

# Neuropsicologia da Perturbação Obsessivo-Compulsiva no Adulto

## *Key points:*

1. A investigação no âmbito da neuropsicologia da Perturbação Obsessivo-Compulsiva no adulto (POC) tem produzido resultados inconsistentes;
2. Vários estudos têm procurado identificar endofenótipos cognitivos da POC, sugerindo os domínios da tomada de decisão, inibição de resposta e flexibilidade cognitiva como putativos marcadores de vulnerabilidade genética nesta perturbação;

## **Introdução**

Neste capítulo, apresentamos os resultados dos estudos mais relevantes que procuraram analisar o perfil neurocognitivo da Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) na idade adulta, avaliando criticamente os achados publicados nesta área. Seguidamente, introduzimos o conceito de endofenótipo e resumimos os estudos que têm dado contributos mais consistentes na procura dos endofenótipos cognitivos da POC. Por último, discutimos as implicações dos resultados dos estudos, referenciando as questões que permanecem em aberto e apresentando sugestões para trabalhos futuros.

Nos últimos anos, diversos estudos avançaram a hipótese da presença de défices neuropsicológicos na POC, que se associariam ao fenótipo clínico ou teriam valor preditivo em relação aos resultados do tratamento (Chamberlain et al., 2005; D'Alcante et al., 2012). Desde o início dos anos 90 que um vasto conjunto de investigações no domínio da neuroimagem tem apontado para uma disfunção patofisiológica do sistema frontoestriado na POC, com hiperativação do córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior e núcleo caudado (Chamberlain et al., 2008; Melloni et al., 2012) e uma conectividade funcional aumentada ao longo dos circuitos cortico-estriado-tálamo-cortical (CSTC) (Harrison et al., 2009; Fitzgerald et al., 2011). Este padrão de aumento da conectividade funcional apresenta uma correlação positiva com a intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos (Harrison et al., 2009). Os estudos neuroimagiológicos funcionais têm igualmente reportado uma ativação anormal do sistema frontoestriado durante o desempenho de tarefas

neuropsicológicas, tais como a Torre de Londres (ToL), *Trail Making Test* (TMT), tarefas *Go/No-Go*, *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), Teste de *Stroop*, *Stop Signal Task* (SST) (Aycicegi et al., 2003; Kwon et al., 2003; Lucey et al., 1997; Nabeyama et al., 2008; Schlosser et al., 2010; van den Heuvel et al., 2005), conduzindo à hipótese de que as funções neuropsicológicas que recrutam componentes neurais do sistema frontoestriado possam estar alteradas na POC. No entanto, apesar dos achados suportarem o modelo frontoestriado/CSTC da POC (Pauls et al., 2014; Saxena & Rauch, 2000), existem resultados inconsistentes nesta área do conhecimento (Abramovitch et al., 2012; Kuelz et al., 2004), com alguns estudos a descrever uma redução da ativação (van den Heuvel et al., 2005) e outros a reportar um aumento durante o desempenho em tarefas neuropsicológicas (Maltby et al., 2005).

Os estudos que abordamos no decorrer deste capítulo fazem uso de tarefas neurocognitivas em contexto de avaliação neuropsicológica tradicional e/ou como parte do paradigma de ativação em estudos neuroimagiológicos. A avaliação neuropsicológica é uma forma de avaliação psicológica que procura identificar em que medida diferentes áreas de funcionamento cerebral podem encontrar-se comprometidas ou disponíveis (Simões et al., 2003). Os testes neuropsicológicos partem do pressuposto de que existe uma relação entre comportamentos/desempenhos nas provas e o funcionamento cerebral. A partir dos dados obtidos por este tipo de testes, é possível avaliar acerca da integridade estrutural e funcional dos sistemas cerebrais (Rourke & Adams, 1984; Simões, 1997; Strauss et al., 2006). Na prática clínica e em contexto de investigação, são utilizadas baterias de testes cuja composição é diferente de acordo com a finalidade, mas que compreendem provas que medem desempenhos em vários domínios do funcionamento cognitivo. Uma seleção adequada dos instrumentos de avaliação neuropsicológica (quanto ao número e ao conteúdo) constitui uma condição essencial para a validade e utilidade do processo de avaliação. As provas selecionadas deverão permitir uma avaliação individualizada e compreensiva, ajustando-se à natureza das queixas do paciente e à descrição do pedido de avaliação, à situação clínica do sujeito, às hipóteses diagnósticas estabelecidas a partir do perfil de desempenho, bem como às características contextuais de natureza social e cultural (Simões, 1997; *American Academy of Clinical Neuropsychology*, 2007). Neste contexto, a avaliação

neuropsicológica possui objetivos não contemplados pelos exames dirigidos a biomarcadores fisiológicos ou imagiológicos, encontrando-se mais próxima dos resultados funcionais que interessam aos doentes e às suas famílias. O desempenho neurocognitivo acaba, pois, por constituir a melhor aproximação à capacidade funcional do sujeito (Smith & Bondi, 2013).

### **Neuropsicologia da POC**

A investigação empírica realizada nos últimos anos no domínio da neuropsicologia da POC tem contribuído para delinear um quadro bastante heterogéneo. Duas meta-análises recentes que incluíram 113 e 88 estudos comparativos do desempenho neuropsicológico de doentes com POC e controlos saudáveis, descreveram a existência de défices significativos, embora moderados, no domínio da atenção (Abramovitch et al., 2013), funções executivas, memória verbal e não verbal, capacidades visuoespaciais, velocidade de processamento e memória de trabalho (Abramovitch et al., 2013; Shin et al., 2014). Estes resultados são concordantes com uma revisão sistemática de 50 estudos, que descreve um vasto conjunto de défices nos domínios atencional, executivo, visuoespacial e mnésico (Kuelz et al., 2004).

De seguida, serão apresentados os resultados de alguns dos estudos mais relevantes nesta área do conhecimento, por domínio neurocognitivo (atenção, funcionamento executivo, memória de trabalho, memória verbal e memória não verbal), enfatizando sobretudo os trabalhos mais recentes que procuraram comparar amostras de doentes com POC e amostras de controlos saudáveis.

A *atenção* é um conceito complexo que engloba múltiplos e distintos processos. A literatura faz referência a diversos tipos ou domínios da atenção. Os mais consistentemente referidos (Strauss et al., 2006; Ward, 2004) são a *atenção seletiva* (capacidade para focar a atenção num determinado estímulo, ignorando outros estímulos presentes), a *atenção dividida* (capacidade para dar atenção a dois estímulos em simultâneo) e a *atenção sustentada* (capacidade para manter a atenção e a *performance* durante um longo período de tempo numa determinada tarefa contínua, monótona e repetitiva). Os processos atencionais podem ser considerados a porta de entrada para outros processos cognitivos de ordem superior, como é o caso da

linguagem, da memória e do funcionamento executivo. Embora algumas formas de aprendizagem não dependam da integridade dos processos atencionais (por exemplo, a aprendizagem procedimental), esta função cognitiva é necessária para grande parte do conhecimento que desenvolvemos sobre nós e o meio circundante (Lezak et al., 2012).

