

ELETRENEFALOGRAFIA QUANTITATIVA NO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

RESULTADOS PRELIMINARES

*LEONARDO FONTENELLE**, *ROBERTO AIRTHON M. PIEDADE***,
*CARLA MARQUES**, *GABRIELA B. DE MENEZES**, *MARCIO VERSIANI**

RESUMO - Investigamos o valor preditivo de variáveis da eletrencefalografia quantitativa (EEGq) sobre a resposta ao tratamento farmacológico do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Foram estudados 10 pacientes com TOC, segundo critérios da DSM-IV, inicialmente não medicados. As seguintes variáveis eletrencefalográficas foram selecionadas: potência relativa bipolar na faixa alfa para os eletrodos Cz-C3, Cz-C4, T3-T5, T4-T6, T3-F7 e T4-F8, potência relativa bipolar na faixa teta para os eletrodos Cz-C3, Cz-C4, T3-T5, T4-T6, T3-F7 e T4-F8 e potência relativa monopolar na faixa teta para os eletrodos Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 e F8. Dos 10 pacientes examinados, 5 apresentaram desvios estatisticamente significativos da potência relativa bipolar na faixa alfa em regiões centrais, quando comparados com o banco normativo de dados (grupo controle). Os demais não apresentaram desvios com significado estatístico. O grupo de pacientes com alterações eletrencefalográficas se caracterizou por idade de início do TOC significativamente mais precoce e pior resposta ao tratamento com inibidores da recaptção da serotonina.

PALAVRAS-CHAVE: transtorno obsessivo-compulsivo, eletrencefalografia quantitativa, eletrofisiologia, psicofarmacoterapia.

Quantitative electroencephalography in obsessive-compulsive disorder: preliminary results

ABSTRACT - The predictive value of quantitative electroencephalography (EEGq) was investigated with regard to the pharmacological treatment of 10 non-medicated obsessive-compulsive disorder (OCD) patients diagnosed according to DSM-IV criteria. The following variables were selected: bipolar relative power in alpha band for Cz-C3, Cz-C4, T3-T5, T4-T6, T3-F7 and T4-F8; bipolar relative power in theta band for Cz-C3, Cz-C4, T3-T5, T4-T6, T3-F7 and T4-F8; and monopolar relative power in theta band for Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 and F8. There was statistically significant deviations in five patients with regard to bipolar relative power in alpha band for central regions when compared to normative data bank (control group). This group of patients had a significantly lower age of OCD onset and worse response to pharmacotherapy with serotonin reuptake inhibitors.

KEY WORDS: obsessive-compulsive disorder, quantitative electroencephalography, electrophysiology, psychopharmacotherapy.

Estudos pioneiros sobre correlatos eletrencefalográficos em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) indicavam a presença de “séries de potenciais de alta amplitude de 2 a 4 ciclos por segundo” em até 45,1% dos casos¹. Entretanto, a ausência de critérios diagnósticos

*Unidade de Obsessões e Compulsões, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), (Rio de Janeiro, Brasil); **Setor de Neuroimagem IPUB/UFRJ. Estudo realizado com o apoio da CAPES. Aceite: 25-abril-2000.

operacionais e a inclusão de pacientes com sintomas obsessivo-compulsivos associados a outros diagnósticos comprometem seus resultados e conclusões. Em estudos mais recentes, com critérios diagnósticos mais rigorosos, foram encontradas anormalidades epileptiformes no registro eletrencefalográfico de apenas 5% dos pacientes com TOC². Essas anormalidades epileptiformes foram associadas a quadro clínico mais grave e pior resposta terapêutica^{3,4}.

