CAROLINA ZADROZNY GOUVÊA DA COSTA

**Comparação entre clomipramina e fluoxetina para
o tratamento de transtornos de ansiedade
em crianças e adolescentes**

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

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Fernando Ramos Asbahr

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Carolina Zadrozny Gouvêa da

Comparação entre clomipramina e fluoxetina para o tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes / Carolina Zadrozny Gouvêa da Costa. -- São Paulo, 2010.

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

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Fernando Ramos Asbahr.

Descritores: 1.Transtornos da ansiedade 2.Criança 3.Adolescente 4.Clomipramina 5.Fluoxetina

USP/FM/SBD-29/10

Dedicatória

Para meus pais, Karin e Paulo, pelo carinho
e incentivo ao longo de minha carreira e
de minha vida, com minha gratidão.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Fernando Ramos Asbahr, orientador desta dissertação, pelo exemplo de seriedade profissional, conhecimento acadêmico, companheirismo com toda equipe de trabalho e carinho com os pacientes; pelo apoio a meu desenvolvimento acadêmico e dedicação na orientação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto, meu profundo respeito profissional; agradeço pela disponibilidade e empenho ao longo de todo estudo.

À Dra. Rosa Magaly Campelo Borba de Moraes, antes de tudo uma grande amiga, incentivadora e conselheira; agradeço pelo indispensável apoio e ajuda ao longo deste estudo.

À Dra. Gizela Turkiewicz, pelo apoio e auxílio na execução das avaliações clínicas dos pacientes.

A Camila Luisi Rodrigues , amiga e companheira acadêmica, pela colaboração neste projeto.

À Profa. Dra. Dirce Zanetta, pela paciente ajuda e dedicação no preparo da análise estatística.

À Dra. Márcia Morikawa, amiga e companheira acadêmica, pelo auxílio na aplicação de escalas.

A Eunice Monteiro Labbadia, amiga e companheira acadêmica, pelo auxílio na randomização e distribuição da medicação.

À Profa. Dra. Clarice Gorenstein, pelas discussões e ajuda ao longo deste projeto.

Aos Drs. Andreas Stravogiannis, Lídia Nakamura, Maria Carolina Mendes, Merylúcia M K e Silva, Milena M Spolon e Leandro Thadeu G Reveles, pelo auxílio no atendimento dos pacientes que necessitaram continuidade após o término da pesquisa.

Aos demais profissionais do Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e motivação ao longo deste projeto.

A Sra. Cláudia Valéria Garcia, pela ajuda no processo de triagem dos pacientes.

A Sra. Mônica de Carvalho Estavarengo, pela ajuda e dicas em relação a assuntos burocráticos.

À Sra. Eliza Fukushima, pela essencial e paciente ajuda com relação aos assuntos burocráticos referentes a este estudo.

A FAPESP, pelo suporte financeiro que auxiliou na realização desta dissertação.

A todos os pacientes e seus familiares, por aceitarem participar deste estudo e possibilitar, assim, um maior conhecimento sobre o tratamento farmacológico de transtornos ansiosos na infância e adolescência.

Normalização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 Perspectiva Histórica.....	8
3.2 Epidemiologia.....	10
3.3 Descrição clínica	13
3.4 Evolução	21
3.5 Etiopatogenia	23
3.5.1 Fatores genéticos	24
3.5.2 Fatores perinatais	26
3.5.3 Fatores ambientais	28
3.5.4 Temperamento e inibição do comportamento	29
3.5.5 Aspectos neurobiológicos	32
3.5.5.1 Aspectos neuroanatômicos.....	33
3.5.5.2 Aspectos neuroquímicos.....	37
3.5.5.3 Aspectos neuroendócrinos	40
3.5.6 Fatores psicológicos	41
3.6 Tratamento.....	43
3.6.1 Tratamento não medicamentoso	44
3.6.2 Tratamento medicamentoso	45

3.6.2.1	Considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas	45
3.6.2.2	Perspectiva histórica	46
3.6.2.3	Medicamentos.....	48
3.6.2.3.1	Ansiolíticos	49
3.6.2.3.2	Antidepressivos.....	52
3.6.2.3.3	Outros medicamentos utilizados	61
3.6.2.4	Tratamento com ISRS e o risco de suicídio	63
3.6.2.5	Farmacogenética	67
4	MÉTODOS.....	70
4.1	Sujeitos	71
4.1.1	CrITÉRIOS de inclusão	71
4.1.2	CrITÉRIOS de exclusão	72
4.2	Seleção de pacientes	72
4.3	Consentimento	73
4.4	Protocolo do estudo	73
4.5	Análise estatística	81
5	RESULTADOS	82
5.1	Processo de triagem	83
5.2	Características clínicas e demográficas	85
5.3	Efeitos do tratamento	88
5.4	Dosagens e efeitos colaterais	94
6	DISCUSSÃO.....	96
7	CONCLUSÕES.....	107
8	ANEXOS.....	109
9	REFERÊNCIAS	123

Listas

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

%	Por cento
=	Igual a
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
5-HT	Serotonina
ADT	Antidepressivos Tricíclicos
ANOVA	Análise de Variância
AR-1	Autorregressivo de Primeira Ordem
CDI	Inventário para Depressão em Crianças
CGAS	Escala de Avaliação Global para Crianças
CGI	Impressão Clínica Global do NIMH
CID	Classificação Internacional de Doenças
CPF	Córtex Pré-Frontal
CYP	Citocromo P450
DM	Depressão Maior
DM I	Diabetes Mellitus tipo I
DP	Desvio-Padrão
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EC	Efeitos Colaterais
ECG	Eletrocardiograma
et al.	E Outros
ex.	Exemplo
Ex. Lab	Exames Laboratoriais
FC	Frequência Cardíaca
FDA	“Food and Drug Administration”
FLC	Fator Liberador de Corticotrofina
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FS	Fobia Social
FSi	Fobia Simples
GABA	Ácido Gama-aminobutírico

GEE	“Generalized Estimating Equations”
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HLA	Hormônio Liberador de Adrenocorticotrofina
IC	Inibição do Comportamento frente ao Desconhecido
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptura da Serotonina
K-SADS-E	“Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Child Version – Epidemiologic Version”
LC	“Locus Ceruleus”
m	Média
MASC	Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças
mg/d	Miligramas por dia
NMDA	N-metil-D-aspartato
OAD	“Overanxious anxiety disorder”
PA	Pressão Arterial
RE	Recusa Escolar
Saftee	Inventário sobre Efeitos Colaterais
SCP	Substância Cinzenta Periaquedutal
SE	Socioeconômico
sem.	Semanas
SERT	Transportador de Serotonina
SET-C	“Social Effectiveness Therapy for Children”
SICS	Sistema de Inibição Comportamental Septo-hipocampal
TA	Transtornos de Ansiedade
TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TAIA	Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência
TAS	Transtorno de Ansiedade de Separação
TC	Transtorno de Conduta
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TOD	Transtorno Opositor Desafiante
TP	Transtorno de Pânico

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade de separação, segundo o DSM-IV-TR.....	15
Tabela 2 - Critérios diagnósticos para o transtorno de ansiedade generalizada segundo o DSM-IV-TR	18
Tabela 3 - Critérios diagnósticos para fobia social segundo o DSM-IV-TR	20
Tabela 4 - Ensaios clínicos com benzodiazepínicos para TAIA.....	51
Tabela 5 - Ensaios clínicos controlados com ADT para TAIA.....	55
Tabela 6 - Ensaios clínicos controlados com ISRS para TAIA	59
Tabela 7 - Plano de escalada das doses das medicações – máximo de aumento das doses em cada semana	75
Tabela 8 - Fluxograma da pesquisa.....	80
Tabela 9 - Características demográficas dos grupos de tratamento.....	86
Tabela 10 - Frequência dos diagnósticos psiquiátricos, segundo o DSM-IV obtidos com base no instrumento K-SADS nos três grupos, nas semanas 0 e 12.....	87
Tabela 11 - Descrição da evolução dos sintomas ansiosos nos três grupos, por meio dos escores da Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC) – total e subescalas nas semanas 0, 4, 8 e 12.....	89
Tabela 12 - Descrição da evolução global nos três grupos, por meio dos escores do Inventário Clínico Global (CGI) (escalas de evolução e de gravidade).....	90

Tabela 13 - Descrição da evolução global nos três grupos, por meio dos escores da Escala de Avaliação Global para Crianças (G-GAS).....	90
Tabela 14 - Efeitos colaterais surgidos durante o tratamento de intensidade moderada ou intensa, descritos nos três grupos.....	95

Lista de Figuras

Figura 1 -	Processo de triagem dos sujeitos a admissão do estudo	84
Figura 2 -	Comparação entre os grupos clomipramina, fluoxetina e placebo, com a escala MASC, por meio da análise regressiva	92
Figura 3 -	Comparação entre os grupos clomipramina, fluoxetina e placebo, com a escala CGI, por meio da análise regressiva	93
Figura 4 -	Comparação entre os grupos clomipramina, fluoxetina e placebo, com a escala C-GAS, por meio da análise regressiva	93

Resumo

Costa CZG. *Comparação entre clomipramina e fluoxetina para o tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 147 p.