No domínio da avaliação neuropsicológica da POC, diversos investigadores têm examinado as alterações do processamento da informação e o *span* atencional utilizando tarefas cognitivas como o TMT ou a Memória de Dígitos da Escala de Inteligência de *Wechsler* para Adultos (*Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS*). Para além de Schmidtke e colaboradores (1998), que demonstraram um declínio na velocidade de processamento da informação, existe pouca evidência que indique défices significativos neste domínio. No que respeita à atenção seletiva, estudos que compararam três grupos de sujeitos - sujeitos saudáveis, controlos ansiosos e doentes com POC- descreveram viés atencionais e dificuldades no *switching* atencional significativamente superiores no grupo clínico com POC (Clayton et al., 1999). Estudos mais recentes que integram dados neuroimagiológicos e neuropsicológicos têm igualmente reportado dificuldades no *switching* atencional em doentes com POC (Gu et al., 2008; Nakao et al., 2005). Apesar de tudo, os resultados neste domínio têm sido algo contraditórios, com alguns autores a defender a inexistência de défices na atenção sustentada (Kuelz et al., 2004).

As *funções executivas* encontram-se implicadas em atividades indutivas, dedutivas, na integração estratégica e planeamento, pressupondo capacidade de raciocínio, antecipação, mudanças conceptuais e de resolução de problemas. O funcionamento executivo corresponde, pois, a um constructo multidimensional, frequentemente implicado nas perturbações neuropsiquiátricas. Envolvem uma variedade de processos com impacto no comportamento por diferentes vias, medidos através de provas neuropsicológicas diversas, com recurso, em particular, a tarefas de inibição de resposta e de flexibilidade cognitiva (Lezak et al., 2012).

Considerando o interesse no córtex orbitofrontal (OFC), no córtex dorsolateral prefrontal (DLPFC), no córtex cingulado anterior (ACC) e nas suas conexões com os gânglios da base, a maioria dos estudos neuropsicológicos na POC debruçaram-se sobre o desempenho em testes de funcionamento executivo, encontrando diferenças estatisticamente significativas entre amostras de doentes e controlos saudáveis (Kuelz

et al., 2004). Os testes de inibição de resposta têm despertado um grande interesse entre os investigadores, tendo esta sido proposta como um endofenótipo da POC (Chamberlain et al., 2005). De facto, alguns estudos têm encontrado diferenças estatisticamente significativas ao compararem doentes com POC e controlos saudáveis em tarefas de inibição de resposta, incluindo o *Go/No-Go*, *SST* e Testes de *Stroop* (Abramovitch et al., 2011; Menzies et al., 2007; Penades et al., 2007; van den Heuvel et al., 2005). Da mesma forma, têm sido utilizadas a Torre de Hanoi (ToH) e a ToL em estudos que descrevem défices na flexibilidade cognitiva e na resolução de problemas (Purcell et al., 1998). Outros autores, por seu lado, reportam a inexistência de diferenças entre doentes e controlos no que respeita ao desempenho naquele tipo de tarefas (Krishna et al., 2011; Rao et al., 2008). Uma parte da investigação desenvolvida nesta área não encontrou diferenças entre a população clínica e controlos saudáveis na inibição de resposta (Moritz et al., 2009) e na mudança de enquadramento mental (Abbruzzese et al., 1995; Simpson et al., 2006).

Algumas investigações têm reportado resultados inferiores no WCST em pacientes com POC, quando comparados com sujeitos saudáveis (Head et al., 1989). Lucey e colaboradores (1997) conduziram uma investigação que envolveu o desempenho no WCST durante o SPECT, verificando existir uma correlação entre a circulação sanguínea no caudado e no córtex frontal inferior e o número de erros na tarefa neurocognitiva. Outros autores, considerando as capacidades de mudança de enquadramento mental medidas pelo WCST, concluem pela inexistência de alterações a este nível em doentes com POC (Kuelz et al., 2004). Da mesma forma, alguns estudos descreveram um desempenho inferior dos doentes com POC em tarefas que envolvem capacidade de planeamento (e.g., Teste da ToL; Nielen & Den Boer, 2003; van den Heuvel et al., 2005) e mudança de enquadramento mental (e.g., WCTS; Anderson, 2002; Cavedini et al., 2010; Okasha et al., 2000), enquanto outras investigações, por seu lado, concluem pela inexistência de diferenças entre sujeitos com POC e controlos saudáveis nestas tarefas neuropsicológicas (Abbruzzese et al., 1995; Henry, 2006; Purcell et al., 1998). Mais recentemente, um estudo que envolveu a utilização de tarefas como a ToH, o WCST, o *Iowa Gambling Task* (IGT) e o Teste de *Stroop*, descreveu um perfil deficitário em tarefas de planeamento, formação de conceitos, inibição de resposta e tomada de decisão em doentes com POC (Kashyap et al., 2013). Os autores consideram que o padrão de resultados encontrado é sugestivo de um perfil de disfunção predominantemente executivo, com dificuldades na

definição de estratégias e na organização de estímulos e recursos cognitivos. Os autores consideram, ainda, que o perfil neuropsicológico encontrado sugere a implicação de diversas regiões do córtex prefrontal e do estriado.

A *memória de trabalho*, considerada um sistema de memória temporária, implica a capacidade para manter na consciência por um tempo limitado um determinado número de representações visuais ou auditivas. Trata-se de um tipo de processo que tem como função o armazenamento e tratamento da informação, num sistema próximo do funcionamento executivo. Assim, tem sido predominantemente estudada no domínio das funções executivas (Lezak et al., 2012; Strauss et al., 2006). Trata-se de um processo que pode ser avaliado com várias tarefas *span*, onde os sujeitos evocam ou reconhecem uma lista serial de dígitos, letras ou formas anteriormente apresentadas. Distingue-se da função mnésica geral uma vez que implica monitorização ativa e manipulação da informação. Os subtestes Memória de Dígitos (em particular a forma inversa), Localização Espacial/Tabuleiro de Corsi ou a Sequência de Letras-Números são algumas das alternativas da Escala de Memória de Wechsler (*Wechsler Memory Scale* - WMS) para a avaliação da memória de trabalho.

Alguns estudos verificaram a existência de défices de memória de trabalho na POC utilizando a ToL (Purcell et al., 1998; Mataix-Cols et al., 1999). Mais recentemente, a memória de trabalho na POC foi estudada utilizando medidas neuropsicológicas e métodos neuroimagiológicos funcionais (Kang et al., 2003; van der Wee et al., 2003; van der Wee et al., 2007) revelando um desempenho inferior da amostra clínica na ToL e uma ativação sobreponível aos controlos no córtex parietal, prefrontal e medial, regiões particularmente envolvidas na memória de trabalho (van der Wee et al., 2003). Um estudo utilizando a Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCF), aponta para a existência de défices de memória de trabalho visual. Mais especificamente, os doentes com POC evidenciam dificuldades na organização visual e na manipulação mental de informação visual, o que, segundo alguns autores, poderá estar relacionado com pensamentos e comportamentos repetitivos (Nakao et al., 2009). Um estudo conduzido mais recentemente evidenciou défices na memória de trabalho visuoespacial, utilizando a Localização Espacial da WMS-III em doentes com POC comparados com controlos saudáveis (Kashyap et al., 2013).