Existe interesse clínico na investigação de anormalidades epileptiformes em pacientes com TOC, especialmente em casos graves e resistentes ao tratamento farmacológico, já que nesses pacientes foram observadas respostas terapêuticas a anticonvulsivantes³. Em alguns estudos, pacientes com TOC e predomínio de ondas lentas no eletrencefalograma (EEG) caracterizaram-se por apresentar quadro clínico grave³ e refratário ao tratamento farmacológico e psicoterápico^{4,5}, por terem sido encaminhados para a psicocirurgia⁶ ou por estarem internados⁷. Existem estudos com resultados contraditórios quanto a avaliação do ritmo alfa e beta no EEG de pacientes com TOC⁷⁻¹⁰. Kuskowski e col.⁸ encontraram aumento da quantidade de energia na faixa de frequência em alfa em todo o escalpe e diminuição na faixa beta-1 e beta-2 em região frontal direita de 13 pacientes com TOC não medicados em comparação com 10 controles sadios. Serra e col.⁹ observaram tal aumento restrito à regiões occipitais de 50 pacientes com TOC em comparação com 25 controles sadios. Locatelli e col.⁷ encontraram diminuição da quantidade de energia em alfa-2 em 37 pacientes com TOC internados comparados com 30 controles sadios. Em estudo com 20 pacientes com TOC não medicados, 10 dos quais com síndrome de Tourette, Drake e col.¹⁰ encontraram reduções da frequência média na faixa alfa e da mobilidade espectral em regiões frontais esquerda e direita em pacientes com TOC em comparação com controles sadios. Dois estudos^{11,12} apontam para o fato de que a taxa de anormalidades eletrencefalográficas em pacientes com TOC é semelhante àquela encontrada em indivíduos normais. A amostra de Ingram e col.¹¹ era heterogênea e sem grupo controle, já a amostra de Thomsen e Jensen¹² era composta por 61 crianças e adolescentes com TOC e um grupo controle de 117 crianças e adolescentes sadios.

O estudo de Prichep e col.¹³ aponta para a existência de dois subgrupos de pacientes com TOC, a partir da análise dos conglomerados (“cluster”) de variáveis eletrencefalográficas. Neste estudo¹³, o conglomerado 1 (10 pacientes) caracterizou-se por aumento da potência na faixa teta em regiões frontais, bilateralmente. Já o conglomerado 2 (17 pacientes) caracterizou-se por um aumento generalizado da energia na faixa alfa. Oitenta por cento (80%) dos pacientes do subgrupo 1 não responderam ao tratamento com inibidores da recaptção da serotonina (IRS) e 82.4% dos pacientes do subgrupo 2 responderam aos IRS.

O presente estudo visa replicar aquelas pesquisas iniciais de Prichep e col.¹³ e investigar o valor preditivo dessas variáveis da EEG quantitativa (EEGq), quanto à eficácia da psicofarmacoterapia em pacientes com TOC.

MÉTODO

Pacientes

Estudamos 10 pacientes com TOC, diagnosticados segundo critérios da DSM-IV¹⁴. Os pacientes foram selecionados por ordem de chegada dentre aqueles que buscaram atendimento espontaneamente no Programa de Ansiedade e Depressão da UFRJ (Unidade de Obsessões e Compulsões).

Os critérios de inclusão foram: (1) pacientes com TOC com ou sem comorbidade psiquiátrica; quando presente a comorbidade, incluía-se, apenas, os pacientes cujo TOC era o transtorno primário, isto é, o primeiro transtorno a aparecer na história evolutiva e o responsável pela maior gravidade e importância do quadro clínico; (2) idade entre 18 e 65 anos; (3) não utilização de medicação psicotrópica por pelo menos duas semanas (5 semanas no caso da fluoxetina) antes da realização da EEGq; e (4) ausência de quaisquer distúrbios neurológicos.

A Escala Obsessivo-Compulsiva de Yale Brown (“Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale”, Y-BOCS)^{15,16} e a Impressão Clínica Global (“Clinical Global Impression”: CGI)¹⁷ foram utilizadas na avaliação da gravidade do quadro clínico.

*Registro eletrencefalográfico*¹⁸

Foram captados no mínimo 28 minutos de EEG (Equipamento Braintech 3.000 – EMSA), sendo 15 a 20 minutos durante repouso vigíl com as pálpebras cerradas, 3 a 4 minutos durante ativação pela hiperpnéia e 10 a 15 minutos após a hiperpnéia. Utilizou-se a referência monopolar do tipo bi-auricular interligada e colocação dos eletrodos de acordo com o Sistema Internacional 10-20. A faixa de freqüência de sinal captado encontrava-se entre 0,5 e 70 Hz, com um filtro “notch” de 60 Hz. A conversão analógico-digital (A/D) foi efetuada com uma freqüência de amostragem de 200 Hz e com uma resolução de 12 “bits”.