Os transtornos de ansiedade são os quadros psiquiátricos mais comuns em jovens. Seu tratamento precoce pode evitar repercussões negativas na vida atual da criança e, possivelmente, na vida adulta. A associação da terapia cognitivo-comportamental à farmacoterapia é tida como o tratamento de escolha para a maioria dos jovens com transtornos ansiosos. Dentre os medicamentos, destacam-se os inibidores seletivos de recaptura da serotonina e os antidepressivos tricíclicos. A literatura demonstra que aqueles fármacos são eficazes e seguros para o tratamento agudo da ansiedade em jovens. Em relação aos antidepressivos tricíclicos, há uma escassez de estudos, possivelmente, pelos efeitos colaterais e pela necessidade de controles laboratoriais. Revisões apontam para a necessidade de novos estudos controlados com medicamentos. Objetivou-se com este estudo: testar a eficácia da fluoxetina e da clomipramina, controlados por placebo; comparar a ação desses compostos em crianças e adolescentes com transtornos ansiosos. Foram estudados sujeitos (7 a 17 anos) com: transtorno de ansiedade generalizada e/ou transtorno de ansiedade de separação e/ou fobia social (incluídos os três diagnósticos, em razão de sua alta taxa de comorbidade). Incluíram-se 30 indivíduos, divididos aleatoriamente em três grupos: fluoxetina (n=10), clomipramina (n=9) ou placebo (n=11), acompanhados por 12 semanas. Os instrumentos usados foram: "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia"; Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças; Inventário para Depressão em Crianças; Impressão Clínica Global; Escala de Avaliação Global. Na avaliação inicial, os grupos mostraram-se semelhantes em relação a sintomas ansiosos e nas avaliações globais. Na análise exploratória, os três grupos apresentaram uma melhora significativa. As taxas de resposta ao tratamento foram de 87,5% (n=7) no grupo clomipramina, 100% (n=8) no grupo fluoxetina e 77,7% (n=7) no grupo placebo. As taxas de remissão foram de 75% (n=6) no grupo clomipramina, 100% (n=8) no grupo fluoxetina e 44,4% (n=4) no grupo placebo, com uma diferença significativa entre o grupo fluoxetina e placebo na medida de remissão. O grupo que recebeu fluoxetina teve uma redução mais acentuada dos sintomas ansiosos em

relação ao grupo placebo nas subescalas “ansiedade social” e “índice de transtorno de ansiedade” da Escala Multidimensional de Ansiedade. Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo clomipramina e placebo ou entre o grupo fluoxetina e clomipramina. Na análise regressiva, observou-se um efeito significativo do tempo em todas as variáveis. Em relação ao efeito dos grupos de tratamento (grupo placebo como referência), não houve diferença significativa. Notou-se a interferência significativa do grupo fluoxetina na ação do tempo nas variáveis: “Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças total” ($p=0,029$), “ansiedade social” ($p=0,007$), “ansiedade de separação” ($p=0,008$) e “Impressão Clínica Global” ($p=0,003$). O presente estudo sugere que a fluoxetina seja eficaz e segura para o tratamento dos transtornos ansiosos na infância e adolescência, e seu efeito, em relação ao placebo, parece ser superior quanto maior a gravidade dos sintomas. A clomipramina parece não trazer benefícios superiores ao placebo, embora não tenha havido diferença significativa entre os grupos fluoxetina e clomipramina. Ressalta-se que este estudo encontra-se em andamento e esta foi uma análise preliminar dos resultados.

Descritores: 1. Transtornos da ansiedade 2. Criança 3. Adolescente
4. Clomipramina 5. Fluoxetina

Summary

Costa CZG. *Comparison between clomipramine and fluoxetine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 147 p.

Anxiety disorders are the most common psychiatric disorders in youngsters. Early treatment can avoid negative repercussions in the child's current life and, possibly, in adult life. The association of cognitive-behavioral therapy with pharmacotherapy is regarded as the treatment of choice for most youths with anxiety disorders. Among the medications, selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants stand out. The literature shows that those drugs are efficacious and safe for acute treatment of anxiety in youths. As regards tricyclic antidepressants, there is a lack of studies, possibly due to side effects and need for laboratory controls. Reviews indicate the need for new pharmacological controlled studies. This study aims: to test the efficacy of fluoxetine and clomipramine, controlled by a placebo; to compare the action of these compounds in children and adolescents with anxiety disorders. Subjects (7 thru 17 years) with: generalized anxiety disorder and/or separation anxiety disorder and/or social phobia (the three diagnoses were included due to their high rate of comorbidity) were studied. Thirty individuals were included, randomly divided into three groups: fluoxetine (n=10), clomipramine (n=9) or placebo (n=11), followed for 12 weeks. The following instruments were used: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; Multidimensional Anxiety Scale for Children; Children's Depression Inventory; Clinical Global Impression; Children's Global Assessment Scale. In start evaluation, groups were similar concerning anxiety symptoms and global evaluations. In the exploratory analysis, the three groups had a significant improvement. The treatment response rates were 87.5% (n=7) in clomipramine group, 100% (n=8) in fluoxetine group and 77.7% (n=7) in placebo group. Remission rates were 75% (n=6) in clomipramine group, 100% (n=8) in fluoxetine group and 44.4% (n=4) in placebo group, with a significant difference between fluoxetine and placebo groups in the remission measure. The group which received fluoxetine had a more marked reduction of anxiety symptoms than placebo group in the “social anxiety” and “anxiety disorder index” sub-scales of the Multidimensional Anxiety Scale. No significant differences were observed between clomipramine and placebo groups or between fluoxetine and

clomipramine groups. In regressive analysis, a significant time effect was observed in all the variables. As regards the effect of treatment groups (placebo group as reference), a significant difference was not found. A significant interference of fluoxetine group was observed in the action of time noted in the variables: "Multidimensional Anxiety Scale for Children" ($p=0.029$), "social anxiety" ($p=0.007$), "separation anxiety" ($p=0.008$) and "Clinical Global Impression" ($p=0.003$). The present study suggests that fluoxetine is efficacious and safe for the treatment of anxiety disorders in infancy and adolescence. Its effect, compared to placebo, appears to be greater, the more severe the symptoms are. Clomipramine does not seem to bring greater benefits than placebo, although any significant difference was observed between fluoxetine and clomipramine groups. It should be pointed out that this study is in progress, and that this is a preliminary analysis of the results.

Descriptors: 1.Anxiety disorders 2.Child 3.Adolescent 4.Clomipramine
5.Fluoxetine

1 INTRODUÇÃO

Até a década de 1980 havia a crença de que medos e preocupações durante a infância eram transitórios e benignos. Atualmente, reconhece-se que podem constituir quadros patológicos frequentes, causando sofrimento e prejuízo das atividades em crianças e adolescentes. A ansiedade e o medo são considerados patológicos quando excessivos, desproporcionais ao estímulo ou diferentes qualitativamente daqueles observados para a idade e interferem na qualidade de vida, conforto emocional ou desempenho diário da pessoa. Tais reações exageradas aos estímulos ansiogênicos, geralmente, ocorrem em indivíduos que herdaram uma suscetibilidade neurobiológica (Asbahr, 2004).

Os Transtornos de Ansiedade (TA) são os quadros psiquiátricos mais comuns na infância. Estudos epidemiológicos indicam que, aproximadamente, 9% de todas as crianças têm, pelo menos, um TA (Williams e Miller, 2003). A identificação e o tratamento precoces dos TA podem evitar repercussões negativas na vida atual da criança e, possivelmente, a ocorrência de transtornos psiquiátricos na vida adulta (Asbahr, 2004).

Na prática clínica, selecionar um tratamento apropriado para crianças ansiosas dentre as opções possíveis é uma tarefa difícil. Muitos clínicos e pesquisadores, atualmente, preconizam que a associação entre a terapia

cognitivo-comportamental (TCC) a algum medicamento, direcionados ao transtorno, seja o tratamento de escolha para a maioria das crianças e adolescentes com TA (Walkup et al., 2008). Na abordagem biopsicossocial, o tratamento combinado é a regra, não a exceção, como na maioria das áreas da medicina (Compton et al., 2004). Além disso, algumas medidas inespecíficas, também, são de grande importância, como informações sobre a doença para pais e pacientes (psicoeducação) (Varley e Smith, 2003).

A farmacoterapia deve ser considerada quando há presença de sintomas graves, causando comprometimento à vida do jovem (Birmaher et al., 1998). A seleção do medicamento é norteadada por vários fatores, incluindo padrão de comorbidades e efeitos colaterais (Bernstein, 1997). Devem-se, também, considerar as diferenças dos estágios de desenvolvimento quando avaliar a necessidade do uso de medicamento em pacientes pediátricos (Murphy et al., 2000).

Até recentemente, a indicação da maioria das medicações usadas baseava-se em dados de estudos com adultos ansiosos, extrapolados para a população mais jovem (Williams e Miller, 2003). Nos últimos anos, várias revisões sobre o tratamento farmacológico de transtornos ansiosos na infância e adolescência (TAIA) têm sido feitas. Todas apontam para a necessidade de novos estudos controlados que focalizem a utilização de medicações em pacientes pediátricos com transtornos ansiosos (Velosa e Riddle, 2000; Nash e Hack, 2002; Findling, 2002; Williams e Miller, 2003).

As crianças e adolescentes podem apresentar diferentes tipos de TA. Nessa faixa etária é comum observarmos a ocorrência de comorbidade entre os diferentes tipos de TA, e muitos ensaios clínicos avaliam o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno de Ansiedade de Separação (TAS) e a Fobia Social (FS) em conjunto. Por essa razão, a condução de um estudo que avalie cada um dos diagnósticos isoladamente seria bastante difícil e, além disso, a amostra provavelmente não seria representativa das crianças encontradas na prática clínica. Assim sendo, a revisão de literatura realizada focaliza os três tipos de TA acima citados.

2 OBJETIVOS

Tendo em vista a necessidade de novos estudos controlados com os inibidores seletivos de recaptura da serotonina, além da escassez de ensaios clínicos com os antidepressivos tricíclicos em crianças e adolescentes com diagnóstico de algum transtorno de ansiedade, objetivamos com este projeto:

1. testar a eficácia de dois compostos destas classes de antidepressivos, a fluoxetina e a clomipramina, controlados pelo grupo que receberá placebo;
2. comparar a ação desses dois compostos em portadores de transtornos de ansiedade na infância e adolescência.

A hipótese é que a clomipramina, da mesma forma das populações adultas, possa ser uma alternativa terapêutica medicamentosa eficaz aos inibidores seletivos de recaptura da serotonina para o tratamento agudo dos transtornos de ansiedade na infância e adolescência.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 - PERSPECTIVA HISTÓRICA

Por muito tempo, a ansiedade e os medos em crianças foram estudados como características do desenvolvimento normal ou como sintomas, independente de sua apresentação fenomenológica. A ansiedade é um mecanismo fundamental à perpetuação da espécie humana, uma vez que está envolvida nas respostas de evitação ou fuga de eventos que ameacem a integridade ou unidade do indivíduo (como lesões corporais, dor, frustrações e punições) (Garland, 2001).