A *memória* diz respeito ao processo de codificação, armazenamento e recuperação da informação. Em sentido amplo, trata-se da capacidade de adquirir, reter e utilizar o conhecimento e as competências. Não é uma função unitária, podendo ser descritas diversas formas de memória e um grande número de processos relacionados com a codificação, retenção e evocação mnésica. De acordo com Strauss e colaboradores (2006), a estrutura da memória pode ser dividida em dois grandes domínios: *memória a longo prazo* e *memória a curto prazo* (que dizem respeito ao intervalo de tempo que o material aprendido é retido na memória). Dentro da memória a longo prazo, enquadram-se a *memória explícita* (que pode ser dividida em memória episódica e memória semântica) e a *memória implícita* (que integra um tipo de memória designado por *priming* – relativo a memória de palavras ou objetos e a memória procedimental). A *memória explícita* diz respeito a evocações intencionais e conscientes de experiências prévias e a *memória implícita* diz respeito a um conjunto heterogêneo de capacidades adquiridas que são evocadas de forma inconsciente (ex.: memória para andar de bicicleta). A memória a curto prazo pode ser dividida de acordo com a natureza do material a memorizar: memória verbal/auditiva ou memória visual/espacial. As perturbações na memória e aprendizagem podem ser divididas em, pelo menos, seis categorias (Kopelman, 2002; Squire et al., 2004; Stern & Sackeim, 2002): 1) défices mnésicos sensoriais, que envolvem limitações em modalidades específicas de registo pré-atencional, por vezes associados a défices no sistema ativador reticular ou no neocórtex temporal ou occipital; 2) défices de memória a curto prazo ou primária que envolvem falhas na aquisição e na retenção breve de um conjunto limitado de elementos, também associados a distúrbios no neocórtex pré-frontal e temporal; 3) défices na aquisição e retenção de memórias episódicas de longo termo, associados a alterações a nível pré-frontal, temporal médio e diencefálico; 4) dificuldades no acesso a memórias semânticas que envolvem falhas no armazenamento ou recuperação da linguagem ou do conhecimento, que não se encontram associadas a informação temporal, sequencial ou contextual mas a alterações ao nível do córtex de associação posterior; 5) défices na aquisição e retenção de informação não declarativa, como se verifica na aprendizagem procedimental, *priming* e condicionamento clássico (alterações em distintos sistemas neurais estão associadas ao tipo de défice, com alterações no estriado associadas a défices na aprendizagem e memória procedimentais); 6) distúrbios na utilização de estratégias mediadoras da aquisição e retenção de informação, com disfunções do

córtex frontal associadas a dificuldades no planeamento, codificação e recuperação.

À semelhança de outros domínios, o funcionamento mnésico tem igualmente sido objeto de controvérsia no que à neuropsicologia da POC diz respeito. Algumas investigações têm descrito um compromisso do desempenho, comparativamente com sujeitos saudáveis, em tarefas de memória e aprendizagem verbal tais como o *California Verbal Learning Test* (CVLT; Cha et al., 2008; Deckersbach et al., 2004; Hartl et al., 2004) ou outras medidas mnésicas verbais (de Geus et al., 2007; Kitis et al., 2007; Moritz et al., 2009). De acordo com alguns autores, os défices mnésicos podem, por exemplo, explicar os comportamentos de verificação repetitivos (Woods et al., 2002). Outros, pelo contrário, não reportam alterações de relevo nesta função (e.g. Kashyap et al., 2013). A evidência é mais consistente quando analisamos o desempenho em tarefas de memória não-verbal. Os testes de memória não-verbal incluem tarefas da WMS (e.g., Faces – reconhecimento imediato e diferido) ou da *Cambridge Neuropsychological Test Battery* (CANTAB) (e.g., *Pattern Recognition Memory* e *Spatial Recognition Memory*), bem como a ROCF e o Teste de Retenção Visual de Benton. Diversos estudos reportaram disfunção mnésica não-verbal na POC, descrevendo resultados significativamente inferiores dos doentes com POC, por comparação com amostras de controlo, no que respeita ao desempenho na ROCF. Especificamente, tem sido reportado um desempenho inferior na cópia, memória imediata e memória diferida da ROCF (Penades et al., 2005; Rajender et al., 2011; Savage et al., 1999; Shin et al., 2004). Há, no entanto, quem considere que os défices executivos medeiam este efeito, na medida em que os défices nas capacidades organizativas comprometem a codificação, armazenamento e recuperação da informação na ROCF (Abramovitch et al., 2013; Buhmann et al., 2006; Penades et al., 2005; Savage et al., 1999). Os autores consideram que o funcionamento executivo se encontra significativamente associado à memória não-verbal, contrariamente ao que acontece com a memória verbal. Um desempenho deficitário nos ensaios de evocação da ROCF seria, portanto, mediado por défices organizacionais/executivos associados ao funcionamento do lobo temporal direito (Majdan et al., 1996; Savage et al., 1999). Uma investigação recentemente desenvolvida aponta para a existência de défices de memória não verbal numa amostra de doentes com POC comparativamente com uma amostra de sujeitos saudáveis (Kashyap et al., 2013). Apesar disso, existem alguns estudos que têm apontado para a inexistência de diferenças entre doentes e



controles em tarefas de memória não verbal (Moritz et al., 2009; Simpson et al., 2006).

Em suma, uma análise dos estudos publicados nos últimos anos aponta para um padrão inconsistente de resultados que tem sido atribuído a diversos factores, nomeadamente à natureza heterogénea da POC (Hashimoto et al., 2011) e às altas taxas de comorbilidade com depressão (Basso et al., 2001; Moritz et al., 2001). Outros autores sugerem que a variabilidade nos achados neuropsicológicos deriva de uma diminuição da velocidade de processamento que tem um impacto negativo no desempenho em diversas tarefas, incluindo tarefas executivas (Bedard et al., 2009). Adicionalmente, alguns autores têm defendido que as alterações encontradas ao nível da memória não configuram um défice mnésico puro, mas antes uma falta de confiança na memória (Dar et al., 2000). A inconsistência e heterogeneidade verificada entre estudos poderá ser afetada, pelo menos em parte, por factores metodológicos. No sentido de facilitar a replicabilidade e futuras investigações meta-analíticas, Abramovitch e colaboradores (2015) fazem uma análise de factores metodológicos ao longo de 3 domínios: geral (e.g., correção alfa para comparações múltiplas), clínico (e.g., avaliação dos correlatos clínicos do desempenho em testes neuropsicológicos) e neuropsicológico (e.g., administração de testes neuropsicológicos não validados em populações cujo idioma não é o inglês), apresentando, num artigo recente (Abramovitch et al., 2015), recomendações úteis a investigadores, revisores e editores. Uma das sugestões apresentadas prende-se com a consideração da heterogeneidade sintomática da POC no sentido de esclarecer até que ponto as diferenças nas sub-amostras moderam o desempenho cognitivo e até que ponto a heterogeneidade sintomática contribui para a subestimação das alterações cognitivas nos pacientes com POC.

