orienting are perhaps the most well-replicated and consistent findings in both adults (Bar-Haim, Lamy, Pergamin, Bakermans-Kranenburg, & van Ijzendoorn, 2007) and children and adolescents (Shechner et al., 2011). Other dysfunctions in fear learning (Pine, 2007) and threat appraisal (Britton, Lissek, Grillon, Norcross, & Pine, 2010) are important mechanisms involved in information processing consistently associated with anxiety disorders since early in life (Pine, 2007). However, evidence from clinical neuroscience shows that anxiety relates to both basic and more elaborated steps of information processing (Pine, 2007), that may also involve impairments in broad high order cognitive functions.

In comparison with other psychiatric disorder like Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (Nichols & Waschbusch, 2004; Rizzutti et al., 2008; Stefanatos & Baron, 2007), very few studies have investigated deficits in temporal and spatial orientation, attention, visual perception, arithmetic skills, oral and written language, verbal and visual memory, praxis and two types of executive functions - phonemic verbal fluency and problem solving, in anxiety disorders. In addition, evidence comparing anxious and non-anxious children and adolescents for these neuropsychological characteristics are mixed.

For example, Toren et al. (2000) have found that children and adolescents with anxiety disorders (Overanxious and Separation Anxiety) scored lower than controls in all measures of a memory and verbal learning task (California Verbal Learning Test – CVLT) and had a significantly greater number of errors, perseverative responses, and incorrect answers after negative feedback on Wisconsin Card Sorting Test (WCST), executive functions test. The same study found no deficits in non-verbal processing (visual memory and constructive praxis) as assessed by the Rey-Osterrieth Complex Figure test. Micco et al. (2009) also have shown that children and adolescents with generalized anxiety have poorer verbal memory in the CVLT. This study also demonstrated that children and adolescents with social phobia had more omission errors in a sustained attention task (Continuous Performance Task - CPT), and no deficits were found for arithmetic, working memory and other executive function measures for Separation Anxiety, Generalized Anxiety and Social Anxiety individually. Moreover, Vasa et al. (2007) evaluated memory deficits in anxiety disorders and suggested an impaired visual memory in adolescents with an ongoing social phobia.

In spite of that, other studies reveal no evidence of specific deficits. For example some studies have showed that anxiety disorder may also have a better performance in the Digit Span backward, in Wechsler Memory Scale delayed free recall from A and B stories and in the copy task from Rey-Osterrieth Complex Figure test. No differences were found in any of the others neuropsychological tests used in this study, such as attention, logical memory, verbal learning, inhibitory control and cognitive flexibility (Jarros et al., 2012). Other studies that evaluated verbal memory, attention (alerting, sustained and divided attention), and inhibitory based executive function also do not find any evidence for lower performance in anxiety disorders (Günther, Holtkamp, Jolles, Herpertz-Dahlmann, & Konrad, 2004).

Additionally, there are no studies investigating deficits in anxiety disorders using an instrument that was fully constructed for Brazilian population. Studies in low and middle

income countries generally used tests developed in other countries that have been translated and adapted for the specific context since very few validated instruments exist that were constructed specifically for this population (Fonseca, Salles, & Parente, 2008). This may be important for studying neuropsychological characteristics in children and adolescents especially in tests involving language or verbal stimuli for obvious reasons. In addition, adaptations of neuropsychological tests may not be sensitive enough to capture some important features that may vary within cultures (Homack & Riccio, 2004; Perugini, Harvey, Lovejoy, Sandstrom, & Webb, 2000; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

The main aim of this exploratory study is to investigate differences in broad cognitive characteristics associated to anxiety disordered adolescents as compared to a sample of non-anxious adolescents selected from the exactly same community, using a culturally adapted and validated instrument. A second objective was to investigate the association between severity of anxiety disorders and neurocognitive domains in this sample.

METHODS

Sample and Procedures

Participants came from a large cross-sectional study with 2457 adolescents that aim to identify cases with anxiety disorder and controls from the same community sample. Briefly, subjects aged between 12 and 18 years who met the diagnostic criteria for a principal diagnosis of Anxiety Disorder (SAD, GAD, PD, and FS) according to DSM-IV and in good physical health were included as cases. Controls were randomly selected individuals in the same community sample, provided they do not complete a primary diagnosis of anxiety disorders. Cases and controls were excluded if clinically significant disease, clinical suspicion of mental retardation, history of bipolar affective disorder, pervasive developmental disorder or other psychotic disorder were present. Subject with Attention Deficit Disorder/

Hyperactivity, Oppositional Defiant Disorder and major depression were permitted as controls and as cases when the principal diagnosis was anxiety disorder. Details of the sampling procedures can be found elsewhere (Salum et al., 2011).

In this neuropsychological evaluation phase of the study, 59 non-medicated students from the previously described community sample, were invited to participate. Neuropsychological evaluation were performed by expert trained clinicians. Parents provided written informed consent for participating in the study, and the adolescents provided written assent. The study is approved by the Ethics Committee in Research of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (number 10-0333).

Measures

Diagnosis

A semi structured diagnostic interview, the K-SADS-PL - Schedule for Affective Disorder and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version (Kaufman et al, 1997) and a clinical interview with the participants and their parents were performed by six trained child psychiatrists or residents in psychiatry in order to assess psychiatry diagnosis according to the DSM-IV-TR. Inter-rater reliability for anxiety disorder was high between evaluators ($Kappa=0.93$). The diagnosis, symptoms and severity were revised and determined by physicians with expertise in child psychiatry.

Psychiatrists also rated the Clinical Global Impression Scale (CGI) - Severity in order to assess global severity caused by psychiatric disorders (Guy, 1976). CGI-S varies from 1 to 7, with 1 indicating normal or “not at all ill” patient and 7 among the most extremely ill patient. We also asked for clinicians to rate the specific severity of each anxiety disorders in particular, using the same response scale from CGI (1 to 7), and calculated the mean of severity for the four anxiety disorders (SAD, GAD, PD, and FS).

Adolescents diagnosed with current social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, separation anxiety disorder or panic disorder was classified as cases. Subjects with the diagnosis of specific phobia were considered as cases only when they have comorbidity with other anxiety disorder. Specific phobia alone can be considered a very common developmental disorder presented in many children and adolescents with spontaneous remission (Klein, 2009) Subjects without any anxiety disorder in the clinical evaluation were selected as controls. A total of 25 cases and 34 controls were included in the main analysis.

Assessment of neuropsychological dimensions

Intelligent coefficient was calculated using the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Wechsler, 1991; Yates et al., 2006). This scale was used in order to assess verbal, nonverbal and general cognitive functioning (Heck et al., 2009; Strauss, Sherman, & Spreen, 2001). Furthermore it was used in order to investigate if the differences between cases and controls in the cognitive domains that we were testing remain significant even after accounting for differences in IQ between the two groups.

The broad neuropsychological dimensions were evaluated by a culturally adapted and validated instrument, the Brazilian Brief Neuropsychological Assessment Battery (Fonseca, Salles, & Parente, 2008, 2009), which has the advantage of being integrally constructed for Brazilian population, making it fully sensible to cultural issues. Since several language and other idiosyncrasies of a given culture can markedly influence in the testing performance, a full sensibility to cultural issues is an important account of such an instrument (Fonseca et al. 2008, 2009). Its validity and reliability have already been demonstrated (Pawlowski, Fonseca, Salles, Parente, & Bandeira, 2008), as well as the specific effect of age on sample of high schooling (Zibetti et al., 2010) and the reading and writing habits effect or association (Pawlowski et al., 2012).

The instrument was constructed to evaluate: temporal and spatial orientation, attention, visual perception, arithmetic skills, oral and written language, verbal and visual memory, praxis and two types of executive functions - verbal fluency phonemic- orthographic and problem solving. This instrument was applied individually, in full, in a session about 40 minutes in a room granted by the school. Table 1 describes the main variables and tasks used in this study.

[table 1 around here]

Statistical analysis

Data are presented as mean (SD) and absolute frequency (%). Before any analysis, neurocognitive scores were z-transformed using those subjects without any psychiatric disorder from the control sample (n=15) as reference for mean and standard deviation parameters.

In order to avoid multiple testing in investigating differences between cases and controls the data analysis strategy is described as follows. First we performed a Multivariate Analysis of Variance (MANOVA) using all domains from the brief assessment instrument as outcomes measures analyzing differences between the groups with and without anxiety disorders. Significant differences between cases and controls were further explored with Multivariate analysis using Multivariate Analysis of Covariance (MANCOVA) controlling for potential confounders defined as those variables associated with the outcome with a p-value less than 0.2 or theoretical relevance as the IQ evaluated with the WASI (Riva, Nichelli, & Devoti, 2000; Rodríguez-Aranda & Martinussen, 2006; Sauzón, Lestage, Raboutet, Nõkaoua, & Claverie, 2004; Tombaugh, Kozak, & Rees, 1999). Influence of severity was investigated with Spearman correlation coefficients as the number of anxiety diagnosis and

severity measures were not normally distributed in the sample. All analyses were performed using SPSS v. 18.0. All tests were two-tailed, assuming a significance level of 5%.

RESULTS

Clinical and demographic characteristics of cases and controls are depicted in Table 2. Subjects in the anxiety disorder group had lower total scores of IQ if compared with controls. As expected, anxiety disorder cases reveal higher scores on SCARED total scores in all SCARED subscales (table 2). Although not reaching statistical significant, gender, school years and ADHD comorbidity were included in multivariate models for their theoretical relevance and previous empirical evidence revealing interference with both outcome and anxiety disorders.

[table 2 around here]

Results from the multivariate tests of the MANOVA reveal a main effect of anxiety disorders in the neurocognitive domains evaluated (Pillai's Trace=0.264; $F=2.246$; Hypothesis $df=8$; Error $df=50$; $p\text{-value}=0.039$). Between subjects effects analysis reveal that the executive function was different between cases and controls (see table 2). No other significant differences were found in the remaining 7 dimensions (see figure 1).

[table 3 around here]

[figure 1 around here]

We then further investigate if there was a specific subtest of this dimension that was significantly associated with anxiety disorders (subtest outcomes: problem solving score and verbal fluency test), controlling for the effect of potential confounders (school years, gender, IQ and comorbidity with ADHD) using a Multivariate Analysis of Covariance (MANCOVA). Results from the multivariate tests reveal that only anxiety disorders (Pillai's Trace=0.275; $F=10.048$; Hypothesis $df=2$; Error $df=53$; $p<0.001$), IQ (Pillai's Trace=0.112; $F=3.338$; Hypothesis $df=2$; Error $df=53$; $p=0.043$) and school years (Pillai's Trace=0.175; $F=5.622$; Hypothesis $df=2$; Error $df=53$; $p=0.006$) were associated with deficits in the domain of executive functions (verbal fluency and problem solving). There were no main effects for ADHD diagnosis and gender or any significant interactions. Between subjects effects analysis demonstrated that school years influenced significantly both sub-tests, whereas anxiety disorders was specifically associated with verbal fluency and IQ specifically associated with problem solving (see table 4). The z-transformed verbal fluency score was markedly different between cases and controls, -0.18 ($SD=1.16$) vs. -1.57 (1.19), with a moderate effect size $d=1.21$ ($CI_{95\%}$ $0.91-1.50$; $p<0.001$). Complementary stratified analyses excluding all ADHD individuals reveal similar results (data not shown).

[table 4 around here]

Spearman correlations reveal that number of anxiety disorders, the total severity score from CGI scale and the anxiety severity score from CGI scale (impairment of symptoms from Generalized Anxiety Disorder, Social Anxiety Disorder and Separation Anxiety Disorder) were negatively correlated with verbal fluency scores. Correlations are depicted on table 5.

[table 5 around here]

Supplementary analysis for Phonemic Verbal Fluency test

Taking the previous results into consideration we decided to further explore the meaning of the lower performance of individuals with anxiety disorders regarding clustering and switching (Sauzéon et al., 2004; Troyer, 2000; Troyer, Moscovitch, & Winocur, 1997) . Several investigators (Dell, Schwartz, Martin, Saffran, & Gagnon, 1997; Riva et al., 2000; Tallberg, Carlsson, & Lieberman, 2011; Weiss et al., 2006) have observed that words in phonemic fluency tasks tend to be produced in phonemic clusters, that is, bursts of words over time that are phonemically related. This suggests a two-process model involving: (1) a search for phonemic subcategories and (2) an output mechanism to produce as many words as possible from the specific subcategory.

For each fluency test, the number of correct words, for example, total words minus repetitions and rule violation; the mean cluster size and the number of switches were determined according to the scoring rules provide for other study (Dell et al., 1997; Troyer et al., 1997). Summarizing, for phonemic fluency, clusters were defined as groups of successively generated words that began with the same first two letter (for example, fire and financial), differed only in single vowel sounds (for example, sit and set), rhymed (for example, strip and ship) or homonyms (for example, see and sea). Homonymous were counted only if the participant indicated that two words were different exemplars during the word generation task (Troster et al., 1998).

In order to compare qualitative indexes from verbal fluency tasks between adolescents with and without anxiety disorder we used a similar strategy as previously described. A MANCOVA was performed considering number of correct words, number of clusters, mean cluster size and number of switches as dependent variables and anxiety disorders, ADHD diagnosis and gender as independent variables as well as school years and IQ as covariates.

Pillai's Trace multivariate tests reveal that anxiety and school years were associated with verbal fluency qualitative parameters ($p < 0.05$), but no associations were found for IQ, gender and ADHD. Between subjects analysis for these outcomes reveal that anxiety, as well as school years, is associated with both number of correct words and number of switches. These results are depicted in table 6.

In absolute numbers, mean number of retrieved words in the phonemic verbal fluency task in subjects with anxiety if compared with controls was 8.64 (SD=2.88) vs. 11.91 (SD=2.91); and mean number of switches was 6.52 (SD=2.48) vs. 8.82 (SD=2.54), respectively.

[table 6 around here]

DISCUSSION

The main finding of our study is that anxious subjects performed worse on a time-dependent verbal fluency task with phonemic criteria. Performance in this specific task was negatively correlated with severity of anxiety disorders and number of anxiety diagnosis. Qualitative analysis reveals that both number of correct words and number of switches was associated with anxiety. From the remaining seven neurocognitive functions no other associations with anxiety emerged.

A previous study from our group, using an adapted international battery to evaluate attention, verbal episodic and working memory, visuoconstructive skills, executive functions and global cognitive characteristics suggested in the Multivariate analysis that individuals with mild anxiety when compared to controls or individuals with severe anxiety showed better performance on Digits and individuals with mild or severe anxiety compared with the control group showed better performance on a copy task from Rey-Osterrieth Complex Figure test (Jarros et al., 2011).

Findings from our current work rely on a different instrument that is a culturally adapted and validated instrument for Brazilian population (Fonseca, Salles, & Parente, 2008). We replicated most of the findings from the previous study (no association with the majority of cognitive domains) that are also in agreement with other studies in the field (Günther et al., 2004; Micco et al., 2009). However, we were able to find a strong association with phonemic verbal fluency that, to our knowledge, was not previously described in pediatric anxiety disorders. Even in adults there are very few studies investigating verbal fluency impairments with emotional disorders, such as anxiety and depression. Stordal et al. (2004) described deficits in verbal fluency and other executive function measures in adults, but other studies failed to find such association (Airaksinen, Larsson, & Forsell, 2005).

Phonemic verbal fluency is generally measured by an individual's ability to generate words beginning with a specific letter (Birn et al., 2010; Levelt & Meyer, 1999; Sauzéon et al., 2004). Phonemic fluency tasks place two types of demands on the subjects: one is that they keep to the rules and limit their errors, and the other is that they produce as many words as possible. This task can be seen as a complex cognitive function and at least three different cognitive functions may be involved: verbal memory, storage requirements due to lexical-semantic decisions and executive functions related to performance (Rodrigues, Yamashita, & Chiappetta, 2008). The recruitment of these specific functions may vary according with the study design and with the characteristics of tasks (Sheldon & Moscovitch, 2011). Considering this, an important issue is to understand which of these processes could be dysfunctional in our sample of anxious adolescents. Although some authors argue that verbal fluency may represent more broad deficits in executive function, assuming that executive function is essential for task performance (Airaksinen et al., 2005; Elliott, 2003; Micco et al., 2009; Toren et al., 2000); others defend the idea that the verbal fluency reflects, in part, an individual's verbal abilities (Sutin et al., 2011).

Our qualitative analysis has showed that both number of correct words and switching was associated with anxiety disorders, but not clustering and mean size of the cluster. Clustering and switching are two common search strategies for increasing the number of words retrieved (Tallberg et al., 2011; Troyer, 2000; Troyer et al., 1997). According to some authors (Troyer et al., 1997) clustering and switching are dissociable fluency components and whereas switching has a closer relation to executive functions, clustering may represent integrity of semantic memories or integrity of the access to those memories (Troyer et al., 1997).

In addition, one could hypothesize that specific findings with the verbal fluency task may be associated with two specific task characteristics: first, a time-pressure effect (subjects had 1 minute to complete the task) in a task that involved production of verbal content; and second, a performance effect on speech, since the observer actively evaluate the performance of the subject during this minute. A previous study in adults demonstrated that those individuals with high anxiety traits had worse performance with the presence of an observer (Horwitz & McCaffrey, 2008), especially if the particular test is timed if compared to untimed tasks (Siegman, 1956). Some studies with neuroticism in adolescents and adults, a susceptibility temperament trait for emotional disorders, may have a similar detrimental effect on cognitive testing in which performance anxiety may undermine optimal performance (Sutin et al., 2011).

Our study has some limitations. First, we the small sample size may limit our ability to detect cognitive differences with lower effect sizes in this sample. Second, due to the exploratory nature of this study, type I error, should also be taken into account. However, verbal fluency results remain significant even after stringent correction for multiple comparisons. Finally, some studies found that a large degree of variety exists among the number of names generated to different letters of the alphabet (Levelt & Meyer, 1999;

Tallberg et al., 2011; Tombaugh et al., 1999) so, further studies should investigate other letters and other tasks to assess the nature of this specific deficit.