*Obtenção e análise das variáveis*¹⁸

Uma amostra de no mínimo 2 minutos de registro eletrencefalográfico, livres de artefatos, foi selecionada a partir do registro total, para serem submetidas posteriormente à Transformada Rápida de Fourier (FFT). Para cada uma das 19 derivações monopolares e 8 bipolares foram medidas a potência absoluta e relativa para as faixas delta (1,5-3,5 Hz), teta (3,5-7,5 Hz), alfa (7,5-12,5 Hz) e beta (12,5-25,0 Hz). Foram mensuradas, também, a coerência intra e inter-hemisférica e a assimetria entre área homólogas. A medida da coerência refletiu a variação conjunta da atividade elétrica cerebral entre “pares de eletrodos” assim constituídos: coerência interhemisférica monopolar: Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, P3-P4, O1-O2, F7-F8, T3-T4 e T5-T6; coerência intrahemisférica monopolar: Fp1-F3, F2-F4, T3-T5, T4-T6, C3-P3, C4-P4, F3-O1 e F4-O2 e coerência interhemisférica bipolar: medida para as regiões central, temporal, parieto-occipital, fronto-temporal, posterior, anterior e todo o escalpo. Os parâmetros utilizados para o estudo da assimetria interhemisférica monopolar foram: Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, P3-P4, O1-O2, F7-F8, T3-T4 e T5-T6. A assimetria interhemisférica bipolar foi medida para as regiões central, temporal, parieto-occipital, fronto-temporal, posterior, anterior e todo o escalpo.

Em etapa posterior, todas as variáveis submeteram-se a transformações logarítmicas, visando uma distribuição normal (Gaussiana) e foram, a seguir, comparadas com um banco normativo de dados (Grupo Controle) para a determinação do escore Z, de cada variável. A média normativa e o desvio padrão normativo são obtidos a partir de uma regressão em função da idade dos componentes do grupo de controle, que contém mais de 8.000 componentes e foi desenvolvido pelo “Brain Research Laboratory” da Universidade de Nova Iorque (NYU)¹⁹.

Agora, todas aquelas variáveis são expressas em medidas de escore Z, onde $Z = (\text{valor observado} - \text{média normativa}) / \text{desvio padrão normativo}$. Deste modo, mensura-se a probabilidade dos escores obtidos, por um determinado paciente, estarem ou não dentro dos limites esperados para um indivíduo normal de sua idade.

A transformação logarítmica dos dados é realizada tendo em vista o fato de que variáveis fisiológicas podem não apresentar uma distribuição normal, aumentando, assim, a possibilidade de erros do Tipo I (falso-positivo) e do Tipo II (falso-negativo). Cabe ressaltar que esta transformação altera a distribuição dos escores, normalizando-os, sem contudo modificar as relações existentes entre os mesmos.

O uso da regressão em função da idade, para a média normativa e o desvio padrão normativo, deve-se ao fato de que a grande maioria das variáveis eletrencefalográficas correlacionam-se com aquela. As variáveis selecionadas foram aquelas obtidas no trabalho de Prichep e cols.¹³ através de uma análise de funções discriminantes, a saber:

Potência Relativa Bipolar em Alfa: Cz-C3, Cz-C4, T3-T5, T4-T6, T3-F7, T4-F8

Potência Relativa Bipolar em Teta: Cz-C3, Cz-C4, T3-T5, T4-T6, T3-F7, T4-F8

Potência Relativa Monopolar em Teta: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8

Após a avaliação através da EEGq, os pacientes foram tratados com inibidores da recaptação da serotonina (IRS), por período de 10 semanas. Os medicamentos utilizados foram clomipramina (3 pacientes, dose média), fluoxetina (3 pacientes), paroxetina (3 pacientes) e sertralina (1 paciente). As doses utilizadas foram determinadas em função da eficácia terapêutica ou tolerância aos efeitos colaterais. Alguns pacientes utilizaram baixas doses de benzodiazepínicos, quando necessário, principalmente para controle de insônia. Um paciente não completou o ensaio clínico e não mais retornou à consulta. O motivo dessa desistência não foi esclarecido.

Para que um paciente fosse considerado como respondedor ao tratamento, tinha que apresentar um decréscimo de pelo menos 35 % nos escores iniciais da Y-BOCS^{15,16} ou um escore no CGI¹⁷ igual a 1 (“muito melhor”) ou 2 (“melhor”), ao final do ensaio farmacoterápico.

O teste do χ^2 com correção de Yates ou o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação de variáveis categoriais, como as características terapêuticas (respondedor vs. não-respondedor) e as alterações eletrencefalográficas (presentes vs. ausentes). O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis contínuas, como idade, idade de início, subescores de obsessões e compulsões no Y-BOCS, e escores totais no Y-BOCS e no CGI. O nível de significância estatística (α) escolhido foi o de $p \leq 0,05$, para todos os testes estatísticos utilizados.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra de pacientes com TOC.