### **Dimensões sintomáticas da POC**

A respeito da consideração pelas dimensões sintomáticas da POC, encontramos duas revisões sistemáticas que integram uma dimensão - *verificação*. Na primeira revisão, os autores encontraram tamanhos de efeito moderados para a evocação livre de material visual, evocação guiada de material verbal e tamanhos do efeito pequenos para a evocação livre de material verbal, reconhecimento visual e memória de trabalho, globalmente indicativos de défices mnésicos moderados em doentes com

rituais de verificação comparativamente com outros doentes com POC (Woods et al., 2002). Uma revisão que incluiu 67 estudos, num total de 1519 doentes com POC com rituais de verificação e 236 verificadores sub-clínicos, descreveu défices de memória prospectiva específicos dos primeiros (Cuttler & Graf, 2009). Apesar da dimensão destas revisões, atendendo à heterogeneidade das amostras de *não verificadores* (sujeitos saudáveis, subsindrómicos, doentes com diagnóstico de POC sem rituais de verificação) torna-se difícil extrair conclusões a partir destes estudos.

Para além das revisões conduzidas neste domínio científico, têm sido publicados alguns estudos que procuraram comparar doentes com POC com rituais de lavagem e doentes com POC com rituais de verificação relativamente à sua *performance* neuropsicológica. Diversos grupos de investigação concluíram que os doentes verificadores apresentam défices de memória não verbal significativamente superiores aos doentes com rituais de lavagem (Cha et al., 2008; Nakao et al., 2009). Outros, pelo contrário, não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as referidas sub-amostras de doentes (Ceschi et al., 2003). Os autores que se debruçaram sobre o estudo do funcionamento executivo em doentes com POC concluíram que os doentes verificadores apresentavam um desempenho significativamente inferior aos doentes com rituais de lavagem em tarefas que envolvem planeamento (Dittrich & Johansen, 2013; Nedeljkovic et al., 2009) e inibição de resposta (Omori et al., 2007; Penades et al., 2007). Um estudo recente, revelou, ao comparar doentes com POC com rituais de verificação *versus* rituais de lavagem, que estes últimos apresentavam um desempenho significativamente superior na atenção sustentada, planeamento/resolução de problemas, inibição de resposta, mudança de enquadramento mental/flexibilidade cognitiva, codificação, memória verbal, memória não verbal e velocidade de processamento (Leopold & Backenstrass, 2015).

Tem sido proposto por alguns autores que os défices neuropsicológicos são traços inerentes à POC (Bannon et al., 2006; Rao et al., 2008), enquanto outros defendem que estes défices são dependentes do estado ou um epifenómeno dos sintomas obsessivo-compulsivos (Abramovitch et al., 2012; Moritz et al., 2012). A opção por estudos longitudinais permitirá analisar de forma mais rigorosa esta associação. Importa, pois, proceder ao reteste dos sujeitos ao longo do tempo, procurar incluir tarefas com maior validade ecológica e atender a factores clínicos específicos, como

por exemplo as dimensões da sintomatologia obsessivo-compulsiva (Abramovitch et al., 2015). Para além disto, mais de 90% dos doentes com POC apresentam sintomatologia psiquiátrica comórbida (Ruscio et al., 2010) o que levanta questões relativamente à associação dos défices neuropsicológicos com o fenótipo puro da POC. Uma das limitações que domina a literatura nesta área consiste na utilização comum de medidas globais da severidade dos sintomas, desconsiderando a possibilidade de estabelecer associações entre o desempenho em testes e apresentações sintomáticas específicas (e.g., obsessões de contaminação *versus* sexuais). Considerando que diferentes manifestações da POC estão associadas a diferentes processos neuropsicológicos e neurobiológicos (Mataix-Cols et al., 2002; Mataix-Cols et al., 2004), é fundamental que os estudos futuros incluam amostras com apresentações homogéneas (e.g., apenas obsessões de contaminação). Adicionalmente, é recomendado que futuras investigações neuropsicológicas possam controlar os efeitos da medicação psicofarmacológica.

### **Endofenótipos cognitivos**

A POC é uma perturbação neuropsiquiátrica fenotipicamente heterogénea, existindo forte evidência do papel que os fatores genéticos desempenham no seu desenvolvimento. O nível de concordância em gémeos monozigóticos é de 63 a 87% (Hanna et al., 2005). Estudos em famílias apontam para um risco de aproximadamente 5 vezes mais em familiares em primeiro grau de doentes com POC comparativamente com a população geral (Nestadt et al., 2000). Apesar disso, os estudos genéticos não proporcionaram ainda evidência consistente no que diz respeito à identificação dos genes envolvidos na POC (Nestadt et al., 2010), o que tem conduzido à exploração de abordagens alternativas na investigação da base genética desta perturbação, incluindo a procura de endofenótipos. Os endofenótipos, ou fenótipos intermediários, são traços associados à doença com uma ligação mais próxima às alterações ao nível da genética molecular que o fenótipo clínico. Na POC, são considerados como putativos endofenótipos vários traços neurobiológicos que incluem alterações neuroanatômicas, neurofisiológicas e medidas bioquímicas e cognitivas (Zhang et al., 2015). Para que uma medida cognitiva possa ser considerada como potencial endofenótipo cognitivo, é necessário que sejam preenchidos os seguintes critérios (Gottesman & Gould, 2003): a) o défice cognitivo está associado à doença; b) o desempenho na tarefa cognitiva apresenta grande heritabilidade; c) a presença de disfunção cognitiva é

independente do estado clínico; d) a medida cognitiva é co-segregada com a doença nas famílias; e) os familiares não afectados apresentam, também, disfunção em medidas cognitivas mais frequentemente que a população geral. Deste ponto de vista, os défices cognitivos são endofenótipos candidatos para muitas perturbações psiquiátricas (Delorme et al., 2007), em boa medida devido à sua demonstrada fiabilidade e estabilidade ao longo do tempo (Rund, 1998).

Nos últimos anos, diversos estudos investigaram o funcionamento cognitivo em doentes com POC, comparativamente com amostras de sujeitos saudáveis ou com outros grupos clínicos. Os resultados têm demonstrado inconsistência, em boa medida devido à presença de comorbilidades (e.g., sintomas cognitivos da depressão), tratamentos implementados (psicológicos *versus* farmacológicos), diversidade de tarefas utilizadas (que variam nos substratos neurais e neuroquímicos subjacentes e nas suas características psicométricas). A investigação tem-se debruçado essencialmente sobre domínios neurocognitivos como a memória (tendo em consideração que os sintomas repetitivos da POC sugerem falhas mnésicas), o controlo motor inibitório (uma vez que os comportamentos repetitivos difíceis de suprimir indiciam alterações nesta capacidade), a tomada de decisão (a POC tem sido conceptualizada por alguns investigadores como uma condição caracterizada pela disfunção dos mecanismos de tomada de decisão) e a flexibilidade cognitiva (os comportamentos repetitivos sugerem a presença de dificuldades na alteração do comportamento em resposta às mudanças ambientais) (Chamberlain & Menzies, 2012).