The strength of our study should be acknowledged. Cases were identified in a community sample and all individuals evaluated were unmedicated, avoiding confusion due to previous treatment. Moreover controls were referred from the exactly same community with a similar pattern of comorbidities, avoiding supernormal controls that may artificially increase differences between groups. We have used a culturally sensitive instrument validated for Brazilian adolescents (Fonseca, Salles, & Parente, 2008), that assesses a wide range of neuropsychological functions and that may bring some important advantages, especially for verbal tasks.

In conclusion, our results suggest that anxiety disorders in adolescence are associated with a poorer performance in phonemic verbal fluency. Qualitative analysis suggests that this may reflect a specific deficit in this aspect of executive function. Further studies are needed in order to confirm these findings and to further discriminate those deficits in adolescents with anxiety disorders

Acknowledgements

The authors would like to thank Andressa Bortoluzzi, Ana Maria Frota Lisboa Pereira de Souza and Itiana de Castro Menezes for their help in data collection, Cognitive Neuropsychology Research Center (Neurocog, UFRGS) for their assistance with the database and the group of Professor Clarissa M. Trentini (UFRGS) for taking data from the instrument and WASI.

Disclosure

Rudineia Toazza receives a CAPES master scholarship. **Giovanni Abrahão Salum** received a CNPq sandwich Ph.D. scholarship (sandwich period at National Institutes of Mental Health / NIMH) and currently receives a CAPES doctoral scholarship. **Gisele Gus Manfro** receives research support from Brazilian government institutions (CNPQ: grant and, FAPERGS and FIPE-HCPA). **Rafaela Behs Jarros** received a CAPES doctorate scholarship. This research was supported by Fundo de Incentivo a Pesquisa e Evento (FIPE) and CNPq grant.

REFERENCES

- 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), 207-14. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.06.001
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological bulletin*, *133*(1), 1-24. doi:10.1037/0033-2909.133.1.1
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*, *49*(1), 1099-107.
- Britton, J. C., Lissek, S., Grillon, C., Norcross, M. a., & Pine, D. S. (2010). Development of anxiety: the role of threat appraisal and fear learning. *Depression and anxiety*, *17*(June 2010), 5-17. doi:10.1002/da.20733
- Dell, G. S., Schwartz, M. F., Martin, N., Saffran, E. M., & Gagnon, D. A. (1997). Lexical Access in Aphasic and Nonaphasic Speakers. *Psychological Review*, *104*(4), 801-838.
- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 49-59. doi:10.1093/bmb/ldg65.049
- Fonseca, R. P., Salles, J. F. D., & Parente, M. A. D. M. P. (2008). Development and content validity of the Brazilian Brief Neuropsychological Assessment Battery NEUPSILIN. *Neuroscience*, *1*(1), 55-62. doi:10.3922/j.psns.2008.1.009
- Fonseca, R. P., Salles, J. F., & Parente, M. A. M. P. (2009). Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN. *São Paulo: Vetor Editora*.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised (DHEW Publ No ADM 76-338)* (pp. 218–222). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
- Günther, T., Holtkamp, K., Jolles, J., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2004). Verbal memory and aspects of attentional control in children and adolescents with anxiety disorders or depressive disorders. *Journal of affective disorders*, *82*(2), 265-9. doi:10.1016/j.jad.2003.11.004
- Heck, V., Yates, D., Poggere, L., Tosi, S., Bandeira, D., & Trentini, C. (2009). Validação dos subtestes verbais da versão de adaptação da WASI. *Avaliação Psicológica*, *8*(1), 33-42.
- Homack, S., & Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of clinical neuropsychology : the*

official journal of the National Academy of Neuropsychologists, 19(6), 725-43.
doi:10.1016/j.acn.2003.09.003

Horwitz, J. E., & McCaffrey, R. J. (2008). Effects of a third party observer and anxiety on tests of executive function. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(4), 409-17.
doi:10.1016/j.acn.2008.02.002

Jarros, R. B., Salum, G. A., Belem da Silva, C. T., Becker, N., Agranonik, M., Salles, J. F., & Manfro, G. G. (2012). Attention, memory, visuoconstructive and executive tasks in adolescents with anxiety disorders: a case-control community study (unpublished).
<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/30932/000780667.pdf?sequence=1>

Klein, R. (2009). Anxiety disorders. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(1-2), 153-62.

Levelt, W. J. M., & Meyer, A. S. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behavioral and Brain Sciences*, 1-75.

Mayer, R. E. (1977). Problem-solving performance with task overload: Effects of self-pacing and trait anxiety. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 9(4), 283-286.

Merikangas, K. R., He, J.-P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., Benjet, C., et al. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(10), 980-9. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jaac.2010.05.017

Micco, J. A., Henin, A., Biederman, J., Rosenbaum, J. F., Petty, C., Rindlaub, L. a, Murphy, M., et al. (2009). Executive functioning in offspring at risk for depression and anxiety. *Depression and anxiety*, 26(9), 780-90. doi:10.1002/da.20573

Nichols, S. L., & Waschbusch, D. A. (2004). A Review of the Validity of Laboratory Cognitive Tasks Used to Assess Symptoms of ADHD. *Child Psychiatry and Human Development*, 34(4), 297-315.

Pawlowski, J., Fonseca, R. P., Salles, J. F., Pimenta Parente, M. A. M., & Bandeira, D. R. (2008). Evidências de validade do Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*, 60(2), 101-116.

Pawlowski, J., Remor, E., Parente, M. A.P., Salles, J. F., Fonseca, R. P., & Bandeira, D. R. (2012). The influence of reading and writing habits associated with education on the neuropsychological performance of Brazilian adults. *Reading and Writing: An Interdisciplinary Journal, online FIRST*.

Perugini, E. M., Harvey, E. A., Lovejoy, D. W., Sandstrom, K., & Webb, A. H. (2000). The Predictive Power of Combined Neuropsychological Measures for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Child Neuropsychology*, 6(2), 101-114.

- Pine, D. S. (2007). Research review: a neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 48(7), 631-48. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01751.x
- Pine, D. S., Helfinstein, S. M., Bar-Haim, Y., Nelson, E., & Fox, N. A. (2009). Challenges in developing novel treatments for childhood disorders: lessons from research on anxiety. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(1), 213-28. doi:10.1038/npp.2008.113
- Riva, D., Nichelli, F., & Devoti, M. (2000). Developmental Aspects of Verbal Fluency and Confrontation Naming in Children. *Brain and Language*, 284, 267-284. doi:10.1006/brln.1999.2166
- Rizzutti, S., Sinnes, E. G., Scaramuzza, L. F., Freitas, L., Pinheiro, D., Palma, S. M., Mello, C. B., et al. (2008). Clinical and neuropsychological profile in a sample of Children with attention deficit hyperactivity disorders. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, 66(August), 821-827.
- Rodrigues, A. B., Yamashita, É. T., & Chiappetta, A. L. D. M. L. (2008). Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Revista CEFAC*, 10(4), 443-451. doi:10.1590/S1516-18462008000400004
- Rodríguez-Aranda, C., & Martinussen, M. (2006). Age-Related Differences in Performance of Phonemic Verbal Fluency Measured by Controlled Oral Word Association Task (COWAT): A Meta-Analytic Study. *Psychology*, 30(2), 697-717.
- Salum, G. A., Isolan, L. R., Bosa, V. L., Tocchetto, A. G., Pi, S., Schuch, I., Costa, J. R., et al. (2011). The multidimensional evaluation and treatment of anxiety in children and adolescents : rationale , design , methods and preliminary findings Avaliação multidimensional e tratamento da ansiedade em crianças e adolescentes : marco teórico , desenho , método. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33, 181-195.
- Sauzéon, H., Lestage, P., Raboutet, C., Nõkaoua, B., & Claverie, B. (2004). Verbal fluency output in children aged 7 – 16 as a function of the production criterion : Qualitative analysis of clustering , switching processes , and semantic network exploitation. *Brain and Language*, 89, 192-202. doi:10.1016/S0093-934X(03)00367-5
- Shechner, T., Britton, J. C., Pérez-Edgar, K., Bar-Haim, Y., Ernst, M., Fox, N. A., Leibenluft, E., et al. (2011). Attention biases, anxiety, and development: toward or away from threats or rewards? *Depression and Anxiety*, 13(September), 1-13. doi:10.1002/da.20914
- Sheldon, S., & Moscovitch, M. (2011). The nature and time-course of medial temporal lobe contributions to semantic retrieval: An fMRI study on verbal fluency. *Hippocampus*, 000(September), n/a-n/a. doi:10.1002/hipo.20985
- Siegmán, A. W. (1956). The effect of manifest anxiety on a concept formation task, a nondirected learning task and on timed and untimed intelligence tests. *Journal of Consulting Psychology*, 20(3), 176-178. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13357641>

- Stefanatos, G. A., & Baron, I. S. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Neuropsychological Perspective Towards DSM-V. *Neuropsychol Rev*, 17(1), 5-38.
- Stordal, K. I., Lundervold, A. J., Egeland, J., Mykletun, A., Asbjørnsen, A., Landrø, N. I., Roness, A., et al. (2004). Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nordic journal of psychiatry*, 58(1), 41-7. doi:10.1080/08039480310000789
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2001). A compendium of neuropsychological test: administration, norms and commentary. York: Oxford University Press.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological test: administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Sutin, A. R., Terracciano, A., Kitner-Triolo, M. H., Uda, M., Schlessinger, D., & Zonderman, A. B. (2011). Personality traits prospectively predict verbal fluency in a lifespan sample. *Psychology and aging*, 26(4), 994 -999. doi:10.1037/a0024276
- Tallberg, I. M., Carlsson, S., & Lieberman, M. (2011). Development and Aging Children ' s word fluency strategies. *Scandinavian Journal of Psychology*, 35-42. doi:10.1111/j.1467-9450.2010.00842.x
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 14(2), 167-77. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14590600>
- Toren, P., Sadeh, M., Wolmer, L., Eldar, S., Koren, S., Weizman, R., & Laor, N. (2000). Neurocognitive correlates of anxiety disorders in children: a preliminary report. *Journal of anxiety disorders*, 14(3), 239-47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10868982>
- Troster, A. I., Fields, J. A., Testa, J. A., Paul, R. H., Blanco, C. R., David, A. H., & Beatty, W. W. (1998). Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Multiple Sclerosis*, 3932(4).
- Troyer, A. K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency task. *Journal of Clinical and Experimental Neuro-psychology*, 22(3), 370–378.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, 11, 138-146.
- Vasa, R., Roberson-Nay, R., Klein, R., Mannuzza, S., Moulton, J., Guardino, M., & Pine, D. (2007). Memory deficits in children with and at risk for anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 24(2), 85-94.
- Wechsler, D. (1991). Wechsler Intelligence Scale for Children-Third edition (WISC-III): Manual. San Antonio: Psychological Corporation.

- Weiss, E. M., Ragland, J. D., Bressinger, C. M., Bilker, W. B., Deisenhammer, E. A., & Delazer, M. (2006). Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 502-509.
- Yates, D, Trentini, C., Tosi, S., Corrêa, S., Poggere, L., & Valli, F. (2006). Apresentação da escala de inteligência wechsler abreviada (WASI). *Avaliação Psicológica*, 5(2), 225-233.
- Zibetti, M. R., Gindri, G., Pawlowski, J., Salles, J. F., Parente M. A. M. P, et al. (2010). Estudo comparativo de funções neuropsicológicas entre grupos etários de 21 a 90 anos. *Comparative and General Pharmacology*, 2(1), 55-67.

Table 1. Neurocognitive Domains and Dependent Measures (NEUPSILIN, Fonseca et al., 2008, 2009)

Domains	Dependent Measure
Orientation	Sum of temporal and spatial scores (0-8)
Temporal	Number of correct answers (4 questions); (0-4)
Spatial	Number of correct answers (4 questions); (0-4)
Attention	Sum of count-back numbers and repeating sequence of digits (2 tasks); (0 – 27)
Count-back numbers (50 to 30)	Number of correct numbers in the count (20 numbers); (0 – 20)
Repeating sequence of digits	Digit sequences recalled in the exact order (7 digits); (0 – 7)
Perception	Sum of the four subtests of perception (4 tasks); (0 – 12)
<i>Check equality of lines and differences</i>	Number of corrects answer (6 questions); (0 – 6)
<i>Visual hemineglect</i>	Perception or not of the traces on both sides of the sheet; (0 – 1)
<i>Perception of faces</i>	Number of corrects answer (3 questions); (0 – 3)
<i>Recognition of faces</i>	Number of corrects answer (2 questions); (0 – 2)
Memory	Sum of five subtests (5 tasks); (0 – 84)
<i>Working memory</i>	Sum of sum of two subtests (0 – 38)
Ascending order of digit span	Digit sequences recalled (10 questions); (0 -10)
Auditory span words and sentences	Digit sequences recalled and the order (14 spans); (0 – 28)
<i>Verbal semantic-episodic memory</i>	Sum of the sum of three subtests (0 – 36)
Immediate Evocation	Number of words recalled (9 words); (0 – 9)
Delayed recall	Number of words recalled (9 words); (0 – 9)
Recognition	Number of words recognized (18 words); (0 – 18)
<i>Long-term semantic memory</i>	Number of corrects answer (5 questions); (0 - 5)
<i>Short-term visual memory</i>	Number of corrects answer (3 stimuli); (0 -3)
<i>Prospective memory</i>	Recognized or not, with or without track (1 task); (0 -3)
Arithmetic	Sum of correct answers (4 mathematical operations); (0 – 8)
Resolution of four mathematical operations	Number of correct answers (4 mathematical operations); (0 – 8)
Language	Sum of two subtests (2 subtests); (0 – 53)
<i>Oral language</i>	Sum of the sum of four tasks (4 tasks); (0 – 22)
Appointment	Number of corrects answer (2 objects and 2 pictures); (0 – 4)
Repetition	Number of corrects answer (8 words and 2 pseudowords); (0 – 10)
Automatic language	Right or wrong to say numbers and months of the year in order (0 – 2)
Understanding	Number of sentences correctly understood (3 questions); (0 – 3)
Processing of inferences	Number o sentences correctly interpreted (3 questions); (0 – 3)
<i>Written language</i>	Sum of the sum of five tasks (5 tasks); (0 – 31)
Reading aloud	Number of corrects answer (10 words and 2 pseudowords); (0 – 12)
Understanding of writing	Number of corrects answer (3 sentences); (0 – 3)
Spontaneous writing	Quality of writing spontaneously; (0 -2)
Written copied	Quality of writing copied; (0 – 2)
Writing dictated	Number of corrects answer (10 words and 2 pseudowords); (0 – 12)
Praxis	Sum of three subtests (2 subtests); (0 – 22)
<i>Ideomotor</i>	Number of gestures produced correctly (3 gestures); (0 – 3)
<i>Constructive</i>	Number of correctly reproduced designs (4 designs); (0 – 16)
<i>Reflective</i>	Number of gestures copied correctly (3 gestures); (0 – 3)
Executive Function	Sum of two subtests (2 subtests); (0 – 13)

Problems solving
Verbal Fluency

Number of correct answers (2 problems); (0 – 2)
Number of words with the letter “F” evoked in one minute.

Table 2 – Sample Description

	Controls (n=34; 57.6%)		Cases (n=25; 42.4%)		Statistics (df)	p-value
	n	%	n	%		
Gender (female)	17	50%	18	72%	$\chi^2_{Yates}=2.05(1)$	0.152
Anxiety diagnosis						
Separation Anxiety	0	0%	11	44%	-	-
Social Phobia	0	0%	10	40%	-	-
Generalized Anxiety	0	0%	16	64%	-	-
Specific Phobia	4	12%	7	28%	-	-
Current comorbidities*						
ADHD	11	32%	6	24%	$\chi^2_{Yates}=0.167(1)$	0.682
ODD	4	12%	2	8%	$\chi^2_{Yates}=0.001(1)$	0.971
Past comorbidities						
Enuresis	2	6%	3	12%	$\chi^2_{Yates}=0.130(1)$	0.718
Depression	3	9%	4	16%	$\chi^2_{Yates}=0.189(1)$	0.664
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	13.35	1.82	13.24	1.69	t=0.242 (57)	0.809
School years	6.71	1.78	6.36	1.47	t=0.791 (57)	0.432
WASI (raw score)						
Verbal	94.1	17.7	86.6	12.6	t=1.78 (57)	0.080
Execution	94.2	15.4	86.1	13.3	t=2.08 (57)	0.041
Total IQ	93.5	13.7	84.9	12.8	t=2.35 (57)	0.022
SCARED						
Panic	5.38	3.97	9.28	5.47	t=-3.20 (57)	0.002
Generalized Anxiety	7.71	3.09	11.21	3.70	t=-3.96 (57)	<0.001
Separation Anxiety	5.46	2.88	8.27	3.40	t=-3.43 (57)	0.001
Scholar Phobia	1.15	1.08	2.20	1.74	t=-2.86 (57)	0.006
Social Phobia	5.38	2.99	7.64	2.41	t=-3.17 (57)	0.003
Total Score	25.07	10.94	38.61	12.28	t=-4.46 (57)	<0.001

Note: Data are presented as n (%) and mean and Standard Deviation- SD.

Abbreviations: SD, Standard Deviation; ADHD, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; ODD, Oppositional Defiant Disorder; WASI, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; SCARED, Screen for Children and Anxiety Related Anxiety Disorders.

* Relative frequency in the total sample superior to 10%.