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Idade em anos	36,30	12,96	32,50	22	63
Idade de início	21,40	17,39	14,50	8	62
Duração da doença	14,90	11,77	12,50	1	31
Subescores de obsessões no Y-BOCS	9,00	6,57	11,50	0	16
Subescores de compulsões no Y-BOCS	14,30	2,06	15,00	10	17
Escore total no Y-BOCS	23,30	7,32	24,50	13	32
Impressão clínica global (CGI)	5,40	0,84	6,00	4	6

RESULTADOS

As características clínicas e demográficas, da amostra em estudo, encontram-se sumariadas na Tabela 1.

Dos 10 pacientes examinados, 5 apresentaram desvios estatisticamente significativos das variáveis eletrencefalográficas selecionadas, quando comparados com o banco normativo de dados (Grupo Controle)¹⁹. A anormalidade predominante nesses 5 pacientes foi o aumento da potência relativa bipolar na faixa alfa em regiões centrais. Os demais pacientes não apresentaram desvios com significado estatístico. Não foram observados aumento da quantidade de energia na faixa teta ou grafoelementos epileptiformes em nenhum paciente. Os pacientes, suas respectivas características eletrencefalográficas, medicações utilizadas e respostas terapêuticas encontram-se listados na Tabela 2. A dose média das medicações utilizadas foi: clomipramina, 161,6 mg/dia; fluoxetina, 40 mg/dia; paroxetina, 60 mg/dia; e sertralina, 200 mg/dia.

Na Tabela 3 encontram-se resumidos os dados relativos à comparação das características clínicas entre o subgrupo com anormalidades eletrencefalográficas (aumento da potência em alfa central) e subgrupo sem alterações na EEGq. Verifica-se, com base nos resultados expressos na Tabela 3, que não há diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre as médias dos escores totais nas escalas Y-BOCS e CGI, para os dois subgrupos (com anormalidades na EEGq e sem anormalidades na EEGq).

A idade média de início do TOC em pacientes que apresentaram anormalidades na EEGq é significativamente ($p < 0,05$) menor do que aqueles sem alterações eletrencefalográficas.

DISCUSSÃO

A aplicação da EEGq, em 10 pacientes com TOC, permitiu a identificação de 2 subgrupos, um apresentando alterações eletrencefalográficas (aumento da potência bipolar na faixa alfa em regiões centrais) e outro sem quaisquer anormalidades (comparação com o grupo controle em função da idade).

Pritchep e col.¹³ utilizaram essas mesmas variáveis eletrencefalográficas e, também, encontraram 2 subgrupos, a saber: (1) aumento da potência em alfa (respondedores ao tratamento com IRS) e (2) aumento da potência em teta, principalmente nas áreas frontais (não respondedores à terapêutica com IRS).

No presente estudo, os pacientes com aumento da potência na faixa alfa foram os que pior responderam ao uso dos IRS, e aqueles sem quaisquer alterações eletrencefalográficas os que melhor

Tabela 2. Características clínicas, eletrencefalográficas e terapêuticas dos pacientes

Paciente	Idade	Idade de início	Gênero	Características eletrencefalográficas	Medicação (mg/dia)	Responde dor?
1	26	14	F	Normal	fluox. (20)	ND
2	22	21	F	Normal	parox. (60)	Sim
3	27	21	M	Normal	clom. (35)	Sim
4	50	42	M	Normal	clom. (150)	Sim
5	63	62	F	Normal	parox. (60)	Sim
6	37	8	F	Aumento da potência em alfa em região central direita e fronto-temporal esquerda. Redução da potência em teta em região fronto-temporal esquerda	parox (60)	Sim
7	40	9	M	Aumento da potência em alfa em regiões centrais bilaterais e fronto-temporal esquerda	fluox. (40)	Não
8	27	10	M	Aumento da potência em alfa em regiões centrais bilaterais, temporais bilaterais e fronto-temporal a direita. Redução da potência em teta em regiões frontais bilaterais e temporal esquerda	clom. (300)	Não
9	43	12	F	Aumento da potência em alfa em região central esquerda	fluox. (60)	Não
10	28	15	M	Aumento da potência em alfa em regiões centrais bilaterais, temporais bilaterais e fronto-temporal esquerda. Redução da potência em teta em regiões frontais bilaterais e temporal esquerda	sertr. (200)	Não

M, masculino; F, feminino; ND, não disponível; fluox, fluoxetina; parox, paroxetina; clom., clomipramina; sert., sertralina.

Tabela 3. Comparação das características clínicas entre o subgrupo com anormalidades no EEGq e o subgrupo sem anormalidades no EEGq, segundo o Teste U de Mann-Whitney.