Uma vez identificado o perfil neurocognitivo dos doentes, o passo lógico na busca pelos endofenótipos cognitivos na POC consiste em explorar até que ponto estes défices são igualmente apresentados por familiares em primeiro grau não afetados pela doença. Apesar do avanço da investigação nesta área, até à data, poucos estudos procuraram endofenótipos da POC com base no estudo das funções neurocognitivas.

O primeiro estudo relevante nesta área foi conduzido na sequência de uma investigação que evidenciou défices na inibição de resposta e na flexibilidade cognitiva em doentes com POC em comparação com controlos saudáveis. Os doentes

com POC foram emparelhados com os seus familiares em primeiro grau não afetados quanto às variáveis sexo e idade; nenhum dos grupos apresentava perturbações comórbidas. O grupo de controlo foi constituído tendo em atenção os seguintes critérios: ausência de psicopatologia e de história familiar de doenças psiquiátricas. Foram incluídos 20 sujeitos por grupo e verificou-se que tanto os doentes com POC quanto os seus familiares em primeiro grau não afetados apresentaram alterações na inibição de resposta e na flexibilidade cognitiva, sendo que a magnitude dos défices não diferiu significativamente entre o grupo de doentes e o grupo dos familiares (Chamberlain et al., 2007). Num estudo que incluiu familiares em primeiro grau não afetados de doentes com POC, familiares em primeiro grau não afetados de doentes com autismo e controlos saudáveis, num total de 50 sujeitos por grupo, foram usados testes de fluência verbal, TMT e ToL. Verificou-se que familiares de doentes com POC e familiares de doentes com autismo apresentaram alterações do planeamento executivo na ToL, quando comparados com controlos saudáveis (Delorme et al., 2007). Viswanath e colaboradores (2009) testaram 25 irmãos não afetados de doentes com POC e 25 controlos saudáveis e concluíram pela existência de um desempenho deficitário dos doentes e seus familiares no IGT que se pensa estar dependente do circuito orbitofrontal. Uma outra investigação que utilizou o IGT, a ToH e o WCST em 35 pares de doentes com POC e seus familiares não afetados, e 31 pares de controlos e seus familiares em primeiro grau, evidenciou um padrão de desempenho deficitário exibido pelos doentes e seus familiares em primeiro grau, em comparação com controlos saudáveis, o que sugere um perfil executivo disfuncional independente da expressão clínica na POC (Cavedini et al., 2010). Outros estudos encontraram défices ao nível da iniciação de comportamento voluntário (Kloft et al., 2013) e monitorização do desempenho (Riesel et al., 2011) presentes em probandos com POC e nos seus familiares em primeiro grau não afetados. Rajender e colaboradores (2011) descreveram alterações no controlo inibitório e na mudança de enquadramento mental em doentes livres de psicofármacos e nos seus familiares em primeiro grau não afetados pela doença. Análises de concordância sugerem que os défices de tomada de decisão e planeamento agregam nas famílias e podem ser um componente heritável da perturbação.

Apesar destes desenvolvimentos, numa meta-análise recente (Abramovitch et al., 2013) foi encontrado um tamanho do efeito médio para a inibição de resposta,

verificando-se adicionalmente uma discrepância no que diz respeito aos componentes que integram este domínio (erros de comissão em tarefas *Go-No Go/SST* e interferência no *Stroop*). Os autores consideram relevante, em estudos futuros, proceder a uma comparação entre diferentes testes de inibição de resposta e diferentes amostras de doentes com POC, acrescentando que, tendo em consideração a diferença média de desempenho entre amostras clínicas e amostras controlo, os resultados obtidos nesta meta-análise não suportam a teoria das funções neuropsicológicas como putativos marcadores endofenotípicos da POC.

A tomada de decisão é um domínio neurocognitivo disfuncional na POC no contexto da dúvida obsessiva (Dittrich & Johansen, 2012). Alguns estudos neuropsicológicos têm-se debruçado sobre a tomada de decisão em doentes com POC (Boisseau et al., 2013; Starcke et al., 2010), sendo que os défices a este nível foram considerados por alguns um potencial marcador de vulnerabilidade para a doença (Cavedini et al., 2002) constituindo-se um endofenótipo ou um marcador intermediário de disfunção cerebral (Boisseau et al., 2013). Como ficou já referido, dois estudos que usaram o IGT sugeriram que a tomada de decisão pode ser considerada um endofenótipo candidato na POC (Cavedini et al., 2010; Viswanath et al., 2009). Uma outra investigação que utilizou o *Cambridge Gamble Task* (CGT) verificou existirem diferenças entre doentes, familiares em primeiro grau não afetados e controlos saudáveis no que respeita ao processo de tomada de decisão (Chamberlain et al., 2007). Um estudo que investigou a tomada de decisão em condições de ambiguidade, medida pelo IGT, e a tomada de decisão em condições de risco, avaliada pelo *Game of Dice Task* (GDT), em doentes com POC concluiu que amostra clínica e a amostra controlo apenas se distinguiam no IGT (Starcke et al., 2010). Neste trabalho, os autores enfatizaram as disfunções no córtex orbitofrontal em doentes com POC, ao mesmo tempo que sugeriram um funcionamento intacto do córtex prefrontal dorsolateral. Na sequência desta evidência científica, Zhang e colaboradores (2015), desenvolveram um estudo com doentes com POC, na ausência de psicofármacos e de sintomatologia depressiva, comparando-os, em tarefas de tomada de decisão em contexto de ambiguidade *versus* risco (IGT *vs* GDT), com familiares em primeiro grau não afetados e com controlos saudáveis. Verificaram que o grupo clínico e os familiares não afetados apresentavam alterações do desempenho em tarefas de tomada de decisão em condições de ambiguidade e défices no

planeamento, medidos pela ToL, considerando-os putativos endofenótipos neurocognitivos para POC.

Em suma, os estudos desenvolvidos com vista a identificar os endofenótipos cognitivos da POC têm proporcionado dados que suportam a existência de disfunção cognitiva num conjunto considerável de familiares em primeiro grau de doentes com POC, na ausência de sintomas clínicos. Adicionalmente, existe evidência de que estes défices cognitivos sejam heritáveis. Os défices encontrados em tarefas de tomada de decisão, flexibilidade cognitiva e inibição de resposta sugerem disfunção ao nível dos circuitos orbitofrontal e dorsolateral (Chamberlain & Menzies, 2012).

Apesar dos estudos piloto e do conhecimento que nos proporcionam, diversas questões permanecem em aberto no contexto dos endofenótipos da POC. Na verdade, se os familiares em primeiro grau dos sujeitos com POC apresentam alterações cognitivas, por que motivo apenas uma percentagem vem a desenvolver a doença? Pouco sabemos acerca da interação entre os fenótipos clínicos, fenótipos intermediários, fatores ambientais e genéticos. Considera-se, portanto, de todo o interesse estudar não apenas os fatores precipitantes mas também os fatores protetores. Por outro lado, torna-se importante desenvolver estratégias que permitam medir eficazmente características presentes nos doentes, e não nos seus familiares, que contribuem para o desenvolvimento dos sintomas. Tem sido hipotetizado que os endofenótipos possam ser marcadores de vulnerabilidade para a POC e outras perturbações ansiosas ou do humor, podendo o seu estudo contribuir para melhor esclarecer as comorbilidades associadas (Chamberlain & Menzies, 2012).