Table 3 – Multivariate analysis of variance (MANOVA) of the eight neurocognitive dimensions differences between subjects with and without anxiety disorders

Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Orientation	.158	1	.158	.272	.604
Attention	4.340	1	4.340	1.938	.169
Perception	1.583	1	1.583	1.034	.314
Memory	2.354	1	2.354	1.359	.249
Arithmetic	.130	1	.130	.134	.715
Language	.106	1	.106	.081	.777
Praxis	.017	1	.017	.021	.884
Executive Functions	24.741	1	24.741	16.745	<0.001

*p<0,05

Table 4 - Multivariate analysis of covariance (MANCOVA) of the 2 subtests of the Executive Function domain, controlling for potential confounders

	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Anxiety	Verbal Fluency	20.638	1	20.638	16.114	<0.001**
	Problem Solving	2.054	1	2.054	1.768	0.189
ADHD	Verbal Fluency	0.064	1	0.064	0.05	0.823
	Problem Solving	3.038	1	3.038	2.615	0.112
Gender	Verbal Fluency	0.799	1	0.799	0.624	0.433
	Problem Solving	0.604	1	0.604	0.52	0.474
School years	Verbal Fluency	9.667	1	9.667	7.547	0.008**
	Problem Solving	6.615	1	6.615	5.695	0.021*
IQ	Verbal Fluency	0.186	1	0.186	0.145	0.705
	Problem Solving	7.687	1	7.687	6.618	0.013*

Note: No significant interactions emerged from the analysis (results not show; no significant associations with the outcomes)

* p<0.05; ** p<0.01

Table 5 – Spearman correlation coefficients between measures of severity and neuropsychological dimensions

	number of anxiety disorders	CGI-T	CGI-A
Orientation	.020	.116	.049
Attention	-.056	-.035	-.092
Perception	-.076	.037	-.029
Memory	-.119	-.324**	-.209
Arithmetic	.013	.000	.016
Language	.090	-.149	.121
Praxis	-.072	-.177	-.013
Executive	-.415**	-.343**	-.442**
<i>Verbal Fluency</i>	-.443**	-.363**	-.459**
<i>Problem Solving</i>	.158	.014	-.001

Note: CGI-T, Clinical Global Impression, Severity Scale for total psychiatric symptoms; CGI-A, , Clinical Global Impression, Severity Scale for anxiety disorders, specifically.

**p<0.01

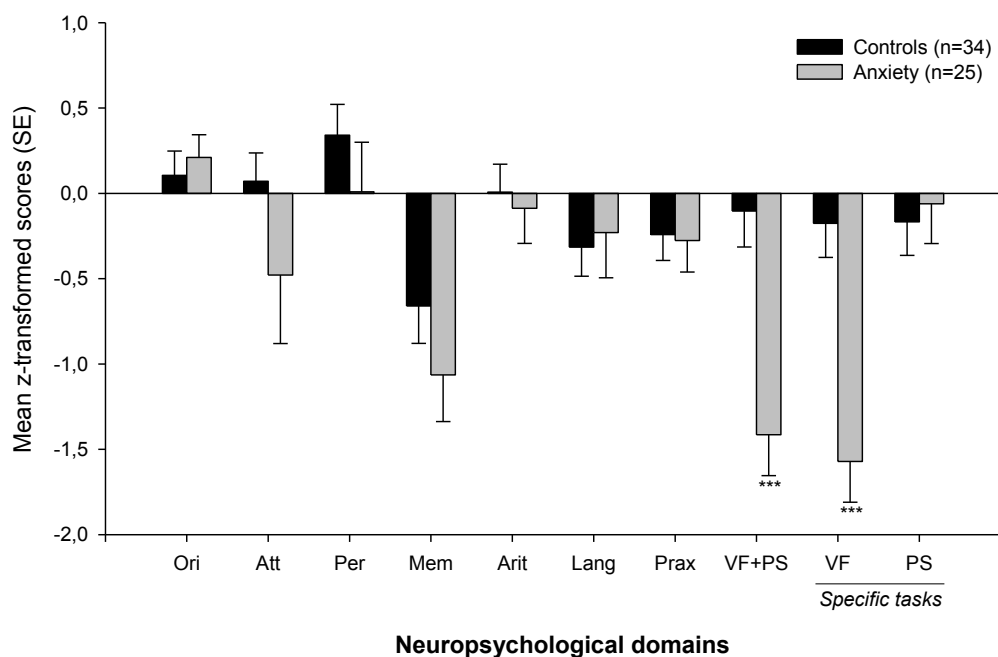
Table 6 – Multivariate Analysis of Covariance investigating associations between components of phonemic verbal tasks and anxiety disorders controlling for potential confounders

		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-value
Gender	valid words	2.765	1	2.765	0.356	0.553
	clusters	0.512	1	0.512	0.244	0.623
	mean cluster size	1.444	1	1.444	1.921	0.172
	switches	1.905	1	1.905	0.336	0.565
Anxiety	valid words	109.817	1	109.817	14.157	<0.001**
	clusters	6.288	1	6.288	3	0.089
	mean cluster size	1.831	1	1.831	2.437	0.125
	switches	50.042	1	50.042	8.832	0.004**
ADHD	valid words	1.672	1	1.672	0.216	0.644
	clusters	0.682	1	0.682	0.325	0.571
	mean cluster size	0.504	1	0.504	0.67	0.417
	switches	0.077	1	0.077	0.014	0.907
IQ	valid words	2.748	1	2.748	0.354	0.554
	clusters	2.026	1	2.026	0.966	0.33
	mean cluster size	1.947	1	1.947	2.59	0.114
	switches	0.049	1	0.049	0.009	0.926
School years	valid words	63.035	1	63.035	8.126	0.006**
	clusters	3.169	1	3.169	1.512	0.224
	mean cluster size	0.017	1	0.017	0.023	0.881
	switches	56.618	1	56.618	9.992	0.003**

Note: IQ, Intelligent Quoefficient (WISC-III); ADHD, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

* p<0.05; ** p<0.01

Figure 1 – Crude standardized differences between cases and controls regarding all neuropsychological functions



Note: Abbreviations: Ori, Orientation; Att, Attention; Per, Perception; Mem, Memory; Arit, Arithmetic; Lang, Language; Prax, Praxis; VF+PS, Executive Functions (Verbal Fluency + Problem Solving).

7. DISCUSSÃO GERAL

O principal achado deste estudo foi demonstrar que indivíduos com Transtornos de Ansiedade clinicamente diagnosticada tiveram pior desempenho em uma tarefa tempo-dependente de fluência verbal fonêmica e que o desempenho nessa tarefa específica foi negativamente correlacionado com a gravidade dos transtornos de ansiedade e com a quantidade de diagnósticos de ansiedade presentes. Além disso, fomos capazes de demonstrar que não houve diferenças estatisticamente significativas para as demais funções neuropsicológicas avaliadas como a atenção, percepção, memória, aritmética, linguagem e praxias.

A produção da palavra é um processo extremamente complexo, sendo normalmente rápido e preciso que vai desde o início da produção conceitual até a articulação. Duas ou três palavras são geradas por segundo em uma conversa aberta e fluente. A nomeação de uma imagem, por exemplo, pode ser facilmente iniciada dentro de 600 ms após a apresentação do estímulo (Levelt & Meyer, 1999).

Cada estágio produz sua característica e organização de saída: (1) fase de preparação conceitual (processo que conduz a uma busca de conceito de acordo com a intensão comunicativa do falante), (2) geração da palavra através da seleção lexical (recuperação de uma palavra a partir de um léxico mental dentre dezenas de milhares de itens, dado um conceito lexical a ser expresso), (3) codificação morfológica e sibilização (preparar o gesto articulatório apropriado para a palavra selecionada em seu contexto prosódico), (4) codificação fonética (uma representação abstrata para a produção articulatória), e (5) articulação (execução gestual da palavra pelo complexo sistema motor, envolvendo pulmões, laringe e trato vocal até a produção da fala). Além disso, devido a uma constante

automonitorização do discurso produzido, é exercido um certo grau de controle de saída. Isto possibilita detectar problemas na fala do interlocutor, erros de fluência ou outros problemas do discurso, envolvendo, evidentemente, também, outros sistemas, como o de percepção (Levelt & Meyer, 1999).

A fluência verbal fonêmica geralmente é medida pela capacidade de um indivíduo gerar palavras que comecem com uma letra específica do alfabeto. É uma medida de eficiência de seleção e recuperação de informações (Birn et al., 2010; Levelt & Meyer, 1999). Essa tarefa exige demanda cognitiva acerca de dois aspectos: (a) manter-se dentro das regras (não evocar palavras que sejam nomes próprios e não evocar variações da mesma palavra); (b) produzir o maior número de palavras possível no tempo determinado (Rodrigues, Yamashita, & Chiappetta, 2008).

Dessa maneira, um mau desempenho na tarefa pode ser resultado de pelo menos três diferentes funções cognitivas subordinadas: memória verbal (devido à necessidade de armazenamento léxico-semântico), funções executivas (pela necessidade de iniciativa, perseverança e seguimento de regras) e velocidade psicomotora (visto que a lentidão na articulação pode reduzir a produção da fluência) (Rodrigues et al., 2008). Embora este estudo não seja capaz de identificar, de forma específica, qual desses processos está disfuncional nos transtornos de ansiedade, uma análise qualitativa dos processos envolvendo as estratégias de evocação destas palavras pode fornecer algumas informações adicionais acerca da natureza desses déficits.

Alguns investigadores têm observado que as palavras evocadas nessa tarefa de fluência verbal fonêmica tendem a ser produzidas em aglomerações fonêmicas, isto é, explosões de palavras ao longo do tempo que, de alguma maneira, estão relacionadas (Dell, Schwartz, Martin, Saffran, & Gagnon, 1997). Isto sugere um modelo de dois processos

envolvendo duas estratégias diferentes: (a) uma busca por subcategorias fonêmicas e (b) uma busca de mecanismos de saída para produção de palavras a partir da subcategoria específica (Troyer, Moscovitch, & Winocur, 1997). Agrupamento (“*clustering*”) e permutação (“*switching*”) são duas estratégias comuns utilizadas para aumentar a recuperação de palavras (Troyer, 2000; Troyer et al., 1997). A análise qualitativa do nosso estudo mostrou que tanto o número de palavras corretas quanto à mudança de estratégia cognitiva (denominadas “*switches*”) foi associada ao transtorno de ansiedade, mas não o agrupamento dessas palavras (denominados “*clusters*”) e o tamanho médio do cluster. Troyer et al. (1997) sugerem que o agrupamento e a permutação são componentes dissociáveis de fluência. Enquanto o agrupamento pode representar a integridade da memória semântica ou a integridade do acesso a essa memória semântica; a permutação representa as mudanças de estratégias dentro da tarefa, que tem uma relação mais estreita com as funções executivas.

Alguns autores argumentam que déficit nessa tarefa pode representar um déficit mais amplo de funções executivas, assumindo que essa função é essencial para o desempenho função executiva tarefa de fluência verbal (Airaksinen, Larsson, & Forsell, 2005). Vários obstáculos teóricos e metodológicos dificultam as avaliações dessas funções executivas. As diferentes medidas neuropsicológicas não sustentam a afirmação de um constructo executivo único, ou seja, as medidas de funções executivas são de natureza multidimensional, nenhuma delas avalia todos os domínios e a combinação de diferentes medidas pode complementar a análise das funções executivas (Hamdan, Paula, & Pereira, 2002). Outros autores ainda defendem a ideia de que, embora a função executiva seja um componente importante da fluência verbal, essa função reflete em sua maior parte habilidades verbais distintas de um indivíduo (Lamar, Zonderman, & Resnick, 2002).

Além dos efeitos específicos em função executiva ou em alterações específicas da linguagem deve-se considerar também que um pior desempenho nas tarefas de fluência verbal pode ser também atribuído à lentidão psicomotora. É sugerido em um estudo em adultos com depressão, que pacientes psiquiátricos apresentaram velocidade psicomotora retardada (Stordal et al., 2004), portanto, pode-se argumentar que pacientes com outros transtornos emocionais, como ansiedade, podem apresentar déficits motores semelhantes.

Além disso, pode-se supor que o resultado encontrado no presente estudo pode estar associado a duas características específicas desta tarefa: (a) um efeito da pressão do tempo (indivíduos tinham um minuto para completar a tarefa) em uma tarefa que envolvia produção de um conteúdo verbal; (b) um efeito de desempenho, uma vez que a tarefa exige desempenho frente a um observador durante esse minuto. Um estudo sobre o efeito de um observador neutro sobre o desempenho em testes neuropsicológicos de funções executivas, incluindo testes de fluência verbal fonêmica e semântica, mostrou que os indivíduos ansiosos têm pior desempenho nessas condições (Horwitz & McCaffrey, 2008). Além disto, estes indivíduos ansiosos também têm pior desempenho se o teste utilizado for cronometrado, se comparado a tarefas de duração indeterminada (Mayer, 1977).

Do ponto de vista empírico, há poucas evidências avaliando o papel da ansiedade na fluência verbal e, dentro do conhecimento dos autores, não há estudos avaliando a associação entre ansiedade e fluência verbal em uma população de adolescentes. Entretanto, evidências em adultos, em uma amostra oriunda da comunidade, sugerem que indivíduos com traços de personalidade que predispõe aos quadros de ansiedade e depressão evocavam menos palavras em tarefas de fluência verbal em comparação aos indivíduos extrovertidos. Além disto, os indivíduos emocionalmente estáveis tinham um melhor desempenho (Sutin et al., 2011).

Embora com achados controversos, evidências empíricas também sugerem que depressão e/ou ansiedade na infância podem estar associados a dificuldades em tarefas de flexibilidade cognitiva, atenção sustentada e dividida, memória verbal e controle da impulsividade, bem como diminuição da velocidade de processamento (Toren et al., 2000). Toren (2000) encontrou uma associação entre ansiedade e baixas habilidades linguísticas em comparação com indivíduos não ansiosos. Os sujeitos ansiosos tinham maior número de erros em tarefas de flexibilidade cognitiva e habilidades organizacionais. No estudo de Emerson, Mollet, & Harrison, (2005) foi sugerido que as crianças com transtorno de ansiedade exibem uma quantidade limitada de recursos cognitivos para investir em uma tarefa, justificando o pior desempenho.

Outros estudos discutem que o melhor desempenho ou a melhor fluência verbal pode estar relacionado com a idade (Riva, Nichelli, & Devoti, 2000). Sugere-se que, em uma perspectiva de processamento de informação, o pior desempenho linguístico das crianças pode estar relacionado também com a capacidade limitada da memória de trabalho, sendo que o desempenho está diretamente relacionado com a automaticidade e eficiência das operações mentais (Tallberg, Carlsson, & Lieberman, 2011). Para os adultos, muitas operações mentais de menor complexidade são realizadas automaticamente, consumindo relativamente pouca capacidade da memória e deixando recursos suficientes para os processos de alto nível serem executados com eficiência e rapidez (Rodríguez-Aranda & Martinussen, 2006). Portanto, um pior desempenho em testes de fluência verbal em adolescentes com transtornos de ansiedade pode também representar déficits na memória de trabalho em fases específicas do desenvolvimento em determinadas populações clínicas.

Especula-se que as anormalidades ligadas a déficits neuropsicológicos e transtornos de ansiedade estejam associadas ao estresse crônico e a desregulação do eixo hipotálamo-

hipófise-adrenal (HPA), o qual por sua vez está associado a um pior desempenho cognitivo (Castaneda et al., 2011). Estes resultados sugerem que por esse motivo poderia haver uma ligação entre os transtornos de ansiedade e prejuízos no funcionamento cognitivo (Castaneda, et al., 2011).

Não foram encontrados déficits em nenhuma das outras sete dimensões cognitivas avaliadas em pacientes com transtornos de ansiedade. Como previamente discutido, as evidências para déficits nessas dimensões são bastante controversas, possivelmente em decorrência das diferenças metodológicas entre os estudos. Por exemplo, Toren et al., (2000) constataram que crianças com transtornos de ansiedade tiveram pior desempenho que os controles em todas as medidas de uma tarefa de processamento verbal e tiveram um número significativamente menor de erros, respostas perseverantes e respostas incorretas após o *feedback* negativo. O mesmo estudo não encontrou deficiências no processamento não-verbal. Micco et al., (2009) também demonstraram que crianças com ansiedade generalizada têm pior desempenho na avaliação de memória verbal. Este estudo também demonstrou que as crianças com fobia social tiveram maior número de erros por omissão em uma tarefa de Desempenho Contínuo e não encontraram déficits em habilidades aritméticas, memória de trabalho e outras medidas de funções executivas. Além disso, Vasa et al., (2007) avaliaram os déficits de memória em transtornos de ansiedade e mostraram um comprometimento na memória visual. Apesar desses achados, outros estudos não encontraram diferenças nos testes neuropsicológicos tais como atenção, memória, lógica, aprendizagem verbal, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (Jarros et al., 2012).

Outros estudos que avaliaram memória verbal, atenção (alerta, atenção sustentada e atenção dividida), e base inibitória das funções executivas também não encontraram qualquer evidência de desempenho pior nos transtornos de ansiedade (Günther et al., 2004).

Uma observação importante sobre o desempenho dos indivíduos com Transtornos de Ansiedade é que estes são, em geral, extremamente reativos às situações ambientais. Em função disso, os pacientes podem não apresentar déficits em situações de testagem formal, se estiverem na ausência de fatores estressores. Por outro lado, é razoável supor que a própria testagem pode ser considerada um fator estressor e influenciar nos resultados.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, estamos limitados por um pequeno tamanho amostral que pode limitar nossa capacidade de detectar diferenças cognitivas com tamanhos de efeito pequeno nessa amostra. Em segundo lugar, devido à natureza exploratória deste estudo, erros do tipo I (concluir erroneamente que os resultados são positivos, quando na verdade não são) também devem ser levados em conta. Finalmente, alguns estudos sugerem que existe um elevado grau de variabilidade entre o número de nomes gerado para diferentes letras do alfabeto em cada língua (Tombaugh, Kozak, Rees, 1999), portanto, mais estudos devem investigar a tarefa de fluência verbal utilizando outras letras para avaliar mais especificamente a natureza desse déficit.