Segundo Lydiard (2000), acompanha as etapas do desenvolvimento normal de crianças e adolescentes. Por exemplo, no caso da ansiedade de separação, a proximidade das crianças com seus cuidadores e a reciprocidade destes é um fator de sobrevivência. Entretanto, quando esta ansiedade natural é ativada inadequadamente, de forma excessiva, por tempo prolongado, ou quando seus sinais são mal interpretados, ela passa a trazer prejuízos e pode constituir quadros patológicos.

A ansiedade de separação tornou-se uma categoria diagnóstica a partir da sua inclusão na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM (American Psychiatric Association, 1980) em

1980, como um transtorno exclusivo à infância. A classificação internacional de doenças (CID-10) descreve o quadro como transtorno de ansiedade de separação na infância, que apresenta sintomatologia semelhante ao TAS descrito no DSM-IV-TR (World Health Organization, 1993; American Psychiatric Association, 2000). No entanto, a CID-10 não considera nesta categoria os quadros de ansiedade de separação que se iniciam na adolescência, a menos que constituam uma continuação da ansiedade de separação apropriada ao desenvolvimento.

O atual TAG era anteriormente conhecido como transtorno de ansiedade excessiva na infância (“overanxious anxiety disorder” – OAD), que existia desde 1968. O OAD englobava sintomatologia inespecífica, com baixa sensibilidade para diversos critérios e com intersecção de sintomas pertencentes a outras patologias (Werry, 1991).

Na elaboração do DSM-IV, o OAD foi submetido à categoria de TAG dos adultos. Esta iniciativa foi tomada no sentido de criar consistência com a CID-10 (World Health Organization, 1993) e de consolidar os transtornos emocionais que se estendem da infância para a idade adulta (Kendall e Pimentel, 2003).

O OAD se diferenciou do TAG na medida que a presença de sintomas somáticos adquiriu importância fundamental para o diagnóstico. No primeiro, poderia haver a presença desta classe de sintomas. Entretanto, no segundo, ela é necessária (Kendall e Pimentel, 2003).

A ansiedade associada à dificuldade de socialização recebeu o nome de fobia social na década de 1970 e, assim como a ansiedade de separação, foi considerada uma categoria diagnóstica a partir do DSM-III (American Psychiatric Association, 1980; Marks, 1985). Esta classificação, também, incluía a categoria transtorno de evitação. Em razão das características fenomenológicas comuns, o DSM-IV-TR incluiu essa categoria no diagnóstico de FS (American Psychiatric Association, 2000). A CID-10 apresenta uma categoria diagnóstica específica para crianças, descrita como ansiedade social na infância, cuja sintomatologia é semelhante à FS de início na infância do DSM-IV-TR (World Health Organization, 1993; American Psychiatric Association, 2000).

3.2 - EPIDEMIOLOGIA

Os TA estão entre os transtornos psiquiátricos mais comuns na infância e adolescência.

Em diferentes estudos epidemiológicos, há uma variabilidade na prevalência relatada, provavelmente associada ao uso de distintos métodos e pontos de corte nas avaliações. Encontram-se dados entre 5% (Costello et al., 1996) e 25% (Verhulst et al., 1997), em diferentes populações. Descrições retrospectivas de adultos com TA indicam que até 80% relatam o desenvolvimento de sintomas de ansiedade com início antes dos 18 anos (Labellarte et al., 1999).

Nesta faixa etária, o TAS é o transtorno ansioso mais frequente. Em crianças com idade até 11 anos, os estudos relatam prevalência entre 0,5% e 20,2%, com uma média de cerca de 4% (Cartwright-Hatton et al., 2006). A prevalência de sintomas de ansiedade de separação, sem prejuízos significativos, é muito maior, com uma estimativa de até 50% em crianças com 8 anos de idade (Kashani e Orvaschel, 1990). Há uma redução da prevalência em adolescentes, com relatos de 1,3% a 2,4% (Masi et al., 2001; Silverman e Dick-Niederhauser, 2004). A idade de pico de início parece ser entre 7 e 9 anos. Vários estudos encontraram maior incidência em meninas. Não parece haver uma diferença da expressão de sintomas, conforme o gênero (Silverman e Dick-Niederhauser, 2004). Quanto ao padrão socioeconômico, as crianças com TAS tendem a pertencer a uma classe social inferior quando comparadas a crianças com outros transtornos ansiosos (Last et al., 1987).

Outro quadro dos mais frequentes é o TAG. Estima-se que 4% dos adolescentes preencherão critérios para TAG em algum ponto de suas vidas (Whitaker et al., 1990). As taxas de prevalência tendem a ser menores quando critérios diagnósticos mais restritos são utilizados (Anderson et al., 1987; Bowen et al., 1990).

Em adultos, a proporção de acometidos é de duas mulheres para cada homem (Wittchen et al., 1994), que se mantém na adolescência (Anderson et al., 1987; Velez et al., 1989). Entretanto, em crianças não há diferença significativa entre os sexos (Kendall, 1994). A diferença encontrada a partir

da adolescência parece ser secundária ao subdiagnóstico em homens (Velez et al., 1989). Não há evidências de diferenças relevantes na prevalência entre distintas etnias (Scott et al., 2002), mas há um polimorfismo na apresentação dos sintomas, conforme as influências culturais (Hoge et al., 2007).

Menos frequente, a FS apresenta prevalência de 1,0%. Entretanto, como esta aumenta com a idade, quando se estudam amostras de adolescentes mais velhos, os índices são maiores (Essau et al., 1999), mantendo-se estáveis, em torno de 2%, na idade adulta (Kessler et al., 1994). Um estudo realizado em San Diego (nos Estados Unidos da América) com 714 crianças e adolescentes avaliadas em serviço de atenção primária de saúde, verificou a prevalência de FS de 6,8%. Quando se avalia uma população clínica, a tendência é de que as taxas sejam maiores do que as da população em geral (Chavira et al., 2004). A FS apresenta prevalências semelhantes entre o sexo feminino e o masculino (Beidel et al., 2004).

Em um estudo brasileiro epidemiológico realizado na cidade de Taubaté, a prevalência de qualquer TA em crianças e adolescentes (7 a 14 anos), segundo os critérios do DSM-IV, foi de 5,2%. Entre os diagnósticos específicos, a prevalência de TAS foi de 1,4%; de TAG, 0,4% e de FS foi de 0,7% (Fleitlich-Bilyk e Goodman, 2004). De modo geral, estes números estão dentro da faixa de prevalência encontrada em diferentes estudos publicados na literatura mundial. A exceção é em relação ao TAG que mostrou taxas abaixo das relatadas em dados mundiais.

Os TA apresentam altas taxas de comorbidade. Pelo menos 30% dos jovens portadores de um TA têm mais que um deles (Williams e Miller, 2003). A co-ocorrência de depressão maior com a ansiedade é frequente, com taxas variando de 28% a 69%. Entre 15% e 24% das crianças com TAS ou TAG, também, fecham critérios para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (Bernstein et al., 1997).

3.3 – DESCRIÇÃO CLÍNICA

Transtorno de Ansiedade de Separação

Alguns graus de ansiedade de separação são fenômenos esperados no desenvolvimento normal na infância. Na maior parte dos casos, o desconforto em momentos de separação reduz-se gradualmente entre 3 e 5 anos de idade, porém algumas crianças mantêm uma reatividade exagerada às situações de separação, desenvolvendo um transtorno ansioso.

O TAS é caracterizado por ansiedade excessiva da separação de casa, dos pais ou de seus substitutos. A gravidade dos sintomas é bastante variável, mas as crianças, geralmente, são levadas a atendimento quando o TAS resulta em sintomas somáticos (como dor abdominal, náuseas, vômitos, dor de cabeça) ou recusa escolar. As crianças ou adolescentes com esse transtorno apresentam um comportamento de apego excessivo a seus cuidadores, evitando o afastamento destes ou telefonando repetidamente

para eles, como forma de assegurar-se de seu bem-estar. Estas crianças temem que algo terrível aconteça a alguém próximo ou a elas próprias, quando afastadas das figuras de vinculação. Preocupações comuns envolvem a possibilidade de seus pais sofrerem um acidente, assalto ou ficarem doentes, assim como temor de se perderem ou serem sequestradas e serem afastadas permanentemente dos pais (Kaplan, 1997).

Comumente, precisam de companhia para dormir e apresentam pesadelos com conteúdo de separação (Castillo et al., 2000). Nos casos mais graves, observa-se recusa escolar e sintomas somáticos. Diante da separação de uma figura importante, percebe-se irritabilidade, sintomas gastrintestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos), tonturas, palpitações, dificuldade para respirar, dor de cabeça ou outros sintomas físicos. Tais sintomas acabam acarretando várias limitações, assim, estas crianças e adolescentes podem evitar dormir fora de casa, mudar de escola ou mesmo passar o dia em casa de um amigo. Com frequência, apresentam dificuldades no sono e vão para a cama dos pais.

No entanto, há uma diferença de sintomas, conforme o nível de desenvolvimento. Crianças mais novas apresentam mais sintomas. Na faixa etária de 5 a 8 anos, geralmente, está presente um medo irreal de que as figuras de vinculação possam sofrer algum mal e recusa escolar. Nas crianças com 9 a 12 anos, o transtorno geralmente se manifesta com ansiedade excessiva nos momentos de separação. Em adolescentes, os

sintomas somáticos e a recusa escolar são mais comuns. Não parece haver diferenças de sintomatologia conforme o gênero (Masi et al., 2001).