## **Conclusão**

Apesar destes resultados, para que a avaliação neuropsicológica da POC contribua para um avanço na compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na vulnerabilidade e expressão da doença, serão necessários pelo menos dois desenvolvimentos adicionais. O primeiro relaciona-se com a construção e validação de uma bateria neuropsicológica específica para esta população clínica. O outro desenvolvimento é o da aplicação, no estudo da neuropsicologia da POC, dos métodos e estratégias de investigação da Fenómica Cognitiva, que se dedica ao estudo

sistematizado dos fenótipos cognitivos, com o objectivo de uma melhor caracterização da sua complexidade, da identificação dos factores genéticos e ambientais que contribuem para a sua expressão e das formas possíveis de relacionar informação sobre os fenótipos neuropsicológicos com outros repositórios de conhecimento neurobiológico (a nível do genoma, proteoma, sistemas de sinalização celular e conectoma) e clínico. Na Fenómica Cognitiva, pretende-se alcançar este objectivo com recurso a dois grupos de estratégias de investigação. A primeira estratégia, consiste na validação de diferentes fenótipos cognitivos, usando abordagens horizontais e verticais. Na abordagem horizontal, a validação de um construto fenotípico faz-se no mesmo nível de análise, com recurso a abordagens psicométricas, caracterizando a consistência interna, fidedignidade, teste-reteste e validade convergente e divergente das medidas cognitivas utilizadas para avaliar cada domínio e aplicando a Teoria de Resposta ao Item (TRI), com o objectivo de criar e melhorar testes que meçam, de forma mais precisa e eficiente, o fenótipo cognitivo. Na abordagem vertical, a validação do fenótipo cognitivo é realizada a múltiplos níveis de análise, através do desenvolvimento de testes de plausibilidade das relações entre as alterações neuropsicológicas e as diferentes alterações neurobiológicas associadas, a diferentes níveis (genómica, proteómica, sistemas celulares, redes neurais). A outra estratégia de investigação visa a criação de plataformas bioinformáticas que permitam agregar e relacionar diversos tipos de informação clínica (sintomática e sindromática), neuroimagiológica e das medidas neuropsicológicas, com o objectivo de suportar a análise exploratória dos dados em várias escalas, a modelação das relações dos endofenótipos cognitivos entre si e com dados de outros níveis de análise. Estas aplicações ajudariam a organizar a informação derivada de estudos interdisciplinares que contribuíssem para a caracterização dos endofenótipos cognitivos e das associações estatísticas entre dados dos diferentes níveis de análise, do genómico ao sindromático (Bilder, 2009; Bilder 2011; Donohoe, 2013; Sabb et al., 2008).

### **Referências bibliográficas**

Abbruzzese, M., Ferri, S., & Scarone, S. (1995). Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Research*, 58(1), 37-43.

Abramovitch, A., Abramowitz, J.S., & Mittelman, A. (2013). The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 1163–1171.



Abramovitch, A., Dar, R., Hermesh, H., & Schweiger, A. (2012). Comparative neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: Implications for a novel executive overload model of OCD. *Journal of Neuropsychology*, 6(2), 161-191.

Abramovitch, A., Dar, R., Schweiger, A., & Hermesh, H. (2011). Neuropsychological impairments and their association with obsessive-compulsive symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(4), 364-376.

Abramovitch, A., Mittelman, A., Tankersley, A.P., Abramowitz, J.S., & Schweiger, A. (2015). Neuropsychological investigations in obsessive-compulsive disorder: a systematic review of methodological challenges. *Psychiatry Research*, 228, 112-120.

American Academy of Clinical Neuropsychology (2007). American Academy of Clinical Neuropsychology (AACN) practice guidelines for neuropsychological assessment and consultation. *The Clinical Neuropsychologist*, 21, 209-231.

Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology*, 8(2), 71-82.

Aycicegi, A., Dinn, W. M., Harris, C. L., & Erkmen, H. (2003). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry*, 18(5), 241-248.

Bannon, S., Gonsalvez, C. J., Croft, R. J., & Boyce, P.M. (2006). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: State or trait deficits? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(11-12), 1031-1038.

Basso, M. R., Bornstein, R. A., Carona, F., & Morton, R. (2001). Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14(4), 241-245.

Bedard, M. J., Joyal, C. C., Godbout, L., & Chantal, S. (2009). Executive functions and the obsessive-compulsive disorder: on the importance of subclinical symptoms and other concomitant factors. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(6), 585-598.

Bilder, R. M., Howe, A., Novak, N., Sabb, F. W., & Parker, D. S. (2011). The genetics of cognitive impairment in schizophrenia: a phenomic perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 428-435.

Bilder, M.B., Poldrack, R.A., Parker, D.S., Reise, S.P., Jentsch, J.D., Cannon, T., London, E., et al. (2009). Cognitive phenomics. In S.J. Wood, N.B. Allen, & C. Pantelis (Eds.). *The Neuropsychology of Mental Illness* (pp. 271-282). New York: Cambridge University Press.

Boisseau, C. L., Thompson-Brenner, H., Pratt, E. M., Farchione, T. J., & Barlow, D. H. (2013). The relationship between decision-making and perfectionism in obsessive-compulsive disorder and eating disorders. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 44(3), 316-321.

Buhlmann, U., Deckersbach, T., Engelhard, I., Cook, L. M., Rauch, S. L., Kathmann, N., ... & Savage, C. R. (2006). Cognitive retraining for organizational impairment in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 144(2), 109-116.

Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annunzi, A., Belotti, P., Cisima, M., & Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, 40(2), 205-211.

Cavedini, P., Zorzi, C., Piccinni, M., Cavallini, M. C., & Bellodi, L. (2010). Executive dysfunctions in obsessive-compulsive patients and unaffected relatives: searching for a new intermediate phenotype. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1178-1184.

Ceschi, G., van der Linden, M., Dunker, D., Perroud, A., & Brédart, S. (2003). Further exploration memory bias in compulsive washers. *Behaviour Research and Therapy*, 41(6), 737-748.

Cha, K. R., Koo, M. S., Kim, C. H., Kim, J. W., Oh, W. J., Suh, H. S., & Lee, H. S. (2008). Nonverbal memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder patients with checking compulsions. *Depression and Anxiety*, 25(11), E115-E120.

Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioral inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *29*(3), 399-419.

Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Menzies, L. A., Blackwell, A. D., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2007). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *164*(2), 335-338.

Chamberlain, S.R., & Menzies, L. (2012). Neurocognitive Angle: The search for endophenotypes. In: Zohar, J. (Ed.) (2012). *Obsessive-Compulsive Disorder: Current Science and Clinical Practice*. Chapter 12: 300-326. Wiley-Blackwell, UK.