Além disso, apesar de o teste utilizado ter sido construído com alto nível de rigor teórico e metodológico e apresentar evidências de confiabilidade e de critérios de validade de constructo, é importante mencionar o número reduzido de itens de algumas tarefas. O constructo de Funções Executivas (apenas resolver problemas simples e fluência verbal) é um dos componentes de menor representatividade, visto que, o instrumento prioriza uma investigação mais detalhada de memória, linguagem e funções mais complexas (Fonseca et al., 2008).

Entretanto, é importante ressaltar também os aspectos positivos do estudo. Os casos foram identificados em uma amostra da comunidade, não medicada e sem efeito anterior de tratamento prévio. Os controles também foram identificados na comunidade, possuindo um

padrão semelhante de comorbidades, evitando controles supernormais que pudessem aumentar artificialmente as diferenças entre os grupos. Nós usamos um instrumento adaptado e validado transculturalmente e que avalia uma ampla gama de funções neuropsicológicas, o que pode trazer algumas vantagens, especialmente para tarefas verbais (Fonseca et al., 2008). Além disso esse trabalho integra aspectos quantitativos e qualitativos, revelando aspectos mais específicos da fluência verbal em pacientes com transtornos de ansiedade, como o déficit específico no “*switching*” e não no “*clustering*”.

Em conclusão, o presente estudo oferece uma contribuição para uma avaliação neuropsicológica breve na pesquisa dos Transtornos de Ansiedade. A utilidade dos procedimentos aqui empregados repousa em um potencial levantamento do perfil neuropsicológico do paciente, através da detecção de áreas preservadas e deficitárias. Além disto, é de fácil execução e apresenta baixo custo operacional. Nossos resultados sugerem que os Transtornos de Ansiedade na adolescência estão associados a um pior desempenho em fluência verbal com critérios fonêmicos. No entanto, mais estudos são necessários a fim estudar esta questão de pesquisa e investigar a especificidade dessa deficiência em tarefas semelhantes.

8. CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados sugerem que os Transtornos de Ansiedade na adolescência estão associados a um pior desempenho em fluência verbal fonêmica e este resultado parece refletir déficits específicos de função executiva ligados a essa tarefa. O desenho caso-controle nos impede de afirmar que o pior desempenho é o resultado da presença de um transtorno de ansiedade ou se é um fator associado ao seu aparecimento. Não foram encontradas diferenças nas demais funções neuropsicológicas pesquisadas. Mais estudos são necessários para investigar características neuropsicológicas e de linguagem nos Transtornos de Ansiedade na infância e adolescência.

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), 207-14. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.06.001
- Baddeley, A. (2012). Working Memory : Theories, Models , and Controversies. *Annu. Rev. Psychol.*, 63, 1-29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford, England: Clarendon Press.
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological bulletin*, 133(1), 1-24. doi:10.1037/0033-2909.133.1.1
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2008). *Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso*. Porto Alegre: Artmed (3rd ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Beesdo, K., Lau, J. Y. F., Guyer, A. E., McClure-Tone, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Fromm, S. J., et al. (2009). Common and distinct amygdala-function perturbations in depressed vs anxious adolescents. *Archives of general psychiatry*, 66(3), 275-85. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.545
- Benner, G. J., Nelson, J. R., & Epstein, M. H. (2002). Language Skills of Children with EBD: A Literature Review. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 10(1), 43-56. doi:10.1177/106342660201000105
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*, 49(1), 1099-107.
- Borges, J. L., Trentini, C. M., Bandeira, D. R., & Dell’Aglío, D. D. (2008). Avaliação neuropsicológica dos transtornos psicológicos na infância : um estudo de revisão. *Psico-USF*, 13(1), 125-133.
- Britton, J. C., Lissek, S., Grillon, C., Norcross, M. a, & Pine, D. S. (2010). Development of anxiety: the role of threat appraisal and fear learning. *Depression and anxiety*, 17(June 2010), 5-17. doi:10.1002/da.20733
- Brück, C., Kreifelts, B., Kaza, E., Lotze, M., & Wildgruber, D. (2011). Impact of personality on the cerebral processing of emotional prosody. *NeuroImage*, 58(1), 259-68. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.005
- Capovilla, A. G. S. (2006). Contribuições da neuropsicologia cognitiva e da avaliação neuropsicológica à compreensão do funcionamento cognitivo humano Contributions of

cognitive neuropsychology and neuropsychological assessment to human cognitive processing comprehension. *Universidade São Francisco*, 1-24.

- Cardoso, C. D. O., Castro, J., Carvalho, N., Cotrena, C., Schneider, G., Kristensen, C. H., & Fonseca, R. P. (2010). Estudo de fidedignidade do instrumento neuropsicológico Iowa Gambling Task Reliability study of the neuropsychological test Iowa Gambling Task. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 3500(51).
- Castaneda A.E, Suvisaari J., Marttunen M., Perälä, Saarni S.I., Aalto-Setälä T., Lönnqvist, T.-H. A. (2011). Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with anxiety disorders. *European Psychiatry*, 26, 246-353.
- Costello, E. J., & Angold, A. (1995). Epidemiology. *Anxiety disorders in children and adolescents*. New York: Guilford Press.
- D'Amato, R. C., & Hartlage, L. C. (2008). Essentials of Neuropsychological Assessment. *New York*.
- Dandeneau, S. D., Baldwin, M. W., Baccus, J. R., Sakellaropoulo, M., & Pruessner, J. C. (2007). Cutting stress off at the pass: reducing vigilance and responsiveness to social threat by manipulating attention. *Journal of Personality and Social Psychology*, 93, 651–666.
- Dell, G. S., Schwartz, M. F., Martin, N., Saffran, E. M., & Gagnon, D. A. (1997). Lexical Access in Aphasic and Nonaphasic Speakers. *Psychological Review*, 104(4), 801-838.
- Démonet, J.-F., Thierry, G., & Cardebat, D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiological reviews*, 85(1), 49-95.
doi:10.1152/physrev.00049.2003
- Duday, Y. (2000). The Neurobiology of Consolidations, or, How Stable is the Engram?. *Annu. Rev. Psychol*, 55, 51-86.
- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 49-59.
doi:10.1093/bmb/ldg65.049
- Emerson, C. S., Mollet, G. a, & Harrison, D. W. (2005). Anxious-depression in boys: an evaluation of executive functioning. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(4), 539-46.
doi:10.1016/j.acn.2004.10.003
- Ethofer, T., Bretschner, J., Gschwind, M., Kreifelts, B., Wildgruber, D., & Vuilleumier, P. (2011). Emotional Voice Areas: Anatomic Location, Functional Properties, and Structural Connections Revealed by Combined fMRI/DTI. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. doi:10.1093/cercor/bhr113
- Fleitlich-Bilyk, B., & Goodman, R. (2004). Prevalence of child and adolescent psychiatry disorders in southeast Brazil. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, 43(6), 727-734.

- Fonseca, R. P., Salles, J. F. D., & Parente, M. A. D. M. P. (2008). Development and content validity of the Brazilian Brief Neuropsychological Assessment Battery NEUPSILIN. *Neuroscience*, 1(1), 55-62. doi:10.3922/j.psns.2008.1.009
- Fonseca, R. P., Salles, J. F., & Parente, M. A. M. P. (2009). Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN. *São Paulo: Vetor Editora*.
- Fox, N. A., Henderson, H. A., Marshall, P. J., Nichols, K. E., & Ghera, M. M. (2005). Behavioral inhibition: linking biology and behavior within a developmental framework. *Annual Review of Psychology*, 56, 235–262.
- Gil, R. (2002). Elementos de uma propedêutica de Neuropsicologia. *Neuropsicologia* (pp. 1-20). São Paulo: Santos.
- Günther, T., Holtkamp, K., Jolles, J., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2004). Verbal memory and aspects of attentional control in children and adolescents with anxiety disorders or depressive disorders. *Journal of affective disorders*, 82(2), 265-9. doi:10.1016/j.jad.2003.11.004
- Hamdan, A. C., Paula, A., & Pereira, D. A. (2002). Avaliação Neuropsicológica das Funções Executivas : Considerações Metodológicas.
- Horwitz, J. E., & McCaffrey, R. J. (2008). Effects of a third party observer and anxiety on tests of executive function. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(4), 409-17. doi:10.1016/j.acn.2008.02.002
- Irigaray, T. (2011). Avaliação neuropsicológica na encefalopatia de Hashimoto: Um relato de caso. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, 3(1), 40-46. doi:10.5579/rnl.2011.0058
- Jarros, R. B., Salum, G. A., Belem da Silva, C. T., Becker, N., Agranonik, M., Salles, J. F., & Manfro, G. G. (2012). Attention, memory, visuoconstructive and executive tasks in adolescents with anxiety disorders: a case-control community study (unpublished). <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/30932/000780667.pdf?sequence=1>
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology review*, 17(3), 213-33. doi:10.1007/s11065-007-9040-z
- Kagan, J., Snidman, N., Zentner, M., & Peterson, E. (1999). Infant temperament and anxious symptoms in school age children. *Dev Psychopathol*, 11(2), 209-224.
- Kessler, R. C., D, P., Cox, A. B. J., Green, J. G., Ormel, J., McLaughlin, K. A., Merikangas, K. R., et al. (2011). The Effects of Latent Variables in the Development of Comorbidity Among Common Mental Disorders. *Depression and Anxiety*, 39(September 2010), 29-39. doi:10.1002/da.20760
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 60(7), 709-17.

- Kotter, R., & Mayer, N. (1992). The limbic system: a review of its empirical foundations. *Behavioral and Brain Sciences*, 52, 105-27.
- Lamar, M., Zonderman, A. B., & Resnick, S. (2002). Contribution of specific cognitive processes to executive functioning in an aging population. *Neuropsychology*, 16, 156-162. doi:10.1037/0894-4105.16.2.156
- LeDoux, J. E. (1987). Emotion. *Handbook of Physiology. 1: The Nervous System* (F. Plum., pp. 419-60). Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotions Circuits in the Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- Levelt, W. J. M., & Meyer, A. S. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behavioral and Brain Sciences*, 1-75.
- Lonigan, C. J., & Vasey, M. W. (2009). Negative affectivity, effortful control, and attention to threat-relevant stimuli. *Journal of abnormal child psychology*, 37(3), 387-99. doi:10.1007/s10802-008-9284-y
- Mapou, R. (1995). A cognitive framework for neuropsychological assessment. In R. Mapou & J. Spector (Eds.), *Clinical neuropsychological assessment: A cognitive approach* (pp. 295-337). New York: Plenum Press.
- March, J. S. (2011). Looking to the future of research in pediatric anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 28(1), 88-98. doi:10.1002/da.20754
- Maughan, B., & Rutter, M. (1997). Retrospective reporting of childhood adversity: issues in assessing long-term recall. *Journal of Personality Disorders*, 11(1), 19-33.
- Mayer, R. E. (1977). Problem-solving performance with task overload: Effects of self-pacing and trait anxiety. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 9(4), 283-286.
- Merikangas, K. R., He, J.-P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., Benjet, C., et al. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(10), 980-9. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jaac.2010.05.017
- Micco, J. A., Henin, A., Biederman, J., Rosenbaum, J. F., Petty, C., Rindlaub, L. A., Murphy, M., et al. (2009). Executive functioning in offspring at risk for depression and anxiety. *Depression and anxiety*, 26(9), 780-90. doi:10.1002/da.20573
- Miranda, M. C., & Muszkat, M. (2004). Neuropsicologia do desenvolvimento. In V. M. Andrade, F. H. Santos, & O. F. A. Bueno (Eds.), *Neuropsicologia hoje* (pp. 211-224). São Paulo: Artes Médicas.
- Mirsky, A., Anthony, B. J., Duncan, C. C., Ahearn, M. B., & Kellam, S. G. (1991). Analysis of the elements of attention: A neuropsychological approach. *Neuropsychol Rev*, 2, 109-145.

- Mitchell, R. L. C., Elliott, R., Barry, M., Cruttenden, A., & Woodruff, P. W. R. (2003). The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia*, *41*(10), 1410-1421. doi:10.1016/S0028-3932(03)00017-4
- Murdoch, B. E. (1997). *Desenvolvimento da Fala e Distúrbios da Linguagem: Uma Abordagem Neuroanatômica e Neurofisiológica*. Rio de Janeiro: Revinter.
- Mutarelli, E. G. (2000). *Propedêutica Neurológico – do sintoma ao diagnóstico*. São Paulo: Sarvier. São Paulo: Sarvier.
- Ortiz, K. Z. (2006). Lesões Subcorticais e suas Relações com a Fala e Linguagem. *Distúrbios Neurológicos Adquiridos – Fala e Deglutição*. São Paulo: Manole.
- Pasquali, L. (2003). *Psicometria: Teoria dos testes na psicologia e na educação*. Petrópolis: Vozes.
- Pawlowski, J. (2007). Evidências de validade e fidedignidade do Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN. *Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS*.
- Pawlowski, J., Fonseca, R. P., Salles, J. F., Pimenta Parente, M. A. M., & Bandeira, D. R. (2008). Evidências de validade do Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*, *60*(2), 101-116.
- Pawlowski, J., Remor, E., Pimenta Parente, M. A., Salles, J. F., Fonseca, R. P., & Bandeira, D. R. (2012). The influence of reading and writing habits associated with education on the neuropsychological performance of Brazilian adults. *Reading and Writing: An Interdisciplinary Journal, online FIRST*.
- Pedroso, F. S., & Rotta, N. T. (2006). Transtornos da Linguagem. *Transtornos da Aprendizagem – Abordagem Neurobiológica e Multidisciplinar*. Porto Alegre: Artmed.
- Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *37*(1), 51-87. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8655658>
- Pine, D. S. (2007). Research review: a neuroscience framework for pediatric anxiety disorders. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *48*(7), 631-48. doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01751.x
- Pine, D. S. (2009). Integrating research on development and fear learning: a vision for clinical neuroscience? *Depression and anxiety*, *26*(9), 775-9. doi:10.1002/da.20595
- Pine, D. S., Helfinstein, S. M., Bar-Haim, Y., Nelson, E., & Fox, N. A. (2009). Challenges in developing novel treatments for childhood disorders: lessons from research on anxiety. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *34*(1), 213-28. doi:10.1038/npp.2008.113

- Pine, D.S., Cohen, P., Gurley, D., Brook, J., & Ma, Y. J. (1998). The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of general psychiatry*, 55(1), 56-64.
- Polanczyk, G. V. (2009). Em busca das origens desenvolvimentais dos transtornos mentais Searching for the developmental origins of mental disorders. *Psychology*, 31(1), 6-12.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164(6), 942-8.
- Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M., & Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, (182), 214-220. doi:10.1192/bjp.02.284
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191(The year in Cognitive Neuroscience), 62-88. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x
- Purves, D., Brannon, E. M., Cabeza, R., Huettrl, S. A., LaBar, K. S., Platt, M. L., & Woldorff, M. G. (2008). Principles of Memory. *Principles of Cognitive Neuroscience* (pp. 325-431).
- Quillfeldt, J. A. (2010). Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats. _____, (pp. 341-383).
- Repovs, G., & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(1), 5-21. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.12.061
- Risse, G. L., Gates, J. R., & Fangman, M. C. (1997). A reconsideration of bilateral representation based on the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn*, 33, 118-32.
- Riva, D., Nichelli, F., & Devoti, M. (2000). Developmental Aspects of Verbal Fluency and Confrontation Naming in Children. *Brain and Language*, 284, 267-284. doi:10.1006/brln.1999.2166
- Rodrigues, A. B., Yamashita, É. T., & Chiappetta, A. L. D. M. L. (2008). Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Revista CEFAC*, 10(4), 443-451. doi:10.1590/S1516-18462008000400004
- Rodríguez-Aranda, C., & Martinussen, M. (2006). Age-Related Differences in Performance of Phonemic Verbal Fluency Measured by Controlled Oral Word Association Task (COWAT): A Meta-Analytic Study. *Psychology*, 30(2), 697-717.
- Rogers-Adkinson, D. (n.d.). Language Processing in Children with Emotional Disorders. *University of Wisconsin-Whitewater*, 1-14.
- Rota, G., Handjaras, G., Sitaram, R., Birbaumer, N., & Dogil, G. (2011). Reorganization of functional and effective connectivity during real-time fMRI-BCI modulation of prosody

processing. *Brain and language*, 117(3), 123-32. Elsevier Inc.
doi:10.1016/j.bandl.2010.07.008

Saboya, E., Saraiva, D., Palmimi, A., Lima, P., & Coutinho, G. (2007). Disfunção executiva como uma medida de funcionalidade em adultos com TDAH. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 56. doi:10.1590/S0047-20852007000500007

Sauzéron, H., Lestage, P., Raboutet, C., Nõkaoua, B., & Claverie, B. (2004). Verbal fluency output in children aged 7 – 16 as a function of the production criterion : Qualitative analysis of clustering , switching processes , and semantic network exploitation. *Brain and Language*, 89, 192-202. doi:10.1016/S0093-934X(03)00367-5

Shechner, T., Britton, J. C., Pérez-Edgar, K., Bar-Haim, Y., Ernst, M., Fox, N. a., Leibenluft, E., et al. (2011). Attention biases, anxiety, and development: toward or away from threats or rewards? *Depression and Anxiety*, 13(September), 1-13. doi:10.1002/da.20914

Smitherman, T. A., Huerkamp, J. K., Miller, B. I., Houle, T. T., & O'Jile, J. R. (2007). The relation of depression and anxiety to measures of executive functioning in a mixed psychiatric sample. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 22(5), 647-54. doi:10.1016/j.acn.2007.04.007

Sohlberg, K. M., & Mateer, C. A. (2009). Reabilitação Cognitiva – Uma abordagem Neuropsicológica Integrativa. *Porto Alegre: Santos Editora*.