Os dados da Tabela 1 apresentam os critérios diagnósticos do TAS, segundo o DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade de separação, segundo o DSM-IV-TR

A. Ansiedade imprópria e excessiva em relação ao nível de desenvolvimento, envolvendo a separação do lar ou de figuras de vinculação, evidenciada por três (ou mais) dos seguintes aspectos:

- (1) sofrimento excessivo e recorrente frente à ocorrência ou previsão de afastamento de casa ou de figuras importantes de vinculação
- (2) preocupação persistente e excessiva acerca da possível perda, ou perigos envolvendo figuras importantes de vinculação
- (3) preocupação persistente e excessiva de que um evento indesejado leve à separação de uma figura importante de vinculação (por ex., perder-se ou ser sequestrado)
- (4) relutância persistente ou recusa a ir para a escola ou a qualquer outro lugar, em virtude do medo da separação
- (5) temor excessivo e persistente ou relutância em ficar sozinho ou sem as figuras importantes de vinculação em casa ou sem adultos significativos em outros contextos
- (6) relutância ou recusa persistente a se recolher sem estar próximo a uma figura importante de vinculação ou a pernoitar longe de casa
- (7) pesadelos repetidos envolvendo o tema da separação
- (8) repetidas queixas de sintomas somáticos (tais como cefaleias, dores abdominais, náusea ou vômitos) quando a separação de figuras importantes de vinculação ocorre ou é prevista

B. A perturbação tem uma duração mínima de 4 semanas.

C. A perturbação inicia antes dos 18 anos.

D. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, acadêmico (ocupacional) ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

E. A perturbação não ocorre exclusivamente durante o curso de um Transtorno Global do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e, em adolescentes e adultos, não é mais bem explicada por Transtorno de Pânico com Agorafobia.

Especificar se:

Início Precoce: se o início ocorre antes dos 6 anos de idade.

Transtorno de Ansiedade Generalizada

O TAG caracteriza-se por ansiedade e preocupação excessiva e envolve diversos eventos ou atividades.

As crianças e adolescentes com TAG tendem a exibir muita preocupação com a qualidade de seu desempenho (mesmo quando não estão sendo avaliados), com a pontualidade e com os eventos catastróficos (tais como terremotos ou guerras nucleares). Tendem a ser perfeccionistas e inseguros (podem refazer tarefas até alcançar a perfeição desejada). Demonstram excesso de zelo na busca de aprovação e exigem constante garantia sobre seu desempenho. Durante o curso do transtorno, o foco pode mudar de uma preocupação para outra (Masi et al., 2004).

Muitas vezes, a presença de sintomas somáticos leva os familiares a procurarem os pediatras, em uma primeira instância, estes sintomas mais comuns são cefaleia, náuseas e vômitos, taquicardia, sudorese, dispneia, formigamentos e dor muscular (Kendall e Pimentel, 2003).

Crianças mais velhas e adolescentes relatam mais sintomas somáticos que as pequenas, pois são mais capazes de identificar os sintomas fisiológicos associados à experiência ansiosa. Adolescentes com TAG tendem a apresentar história de irritabilidade e ansiedade de longa data. Crises de ansiedade e de raiva podem ocorrer desencadeadas por pressões sociais, mudanças na vida ou demandas de desempenho (usualmente acadêmicas). O estresse, associado ao perfeccionismo, pode

levar a crises na medida que as expectativas sejam muito altas e difíceis de atingir.

Crianças com TAG são consideradas “hipermaduras” ou “miniadultos”, pois, em razão da ansiedade de cumprir prazos, manter compromissos, seguir as regras e dos cuidados para evitar danos, criam a falsa noção de maturidade. Frequentemente, adolescentes e crianças recusam ou abandonam tarefas quando sentem que não conseguirão cumpri-las, conforme o padrão desejado (Kendall et al., 1999).

Os dados da Tabela 2 apresentam os critérios diagnósticos do TAG, segundo o DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000).

Tabela 2- Critérios diagnósticos para o transtorno de ansiedade generalizada, segundo o DSM-IV-TR

A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias pelo período mínimo de 6 meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional).

B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.

C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos 6 meses).

Nota: Apenas um item é exigido para crianças.

(1) inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele

(2) fadigabilidade

(3) dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente

(4) irritabilidade

(5) tensão muscular

(6) perturbação do sono (dificuldades em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto)

D. O foco da ansiedade ou preocupação não está confinado a aspectos de um transtorno do Eixo I; por exemplo, a ansiedade ou preocupação não se refere a ter um Ataque de Pânico (como no Transtorno de Pânico), ser envergonhado em público (como na Fobia Social), ser contaminado (como no Transtorno Obsessivo-Compulsivo), ficar afastado de casa ou de parentes próximos (como no Transtorno de Ansiedade de Separação), ganhar peso (como na Anorexia Nervosa), ter múltiplas queixas físicas (como no Transtorno de Somatização) ou ter uma doença grave (como na Hipocondria), e a ansiedade ou preocupação não ocorre exclusivamente durante o Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

E. A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

F. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertireoidismo) nem ocorre exclusivamente durante um Transtorno do Humor, Transtorno Psicótico ou Transtorno Global do Desenvolvimento.

Fobia Social

A FS caracteriza-se por um medo excessivo em situações de exposição social. Geralmente, inicia-se na adolescência e persiste na idade adulta. Em alguns casos, pode começar na infância, o que pode levar a um intenso comprometimento psicossocial (Sadock, 2005).

Crianças e adolescentes com FS relatam intenso desconforto em uma ampla variedade de situações. As situações sociais mais temidas por esses jovens são: ler, escrever na lousa e apresentar trabalhos em sala de aula, realizar provas escolares, participar de trabalhos em grupo, participar de competições, conversar com adultos ou colegas, falar ou pedir ajuda para desconhecidos, comer em público, ir a festas, posar para fotos, falar ao telefone e utilizar banheiros públicos (Beidel et al., 1999). Este desconforto é caracterizado por sintomas somáticos de ansiedade, como tremores, sudorese, palpitações, falta de ar, calafrios e ondas de calor. Além disso, a ansiedade pode manifestar-se na forma de crises de choro, acessos de raiva, irritabilidade ou imobilidade (Asbahr, 2004). A FS pode ser especificada como generalizada, quando a ansiedade excessiva ocorre em várias situações (American Psychiatric Association, 2000).

Nesses casos, o sofrimento gerado pelas situações sociais é intenso o bastante para impedir que as crianças e adolescentes façam as coisas de que mais gostam (Beidel et al., 2004). Em razão do comportamento evitativo, as crianças e adolescentes com FS não desenvolvem bem suas habilidades sociais, tornando-se pessoas isoladas. Como consequência, há maior risco de desenvolverem outros problemas, como recusa escolar, abuso de substâncias, isolamento, depressão e outros transtornos ansiosos (Beidel et al., 2004).

O medo do confronto com a situação evitada é intenso e irracional. Os adolescentes, geralmente, reconhecem que seus medos são exagerados.

No entanto, crianças menores podem não perceber o quanto seu medo é irracional.

Os dados da Tabela 3 apresentam os critérios diagnósticos da FS, segundo o DSM-IV-TR, com suas especificidades na infância e adolescência (American Psychiatric Association, 2000).

Tabela 3 - Critérios diagnósticos para fobia social segundo o DSM-IV-TR

A. Medo acentuado e persistente de uma ou mais situações sociais ou de desempenho, nas quais o indivíduo é exposto a pessoas estranhas ou ao possível escrutínio por terceiros. O indivíduo teme agir de um modo (ou mostrar sintomas de ansiedade) que lhe seja humilhante e vergonhoso.

Nota: Em crianças, deve haver evidências de capacidade para relacionamentos sociais adequados à idade com pessoas que lhes são familiares, e a ansiedade deve ocorrer em contextos que envolvam seus pares, não somente em interações com adultos.

B. A exposição à situação social temida quase invariavelmente provoca ansiedade que, pode assumir a forma de um Ataque de Pânico ligado à situação ou predisposto por situação.

Nota: Em crianças, a ansiedade pode ser expressa por choro, ataques de raiva, imobilidade ou afastamento de situações sociais com pessoas estranhas.

C. A pessoa reconhece que o medo é excessivo ou irracional.

Nota: Em crianças, esta característica pode estar ausente.

D. As situações sociais e de desempenho temidas são evitadas ou suportadas com intensa ansiedade e sofrimento.

E. A esquiva, a antecipação ansiosa ou o sofrimento na situação social ou de desempenho temida interferem significativamente na rotina, no funcionamento ocupacional (acadêmico), em atividades sociais ou relacionamentos do indivíduo, ou existe sofrimento acentuado por ter a fobia.

F. Em indivíduos com menos de 18 anos, a duração é de no mínimo 6 meses.

G. O temor ou esquiva não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral, nem é mais bem explicado por outro transtorno mental (por ex., Transtorno de Pânico Com ou Sem Agorafobia, Transtorno de Ansiedade de Separação, Transtorno Dismórfico Corporal, Transtorno Global do Desenvolvimento ou Transtorno de Personalidade Esquízóide).

H. Em presença de uma condição médica geral ou outro transtorno mental, o medo no Critério A não tem relação com estes; por exemplo, o medo não diz respeito a Tartamudez, tremor na doença de Parkinson ou manifestação de um comportamento alimentar anormal na Anorexia Nervosa ou Bulimia Nervosa.

Especificar se:

Generalizada: se os temores incluem a maioria das situações sociais (considerar também o diagnóstico adicional de Transtorno da Personalidade Esquiva).

3.4 - EVOLUÇÃO

Os TAIA comumente antecedem quadros ansiosos na idade adulta. O TAS na infância pode ser um antecessor do Transtorno de Pânico (TP) e de agorafobia no adulto. Adolescentes com fobias específicas ou FS apresentam risco de manter seus sintomas ao longo da vida adulta. Da mesma forma, adolescentes portadores de TAG, TP ou Depressão Maior (DM) apresentam risco aumentado de manter o quadro ou uma combinação deles na idade adulta. Relatos retrospectivos de adultos com transtornos de ansiedade indicam que até 80% relatam o desenvolvimento de sintomas de ansiedade anteriores aos 18 anos (Labellarte et al., 1999).