Chamberlain, S. R., Menzies, L., Hampshire, A., Suckling, J., Fineberg, N. A., del Campo, N., ... & Robbins, T. W. (2008). Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*, *321*(5887), 421-422.

Clayton, I.C., Richards, J.C., & Edwards, C.J. (1999). Selective attention in obsessive compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *108*, 171-175.

Cuttler, C., & Graf, P. (2009). Checking-in on the memory deficit and meta-memory deficit theories of compulsive checking. *Clinical Psychology Review*, *29*(5), 393-409.

D'Alcante, C. C., Diniz, J. B., Fossaluza, V., Batistuzzo, M. C., Lopes, A. C., Shavitt, R. G., ... & Hoexter, M. Q. (2012). Neuropsychological predictors of response to randomized treatment in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *39*(2), 310-317.

Dar, R., Rish, S., Hermesh, H., Taub, M., & Fux, M. (2000). Realism of confidence in obsessive-compulsive checkers. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(4), 673-678.

Deckersbach, T., Savage, C. R., Reilly-Harrington, N., Clark, L., Sachs, G., & Rauch, S. L. (2004). Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disorders*, *6*(3), 233-244.

De Geus, F., Denys, D. A., Sitskoorn, M. M., & Westenberg, H. G. (2007). Attention and cognition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *61*(1), 45-53.

Delorme, R., Goussé, V., Roy, I., Trandafir, A., Mathieu, F., Mouren-Siméoni, M. C., ... & Leboyer, M. (2007). Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, *22*(1), 32-38.

Dittrich, W. H., & Johansen, T. (2013). Cognitive deficits of executive functions and decision-making in obsessive-compulsive disorder. *Scandinavian Journal of Psychology*, *54*(5), 393-400.

Donohoe, G., Deary, I. J., Glahn, D. C., Malhotra, A. K., & Burdick, K. E. (2013). Neurocognitive phenomics: examining the genetic basis of cognitive abilities. *Psychological medicine*, *43*(10), 2027-2036.

Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Stern, E. R., Angstadt, M., Hanna, G. L., Abelson, J. L., & Taylor, S. F. (2011). Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *50*(9), 938-948.

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(4), 636-645.

Gu, B. M., Park, J. Y., Kang, D. H., Lee, S. J., Yoo, S. Y., Jo, H. J., ... & Kwon, J. S. (2008). Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain*, *131*(1), 155-164.

Hanna, G. L., Himle, J. A., Curtis, G. C., & Gillespie, B. W. (2005). A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *134*(1), 13-19.

Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Pujol, J., Ortiz, H., López-Solà, M., Hernández-Ribas, R., ... & Menchon, J. M. (2009). Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *66*(11), 1189-1200.

- Hartl, T. L., Frost, R. O., Allen, G. J., Deckersbach, T., Steketee, G., Duffany, S. R., & Savage, C. R. (2004). Actual and perceived memory deficits in individuals with compulsive hoarding. *Depression and Anxiety, 20*(2), 59-69.
- Hashimoto, N., Nakaaki, S., Omori, I. M., Fujioi, J., Noguchi, Y., Murata, Y., . . . Furukawa, T. A. (2011). Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research, 187*(1-2), 166-173.
- Head, D., Bolton, D., & Hymas, N. (1989). Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry, 25*(7), 929-937.
- Henry, J. D. (2006). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Neuropsychiatry, 11*(2), 156-176.
- Kang, D. H., Kwon, J. S., Kim, J. J., Youn, T., Park, H. J., Kim, M. S., ... & Lee, M. C. (2003). Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 107*(4), 291-297.
- Kashyap, H., Kumar, J. K., Kandavel, T., & Reddy, Y. J. (2013). Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: Are executive functions the key deficit?. *Comprehensive Psychiatry, 54*(5), 533-540.
- Kitis, A., Akdede, B. B. K., Alptekin, K., Akvardar, Y., Arkar, H., Erol, A., & Kaya, N. (2007). Cognitive dysfunctions in patients with obsessive-compulsive disorder compared to the patients with schizophrenia patients: relation to overvalued ideas. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 31*(1), 254-261.
- Kloft, L., Reuter, B., Riesel, A., & Kathmann, N. (2013). Impaired volitional saccade control: first evidence for a new candidate endophenotype in obsessive-compulsive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 263*(3), 215-222.
- Kopelman, M.D. (2002). Disorders of memory. *Brain, 125*, 2152-2190.
- Krishna, R., Udupa, S., George, C. M., Kumar, K. J., Viswanath, B., Kandavel, T., . . . Reddy, Y. C. (2011). Neuropsychological performance in OCD: a study in medication-naive patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 35*(8), 1969-1976.
- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology, 65*(3), 185-236.
- Kwon, J. S., Kim, J. J., Lee, D. W., Lee, J. S., Lee, D. S., Kim, M. S., ... & Lee, M. C. (2003). Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 122*(1), 37-47.
- Leopold, R., & Backenstrass, M. (2015). Neuropsychological differences between obsessive-compulsive washers and checkers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders, 30*, 48-58.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Bigler, E.D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5<sup>th</sup> ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Lucey, J. V., Burness, C. E., Costa, D. C., Gacinovic, S., Pilowsky, L. S., Ell, P. J., ... & Kerwin, R. W. (1997). Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *British Journal of Medical Psychology, 70*(4), 403-411.
- Majdan, A., Sziklas, V., & Jones-Gotman, M. (1996). Performance of healthy subjects and patients with resection from the anterior temporal lobe on matched tests of verbal and visuo-perceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18*(3), 416-430.
- Maltby, N., Tolin, D. F., Worhunsky, P., O'Keefe, T. M., & Kiehl, K. A. (2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage, 24*(2), 495-503.

Mataix-Cols, D., Alonso, P., Pifarre, J., Menchon, J. M., & Vallejo, J. (2002). Neuropsychological performance in medicated vs. unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *109*(3), 255–264.

Mataix-Cols, D., Junqué, C., Sánchez-Turet, M., Vallejo, J., Verger, K., & Barrios, M. (1999). Neuropsychological functioning in a subclinical obsessive-compulsive sample. *Biological Psychiatry*, *45*(7), 898-904.

Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M. J., Speckens, A., & Phillips, M. L. (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *61*(6), 564–576.

Melloni, M., Urbistondo, C., Sedeño, L., Gelormini, C., Kichic, R., & Ibanez, A. (2012). The extended fronto-striatal model of obsessive compulsive disorder: convergence from event-related potentials, neuropsychology and neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 259.

Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., Del Campo, N., ... & Bullmore, E. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, *130*(12), 3223-3236.

Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jacobsen, D., Fricke, S., Bothern, A., & Hand, I. (2001). Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *110*(4), 653–657.

Moritz, S., Hottenrott, B., Jelinek, L., Brooks, A.M., & Scheurich, A. (2012). Effects of obsessive-compulsive symptoms on neuropsychological test performance: Complicating an already complicated story. *Clinical Neuropsychologist*, *26*(1), 31–44.

Moritz, S., Kloss, M., von Eckstaedt, F. V., & Jelinek, L. (2009). Comparable performance of patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy controls for verbal and nonverbal memory accuracy and confidence: time to forget the forgetfulness hypothesis of OCD? *Psychiatry Research*, *166*(2-3), 247-253.