Springer, S. P., & Deutsch, G. (1993). *Cérebro esquerdo, cérebro direito*. São Paulo: Summus editorial. São Paulo: Summus.

Stordal, K. I., Lundervold, A. J., Egeland, J., Mykletun, A., Asbjørnsen, A., Landrø, N. I., Roness, A., et al. (2004). Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nordic journal of psychiatry*, 58(1), 41-7. doi:10.1080/08039480310000789

Sutin, A. R., Terracciano, A., Kitner-Triolo, M. H., Uda, M., Schlessinger, D., & Zonderman, A. B. (2011). Personality traits prospectively predict verbal fluency in a lifespan sample. *Psychology and aging*, 26(4), 994 -999. doi:10.1037/a0024276

Tallberg, I. M., Carlsson, S., & Lieberman, M. (2011). Development and Aging Children ' s word fluency strategies. *Scandinavian Journal of Psychology*, 35-42.
doi:10.1111/j.1467-9450.2010.00842.x

Tannok, R. (2000). Learning Disorders. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Washington: Lippincott Williams & Wilkins.

Tombaugh, T.N., Kozak, J., Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 14(2), 167–177.

Tomblin, J B, Zhang, X., Buckwalter, P., & Catts, H. (2000). The association of reading disability, behavioral disorders, and language impairment among second-grade children.

Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 41(4), 473-82.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836677>

Tomblin, J. B., Records, N. L., Buckwalter, P., Zhang, X., Smith, E., & O'Brien, M. (2011). Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *EBSCO*, 1-29.

Toren, P., Sadeh, M., Wolmer, L., Eldar, S., Koren, S., Weizman, R., & Laor, N. (2000). Neurocognitive correlates of anxiety disorders in children: a preliminary report. *Journal of anxiety disorders*, 14(3), 239-47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10868982>

Troyer, A. K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency task. *Journal of Clinical and Experimental Neuro-psychology*, 22(3), 370-378.

Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, 11, 138-146.

Urbina, S. (2007). *Fundamentos da testagem psicológica Porto Alegre, Brasil: Artes Médicas* (Original). Porto Alegre, Brasil: Artes Médicas.

Vasa, R., Roberson-Nay, R., Klein, R., Mannuzza, S., Moulton, J., Guardino, M., & Pine, D. (2007). Memory deficits in children with and at risk for anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 24(2), 85-94.

Yudofsky, S. C., & Hales, R. E. (2006). *Neuropsiquiatria e neurociências na prática clínica. Porto Alegre: Artmed, 4 ed* (4th ed.). Porto Alegre: Artmed.

Zibetti, M. R., Gindri, G., Pawlowski, J., Salles, J. F., Parente, M. A. M. P. Bandeira, D. R., Fachel, J. M. G., & Fonseca, R. P. (2010). Estudo comparativo de funções neuropsicológicas entre grupos etários de 21 a 90 anos. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*, 2(1), 55-67.

9. DIVULGAÇÃO PARCIAL DOS RESULTADOS

9.1. Eventos

9.1.1. Poster

- Apresentação de trabalho no evento: 7º Congresso Brasileiro de Cérebro, Comportamento e Emoções: Toazza, R., Salum, GA, Flores, SM, Jarros, RB, Salles, JF, Manfro, GG. Características Neuropsicolinguísticas dos Transtornos de Ansiedade na Adolescência: Um déficit específico em Fluência Verbal, 2011.

9.1.2. Tema Livre

- Apresentação de trabalho como tema livre selecionado para no evento: 7º Congresso Brasileiro de Cérebro, Comportamento e Emoções: Jarros, RB, Salum, GA, Belem da Silva, CT, Costa, MA, Becker, N, Toazza, R., Salles, JF, Manfro, Avaliação Neuropsicológica em Adolescentes com Transtorno de Ansiedade, 2011.

9.1.3. Apresentação Oral

- Apresentação de trabalho como tema livre selecionado para apresentação oral no evento: 31ª Semana Científica do HCPA, Toazza, R., Salum, GA, Flores, SM, Jarros,

RB, Salles, JF, Manfro, GG. Características Neuropsicolinguísticas dos Transtornos de Ansiedade na Adolescência: Um déficit específico em Fluência Verbal, 2011.

9.2. Trabalhos em Anais

- Toazza, R. et al. Características neuropsicolinguísticas dos transtornos de ansiedade na adolescência: Um déficit em fluência verbal. In: Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 31, Supl 1 (2011) p. 151.

9.3. Artigos em Periódicos

- Salum, G. A., Isolan, L. R., Bosa, V. L., Tocchetto, A. G., Pi-, S., Schuch, I., Costa, J. R., et al. (2011). The multidimensional evaluation and treatment of anxiety in children and adolescents: rationale, design, methods and preliminary findings. Avaliação multidimensional e tratamento da ansiedade em crianças e adolescentes: marco teórico, desenho, método. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33, 181-195.
- Jarros, R. B., Salum, G. A., Belem da Silva, C. T., Toazza, R., de Abreu Costa, M., Fumagalli de Salles, J., & Manfro, G. G. (2011). Anxiety disorders in adolescence are associated with impaired facial expression recognition to negative valence. *Journal of psychiatric research*. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.09.023

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

Os déficits cognitivos relacionados com os Transtornos de Ansiedade podem trazer muitos prejuízos à vida das crianças e adolescentes e prejuízos esses que podem permanecer ou até se agravar na vida adulta.

Nesse sentido, julgamos importante dar continuidade a esse trabalho na tentativa de ter um maior conhecimento sobre o assunto e poder ajudar de alguma forma o maior número de pacientes, visando minimizar os riscos que esse transtorno não diagnosticado e por muitas vezes não tratado pode oferecer ao desenvolvimento e à saúde pública.

Os resultados desse trabalho nos estimulam a novas pesquisas utilizando outras possibilidades de associação e investigação como estudos com marcadores biológicos (BDNF, IL2, IL4, IL6, IL10, TNF- α , IFN- γ), estudos utilizando ressonância magnética funcional para que nos possibilite um maior entendimento do processamento cerebral nesses sistemas que ainda não são consistentes na literatura, utilização de paradigmas inovadores tanto para avaliação quanto para tratamento desses déficits já identificados.

Outro ponto importante é a devolutiva do desempenho dos adolescentes nos testes aos pais e escolas que participaram da pesquisa, quando em caso de desempenho prejudicado ou diagnóstico psiquiátrico confirmado, possíveis encaminhamentos para tratamento em locais gratuitos e/ou de baixo custo como as Clínicas Integradas do IPA, e a Clínica de Atendimento Psicológico da UFRGS.

Dessa forma, esperamos futuramente poder contar com novos recursos para o tratamento dos distúrbios neuropsicolinguísticos gerados ou agravados pelos transtornos de

ansiedade ou dos transtornos de ansiedade gerados a partir desses déficits – questionamento esse que não temos resposta ainda, mas esperamos estar a caminho do entendimento e que nossos estudos possam contribuir para isso com resultados significativos.

11.PRODUÇÕES COMPLEMENTARES

The multidimensional evaluation and treatment of anxiety in children and adolescents: rationale, design, methods and preliminary findings

Avaliação multidimensional e tratamento da ansiedade em crianças e adolescentes: marco teórico, desenho, métodos e resultados preliminares

Giovanni Abrahão Salum,^{1,2,3} Luciano Rassier Isolan,^{1,3} Vera Lúcia Bosa,⁴ Andrea Goya Tocchetto,¹ Stefania Pigatto Teche,¹ Ilaine Schuch,⁴ Jandira Rahmeier Costa,¹ Marianna de Abreu Costa,¹ Rafaela Behs Jarros,^{1,2,3,7} Maria Augusta Mansur,^{1,3} Daniela Knijnik,¹ Estácio Amaro Silva,^{1,3} Christian Kieling,³ Maria Helena Oliveira,¹ Elza Me-deiros,^{1,3} Andressa Bortoluzzi,^{1,5} Rudineia Toazza,^{1,5,6} Carolina Blaya,^{1,7} Sandra Leistner-Segal,⁸ Jerusa Fumagalli de Salles,⁶ Patrícia Pelufo Silveira,^{4,5} Marcelo Zubaran Goldani,⁴ Elizeth Heldt,^{1,3} Gisele Gus Manfro^{1,2,3,5}

¹ Anxiety Disorders Program for Child and Adolescent Psychiatry (PROTAIA), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

² National Science and Technology Institute for Child and Adolescent Psychiatry (INPD)

³ Postgraduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ Center for Child and Adolescent Health Studies (NESCA), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

⁵ Postgraduate Program in Neuroscience, Institute of Basic Sciences/Health (ICBS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

⁶ Cognitive Neuropsychology Research Center (NeuroCog), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

⁷ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

⁸ Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

Abstract

Objective: This study aims to describe the design, methods and sample characteristics of the Multidimensional Evaluation and Treatment of Anxiety in Children and Adolescents – the PROTAIA Project. **Method:** Students between 10 and 17 years old from all six schools belonging to the catchment area of the Primary Care Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre were included in the project. It comprises five phases: (1) a community screening phase; (2) a psychiatric diagnostic phase; (3) a multidimensional assessment phase evaluating environmental, neuropsychological, nutritional, and biological factors; (4) a treatment phase, and (5) a translational phase. **Results:** A total of 2,457 subjects from the community were screened for anxiety disorders. From those who attended the diagnostic interview, we identified 138 individuals with at least one anxiety disorder (apart from specific phobia) and 102 individuals without any anxiety disorder. Among the anxiety cases, generalized anxiety disorder (n = 95; 68.8%), social anxiety disorder (n = 57; 41.3%) and separation anxiety disorder (n = 49; 35.5%) were the most frequent disorders. **Conclusion:** The PROTAIA Project is a promising research project that can contribute to the knowledge of the relationship between anxiety disorders and anxiety-related phenotypes with several genetic and environmental risk factors.

Descriptors: *Anxiety; Phobic disorders; Panic; Epidemiological; Comorbidity*

Resumo

Objetivo: o objetivo deste estudo é descrever o desenho, os métodos e as características amostrais da Avaliação Multidimensional e Tratamento da Ansiedade em Crianças e Adolescentes – Projeto PROTAIA. **Método:** Escolares entre 10 e 17 anos de todas as escolas pertencentes à área de abrangência da unidade de atenção primária do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram incluídos no projeto. O projeto compreende cinco fases: 1) triagem comunitária; 2) diagnóstico psiquiátrico; 3) avaliação multidimensional, incluindo fatores ambientais, neuropsicológicos, nutricionais e marcadores biológicos; 4) tratamento; e 5) fase translacional. **Resultados:** Um total de 2.457 sujeitos foram triados para transtornos de ansiedade na comunidade. Dos indivíduos que compareceram à avaliação diagnóstica, 138 foram detectados com ao menos um transtorno de ansiedade (excluindo fobia específica) e 102 indivíduos sem nenhum transtorno de ansiedade. Dentre os casos de ansiedade, o transtorno de ansiedade generalizada (n = 95; 68,8%), transtorno de ansiedade social (n = 57; 41,3%) e o transtorno de ansiedade de separação (n = 49; 35,5%) foram os mais frequentes. **Conclusão:** O projeto PROTAIA é um projeto de pesquisa promissor que pode contribuir para o entendimento da relação entre transtornos de ansiedade e fenótipos relacionados à ansiedade com vários fatores de risco, tanto genéticos quanto ambientais.

Descritores: Ansiedade; Transtornos fóbicos; Pânico; Epidemiologia; Comorbidade

Correspondence

Gisele Gus Manfro
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
R. Ramiro Barcelos, 2350 – room 2202
90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil
Phone/Fax: (+55 51) 3359-8983
Email: gmanfro@gmail.com

Submitted: December 6, 2010
Accepted: February 27, 2011

Introduction

Cross-sectional studies have shown that anxiety disorders are the most prevalent psychiatric disorders,^{1,2} with lifetime inter-quartile range prevalence rates of 9.9 to 16.7% worldwide.¹ Childhood and adolescence are the principal risk phases for the development of anxiety symptoms³ with 75% of all anxiety disorders having their onset before the age of 21 and about 50% before age 11. Prospective studies have also shown that 55% of those with a diagnosis of anxiety disorder in adulthood have already had a positive diagnostic assessment at 11 to 15 years of age.⁴

Different endophenotypes,⁵ such as behavioral inhibition, neuroticism, anxiety sensitivity, introversion and harm avoidance have been associated with the complexity of anxiety-proneness. Although anxiety can be expressed as a continuum, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth revised edition (DSM-IV-TR)⁶ clinically categorises the following disorders: separation anxiety disorder (SeAD), specific phobias (SP), social anxiety disorder (SoAD), agoraphobia (AG), panic disorder (PD), generalized anxiety disorder (GAD). Obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder are also classified in the anxiety disorders group, according to the current version of the DSM-IV-TR, however, their grouping with the other anxiety disorders is controversial.⁷⁻⁹

The continuous nature of anxiety impairs the longitudinal study of these disorders. Some authors have pointed out that a diagnosis of an anxiety disorder has low stability across the lifespan, with a considerable degree of fluctuation in diagnostic status and a strong tendency to naturally wax and wane over time, particularly among younger groups.¹⁰ Despite this, longitudinal studies have demonstrated that a few anxious children and adolescents enter adulthood without any diagnosis. For instance, only 13% of baseline SoAD cases in the Early Developmental Stages of Psychopathology were free of any diagnosis during the 10-year follow-up; 35% reported the same disorder and 64% reported the presence of another anxiety disorder or depression.¹¹ It seems that there is a heterotypic continuity across time or a sequential comorbid pattern.^{12,13}

These fluctuating patterns across the lifespan are best understood from a developmental perspective. Genes and environmental factors have several ways to interplay in order to change neural substrate, human behaviors and emotions. A variety of developmental progressions can arise from the same set of risk and protective factors which may result either in a particular disorder (equifinality), or differing outcomes (multifinality).¹⁴ These influences can be observed even later in life.¹⁵

Taking this into consideration, a challenging task is to establish specific risk factors for anxiety disorders. Low socioeconomic status, poor parenting style, parental psychopathology, childhood maltreatment, and life events³ have already been implicated in the development of anxiety disorders. However, the complex relationship between these risk factors, genetic factors and phenotypic presentations is poorly understood. In addition, few studies have evaluated other factors intimately related to anxiety,

such as diet, food intake and their consequences¹⁶ or investigated evidence-based cognitive behavioral manuals for treating anxiety disorders in low and middle income countries (LMIC).

The objective of this article is to briefly describe the multi-stage design, the methods and to present preliminary findings of the Multidimensional Evaluation and Treatment of Anxiety in Children and Adolescents – the PROTAIA Project.

Method

The PROTAIA (Anxiety Disorders Program for Child and Adolescent Psychiatry) is an emerging program at the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul* (HCPA-UFRGS) that aims to study anxiety disorders using a comprehensive, research-based perspective to conduct a multidisciplinary project. In this collaborative project there are many hypotheses established on an *a priori* basis being tested under several theoretical approaches. It has an exploratory nature in order to generate hypotheses to be confirmed in larger samples. This prolific new working group comprises psychiatrists, child and adolescent psychiatrists, pediatricians, speech therapists, nurses, therapists, psychologists, molecular biologists, experimental researchers and nutritionists.

1. Phases of the PROTAIA Project

The starting point of the PROTAIA Project is the **Community Screening Phase**, in which all children and adolescents between 10 and 17 years of age from the six schools belonging to the Primary Care Unit of HCPA catchment area were invited to participate. A screening scale for anxiety disorders (Screen for Child and Anxiety Related Emotional Disorders - SCARED) and other instruments were administered to all students that agreed to participate. The cross-sectional design as a starting point for this study has three main objectives: (1) to screen for anxiety disorders in the community; (2) to provide data for validation of clinical scales and normative scores; and (3) to identify subjects with high probability of having anxiety disorders and a community control group from the same population for subsequent projects.

The second step, directly related to the Community Screening Phase, is the **Diagnostic Phase**. In this phase all subjects above the 75th percentile in the screening scale (SCARED)^{17,18} and their parents were invited to undergo a diagnostic clinical interview and a structured clinical interview (K-SADS-PL) with psychiatrists, based on a DSM-IV structured interview. Additionally, a random sample of controls equally distributed in the other three quartiles of the SCARED was invited to participate in the psychiatric evaluation. The two main objectives of this step are: (1) to estimate prevalence rates of anxiety disorders in the regional population and (2) to define a community sample of cases with anxiety and a control sample of subjects without anxiety from the same population.

The third step, also associated with the previous steps, is the **Multidimensional Evaluations Phase**. In this phase, nutritional, obstetric and pediatric history was assessed and metabolic

and neuropsychological tests were performed. Moreover, we evaluated genetics from family trios, environmental measures associated with stress (e.g., bullying, peer victimization, parental bonding, childhood trauma, family functioning, etc), parental psychopathology, endophenotypic measures from children, adolescents and their parents, as well as measures of quality of life. This assessment was performed in sub-samples in order to allow exploratory analysis and to study different hypotheses defined *a priori* based on the literature. The main objective of this phase is to provide a large dataset of measures in order to better understand the complexity of and the relationship between anxiety symptoms and disorders with genetic and environmental factors.

The fourth step is the **Treatment Phase**. Since there is no validated protocol to treat young patients with anxiety disorders in Brazil, a group of therapists with large experience in Cognitive Behavior Group Therapy (CBGT) developed a manual of CBGT based on the most used foreign manuals to date.¹⁹⁻²¹ The main objective of this phase is to develop a new manual, based on the previous ones, in order to treat internalizing disorders in-group as an alternative approach to public health strategies in Psychiatry.