O curso e prognóstico dos TAIA variam, conforme sua idade de início, duração e gravidade de sintomas e desenvolvimento de comorbidades. Tipicamente, existem períodos de exacerbação e remissão.

Desse modo, alguns sintomas podem persistir por anos. Normalmente, os jovens com estes transtornos apresentam variações dos sintomas na evolução do quadro, mas, em geral, eles se mantêm dentro do espectro ansioso.

O TAS parece ser um fator de risco para outros transtornos ansiosos, sobretudo TP e agorafobia, embora esta associação ainda não seja confirmada. Em crianças e adolescentes com TP juvenil, 50% a 75% apresentam TAS prévio ou como comorbidade. Alguns estudos confirmam a associação com TP na vida adulta, mas outros não (Masi et al., 2001). No

entanto, permanece a dúvida se o TAS é especificamente associado à TP em adultos ou se seria um fator de risco mais genérico para TA de uma forma geral (Lipsitz et al., 1994).

Embora o TAS possa remitir ou evoluir para outro transtorno ansioso, em alguns casos, talvez, em crianças e adolescentes que se deparam com inseguranças contínuas em suas vinculações principais ou têm uma vulnerabilidade biológica, parece haver a permanência do mesmo quadro na vida adulta. Estes adultos poderiam apresentar ataques de pânico em situações de estresse, associadas aos temores de separação. Assim, haveria o risco desses casos serem confundidos com TP e/ou agorafobia (Manicavasagar et al., 2000).

Estudos de seguimento de crianças tratadas por recusa escolar associada ao TAS apontam a permanência de limitações sociais e afetivas, apesar do retorno à escola. No estudo de Flakierska-Prakin e colaboradores (seguimento de 20 a 29 anos), os indivíduos com recusa escolar apresentavam mais consultas psiquiátricas e com mais frequência continuavam a morar com seus pais, em relação ao grupo controle (Flakierska-Prakin et al., 1997; Masi et al., 2001).

Pacientes com TAG relatam que o desenvolvimento da preocupação crônica é lento e insidioso, o que dificulta a determinação precisa da idade do início dos sintomas. Sabe-se que o início típico desse transtorno ocorre na adolescência e tende a se manter ao longo da vida, se não for

adequadamente tratado. Quando ocorre na infância, com frequência estende-se pela adolescência e vida adulta (Last et al., 1996, 1997).

No geral, a FS aparece insidiosamente na adolescência; entretanto, existem relatos de início em crianças de até 8 anos de idade. Se não tratada, tenderá a ter um curso crônico, com persistência dos sintomas na idade adulta (Beidel et al., 2004).

3.5 - ETIOPATOGENIA

Os TA apresentam etiologia multifatorial, com contribuições genéticas e ambientais. As características individuais relativas à sensibilidade ao estresse, estratégias de enfrentamento e padrão de reações afetivas (temperamento) são fatores que influenciam o desenvolvimento dos TA.

A literatura vem mostrando que um dos principais fatores de risco aos TAIA é a presença de TA e/ou depressão nos pais. Last, Hersen e colaboradores (1987), ao avaliarem mães de crianças com TAS, encontraram que 68% já tiveram um diagnóstico de transtorno ansioso; 53%, um diagnóstico de depressão maior e 47% tinham o diagnóstico atual de transtorno ansioso. Este risco poderia ser decorrente tanto de fatores genéticos como ambientais. Complicações perinatais parecem mediar parcialmente essa associação.

Outros fatores de risco são os ambientais, como situações estressantes ao longo da vida, dimensões de cuidados parentais e relacionamento com colegas. Há uma associação entre antecedente de infecções recorrentes no início da vida e o surgimento dos sintomas ansiosos (Merikangas et al., 1999).

3.5.1 Fatores genéticos

Vem sendo demonstrado que certas características de temperamento (ansiedade, inibição comportamental) têm relação com fatores genéticos (Clark et al., 1994).

Estudos sugerem que o desenvolvimento de TA na infância pode ser mediado geneticamente (Biederman et al., 1991; Last et al., 1991). Weissman e colaboradores (1984) relatam que filhos de indivíduos com TP apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade. Uma revisão sobre fatores de risco para TA, publicada em 2008, relata achados de 14 estudos examinando taxas de TA em filhos de pais com TA [(TP, agorafobia, múltiplos TA, TAG, fobias específicas ou transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)]. As taxas de qualquer TA ou dois ou mais TA entre os filhos de pais com ansiedade e filhos de controles diferiram significativamente em 12 estudos, com taxas de qualquer TA, variando de 21% a 68% nos filhos em risco, contrastando com 0% a 26% nos controles. (Hirshfeld-Becker et al., 2008). Last e colaboradores (1991) encontraram maior prevalência de TA em parentes de primeiro grau de jovens afetados,

comparados a grupo controle. A maioria dos estudos mostra que a presença de TA em pais confere um risco ao espectro de TA nos filhos, mais do que um risco para algum TA específico. A comorbidade de ansiedade com transtornos de humor nos pais aumenta o risco para TA no filhos (Biederman et al., 2005), assim como ter mais de um pai com TA (Merikangas et al., 1998).

No TAS, o fator genético não parece ter uma importância tão significativa, sendo o fator ambiental, especialmente, familiar, o principal determinante do quadro. Um estudo avaliando influências genéticas e ambientais na ansiedade em gêmeos monozigóticos e dizigóticos encontrou que a estimativa de hereditariedade para o TAS foi somente 4%, enquanto o fator ambiental teve uma relevância de 40% (Topolski et al., 1997).

Parece haver uma diferença de gênero quanto às contribuições genéticas e ambientais; em meninos, o fator genético é praticamente nulo, e, em meninas, há uma influência genética mais significativa. Em ambos os gêneros, a influência ambiental é importante (Topolski et al., 1997; Silverman e Dick-Niederhauser, 2004).

Um pequeno estudo familiar (com amostra clínica e comunitária) demonstrou maiores índices de TAG entre parentes de primeiro grau de indivíduos afetados quando comparados a parentes de primeiro grau de pacientes com transtorno de pânico e a sujeitos do grupo controle (Coelho et al., 2007).

Estudos familiares demonstram maior incidência de FS (sobretudo do subtipo generalizado) em parentes de primeiro grau de indivíduos acometidos (Stein, 1998).

Não existem evidências da existência de um gene específico associado à ansiedade. Provavelmente, as contribuições de diversos genes devem somar-se para determinar uma vulnerabilidade biológica para o desenvolvimento de TA. Diferentes *loci* para traços relacionados à ansiedade foram identificados em estudos de ligação. A identificação da localização genética indica uma sobreposição genética entre os TA. No entanto, alguns *loci* parecem ser específicos para certos transtornos (Smoller e Tsuang, 1998). Assim, deve haver genes que aumentam o risco para um transtorno ansioso específico, enquanto outros aumentam a vulnerabilidade para os transtornos ansiosos de forma geral.

3.5.2 - Fatores perinatais

Uma série de estudos associou autorrelatos de mães, de estresse e ansiedade durante a gestação e aumento de ansiedade, reatividade e irritabilidade em seus filhos (Herrenkohl, 1982). Um estudo com amostra comunitária mostrou que a presença de estresse materno no terceiro trimestre foi associada a problemas emocionais e comportamentais em crianças, em torno dos 4 anos de idade (O'Connor et al., 2002).

Aparentemente, o efeito do estresse materno no feto depende da idade gestacional e de vulnerabilidades específicas do feto. Parece haver um maior risco para o desenvolvimento de transtornos comportamentais e emocionais no último trimestre, quando um maior número de conexões forma-se no cérebro. Alguns relatos associaram outros tipos de complicações perinatais com risco para TA em crianças. Um estudo comunitário longitudinal mostrou que sintomas de ansiedade de separação no final da infância e início da adolescência estavam associados ao número de problemas na gestação e parto relatados retrospectivamente (Velez et al., 1989).

Em 2004, Hirshfeld-Becker e colaboradores publicaram um estudo avaliando associações entre complicações na gestação e parto e TAIA em crianças em risco para TA e grupo de controle, levando em consideração a psicopatologia dos pais. Verificaram que complicações durante a gestação estavam associadas a risco aumentado para múltiplos TAIA. As complicações associadas foram sangramento grave demandando repouso no leito, doenças precisando de cuidados médicos, hipertensão ou retenção de líquido excessiva, ou problemas emocionais, ou familiares graves. Os efeitos destas complicações gestacionais permaneceram após controle da psicopatologia parental, assim como quando considerada a história de transtornos de humor e disruptivos nas crianças. O número de problemas gestacionais estava associado a aumento do risco para a maioria dos TA [(TAS, OAD, FS, Agorafobia, fobia simples (FSi)]. A psicopatologia parental

(presença de TP, DM ou ambos, em comparação à ausência de diagnóstico) foi significativamente associada ao número de complicações gestacionais.

O número de complicações gestacionais e os diagnósticos parentais foram codominantes em prever a ocorrência de TAIA. Assim, parece que as complicações pré-natais, parcialmente, mediam o efeito da psicopatologia parental.

3.5.3 Fatores ambientais

As experiências adversas precoces são fatores de risco associados ao ambiente, importantes para o desenvolvimento de patologia ansiosa. Variações nos cuidados maternos podem alterar a regulação dos genes que influenciam as respostas ao estresse e o desenvolvimento sináptico no hipocampo. Esses efeitos causam diferenças individuais estáveis e podem influenciar o comportamento da prole nos cuidados com seus descendentes. Este pode ser um mecanismo não genético de transmissão de padrão de comportamento entre gerações (Schneider et al., 2001).