Variáveis clínicas	Pacientes com aumento da potência em alfa central		Pacientes sem alterações eletrencefalográficas:		p
	Média	Mediana	Média	Mediana	
Idade	35,00 ± 7,18	37,00	37,60 ±17,95	27,00	NS
Idade de início	10,80 ± 2,77	10,00	32,00 ± 19,79	21,00	< 0,05
Subescores de obsessões/Y-BOCS	8,00 ± 7,48	12,00	10,00 ± 6,20	11,00	NS
Subescores de compulsões/Y-BOCS	15,20 ± 1,48	15,00	13,40 ± 2,30	13,00	NS
Escore totais/Y-BOCS	23,20 ± 7,89	25,00	23,40 ± 7,64	24,00	NS
Impressão Clínica Global (CGI)	5,40 ± ,89	6,00	5,20 ± 1,30	6,00	NS

NS, p valor não significativo.

responderam à psicofarmacoterapia. Assim, nossos resultados encontram-se em contradição com aqueles de Prichep e col.¹³.

Encontramos correlação positiva entre a presença de alterações na EEGq e a idade de início do TOC mais precoce, mas não entre tais alterações e a gravidade dos sintomas obsessivo-compulsivos (Y-BOCS e CGI). Alguns estudos sugerem que pacientes com TOC juvenil apresentam mais disfunção cerebral²⁰, expressa na testagem neuropsicológica (disfunção frontal, comprometimento de habilidades viso-espaciais e de memória não verbal)²⁰ e associada a pior prognóstico e ineficácia da farmacoterapia²⁰.

Tendo em vista os fatos acima mencionados, é plausível formular a hipótese de que as alterações eletrencefalográficas encontradas possam ser correlatos biológicos de disfunção cerebral em um subgrupo específico de pacientes com TOC, isto é, aqueles com início mais precoce e resposta insuficiente à terapêutica medicamentosa com IRS.

O presente estudo contém limitações, como a pequena amostra de pacientes com TOC, o emprego de diferentes IRS e a utilização de uma escala de avaliação de sintomas obsessivo-compulsivos de características psicométricas ainda não estabelecidas em nosso meio, i.e. não validada. Assim, replicações do presente estudo são necessárias para refutar ou não nossos achados.

REFERÊNCIAS

1. Pacella B, Polatin P, Nagler S. Clinical and EEG studies in obsessive-compulsive states. *Am J Psychiatry* 1944;100:830-838.
2. Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML, Alterman IS, Murphy DL. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1983;18:741-751.
3. Jenike MA, Brotman AW. The EEG in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1984;45:122-124.
4. Silverman JS, Loychik SG. Brain-mapping abnormalities in a family with three obsessive compulsive children. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1990;2:319-322.
5. Perros P, Young ES, Ritson JJ, Price GW, Mann P. Power spectral EEG analysis and EEG variability in obsessive-compulsive disorder. *Brain Topogr* 1992;4:187-192.
6. Bingley T, Persson. A EEG studies on patients with chronic obsessive-compulsive neurosis before and after psychosurgery (stereotaxic bilateral anterior capsulotomy). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;44:691-696.
7. Locatelli M, Bellodi L, Grassi B, Scarone S. EEG power modifications in obsessive-compulsive disorder during olfactory stimulation. *Biol Psychiatry* 1996;39:326-331.
8. Kuskowski MA, Malone SM, Kim SW, Dysken MW, Okaya AJ, Christensen KJ. Quantitative EEG in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993; 33:423-430.
9. Serra FP, Palma V, Nolfi G, Buscaino GA. An electrophysiological study in obsessional compulsive disorders. *Acta Neurol (Napoli)* 1994; 16: 240-248.
10. Drake ME Jr, Pakalnis A, Newell AS. EEG frequency analysis in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 1996; 33:97-99.
11. Ingram IM, McAdam WA. The electroencephalogram, obsessional illness and obsessional personality. *J Ment Sci* 1960;106: 686-691.
12. Thomsen PH, Jensen J. Latent class analysis of organic aspects of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:391-395.
13. Prichep LS, Mas F, Hollander E, et al. Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993; 50:25-32.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4Ed. Washington DC: APA, 1994.
15. Goodman WK, Price LH, Rasmussen AS, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
16. Goodman WK, Price LH, Rasmussen AS, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-1016.
17. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: US Department of Health, Education and Welfare Publication-ADM, 1976.
18. Piedade R, Fiszman A. Diagnóstico diferencial entre demência e depressão utilizando a eletrencefalografia quantitativa (EEGq). *J Bras Psiquiatria* 1999;48:385-391.
19. John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 1988; 239:162-169
20. Geller D, Biederman J, Jones J, et al. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:420-427.