The fifth step is the **Translational Phase**. PROTAIA also serves as a base for the development of translational models in experimental animal research, aiming to clarify the possible mechanisms involved in the human findings.

2. Training

1) Community phase training

The community phase was carried out in three stages: (1) June 2008 (for the biggest school included); (2) November 2008 (for the second biggest school included) and (3) April 2009 for the remaining schools. The community study was performed in three different stages in order to provide an optimal time between screening evaluation and diagnostic assessment.

Twelve research assistants were trained over two days to administer the research protocol to 10 to 17 year old children and adolescents. Training involved instructions regarding “what to do” and “what to answer” during school-administered self-rated protocols and to assess accurate information about truancy, school transfer and school dropout with the teachers and directors. Training also involved a pilot study in a non-participant school with 85 students.

2) Diagnostic evaluation training and inter-rater reliability

Diagnostic assessment was performed between August 2008 and December 2009, by Psychiatry residents (n = 4), psychiatrists (n = 1) and child and adolescent psychiatrists (n = 4) under the supervision of a senior psychiatrist (GGM). All interviewers had undergone a K-SADS-PL training process for one month that consisted of four phases: (1) 4 seminars of 2 hours each about the structure and diagnostic criteria of the instrument, conducted by two child and adolescent psychiatrists (AGT and LRI) and a highly trained researcher with an experience of more than 100 K-SADS-PL interviews (CK); (2) observation of 5 K-SADS-PL interviews, *in vivo*, performed by a senior interviewer; (3) administration of the K-SADS-PL in 2 patients by the trainees under the supervision

of a trained interviewer; (4) pair by pair factorial combination of each interviewer (i.e., at least two interviews with every interviewer). Decisions over final diagnoses were reached in a clinical committee (whenever necessary), conducted by child and adolescent psychiatrists with clinical experience (LRI and AGT) and a senior psychiatrist (GGM).

Inter-rater reliability was achieved by watching and rating 16 DVD K-SADS-PL interviews with child and adolescent patients and healthy controls. Inter-rater reliability resulted in a kappa-value of 0.932 for the anxiety disorders module. Regarding the presence of a specific anxiety disorder, the research assistants reached a kappa value of 1.00 for PD, GAD and SeAD; a kappa value of 0.917 for SoAD and 0.873 for SP.

The subjects were invited to undergo clinical evaluation by phone. A loss of contact was defined after 5 calls over 5 different days, at different times of day.

3) Nutritional and body composition evaluation

All researchers involved in the evaluation of nutritional and body composition were trained for 40 hours in the study of anthropometric techniques and bioelectrical impedance analysis (BIA), the study of the tools to collect and record data and the study of the ethical aspects of research. Afterwards, trainees were shown how to handle the calibration of the scale, stadiometer, calipers, BIA and software analysis of macro and micronutrients; they followed this by training the nutritional measurements and procedures to a pilot group of children and adolescents.

3. Clinical evaluations and rating scales in the PROTAIA Project

In order to elicit new research collaboration, we decided to publish the research protocol used in this project.

1) Psychiatric scales

Both validated and non-validated scales were used in the PROTAIA protocol. Since there are few validated instruments in child and adolescent Psychiatry, non-validated scales were subjected to a process of transcultural adaptation that consisted of two translations followed by the evaluation of the revised translated version by a group of experts and focus groups. One of the objectives of the PROTAIA project is to validate psychiatric scales. Tables 1 and 2 provide an overview of the psychiatric scales used in the community and diagnostic phases.

In the community phase, the self-rated instruments were administered in school classes with careful supervision of the research assistants. Random scales were administered using a systematically random process involving an “S” distribution of questionnaires (in order to avoid bias related to the seating places in the classroom), in a ratio of 1 questionnaire per 6 students in the June/2008 data collection and 1 questionnaire per 5 in the August/2008 and April/2009 data collections. In the multidimensional evaluation phase, the self-rated instruments were delivered in manila envelopes after the diagnostic assessment and were collected at the school.

a) The Screening Scale

The SCARED scale is a 41-item broad screening instrument

Table 1 – Self-rated Instruments used in the community phase by scholars

Community phase	Participants	Validated in Brazil	Construct
1. Sociodemographic questionnaire	All	Yes	Socio-demographic
2. Screen for Children and Adolescent Emotional Related Disorders – Child version (SCARED-C) ^{17,18}	All (n = 2457)	No*	Anxiety symptoms according to DSM-IV
3. Olweus questions to assess Bullying ^{45,46}	All (n = 2476)	No*	Bullying in general
4. Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) ^{47,48}	Random (n = 475)	Yes ³³	Difficulties related to emotional problems, conduct problems, hyperactivity/inattention, peer relationship problems and prosocial behavior
5. Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC) ⁴⁹	Random (n = 459)	No**	Anxiety according with some constructs of DSM-IV and alternative phenotypes
6. Childhood Depression Inventory (CDI) ⁵⁰	Random (n = 454)	Yes ⁵¹⁻⁵³	Depression according to DSM-IV and Suicide Ideation
7. Youth Quality of Life (YQOL) ^{54,55}	Random (n = 419)	No**	Quality of life in children and adolescents
8. Childhood Anxiety Sensitivity Index (CASI) ^{56†}	Random (n = 158)	No*	Anxiety Sensitivity
9. Peer Interaction for the Primary School (PIPS) ^{57†}	Random (n = 157)	No*	School Bullying
10. Behavioral Inhibition Instrument (BI) ^{58††}	Random (n = 869)	No*	Behavioral Inhibition for children
11. Retrospective Self-report of Inhibition (RSRI) ⁵⁹ – adapted for children and adolescents ^{†††}	Random (n = 454)	No***	Behavioral Inhibition for adults adapted in order to measure current inhibition in the scholars
12. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) ^{60†††}	Random (n = 307)	Yes ⁶¹	Traumatic experiences in a retrospective basis (abuse and neglect – emotional, physical and sexual)
13. Resilience Scale (RES) ^{62‡}	Random (n = 244)	Yes ⁶³	Resilience construct
14. Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) ^{64‡‡}	Random (n = 235)	Yes ⁶⁵	Screening test for alcohol, smoking and substance use

Validation information: * Cross-cultural adaptation for the purposes of PROTAIA project; ** Scales with complete translational process, but without validation studies in the country; *** Scales adapted from adults to children and adolescents.

Note: † Only used in April 2009 data collection (systematically random in 1 from each 5 students); †† Only used in April 2009 data collection (for all students); ††† Only used in August 2008 (systematically random in 1 from each 5 students) and April 2009 data collection (systematically random in 1 from each 5 students); ‡ Only used in June 2008 (systematically random in 1 from each 6 students) and August 2008 data collection (systematically random in 1 from each 5 students); ‡‡ Only used in June 2008 data collection (systematically random in 1 from each 6 students).

which offers a self- and a parent-report version.^{17,18} This instrument has four subscales that were developed on the basis of the DSM-IV classification of anxiety disorders (panic disorder, generalized anxiety disorder, separation anxiety disorder and social anxiety disorder) and a fifth subscale (school anxiety) that represents a common anxiety problem in children and adolescents. A recent meta-analysis evaluating the cross-cultural psychometrics of SCARED suggested that this scale has robust psychometric properties demonstrating good internal consistency, test-retest reliability, parent-child correlation, convergent and discriminant validity.²²

2) Nutritional evaluation

Anthropometric measurements were performed in duplicate and taken by using standard techniques and calibrated equipment.²³ Body weight was measured with portable digital electronic balance scales (*Marte*[®]), (*Marte*, SR Sapucaí, MG, Brazil), and height with an extensible portable stadiometer (*Altuxata*, BH, MG, Brazil). Arm circumference and waist circumference were measured with a tape measure (*Sanny*, SBC, SP, Brazil).^{24,25} The subscapular and triceps skinfolds were measured using a caliper (*Cescorf*, Porto Alegre, RS, Brazil).²⁶ The sexual maturation stage was determined by a self-assessment, according to Tanner's criteria.²⁷

The assessment of the body composition was measured by bioelectrical impedance analysis (BIA) (*Biodynamics-450*, Seattle, WA, EUA).²⁸ Physical activity was assessed based on 3-day physical activity records (PAR24h).²⁹ The levels of regular physical activity were determined by means of a self-report instrument which provided an estimate of energy expenditure and time spent in different activities.

Food intake estimates were made using 24-h food records and by a food frequency questionnaire for adolescents (AFFQ),^{30,31} with the aid of a food and utensils photo album. The quantitative analysis of macro- and micronutrients consumed was calculated with the use of *NutriBase*[®] software (Version NB7 Network) (Phoenix, AZ, USD).

3) Neuropsychological evaluation

In addition to the above assessments, a sub-sample of cases and controls were evaluated through neuropsychological tests. The neuropsychological battery is presented in Table 4 and was performed in three 40-minute weekly sessions at school. Sixty-eight children were assessed (41 with a current anxiety diagnosis and 27 controls without current anxiety diagnosis). Cases and controls did not differ regarding age or gender (data not shown).

Table 2 – Instruments used in the diagnostic phase and multidimensional evaluation phase

Community phase	Participants (Valid sample size)	Validated in Brazil	Construct
Clinical Interview with the primary caretaker and with the children or adolescents			
1. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) ⁶⁶	All selected and that accepted participation (n = 240)	In process of validation	Diagnostic interview according to DSM-IV
Self-rated instruments rated by the mother and father about their child			
2. Screen for Children and Adolescent Emotional Related Disorders – Parent version (SCARED-P) ^{17,18}	All selected that return self-rated questionnaires (n = 132)	No*	Anxiety symptoms according to DSM-IV
Self-rated instruments rated by the mother and father about themselves			
3. Screen for Children and Adolescent Emotional Related Disorders (SCARED) ¹⁸ – adapted to be retrospective version (called SCARED-R)	All selected that return self-rated questionnaires (n = 132)	No*	Anxiety symptoms of parents when they were at the same age of the index child according to DSM-IV
4. Beck Anxiety Inventory (BAI) ⁶⁷	All selected that return self-rated questionnaires (n = 127)	Yes ⁶⁸	General anxious Symptoms
5. Beck Depression Inventory (BDI) ⁶⁹	All selected that return self-rated questionnaires* (n = 128)	Yes ^{70,71}	General depressive Symptoms
6. Harm Avoidance and Novelty Seeking scales of Temperament and Character Inventory (TCI) ⁷²	All selected that return self-rated questionnaires (n = 128)	No [†]	Temperament
7. Retrospective Self-report of Inhibition (RSRI) ⁵⁹	All selected that return self-rated questionnaires (n = 131)	No	Retrospective behavioral inhibition
8. Family Environment Scale (FES) ^{73,74}	All selected that return self-rated questionnaires (n = 131)	Yes ⁷⁴	Family Functioning
Self-rated Instruments rated by the child and his/her sibling (Full evaluation)			
9. Screen for Children and Adolescent Emotional Related Disorders – Child version (SCARED-C) ¹⁸	All selected that return self-rated questionnaires (n = 57)	No*	Anxiety symptoms according to DSM-IV
10. Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) ^{47,48}	All selected that return self-rated questionnaires (n = 57)	Yes ³³	Difficulties related to emotional problems, conduct problems, hyperactivity/inattention, peer relationship problems and prosocial behavior
11. Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC) ⁴⁹	All selected that return self-rated questionnaires (n = 57)	No**	Anxiety according with some constructs of DSM-IV and alternative phenotypes
12. Childhood Depression Inventory (CDI) ⁵⁰	All selected that return self-rated questionnaires (n = 57)	Yes ⁵¹⁻⁵³	Depressive symptoms and Suicide Ideation
13. Youth Quality of Life (YQOL) ^{54,55}	All selected that return self-rated questionnaires (n = 57)	No**	Quality of life in children and adolescents
14. Retrospective Self-report of Inhibition (RSRI)(59) – adapted for children and adolescents	All selected that return self-rated questionnaires and have less than 14 years old (n = 57)	No**	Behavioral Inhibition for adults adapted in order to measure current inhibition in the scholars
15. Harm Avoidance and Novelty Seeking scales of Temperament and Character Inventory (TCI) ⁷²	All selected that return self-rated questionnaires and have age higher than 14 years old (n = 57)	No [†]	Temperament evaluation
16. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) ⁶⁰	All selected that return self-rated questionnaires (n = 57)	Yes ⁶⁰	Traumatic experiences on a retrospective basis (abuse and neglect – emotional, physical and sexual)
17. Parental Bonding Instrument (PBI)	All selected that return self-rated questionnaires (n = 57)	Yes ⁷⁵	Bonding patterns of care, overprotection and authoritarianism

Validation information: * Cross-cultural adaptation for the purposes of PROTAIA project; ** Scales with complete translational process, but without validation studies; *** Scales adapted from adults to children and adolescents; [†] Only the TCI-revised version is validated in Brazil,⁷⁶ but this version was not available at the time of protocol elaboration and data collection in 2007/2008 and therefore another version with some previous investigation in anxiety disorders was used.⁷⁷ Note: The sibling with the least age difference related to the index child.

Table 3 - Nutritional, body composition and metabolic evaluation

Instrument	Participants	Validated in Brazil	Construct
1. The 24-hour food records (FR24h) ³	Participants of Nutritional and Body Composition evaluation	N/A	Food intake of the Macronutrients and micronutrients / feeding behavior
2. Food frequency questionnaire for adolescents (AFFQ) ¹		Yes ⁶³	Food intake of the Macronutrients and micronutrients / feeding behavior
3. 3-day physical activity record (PAR24h) ²		Yes ⁶³	Physical activity
4. Self-assessment of sexual maturation stage ⁴		Yes ⁶³	Sexual maturation
5. Anthropometric assessment and bioelectrical impedance analysis (BIA) ²⁸		N/A	Weight (W), stature (S), arm circumference (AC), waist circumference (WC), tricipital skinfolds (TSF), subscapular skinfolds (SSF) and bioelectrical impedance analysis (BIA)
6. Biochemical indicators ⁹	All selected that accepted participation with collection of biological material through blood samples	N/A	Glycemia, total cholesterol, high-density lipoproteins (HDL-c), low-density lipoprotein (LDLc), triglycerides (TG), thyroid stimulating hormone (TSH), hormones insulin, and Homeostasis Model Assessment (HOMA)

N/A, Not applicable

4) DNA extraction and genotyping

DNA was extracted from saliva using the Oragene® DNA Self-collection kit (DNA Genotek) according to the manufacturer's instructions. The biological sample was collected from the participants and their parents. When one of the parents was unavailable, the biological sibling with the least age difference available at the time was invited to participate in the study. The DNA samples were stored at -4°C and the amplification of the region of interest was performed by Polymerase Chain Reaction (PCR), using reported primers, followed by digestion with specific restriction enzymes (RFLP). The digested products were submitted to 3% agarose gel electrophoresis and visualized with ethidium bromide staining under UV light.

5) Blood sample collection and storage

Blood collection was performed in the outpatient research clinic of the HCPA. The adolescents arrived at the center in the morning (between 7 and 10 am) accompanied by the legal guardian, having fasted for 10 to 12 hours. Three

tubes containing 4.5ml of blood samples were obtained by venipuncture and transported immediately in ice boxes to the Clinical Pathology laboratory for analysis of glucose, TSH, total cholesterol, HDL, triglycerides and insulin. Two other samples were stored for future molecular and hormonal studies: total blood in EDTA tubes, stored at -20°C, and serum (separated from the other blood components after centrifugation for 5 minutes at 4,500 rpm) stored at -80°C in the Protein and Molecular Analysis Laboratory.

4. Cognitive behavior therapy protocol development

Four therapists (two clinical psychologists and two psychiatrists) supervised by researchers with a minimum of 10 years' experience in CBT developed a treatment protocol for children and adolescents with anxiety disorders based on the Coping Cat – Workbook (19, 20), FRIENDS Programme²¹ and personal experience, taking into consideration particular cultural issues.

Table 4 - Neuropsychological tests

Dimensions	Participants	Neuropsychologic tests
1. Intelligence	Selected case-controls	Wechsler Abbreviate Scale of Intelligence – WASI ⁷⁸
2. Working memory	Selected case-controls	Digit Verbal Span ⁷⁹
3. Attention	Selected case-controls	Trail Making Test – A and B ⁸⁰ D2 ⁸¹ Go-No-Go test ⁸²
3. Mental flexibility	Selected case-controls	Wisconsin Card Sorting Task (WCST); ⁸³
4. Memory and planning	Selected case-controls	WMS-R – Wechsler Memory Scale – Revised – Logic memory ⁷⁹ The Rey Complex Figure ⁸⁴ RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test ⁸⁵
5. Emotional processing	Selected case-controls	Labeling Pictures of Facial Affection (POFA) / Ekman ⁸⁶

* The Wechsler Abbreviate Scale of Intelligence – WASI is currently being validated. The version used in this project was the same used in the validation procedure provided by the validation team.

Due to the different developmental characteristics of individuals between 10 to 17 years, the treatment was stratified into two age groups: children from 10 to 13 years, and adolescents from 14 to 17 years. The final CBT protocol was tested in a pilot group and was administered in group format (6 to 10 patients per group), limited to 14 90-minute sessions (10 to 13 years) and 12 90-minute sessions (14 to 17 years), over 4 months. In brief, the four main elements of CBT were: (1) the recognition and description of the physical symptoms of anxiety, (2) the recognition and modification of thoughts that contribute to their anxious experiences (negative self-talk), (3) the development of a plan (confrontation strategies) to deal with the situations which cause anxiety, and (4) performance evaluation and the choice of self-reward. Although the treatment was focused on the child or adolescent, two psychoeducational sessions (one in the middle and another at the end) with parents were included.

5. Data entry

Double entry of the data was performed item-by-item generating more than 3,000 core variables. Paper questionnaires were checked if discrepancies between the two entries were found. In general, replacement of missing values with the linear trend of a point were allowed if missing values item by item did not represent more than 20% of the whole scale.