Uma revisão previamente citada sobre fatores de risco para TA relata achados de 47 estudos transversais sobre cuidados parentais e ansiedade na infância, avaliando duas dimensões de cuidados parentais: carinho versus crítica / rejeição e superproteção versus estímulo de autonomia. De modo geral, estes estudos sugerem que pais de crianças ansiosas tendem a

ser mais superprotetores e garantir menor autonomia ou ser menos carinhosos e receptivos. Outros estudos sugerem que pais de crianças ansiosas tendem a modelar a ansiedade, particularmente no caso de fobias específicas e que tendem a encorajar ou reforçar comportamentos evitativos (Hirshfeld-Becker et al., 2008).

Situações traumáticas (como separação dos pais, morte de familiar, mudanças de bairro ou escola, ou doença na criança) ou estresse crônico (como doenças físicas ou mentais de familiares e violência familiar) são outros fatores ambientais que podem influenciar o desenvolvimento de TAS. Um estudo prospectivo que seguiu 144 estudantes de ensino médio por um ano, relatou que o desenvolvimento de fobia social foi associado a ser deixado de lado ou rejeitado por colegas, mas não a sofrer provocações (Storch et al., 2005). A associação entre ansiedade social e relações com colegas parece ser recíproca (Morris, 2001).

3.5.4 Temperamento e inibição do comportamento

O termo temperamento refere-se a um padrão relativamente estável de comportamento que se observa precocemente na vida.

Pesquisas de Kagan e colaboradores demonstram a associação entre características de temperamento em fases precoces de vida e determinados

comportamentos presentes ao longo da vida, incluindo sintomas ansiosos (Kagan et al., 1988; Kagan et al., 1989; Kagan e Snidman, 1999).

O grupo de Kagan seguiu prospectivamente uma amostra de 462 crianças saudáveis (desde meses de vida até metade da infância), avaliando a influência do temperamento. Aos 4 meses de vida, as crianças foram classificadas como de “alta reatividade” ou “baixa reatividade”, de acordo com suas respostas ao serem submetidas a estímulos visuais, auditivos ou olfatórios. Aproximadamente, 20% da amostra foram classificados como de “alta reatividade” (apresentaram atividade motora frequente e vigorosa associada a choro quando submetidas aos estímulos); 40% da amostra apresentaram pouca atividade motora e mínimo desconforto aos mesmos estímulos, sendo classificadas como de “baixa reatividade”. As avaliações de seguimento foram realizadas aos 14 meses de vida, 21 meses, 4,5 anos e 7,5 anos. O grupo “alta reatividade” demonstrou significativamente mais medos e ria com menos frequência em comparação ao grupo “baixa reatividade”, nas avaliações aos 14 e 21 meses de vida. Aos 4,5 anos de idade, as crianças do grupo “alta reatividade” foram classificadas como mais tímidas e apresentaram menor número de comentários espontâneos e sorrisos, em relação às crianças do grupo “baixa reatividade”. Aos 7,5 anos de idade, 45% do grupo “alta reatividade” apresentaram sintomas ansiosos, comparados com só 15% do grupo “baixa reatividade”.

Com base nesses resultados, Kagan e colaboradores descreveram um construto de temperamento, a *inibição do comportamento frente ao*

desconhecido (IC). A IC representa a tendência a exibir medo e evitar situações ou eventos novos (incluindo locais, brinquedos, colegas e adultos desconhecidos). Estas crianças são tímidas, quietas e evitam situações desconhecidas. A IC caracteriza-se por ser acompanhada de reatividade fisiológica aumentada (aceleração da frequência cardíaca, níveis de cortisol salivar e sérico aumentados e dilatação pupilar).

Como estas características, também, ocorrem nos transtornos ansiosos, o comportamento inibido parece ser um marcador de risco ao desenvolvimento de transtornos ansiosos. Biederman e colaboradores (1993) avaliaram longitudinalmente 44 crianças inibidas e 32 não inibidas. O grupo com comportamento inibido teve maiores taxas de diferentes TA (TA em comorbidade, transtorno de evitação, TAS e agorafobia), em comparação ao grupo controle. Houve um aumento significativo nas taxas de transtornos ansiosos entre as crianças inibidas do início do estudo ao final do seguimento (3 anos). Parece haver uma progressão no desenvolvimento dentro do espectro ansioso, desde a primeira infância ao longo dos anos, levando a diferentes diagnósticos ansiosos. Hirshfeld-Becker e colaboradores (1992; 2003) encontraram uma associação significativa entre a IC na infância e a FS em estudos prospectivos e de alto risco para o desenvolvimento de TA. Além disso, crianças com IC têm maiores chances de ter, pelo menos, um dos pais com transtorno ansioso (Rosembaum et al., 1993; Biederman et al., 1995). Observa-se uma frequência aumentada de IC entre filhos de pais com TA comparados a filhos de controle (Rosembaum et al., 2000; Hirshfeld-Becker et al., 2003).

Kagan (1997) encontrou uma prevalência deste traço em 15% - 20% das crianças euro-americanas.

3.5.5 Aspectos neurobiológicos

A experiência afetiva e as respostas comportamentais associadas estão ligadas a circuitos específicos no cérebro, ação de determinados neurotransmissores e respostas neuroendócrinas.

Aspectos neurobiológicos envolvidos na gênese dos TA em crianças e adolescentes parecem estar relacionados a múltiplas disfunções: neuroanatômicas, neuroquímicas (evidenciadas pelo perfil de resposta a medicações específicas e a achados provenientes de estudos de imagens com mapeamento de neurotransmissores) e de funções neuroendócrinas. Os dados (ainda escassos) encontrados na literatura aventam hipóteses de anormalidades cerebrais relacionadas à mediação do estresse, envolvendo, sobretudo, componentes do sistema límbico (Pine, 1999).

3.5.5.1 Aspectos neuroanatômicos

O locus ceruleus

O *locus ceruleus* (LC) é uma estrutura do tronco cerebral que tem papel central no estado de alerta, sendo altamente responsiva a estímulos desencadeadores de estresse. (Southwick et al., 1999).

O LC promove a integração de estímulos internos e externos e influencia diversas áreas relacionadas às respostas de ansiedade, tanto em aspectos cognitivos e executivos (amígdala, córtex pré-frontal, núcleo da estria terminal, hipocampo e substância cinzenta periaquedutal), como neuroendócrinos (núcleo paraventricular do hipotálamo) (Sullivan et al., 1999).

Modelos recentes sugerem que o LC tem uma ativação basal que leva a avaliação cuidadosa do ambiente com respostas comportamentais diversificadas e uma ativação fásica, que promove a focalização da atenção e respostas estereotipadas (Aston-Jones et al., 1999).

O sistema septo-hipocampal

O sistema de inibição comportamental septo-hipocampal (SICS) tem a função de comparar o estímulo real e o esperado; se houver discrepância ou se o estímulo esperado for aversivo, os comportamentos em andamento

serão inibidos e ocorrerá um aumento da atenção direcionada ao ambiente. A ativação do SICS é desencadeada por estímulos desconhecidos ou pela antecipação de punição, e está relacionado à ansiedade antecipatória (Gray, 1998).

O SICS recebe informações do córtex sensorial por meio do córtex temporal e da formação hipocampal, sua ativação parece ser modulada por projeções ascendentes noradrenérgicas e serotonérgicas. O sistema noradrenérgico e o SICS parecem ter funções complementares: o primeiro mantém um estado de alerta basal e reage a perigos próximos, e o segundo aumenta o estado de alerta frente a sinais de punição ou estímulos novos (Gray, 1998).

O eixo amígdala-hipotálamo-substância cinzenta periaquedutal

As áreas laterais e centrais da amígdala, o hipotálamo anterior e medial e as áreas específicas da substância cinzenta periaquedutal (SCP) formam um circuito que desencadeia respostas completas de medo quando estimulados (reações de congelamento, reações de luta e fuga e reações autonômicas). O circuito recebe projeções serotonérgicas que influenciam o desencadeamento dessas reações (Graeff, 2004).

A amígdala

É a principal região cerebral implicada no processamento de estímulos potencialmente perigosos; coordena as respostas automáticas de medo, integrando informações sensoriais, informações sobre o contexto e sobre o aprendizado anterior, via ligações corticais e subcorticais (Phelps e LeDoux, 2005). Está envolvida com a aquisição e expressão do medo condicionado. O medo condicionado tem uma função adaptativa por levar a comportamentos de defesa na presença de sinais indiretos de perigo, o que evita situações lesivas ao indivíduo (LeDoux, 2000). A conexão recíproca entre a amígdala e o córtex pré-frontal está implicada no mecanismo de extinção de medo (Quirk et al., 2006).

Outra função da amígdala está ligada à regulação da ansiedade social, sua ativação funcionaria como um breque durante a avaliação de possíveis ameaças no contato social. Na FS, haveria uma hiperatividade da amígdala (Stein et al., 2007).

Uma metanálise de estudos de neuroimagem encontrou que estímulos relacionados ao medo ativam especificamente a amígdala em sujeitos saudáveis (Phan et al., 2002). Nos transtornos ansiosos, foi observado um padrão característico de reatividade aumentada da amígdala a estímulos potencialmente perigosos, em diferentes diagnósticos (Mathew et al., 2008), podendo ser observado em estágios precoces do processamento (Larson et al., 2006).

O córtex pré-frontal

O papel do córtex pré-frontal (CPF) parece ser a análise de situações complexas e regulação das respostas afetivas a estas. Ele atua modulando a atividade do sistema septo-hipocampal. Alguns estudos têm sugerido papéis diferentes aos CPFs direito e esquerdo. A hiperativação do CPF direito parece estar associada à ansiedade e afetos negativos. Diferenças na ativação dos CPFs podem estar associadas a diferenças no temperamento e na vulnerabilidade aos transtornos ansiosos (Phan et al., 2004).

A ínsula

A ínsula é uma região que tem despertado interesse nos estudos sobre ansiedade, sendo proposto que a ínsula anterior integra informações da amígdala, núcleo acumbens e córtex orbitofrontal, gerando um sinal interoceptivo preditivo, representando a diferença entre o estado atual corporal e um estado futuro previsto. Em indivíduos com uma tendência à ansiedade, este sinal preditivo pode estar aumentado em razão de uma expectativa aversiva exagerada, que desencadeia respostas desadaptativas, como evitações comportamentais e cognitivas (Paulus e Stein, 2006).