Nabeyama, M., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakao, T., Nakatani, E., Togao, O., ... & Kanba, S. (2008). Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *163*(3), 236-247.

Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., ... & Kawamoto, M. (2005). A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *139*(2), 101-114.

Nakao, T., Nakagawa, A., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Yoshiura, T., ... & Kuroki, T. (2009). Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *Journal of psychiatric research*, *43*(8), 784-791.

Nedeljkovic, M., Kyrios, M., Moulding, R., Doron, G., Wainwright, K., Pantelis, C., ... & Maruff, P. (2009). Differences in neuropsychological performance between subtypes of obsessive-compulsive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *43*(3), 216-226.

Nestadt, G., Grados, M., & Samuels, J. F. (2010). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *33*(1), 141-158.

Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Bienvenu, O. J., Liang, K. Y., LaBuda, M., ... & Hoehn-Saric, R. (2000). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *57*(4), 358-363.

Nielen, M. M. A., & Den Boer, J. A. (2003). Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychological Medicine*, *33*(05), 917-925.

Okasha, A., Rafaat, M., Mahallawy, N., Nahas, G. E., Dawla, A., Sayed, M., & Kholi, S. E. (2000). Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *101*(4), 281-285.

Omori, I. M., Murata, Y., Yamanishi, T., Nakaaki, S., Akechi, T., Mikuni, M., & Furukawa, T. A. (2007). The differential impact of executive attention dysfunction on episodic memory in obsessive-compulsive disorder patients with checking symptoms vs. those with washing symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(9), 776-784.

Pauls, D.L., Abramovitch, A., Rauch, S.L., & Geller, D.A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews: Neuroscience* *15* (6), 410-424.

Penades, R., Catalan, R., Andrés, S., Salamero, M., & Gastó, C. (2005). Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *133*(1), 81-90.

Penades, R., Catalan, R., Rubia, K., Andres, S., Salamero, M., & Gasto, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry*, *22*(6), 404- 410.

Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biological Psychiatry*, *43*(5), 348-357.

Rajender, G., Bhatia, M. S., Kanwal, K., Malhotra, S., Singh, T. B., & Chaudhary, D. (2011). Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *124*(2), 152-161.

Rao, N. P., Reddy, Y. C., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2008). Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *32*(6), 1574-1579.

Riesel, A., Endrass, T., Kaufmann, C., & Kathmann, N. (2011). Overactive error-related brain activity as a candidate endophenotype for obsessive-compulsive disorder: evidence from unaffected first-degree relatives. *American Journal of Psychiatry*, *168*(3), 317-324.

Rourke, B.P., & Adams, K. M., (1984). Quantitative Approaches to the Neuropsychological assessment of children. In R.E. Tarter, & G. Goldstein (Eds.), *Advances in Clinical Neuropsychology* (vol. 2, pp 79-108). New York: Plenum.

Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive function in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, *24*(3), 425.

Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 53-63.

Sabb, F. W., Bearden, C. E., Glahn, D. C., Parker, D. S., Freimer, N., & Bilder, R. M. (2008). A collaborative knowledge base for cognitive phenomics. *Molecular Psychiatry*, *13*(4), 350-360.

Savage, C. R., Baer, L., Keuthen, N. J., Brown, H. D., Rauch, S. L., & Jenike, M. A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *45*(7), 905-916.

Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *23*(3), 563-586.

Schlosser, R. G., Wagner, G., Schachtzabel, C., Peikert, G., Koch, K., Reichenbach, J. R., & Sauer, H. (2010). Fronto-cingulate effective connectivity in obsessive compulsive disorder: a study with fMRI and dynamic causal modeling. *Human Brain Mapping*, *31*(12), 1834-1850.

Schmidtke, K., Schorb, A., Winkelmann, G., & Hohagen, F. (1998). Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *43*(9), 666-673.

Shin, M. S., Park, S. J., Kim, M. S., Lee, Y. H., Ha, T. H., & Kwon, J. S. (2004). Deficits of organizational strategy and visual memory in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, *18*(4), 665-672.

- Shin, N.Y., Lee, T.Y., Kim, E., Kwon, J.S. (2014). Cognitive functioning in obsessive – compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 44(6), 1121–1130.
- Simões, M.R. (1997). Avaliação neuropsicológica. Esboço de um programa. *Psychologica*, 17, 137-179.
- Simões, M. R., Lopes, A. F., & Pinho, M. S. (2003). Testes neuropsicológicos de avaliação da memória em crianças e adolescentes (I). *Psychologica*, 34, 245-255.
- Simpson, H. B., Rosen, W., Huppert, J. D., Lin, S. H., Foa, E. B., & Liebowitz, M. R. (2006). Are there reliable neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder? *Journal of Psychiatric Research*, 40(3), 247-257.
- Smith, G.E., & Bondi, M.W. (2013). Role of Neuropsychological Measurement in MCI and Dementia Assessment. In Smith, G.E., & Bondi, M. W. (Eds.), *Mild Cognitive Impairment and Dementia: Definitions, Diagnosis, and Treatment* (pp 15-36). New York: Oxford University Press.
- Squire, L.R., Stark, C.E., & Clark, R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306.
- Starcke, K., Tuschen-Caffier, B., Markowitsch, H. J., & Brand, M. (2010). Dissociation of decisions in ambiguous and risky situations in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 175(1), 114-120.
- Stern, Y., & Sackeim, H.A. (2002). The neuropsychology of memory and amnesia. In S.C. Yudofsky, R.E. Hales (Eds.), *The American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* (4<sup>th</sup> edition, pp.597-622). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Strauss, E., Sherman, E.M.S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3<sup>rd</sup> ed.). New York: Oxford University Press.
- van der Wee, N. J., Ramsey, N. F., Jansma, J. M., Denys, D. A., van Megen, H. J., Westenberg, H. M., & Kahn, R. S. (2003). Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage*, 20(4), 2271-2280.
- van der Wee, N. J., Ramsey, N. F., van Megen, H. J., Denys, D., Westenberg, H. G., & Kahn, R. S. (2007). Spatial working memory in obsessive-compulsive disorder improves with clinical response: a functional MRI study. *European Neuropsychopharmacology*, 17(1), 16-23.
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J., van Hartkamp, J., ... & van Dyck, R. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62(3), 301-309.
- Viswanath, B., Reddy, Y. J., Kumar, K. J., Kandavel, T., & Chandrashekar, C. R. (2009). Cognitive endophenotypes in OCD: a study of unaffected siblings of probands with familial OCD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(4), 610-615.
- Ward, A. (2004). *Attention: A neuropsychological approach*. East Sussex: Psychology Press.
- Woods, C. M., Vevea, J. L., Chambless, D. L., & Bayen, U. J. (2002). Are Compulsive Checkers Impaired in Memory? A Meta-Analytic Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 9(4), 353-366.
- Zhang, L., Dong, Y., Ji, Y., Zhu, C., Yu, F., Ma, H., Chen, X., & Wang, K. (2015). Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk: A neurocognitive endophenotype candidate for obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 57, 60-68.