6. Ethical considerations

This study was approved by the ethical committee of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (number 08-017). In the initial community phase we used dissent forms. For the subsequent phases, separate written informed consents from primary caretakers and children and adolescents were collected.

Results

From the six public schools in the primary care system area, encompassing 2,754 students, 2,537 were covered by the survey (92.1%), 2,325 (91.6%) by the first visit at the school and 212 (8.4%) at rescue days for the initially missing students. From these 2,537 students, 80 (3.2%) refused to participate. From this sample, 842 subjects were selected for further clinical evaluation and 160 (26.6%) and 80 (33.3%) from the positive and negative screening groups respectively attended the diagnostic evaluation interview. A biological sample for DNA analysis was collected from 242 children. Figure 1 describes the flow diagram of subjects enrolled.

The sample that attended school screening was fairly similar to the one that refused to participate, with the exception of a higher proportion being female (OR = 1.6; $p = 0.049$) and younger [12.8 years (SD = 2.37) vs. 14.0 years (SD = 2.51); $p < 0.001$]. The sample that attended school screening but not diagnostic assessment was also similar, with no difference regarding gender (OR = 0.79; $p = 0.151$), but with a higher chance of being older [12.8 (SD = 2.38) vs. 13.9 (SD = 2.51); ($p < 0.001$)]. There were no other significant differences regarding symptoms or risk factors.

Clinical characteristics of the sample that attended diagnostic assessment are depicted in Table 5.

The epidemiological design was intended to adjust for complex samples adjusting for oversampling in the upper quartile. However, unfortunately, males were less likely to attend the diagnostic evaluation than females. Out of those selected for diagnostic evaluation, 60%, 44%, 18% and 16% of males and 75%, 73%, 48%, and 20% of females, in each quartile respectively, attended the diagnostic evaluation. Therefore, the male:female ratio regarding selection in and attendance of the diagnostic phase became unbalanced in each of the quartiles not favoring the weighting in the cross-sectional oversampling design.

On the other hand, the selection based on the 75th percentile of the screening scale increased the number of anxious cases in our sample between 3 and 8 times as compared to the sample below the arbitrary threshold, allowing comparisons between cases and controls selected from this community sample. Between those with a positive lifetime diagnosis for anxiety disorders 95 (68.8%) had GAD, 57 (41.3%) had SoAD, 49 (35.5%) had SeAD and 9 (6.5%) had PD.

A sub-analysis undertaken only by the psychiatrists blinded to the screening results in randomly selected subjects equally distributed into the four quartiles of SCARED, revealed that SCARED has good predictive characteristics of lifetime anxiety diagnosis as a group as compared to psychiatric diagnosis using K-SADS-PL (area under the curve = 0.739; CI95% 0.651-0.826; $p < 0.001$; $n = 119$). However, the 75th percentile has demonstrated low sensitivity (50%) and high specificity (81%) for case detection and, therefore, it is possible that severe cases of anxiety disorder are over-represented in this sample.

Although we have demonstrated high rates of comorbidity between anxiety diagnoses, out of the 15 possible presence/absence combinations between SeAD, GAD, SoAD and PD in patients with at least one anxiety disorder, the diagnosis of GAD was the most frequent condition (30.4%; $n = 42$), followed by SoAD (14.5%; $n = 20$) and SeAD (12.3%; $n = 17$) without any other anxiety disorder comorbidity. PD was the only anxiety disorder diagnosis more common in comorbidity with other anxiety disorders (3.5%; $n = 5$) than without comorbidity (2.2%; $n = 3$) in our sample. Regarding comorbid combinations, GAD with SoAD had the highest rate (15.2%; $n=21$) followed by SeAD and GAD (10.9%; $n = 15$), and the comorbidity between these three conditions, SoAD, SeAD and GAD (8.7%; $n = 12$). Further combinations did not reach more than 2% of the total sample. These results can be seen in Figure 2.

There were no associations between having at least one anxiety disorder with non-anxious psychiatric comorbidities considering the negative screening sample (all p -value > 0.05), except for specific phobia (OR = 3.68; CI95% 1.37-9.92; $p = 0.012$). On the other hand, there was an association between having at least one anxiety disorder and major depression (OR = 3.23; CI95% 1.17-8.91; $p = 0.022$) and between having at least one anxiety disorder and specific phobia (OR = 7.45; CI95% 2.75-20.22; $p <$

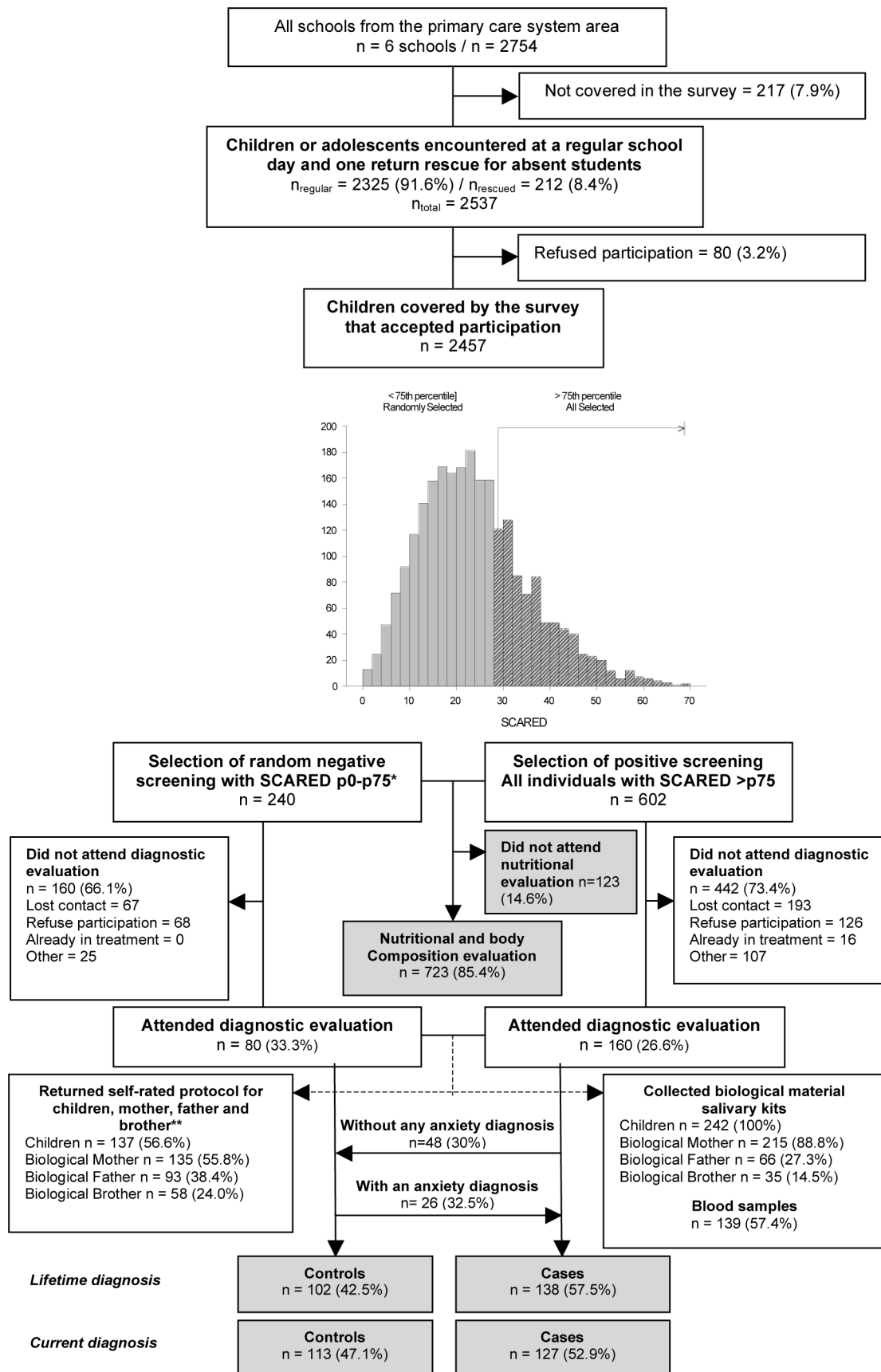


Figure 1 - Flow diagram of subjects enrolled.

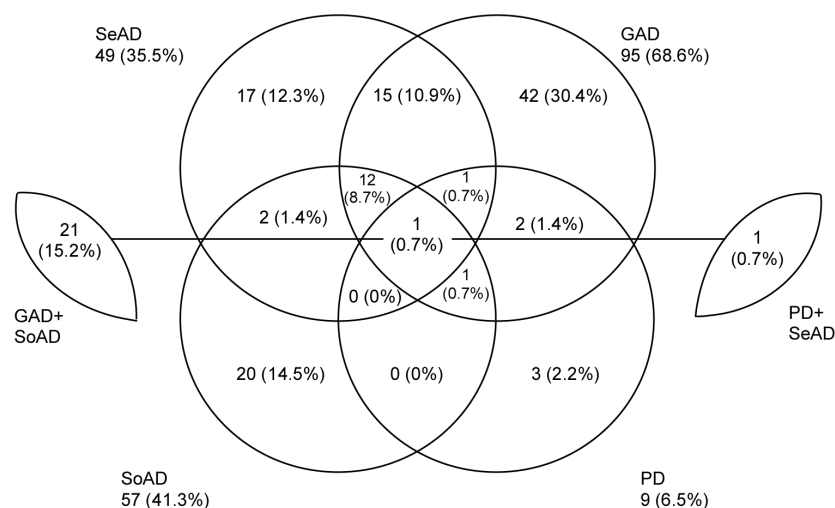


Figure 2 – Anxiety comorbidity between anxious cases.

Obs.: *n* (%) inside circles represent prevalence rates within anxious individuals. Number (%) inside intersections represent prevalence rates within anxious individuals with comorbid disorders between the conditions of the given circle. There are 15 combinations possible between SoAD, SeAD, PD and GAD.

0.001) among those from the positive screening sample. Gender, age and socio-economic status did not differ between anxious and non-anxious groups (all *p*-values > 0.05) in both positive and randomly negative screening samples. These results are depicted in Table 5.

Discussion

The PROTAIA Project is an example of a planned multidisciplinary project with different dimensional types of assessment. It involves several types of evaluation with a careful methodological approach, through which we were able to identify 138 cases of anxiety disorders. This report aims to describe our research protocol and the preliminary results.

We were able to successfully increase the number of anxious cases in our sample with the use of the 75th percentile of the SCARED oversampling procedure. However, since ROC analysis reveal a low sensitivity, it is possible that severe cases are over-represented. Another study that used a similar selection procedure selecting the top 15% most anxious (high anxious) on SCARED and \pm 2 points on SCARED from the median score (median anxious) was also able to increase the number of anxious cases using this screening method.³²

The most common anxiety disorder found in our sample was GAD, followed by SoAD and SeAD. In one epidemiological study restricted to school children between 7 and 14 years old in one southeast Brazilian city, not otherwise specified anxiety was the most prevalent disorder (2.1%) followed by SeAD (1.4%), SoAD (0.7%) and GAD (0.4%).³³ In addition, in another well-

designed epidemiological study of adolescents (13 to 18 year old children), higher prevalences of SoAD (9.1%) and SeAD (7.6%) were found compared to GAD (2.2%).³⁴ Studies that used similar designs using SCARED as a screening method also find SoAD and SeAD (prevalence rates within high anxious individuals: 21% and 16%, respectively) to be more prevalent than GAD (15%).³² We believe that differences in frequency rates between these diagnoses can be attributed to different diagnostic instruments, differences in attendance of diagnostic interviews (the lower rates of attendance in our study can decrease the prevalence of disorders with a higher phobic and avoidant component such as SoAD and SeAD). Additionally, we cannot rule out that these differences are not due to SCARED.

Like other studies,³³ our results demonstrated an association between anxiety disorders and major depression once these two conditions consistently are classified as internalizing disorders.³⁵ We observed neither an association between ODD and CD, as indicated by some studies³³ nor between anxiety and ADHD.³⁶ The comorbidity patterns regarding internalizing and externalizing disorders are still controversial in epidemiological studies. This may be due to differences between shared and non-shared genetic and environmental risk factors as well as differences in the diagnostic process used. Moreover, the oversampling procedure and differential sex attendance to the diagnostic evaluation in our study may be responsible for our findings.

Furthermore, our sample is composed of a high number of cases of ADHD (*n* = 63) and ODD (*n* = 38) in both positive and randomly selected negative screening. Assuming an independent

Table 5 – Descriptive characteristics of the sample who attended diagnostic assessment stratified by screening scale and anxiety diagnosis

	Randomly selected from negative screening				Positive screening			
	Any anxiety disorder (n = 80)				Any anxiety disorder (n = 160)			
	Absent (n = 54)		Present (n = 26)		Absent (n = 48)		Present (n = 112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Socio-demographic variables								
Gender (female)	30	55.6%	19	73.1%	32	66.7%	83	74.1%
White skin color*	45	83.3%	20	76.9%	28	59.6%	67	62.6%
Low socio-economic status*	30	66.7%	9	40.9%	24	61.5%	57	64.8%
DSM-IV Anxiety Diagnosis (Lifetime)								
GAD	-	-	11	42.3%	-	-	84	75.0%
Panic Disorder	-	-	1	3.8%	-	-	8	7.1%
Separation anxiety	-	-	11	42.3%	-	-	38	33.9%
Social anxiety	-	-	11	42.3%	-	-	46	41.1%
Other DSM-IV KSADS-PL Diagnoses (Lifetime)								
ADHD	17	30.4%	6	23.1%	12	25.0%	28	25.0%
Depression	7	12.5%	4	16.0%	5	10.4% ^a	30	27.3% ^b
ODD	9	16.1%	3	11.5%	10	20.8%	16	14.3%
Enuresis	3	5.4%	0	0%	4	8.3%	14	12.5%
Encopresis	1	1.8%	0	0%	0	0%	2	1.8%
Tic disorder	3	5.4%	4	15.4%	2	4.2%	8	7.2%
OCD†	2	3.6%	0	0%	0	0%	3	2.7%
PTSD†	0	0%	0	0%	1	2.1%	9	8.1%
Specific phobia†	13	23.2% ^a	14	53.8% ^a	5	10.4% ^a	52	46.4% ^b
Conduct Disorder	5	8.9%	0	0%	1	2.1%	1	0.9%
Mental retardation***	0	0%	1	3.8%	3	6.3%	3	2.7%
Clinical scores								
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
SCARED	18.73 ^a	7.15	22.59 ^b	4.45	38.50 ^a	7.11	41.38 ^b	7.92
MASC*	35.22 ^a	15.93	34.92 ^b	11.91	46.72	14.20	58.83	13.92
CDI*	7.13	6.23	5.89	2.14	5.30 ^a	7.54	11.04 ^b	6.50

Abbreviations: ADHD, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; ODD, Oppositional Defiant Disorder; OCD, Obsessive Compulsive Disorder; GAD, Generalized Anxiety Disorder; PTSD, Post-traumatic Stress Disorder; SCARED, Screen for Children and Anxiety Related Emotional Disorders; MASC, Multidimensional Anxiety Scale for Children; CDI, Childhood Depression Inventory.

Note: Bipolar disorder, Psychotic disorders, Anorexia, Bulimia, Tobacco dependence, Alcohol abuse and dependence, substance abuse and dependence and pervasive developmental disorders were not shown since frequency in the sample was lower than 3%.

† Specific phobia, OCD and PTSD diagnosis were not considered for the "any anxiety diagnosis" group.

*Missing data.

*** Mental retardation was defined using a probability method based on clinical suspicion.

Different letters (a,b) indicated statistical significant results (p-value < 0.05).

relation between ADHD and SCARED scores, the estimated prevalence of lifetime ADHD in our sample would be 23%, greatly exceeding the worldwide estimated prevalence of 5%.³⁷ Therefore, it seems that our sample has a larger number of individuals seeking treatment for ADHD (as well as ODD) unbalancing the case numbers that attended diagnostic assessment.

There were no differences between anxious and non-anxious groups in terms of age, gender and socioeconomic status. The association between anxiety disorders and socioeconomic characteristics is controversial:³ although there is some evidence

favoring a positive association,³⁸ there are studies suggesting more complex relationships between poverty and mental disorders.³⁹ Females are twice as likely as males to develop anxiety disorders,^{38,40} however some studies have shown that this sex difference, with respect to prevalence, is small in childhood and increases with age.⁴¹

Small- to medium-sized research centers frequently delineate research projects that aim to address one specific research question. Although this design brings some advantages (e.g. a more specific control for confounders, for example), it generally results in a lonely

process of scientific exploration, is very expensive and does not provide data for testing further hypotheses of a complex phenomenon such as psychiatric disorders. Therefore, a collaborative work that considers different theoretical approaches is a notable advantage.

A randomized clinical trial (RCT) followed by evaluations of treated cases was planned in the PROTAIA project in order to evaluate treatment efficacy with previously tested medication.⁴² However, due to the low participation rate of the subjects in the clinical evaluations, even after several attempts to make contact, this treatment research plan could not be implemented. This situation reflects one of the difficulties in carrying out research in community settings, especially concerning anxiety disorders. Although anxiety disorders are responsible for disability and suffering, few subjects agreed to participate in the study, in which CBGT was offered at no cost.