Consistente com este modelo, estudos de imagem demonstraram alteração na função insular em pacientes com diferentes diagnósticos de ansiedade [TOC, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), FSi, FS,

TAG e TPJ], assim como em indivíduos com ansiedade traço elevada (Mathew et al., 2008).

3.5.5.2 Aspectos neuroquímicos

Alguns neurotransmissores estão envolvidos em diferentes aspectos das respostas de ansiedade, agindo em distintas regiões anatômicas. As pesquisas vêm-se concentrando nos sistemas de ácido gama-aminobutírico (GABA), noradrenalina e serotonina. Estes neurotransmissores exercem um papel crítico no sistema límbico, incluindo a amígdala.

O sistema noradrenérgico

O sistema nervoso noradrenérgico vem sendo implicado na resposta ao estresse e parece ter função importante em quadros de ansiedade. Os neurônios noradrenérgicos do LC inervam grande parte das áreas cerebrais. Agentes que aumentam o disparo dos neurônios noradrenérgicos no LC induzem ansiedade, e os agentes que reduzem o disparo desses neurônios inibem sintomas de ansiedade (Ressler e Nemeroff, 2000).

O sistema serotoninérgico

O neurotransmissor serotonina (5-HT) parece ser, particularmente, importante na ansiedade, é envolvido na mediação de uma série de comportamentos, pela influência sobre sistemas neurais relacionados à ansiedade e ao condicionamento de medos. Os neurônios serotoninérgicos estão concentrados na linha média (rafe) do tronco cerebral. A neurotransmissão serotoninérgica responde a certas condições ambientais, particularmente ao estresse (Jacobs et al., 2002).

Com base nos resultados de estudos com animais, Graeff (2004) propõe uma ação múltipla da serotonina na ansiedade, ela aumentaria o medo condicionado na amígdala, inibiria reações inatas de medo (reações de luta e fuga) mediadas pela SCP e promoveria resistência ao estresse crônico por meio da atuação no hipocampo. Dessa forma, a serotonina parece exercer um papel modulador na ansiedade, favorecendo respostas complexas e aprendidas em detrimento a respostas inatas. A ação ansiolítica dos antidepressivos pode ser decorrente da facilitação da via 5-HT NDR-periventricular que leva a um aumento da estimulação dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} na SCP.

Enquanto um número considerável de pesquisas tem examinado o sistema serotoninérgico em adultos com TA, não há, praticamente, pesquisa nessa área envolvendo populações pediátricas (Charney e Bremner, 1999; Pine, 1999). Entretanto, dados de ensaios clínicos têm implicado o sistema serotoninérgico na ansiedade, tanto em adultos, como em crianças. Os ISRSs

tratam, com eficácia, os TA em adultos. Recentemente, estudos com crianças e adolescentes com TA (particularmente TAG, FS, TAS e TOC) submetidos a tratamento com ISRSs apontam no mesmo sentido (March et al., 1998; Birmaher et al., 2003; Geller et al., 2004; Asbahr et al., 2005).

O sistema gabaérgico

O glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA) são abundantes na amígdala e em outras estruturas corticais e límbicas. O GABA é um neurotransmissor inibitório. Na maioria das sinapses, sua ação é oposta pela ação do glutamato, que é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central dos mamíferos. Aparentemente, há um equilíbrio entre as ações dos dois neurotransmissores que regulam as respostas comportamentais e fisiológicas associadas à ansiedade (Bergink et al., 2004).

O receptor GABA_A-benzodiazepínico é alvo de medicações ansiolíticas, em especial, os benzodiazepínicos, estes potencializam a neurotransmissão gabaérgica, o que leva à redução dos disparos neuronais. O subtipo alfa-2 GABA_A parece estar particularmente envolvido na redução da ansiedade, ele é largamente expresso no hipocampo, na amígdala e no *striatum* (Ninan et al., 1982).

A ativação do receptor benzodiazepínico por agonistas inversos pode induzir alterações neuroquímicas, autonômicas e comportamentais associadas à ansiedade (Ninan et al., 1982; Crawley et al., 1984).

Pacientes com TP e TAG parecem ter uma deficiência no sistema de GABA, por causa de redução da sensibilidade central dos receptores (Kroboth et al., 1998) ou redução no número de receptores (Tiihonen et al., 1997; Malizia et al., 1998).

A administração de antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA (do glutamato) na amígdala baso-lateral provoca redução da ansiedade em modelos animais (Kim e McGough, 1992). Mathew e colaboradores (2005) encontraram que a administração de um inibidor da liberação de glutamato (riluzol) reduz sintomas ansiosos em paciente com TAG.

Uma nova área em estudo aborda a relação entre a ansiedade relacionada ao estresse e medidas de estresse oxidativo, envolvendo a modulação do glutamato via redução do estresse oxidativo (Mathew et al., 2008).

3.5.5.3 Aspectos neuroendócrinos

A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é um componente importante da resposta normal ao estresse. A liberação do fator liberador de corticotrofina (FLC) pelo hipotálamo estimula a hipófise a liberar

o hormônio liberador de adrenocorticotrofina (HLA) na corrente sanguínea. O HLA é detectado pelo córtex adrenal, facilitando a liberação de glucocorticoides como o cortisol. A retroalimentação negativa ocorre quando o cortisol liga-se a receptores glucocorticoides no hipotálamo e hipófise, suprimindo a liberação de FLC e HLA (Mathew et al., 2008).

Há evidências que anormalidades no funcionamento do eixo HHA podem ser características de alguns transtornos ansiosos e que a natureza destas alterações difere daquelas vistas nos transtornos de humor (Mathew et al., 2008).

No teste de supressão de dexametasona, pacientes com TAG apresentam uma taxa de não supressão em torno de 30%, o que sugere anormalidades na regulação do cortisol (Cameron e Nesse, 1988). Em crianças, o comportamento inibido foi associado a polimorfismos no gene CRH PCR1 do FLC (Smoller et al., 2003, 2005).

3.5.6 Fatores psicológicos

Cognitivo-comportamentais

Estudos avaliando cognições e comportamentos em crianças com transtornos ansiosos mostram que estas avaliam situações ambíguas como ameaçadoras e preferem evitar tais situações. Um estudo comparou três

grupos: grupo ansioso (crianças com FS, TAS e TAG); controle clínico (crianças com transtorno opositivo, transtorno de conduta e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade); controle não clínico (crianças sem diagnóstico psiquiátrico). As crianças ansiosas interpretaram as situações ambíguas de uma forma negativa com mais frequência, em comparação aos outros grupos; relataram mais cognições disfuncionais associadas à ansiedade de separação, ansiedade social e ansiedade generalizada e apresentaram uma subestima de sua capacidade de lidar com as situações (Bogels e Zigterman, 2000).

Psicodinâmicos

É comum observar que mães de crianças com TAS apresentam medo de deixar seus filhos saírem de casa sem elas, com preocupações excessivas em relação à segurança deles.

Nos aspectos psicodinâmicos, os vínculos afetivos formados na infância parecem exercer um papel na gênese dos sintomas ansiosos (Sroufe et al., 1990). No desenvolvimento normal, a criança passa de uma dependência completa em relação a seus pais, para uma situação de maior autonomia durante o primeiro ano de vida, o que ocorre por meio de uma separação gradual. Quando há algum transtorno no vínculo entre pais e filhos, essa separação torna-se muito difícil para ambos (Shear, 1996). O apego inseguro entre mãe e filho tem sido associado a variados níveis de ansiedade nas crianças.

De acordo com Bowlby (1982), o vínculo é o meio pelo qual a criança tenta assegurar sua proteção e segurança no mundo. Se a figura à qual ela se vincula for percebida como insuficiente ou frágil, o mundo será visto como ameaçador e perigoso. Os tipos de apego que levam a maior risco de desenvolvimento de transtornos ansiosos são o inseguro-desorganizado (que é associado a trauma ou perda mal resolvidos) e o inseguro-ambivalente. Rejeição e controle excessivo dos filhos pelos pais têm sido relacionados à posterior ansiedade. Estes pais dão pouca autonomia e influenciam seus filhos a serem mais cautelosos e evitar riscos (Silverman e Dick-Niederhauser, 2004).

3.6 TRATAMENTO

Na prática clínica, selecionar um tratamento apropriado para crianças ansiosas dentre as opções possíveis é uma tarefa difícil.

Crianças com sintomas ansiosos transitórios, geralmente, respondem a reassseguramento e suporte. Crianças com sintomas ansiosos leve a moderados, com pouco prejuízo funcional, respondem a intervenções educacionais com seus pais. Crianças com níveis de ansiedade maiores, com prejuízo funcional significativo devem ser encaminhadas para tratamento específico (Varley e Smith, 2003). Muitos clínicos e pesquisadores, atualmente, acreditam que a combinação da TCC direcionada ao transtorno e medicamento é o tratamento atual de escolha

para a maioria das crianças e adolescentes com transtornos de ansiedade. Na abordagem biopsicossocial, o tratamento combinado é a regra mais do que a exceção, como na maioria das áreas da medicina (Compton et al., 2004).

A farmacoterapia deve ser considerada quando há presença de sintomas graves, causando comprometimento à vida do jovem (Birmaher et al., 1998), ineficácia da TCC (ou recusa do tratamento por parte do paciente) e/ou presença de comorbidades, tais como depressão maior.

3.6.1 Tratamento não medicamentoso

Há um consenso de que, sempre que possível, o tratamento de crianças ansiosas deva ser iniciado com TCC, antes da utilização de medicações (Varley e Smith, 2003). Vários estudos controlados vêm mostrando a eficácia desta modalidade de tratamento para os TAIA.

O primeiro estudo clínico randomizado investigando a eficácia da TCC comparada à lista de espera nos TAIA foi realizado por Kendall (1994). Os resultados revelam que os pacientes tratados com TCC tiveram ganhos significativos e que esses ganhos mantiveram-se no seguimento de um ano.