The development of validated and effective techniques of group CBT is needed, especially when looking from a public health perspective. Very few studies have been published in the country evaluating the effectiveness of psychotherapeutic approaches in childhood. If these protocols prove their effectiveness, CBT could have a major role in the treatment of anxious children and adolescents in the public health system. Research in this area is essential given that protocols from other parts of the world without any type of cultural adaptation are unlikely to be effective for the Brazilian population. It is known that strategies for coping with anxiety disorders are very dependent on the cultural environment.⁴³

The whole design of our protocol has some limitations. First, study participation in the diagnostic phase was low compromising some of the clinical profile of our sample. It was thought that perhaps more phobic subjects were less likely to attend the diagnostic interview. Second, 75th percentile has shown a low sensitivity and therefore more severe cases of anxiety could be over-represented in our sample since prevalence rates could not be adjusted for complex samples. Third, the method of selection using the SCARED is intrinsically related to scale performance and this scale is under the process of validation. However, there are no reliable scales to measure this specific construct of anxiety disorders for the Brazilian population. Otherwise, this is the first study (to the authors' knowledge) to evaluate a sample specifically in order to investigate symptoms of anxiety disorders in a Brazilian population with a probabilistic care, and to include several other clinical, nutritional and biological measures.

Conclusion

Future perspectives for the PROTAIA group include a neuroimaging study and the inclusion of inflammatory and biological markers in the blood samples. In addition, this paper aims to describe the preliminary results as well as to allow research collaboration with other emerging groups⁴⁴ that share research interests and similar research protocols. The PROTAIA Project is a promising research project that can

contribute to the knowledge of the relationship between anxiety disorders and anxiety-related phenotypes with several genetic and environmental risk factors.

Acknowledgements

We thank Luis Augusto Paim Rohde, PhD, Maria Angélica Nunes, PhD and Sandra Fuchs, PhD for their important contributions during the design phase of this project. We also thank the *Centro Colaborador em Alimentação e Nutrição Escolar* (CECANE-UFRGS) and *Fundo Nacional para o Desenvolvimento da Educação do Ministério da Educação* (FNDE) research teams.

Disclosures

Writing group member	Employment	Research grant ¹	Other research grant or medical continuous education ²	Speaker's honoraria	Ownership interest	Consultant/ Advisory board	Other ³
Giovanni Abrahão Salum	-	CAPES CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Luciano Rassier Isolan	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Vera Lúcia Bosa	UFRGS- HCPA	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Andrea Goya Tocchetto	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Stefania Pigatto Teche	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Ilaine Schuch	UFRGS- HCPA	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Jandira Rahmeier Costa	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Marianna de Abreu Costa	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Rafaela Behs Jarros	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Maria Augusta Mansur	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Daniela Knijnik	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Estácio Amaro Silva	-	CAPES CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Christian Kieling	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Maria Helena Oliveira	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Elza Medeiros	-	CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-
Andressa Bortoluzzi	-	CAPES CNPq FAPES FAPERGS	-	-	-	-	-

(TO CONTINUE)

(CONTINUATION)

Writing group member	Employment	Research grant ¹	Other research grant or medical continuous education ²	Speaker's honoraria	Ownership interest	Consultant/ Advisory board	Other ³
Rudineia Toazza	-	CAPES CNPq FAPESP FAPERGS	-	-	-	-	-
Carolina Blaya	UFCSA	CNPq FAPESP FAPERGS	-	-	-	-	-
Sandra Leistner-Segal	UFRGS-HCPA	CNPq FAPESP FAPERGS	-	-	-	-	-
Jerusa Fumagalli de Salles	UFRGS	CNPq FAPESP FAPERGS	-	-	-	-	-
Patrícia Pelufo Silveira	UFRGS-HCPA	CNPq FAPESP FAPERGS	-	-	-	-	-
Marcelo Zubaran Goldani	UFRGS-HCPA	CNPq FAPESP FAPERGS	-	-	-	-	-
Elizeth Heldt	UFRGS-HCPA	CNPq FAPESP FAPERGS	-	-	-	-	-
Gisele Gus Manfro	UFRGS-HCPA	CNPq FAPESP FAPERGS	-	-	-	-	Roche*

* Modest

** Significant

*** Significant: Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in which the author has participation, not directly to the author.

Note: UFRGS-HCPA = Universidade Federal do Rio Grande do Sul-Hospital de Clínicas de Porto Alegre; UFCSA = Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FAPESP = Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos-Hospital de Clínicas de Porto Alegre; FAPERGS = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul.

For more information, see Instructions for Authors.

References

- Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, DE Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, DE Girolamo G, Gluzman S, Gureje O, Haro JM, Kawakami N, Karam A, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Stein DJ, Adley Tsang CH, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Berglund P, Gruber MJ, Petukhova M, Chatterji S, Ustün TB. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007;6(3):168-76.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
- Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(3):483-524.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):709-17.
- Smoller JW, Gardner-Schuster E, Misiaszek M. Genetics of anxiety: would the genome recognize the DSM? *Depress Anxiety*. 2008;25(4):368-77.
- American Psychiatric Association - APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 1980.
- Phillips KA, Friedman MJ, Stein DJ, Craske M. Special DSM-V issues on anxiety, obsessive-compulsive spectrum, posttraumatic, and dissociative disorders. *Depress Anxiety*. 2010;27(2):91-2.
- Hollander E, Braun A, Simeon D. Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depress Anxiety*. 2008;25(4):317-29.
- Resick PA, Miller MW. Posttraumatic stress disorder: anxiety or traumatic stress disorder? *J Trauma Stress*. 2009;22(5):384-90.
- Wittchen HU, Lieb R, Pfister H, Schuster P. The waxing and waning of mental disorders: evaluating the stability of syndromes of mental disorders in the population. *Compr Psychiatry*. 2000;41(2 Suppl 1):122-32.
- Wittchen H, Lieb R, Schuster P. When is onset? Investigations into early developmental stages of anxiety and depressive disorders. In: Rapoport J, editor. *Childhood onset of "adult" psychopathology Clinical and research advances*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1999. p.259-302.
- Maughan B, Kim-Cohen J. Continuities between childhood and adult life. *Br J Psychiatry*. 2005;187:301-3.

13. Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B. Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(3-4):276-95.
14. Cicchetti D, Toth SL. The past achievements and future promises of developmental psychopathology: the coming of age of a discipline. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50(1-2):16-25.
15. Salum GA, Polanczyk GV, Miguel EC, Rohde LA. Effects of childhood development on late-life mental disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(6):498-503.
16. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(3):285-91.
17. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, Bridge J, Monga S, Baugher M. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(10):1230-6.
18. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(4):545-53.
19. Kendall PC, Flannery-Schroeder E. *Cognitive-behavioral therapy for anxious children: therapist manual for group treatment*. 3rd ed. Pennsylvania: Workbook Publishing; 2006.
20. Kendall PC, Hedtke K. *The coping cat workbook*. 2nd ed. Pennsylvania: Workbook Publishing; 2006.
21. Shortt AL, Barrett PM, Fox TL. Evaluating the FRIENDS program: a cognitive-behavioral group treatment for anxious children and their parents. *J Clin Child Psychol*. 2001;30(4):525-35.
22. Hale WW, 3rd, Crocetti E, Raaijmakers QA, Meeus WH. A meta-analysis of the cross-cultural psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED). *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(1):80-90.
23. World Health Organization - WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *Report of a WHO Expert Committee*. Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.
24. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr*. 1974;27(10):1052-8.
25. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):490-5.
26. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2540-5.
27. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
28. Abu Khaled M, McCutcheon MJ, Reddy S, Pearman PL, Hunter GR, Weinsier RL. Electrical impedance in assessing human body composition: the BIA method. *Am J Clin Nutr*. 1988;47(5):789-92.
29. Bouchard C, Tremblay A, Leblanc C, Lortie G, Savard R, E Thériault G. A method to assess energy expenditure in children and adults. *Am J Clin Nutr*. 1983;37(3):461-7.
30. Willett WC. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
31. Slater B, Philippi ST, Fisberg RM, Latorre MRDO. Validation of a semi-quantitative adolescents food frequency questionnaire applied at a public school in São Paulo, Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(5):629-35.
32. Simon E, Bogels SM. Screening for anxiety disorders in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(10):625-34.
33. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(6):727-34.
34. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(10):980-9.
35. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):921-6.
36. Pliszka SR. Patterns of psychiatric comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9(3):525-40, vii.
37. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
38. Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychol Med*. 1998;28(1):109-26.
39. Costello EJ, Compton SN, Keeler G, Angold A. Relationships between poverty and psychopathology: a natural experiment. *JAMA*. 2003;290(15):2023-9.
40. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(1):56-64.
41. Craske M. *Origins of phobias and anxiety disorders: why more women than men?* Amsterdam: Elsevier; 2003.
42. Isolan L, Pheula G, Salum GA Jr, Oswald S, Rohde LA, Manfro GG. An open-label trial of escitalopram in children and adolescents with social anxiety disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Dec;17(6):751-60.
43. Aguilera A, Garza MJ, Munoz RF. Group cognitive-behavioral therapy for depression in Spanish: culture-sensitive manualized treatment in practice. *J Clin Psychol*. 2010;66(8):857-67.
44. Salum GA, Blaya C, Manfro GG, Segal J, Leistner-Segal S. Emerging research groups studying Brazilian psychiatric genetics. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(1):91-4.
45. Olweus D. *Bullying at school: What we know and what we can do*. Oxford: Blackwell; 1993.
46. Nansel TR, Overpeck M, Pilla RS, Ruan WJ, Simons-Morton B, Scheidt P. Bullying behaviors among US youth: prevalence and association with psychosocial adjustment. *JAMA*. 2001;285(16):2094-100.
47. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(5):581-6.
48. Goodman R, Meltzer H, Bailey V. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1998;7(3):125-30.
49. March JS, Parker JD, Sullivan K, Stallings P, Conners CK. The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): factor structure, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(4):554-65.
50. Kovacs M, Beck AT. An empirical-clinical approach toward a definition of childhood depression. In: Schulterbrandt JG, Raskin A, editors. *Depression in childhood: diagnosis, treatment, and conceptual models*. New York: Raven Press; 1977. p.1-25.
51. Golfeto JH, Veiga MH, Sousa L, Barbeira C. Propriedades Psicométricas do Inventário de Depressão Infantil (CDI) aplicado em uma amostra de escolares de Ribeirão Preto. *Rev Psiquiatr Clin*. 2002;29:66-70.
52. Gouveia VV, Barbosa GA, Almeida HJF, Gaião AA. Inventário de Depressão Infantil - CDI: Estudo de adaptação com escolares de João Pessoa. *J Bras Psiquiatr*. 1995;44:345-9.
53. Wathier JL, Dell'Aglio DD, Bandeira DR. Análise fatorial do Inventário de Depressão Infantil (CDI) em amostra de jovens brasileiros. *Aval Psicol*. 2008;7(1):75-84.
54. Edwards TC, Huebner CE, Connell FA, Patrick DL. Adolescent quality of life, part I: conceptual and measurement model. *J Adolesc*. 2002;25(3):275-86.
55. Patrick DL, Edwards TC, Topolski TD. Adolescent quality of life, part II: initial validation of a new instrument. *J Adolesc*. 2002;25(3):287-300.
56. Silverman WK, Ginsburg GS, Goedhart AW. Factor structure of the childhood anxiety sensitivity index. *Behav Res Ther*. 1999;37(9):903-17.
57. Tarshis TP, Huffman LC. Psychometric properties of the Peer Interactions in Primary School (PIPS) Questionnaire. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(2):125-32.
58. Muris P, Merckelbach H, Wessel I, van de Ven M. Psychopathological correlates of self-reported behavioural inhibition in normal children. *Behav Res Ther*. 1999;37(6):575-84.
59. Reznick JS, Hegeman IM, Kaufman ER, Woods SW, Jacobs M. Retrospective and concurrent self-report of behavioral inhibition and their relation to adult mental health. *Dev Psychopathol*. 1992;4:301-21.
60. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and

- validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003;27(2):169-90.
61. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. *Rev Saude Publica.* 2006;40(2):249-55.
62. Wagnild GM, Young HM. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *J Nurs Meas.* 1993;1(2):165-78.
63. Pesce RP, Assis SG, Avanci JQ, Santos NC, Malaquias JV, Carvalhaes R. Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. *Cad Saude Pública.* 2005;21(2):436-48.
64. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): development, reliability and feasibility. *Addiction.* 2002;97(9):1183-94.
65. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(2):199-206.
66. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):980-8.
67. Beck AT, Brown G, Epstein N, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
68. Cunha J. *Manual da versão em português das Escalas Beck.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001. 171p.
69. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck depression inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988(8):77-100.
70. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: Propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín.* 1998;25(5):245-50.
71. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a portuguese version of Beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(4):453-7.
72. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The tridimensional personality questionnaire: U.S. normative data. *Psychol Rep.* 1991;69(3 Pt 1):1047-57.
73. Moos RH, Moos BS. Clinical applications of the family environment scale. In: EE F, editor. *Marriage and family assessment.* Beverly Hills: Sage; 1983. p.253-73.
74. Vianna VPT, Silva EA, Souza-Formigoni MLO. Versão em português da family environment scale: aplicação e validação. *Rev Saude Pública.* 2007;41(3):419-26.
75. Hauck S, Schestatsky S, Terra L, Knijnik L, Sanchez P, Ceitlin LHF. Adaptação transcultural para o português brasileiro do Parental Bonding Instrument (PBI). *Rev Psiquiatr RS.* 2006;28(2):162-8.
76. Goncalves DM, Cloninger CR. Validation and normative studies of the Brazilian Portuguese and American versions of the Temperament and Character Inventory - Revised (TCI-R). *J Affect Disord.* 2010;124(1-2):126-33.
77. Wachleski C, Salum GA, Blaya C, Kipper L, Paludo A, Salgado AP, Manfro GG. Harm avoidance and self-directedness as essential features of panic disorder patients. *Compr Psychiatry.* 2008;49(5):476-81.
78. Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological test: administration, norms and commentary.* New York: Oxford University Press; 2006.
79. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III) - Manual.* 3rd ed. San Antonio: Psychological Corporation; 1991.
80. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychology Battery: Theory and Clinical Interpretation, Tucson, AZ, Neuropsychology Press - (1995): "Category test and trail making test as measures of frontal lobe functions". *Clin Neuropsychol.* 1993;9:50-6.
81. Brickenkamp R. *Teste d2: Atenção concentrada.* São Paulo: CETEPP - Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia; 2000. p.1-94.
82. Smidts D. *Development of executive processes in early childhood* [tese]. Department of Psychology, Australia: University of Melbourne; 2003.
83. Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtis G. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST).* Manual Revised and expanded. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.
84. Rey A. *Figuras complexas de Rey: Teste de cópia e de recuperação de memória de figuras geométricas complexas.* Manual. Revisão técnica e tradução de Terezinha Rey e Lucia Cristina Fleury Franco; adaptação brasileira de Margareth da Silva Oliveira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1998-1999.
85. Malloy-Diniz LF, Lasmarl VA, Gazinelli LS, Fuentesl D, Salgado JV. The Rey auditory-verbal learning test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):324-9.
86. Ekman P, Friesen W. *Pictures of facial affect.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1976.

12. ANEXO

12.1. Anexo A – Carta de Aprovação Projeto



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

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 100333

Versão do Projeto: 29/07/2010

Versão do TCLE: 08/09/2010

Pesquisadores:

RAFAELA BEHS JARROS

JERUSA FUMAGALLI DE SALLES

RUDINEIA TOAZZA

GIOVANNI ABRAHÃO SALUM JUNIOR

GISELE GUS MANFRO

Título: Perfil Neuropsicolinguístico de Crianças e Adolescentes com e sem Transtornos de Ansiedade: Um estudo de Casos e Controles.

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/HCPA.

Porto Alegre, 15 de outubro de 2010.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

13. APÊNDICE

13.1 Apêndice – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

PROGRAMA DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE DA INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA DO HCPA (PROTAIA)
ESTUDO DE CASOS E CONTROLES SOBRE O PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNOS DE
ANSIEDADE E SUA RELAÇÃO COM OS DISTÚRBIOS DA LINGUAGEM

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Seu filho(a) está sendo convidado(a) para participar da pesquisa “ESTUDO DE CASOS E CONTROLES SOBRE O PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E SUA RELAÇÃO COM OS DISTÚRBIOS DA LINGUAGEM” e passará por uma avaliação neuropsicológica breve da linguagem. A avaliação é composta por uma bateria de testes neuropsicológicos que serão aplicados por Fonoaudiólogos treinados, nas próprias escolas e nos horários de aulas dos participantes. Trata-se de atividades como contar números, contar histórias, desenhar, ou seja, atividades escolares comuns. Será realizado um encontro de aproximadamente uma hora com cada criança e adolescente.

O objetivo deste trabalho de pesquisa é conhecer, através destes testes, como escolares, entre 12 e 17 anos, matriculados nas escolas públicas pertencentes à área de abrangência de atenção à saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com e sem sintomas de ansiedade falam e escrevem. Este estudo tem como objetivo fortalecer no futuro, iniciativas de atendimento a estes grupos de pacientes, visando uma abordagem mais completa.

Os métodos utilizados para avaliação não oferecem nenhum risco para o seu filho. Também não estão previstos gastos aos participantes. Os indivíduos poderão conhecer seu desempenho nas atividades de leitura e escrita ao final da coleta e poderão desistir da pesquisa

em qualquer momento, sem prejuízo para suas atividades acadêmicas ou de atendimento no HCPA ou na Unidade Básica de Saúde.

Eu,.....
pai/mãe/responsável por fui informado dos objetivos acima descritos e da justificativa da pesquisa. Sei que poderei solicitar novos esclarecimentos e que, a qualquer momento, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa.

O (a) pesquisador(a).....certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e no caso de divulgação serão sem identificação e unicamente para fins de pesquisa.

Porto Alegre,.....de.....de 2010.

Assinatura do pai/mãe ou responsável

Assinatura do aluno

Pesquisador

Contato Pesquisadores responsáveis- Gisele Gus Manfro 33598983/ Rudineia Toazza
93648070

OBS: O presente documento, baseado no item IV das diretrizes e Normas Regulamentadoras para a pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma em poder do responsável pelo participante da pesquisa e a outra com a pesquisadora.