Em 2007, foi publicada uma metanálise de 24 ensaios clínicos, nos quais o tratamento ativo era TCC, para tratamento de transtornos ansiosos (TAG, TAS, FS, FSi, TP) em crianças e adolescentes. Doze estudos incluíam tratamento individual e 15, terapia em grupo. Dezesete estudos

incluíam tratamento focado na criança / adolescente e 14, tratamento focado na família. Dezesseis estudos utilizaram lista de espera como controle; o restante usou uma terapia alternativa (psicoeducação em ansiedade / intervenções inespecíficas) como controle. Dezesseis estudos relataram dados de seguimento (sendo três deles a longo prazo, até 7,4 anos). A duração do tratamento variou de três a 18 sessões. O número total de pacientes foi 1.275, com idade média de 10,9 anos (6-18 anos). Os resultados mostraram a utilidade da TCC no tratamento desses transtornos. O tamanho do efeito do tratamento foi de 0,86 em comparação a 0,13 na condição de lista de espera. Na condição de controle com terapia alternativa, o tamanho do efeito foi de 0,58. Das crianças que completaram o tratamento, 68.9% não preenchiam mais critérios diagnósticos para o transtorno ansioso principal em comparação a 12,9% das crianças em lista de espera. Não houve diferenças de resposta entre tratamentos individuais e em grupo, assim como entre tratamentos focados na criança e na família. Os dados do seguimento mostraram que os ganhos mantiveram-se por vários anos, após tratamento (In-Albon e Schneider, 2007).

3.6.2 Tratamento medicamentoso

3.6.2.1 Considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas

Embora crianças e adolescentes estejam sendo cada vez mais expostos a medicações psicotrópicas, pouco se sabe sobre as

características farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias desse grupo. As crianças têm um metabolismo hepático mais rápido que os adultos, geralmente, necessitam de uma dose por peso mais elevada quando comparadas a adultos. Isto tende a mudar durante a puberdade, quando as doses necessárias assemelham-se às utilizadas para adultos.

No entanto, é importante uma monitorização cuidadosa da resposta ao medicamento e possíveis efeitos colaterais. Em alguns casos, é recomendada a dosagem dos níveis plasmáticos das medicações (Dulcan et al., 1999).

3.6.2.2 Perspectiva Histórica

Historicamente, os barbitúricos foram os primeiros agentes usados para o tratamento de ansiedade em adultos e crianças, em razão de sua disponibilidade e propriedades sedativo-hipnóticas. Os benzodiazepínicos substituíram-nos em razão de melhor perfil de segurança (Reinblat e Riddle, 2007). Entretanto, pela evidência limitada da eficácia e potencial de abuso e dependência (que será melhor detalhado em seção específica desta dissertação), atualmente, o uso de benzodiazepínicos em crianças não é recomendando, a não ser em casos excepcionais, como de ansiedade aguda.

Os primeiros ensaios farmacológicos para transtornos da ansiedade e humor em crianças foram conduzidos, em 1960-1961, por Eisenberg, Gilbert

e Cytryn, que compararam a eficácia dos agentes neurolépticos (proclorperazina e perfenazina) e tranquilizantes menores (meprobanato) associados à psicoterapia para crianças e adolescentes com transtornos psiquiátricos, incluindo transtornos ansiosos. Nenhuma das medicações foi considerada efetiva (Cytryn et al., 1960; Eisenberg et al., 1961).

Os anti-histamínicos (como difenidramina e hidroxizina) foram usados por décadas no tratamento a curto prazo de ansiedade em crianças, embora não haja comprovação de seu efeito (Reinblat e Walkup, 2005). A difenidramina foi estudada por Korein e colaboradores (1971), e foi observado um efeito sedativo, mas não ansiolítico, em "transtornos neuróticos". Dados mais recentes mostram que estas medicações ainda são utilizadas com frequência na prática clínica, particularmente, para agitação e ansiedade (Zito et al., 2000).

Em 1971, Gittelman-Klein e Klein iniciaram os estudos com antidepressivos no tratamento de crianças com transtornos ansiosos, mostrando resultados promissores com o uso de imipramina (Gittelman-Klein e Klein, 1971). A hipótese de que os antidepressivos tricíclicos (ADT) seriam úteis a crianças baseava-se em sua eficácia no tratamento de adultos com transtorno de pânico e no achado comum de que os adultos com transtornos de ansiedade, geralmente, relatavam o início de seus sintomas na infância (Reinblat e Walkup, 2005). Os estudos com esta classe de antidepressivos mostram resultados controversos (conforme será melhor detalhado na seção específica sobre ADT desta dissertação). Nos últimos 20 anos, os inibidores

seletivos de recaptura da serotonina (ISRS) substituíram os ADT, como primeira linha de tratamento para os TAIA, baseados em dados de literatura demonstrando que os ISRS são efetivos e seguros para o tratamento agudo desses transtornos (Nash e Hack, 2002; Diler e Avci, 2002; Pine, 2002).

Em relação aos ADT, há claramente uma escassez de estudos, talvez em razão dos possíveis efeitos colaterais destas medicações e da necessidade de controle dos sinais vitais, eletrocardiograma e, ocasionalmente, dosagem de níveis sanguíneos destes compostos.

3.6.2.3 Medicamentos

As classes de medicações utilizadas para manejo dos transtornos ansiosos na infância e adolescência incluem antidepressivos, ansiolíticos, tranquilizantes maiores/antipsicóticos e alternativas como betabloqueadores, anti-histamínicos e antiepilépticos (Williams e Miller, 2003). Entre as classes de medicações utilizadas para o manejo dos TAIA, as mais estudadas são os ansiolíticos e os antidepressivos. Entre os antidepressivos, destacam-se os ISRS, a venlafaxina e os ADT.

3.6.2.3.1 Ansiolíticos

Benzodiazepínicos

Existem poucos dados confiáveis a respeito do uso de benzodiazepínicos em crianças e adolescentes. Há uma preocupação em relação a seus efeitos colaterais, como a desinibição comportamental e o potencial de abuso e dependência. Os principais estudos publicados com essas medicações são três ensaios clínicos controlados com placebo. Os dados da Tabela 4 resumem os achados desses ensaios.

Bernstein e colaboradores (1990) compararam, durante 8 semanas, alprazolam (dose média de 1,8 mg/dia), a imipramina (dose média de 164 mg/dia) e o placebo em 24 crianças e adolescentes (de 7 a 17 anos), com recusa escolar e um diagnóstico de transtorno ansioso ou depressivo. Os escores pós-tratamento na “Anxiety Rating for Children” foram significativamente diferentes entre os grupos, observando-se melhor evolução nos grupos de tratamento ativo. Nas escalas de depressão, também, foi observada melhora mais acentuada nos grupos em uso de alprazolam e imipramina. Entretanto, análises de covariância (sendo as covariantes os escores pré-tratamento) não demonstraram diferenças significativas entre os grupos nas medidas de ansiedade e depressão. Os resultados foram contraditórios.

Simeon e colaboradores (1992) compararam, durante 4 semanas, a eficácia e segurança do alprazolam (0,5 – 3,5 mg/dia) com placebo em 30 crianças e adolescentes (de 8 a 16 anos) com TAG ou transtorno de

evitação. Embora o alprazolam tenha sido bem tolerado, não foi verificada diferença estatística entre os grupos em relação à eficácia.

Graae e colaboradores (1994) avaliaram o uso de clonazepam (0,5 - 2,0 mg/dia) comparado a placebo em 15 crianças (7-13 anos), predominantemente com diagnóstico de TAS. Foram encontrados efeitos colaterais de sonolência, irritabilidade e comportamento opositivo em 10 crianças em uso de clonazepam, comparados a cinco em uso de placebo. As comparações estatísticas não comprovaram os benefícios do clonazepam.

Pelo seu perfil de efeitos colaterais, evidência limitada de eficácia e potencial de abuso e dependência, os tratamentos com benzodiazepínicos em crianças devem ser curtos e limitados a casos de ansiedade aguda, em associação com um ISRS ou ADT, até o antidepressivo começar a fazer efeito (Masi et al., 2001). Alternativamente, poderiam ser considerados para o tratamento dos TAIA quando outras abordagens e medicações tenham falhado (Velosa e Riddle, 2000).

Tabela 4 - Ensaios clínicos com benzodiazepínicos para TAIA

Estudo	Sujeitos	Intervenção	Duração	Resultados
Bernstein GA 1990	7-17 anos RE, TAIA, Depressão	Alprazolam m 1,8 mg/d Imipramina m 164 mg/d Placebo	8 sem.	Sem diferenças significativas
Simeon JG 1992	8-16 anos TAG, TE	Alprazolam 0,5- 3,5 mg/d (n: 17) Placebo (n: 13)	4 sem.	Sem diferenças significativas
Graae F 1994	7-13 anos TAS	Clonazepam 0,5- 2 mg/d (n: 8) Placebo (n: 7)	4 sem.	Sem diferenças significativas *EC significativos

RE – recusa escolar; TAIA – transtornos de ansiedade na infância e adolescência; TAG – transtorno de ansiedade generalizada; TAS – transtorno de ansiedade de separação; TE - transtorno de evitação; m – média; mg/d – miligramas por dia; sem. - semanas; EC – efeitos colaterais

Buspirona

A Buspirona é um ansiolítico não benzodiazepínico, que vem sendo usado no tratamento de transtornos ansiosos.

Há poucos dados sobre o uso de buspirona para os TAIA. A informação atual é baseada em dados de relatos de casos e estudos abertos que demonstram resultados promissores, mas ainda sem comprovação por estudos controlados com amostra adequada (Velosa e Riddle, 2000; Masi et al. 2001). Um ensaio aberto de adolescentes com TAG ou OAD mostrou redução da ansiedade, após 6 semanas de tratamento com buspirona (até 30 mg/dia) (Kutcher et al., 1992). Simeon (1993) avaliou nove crianças com OAD que obtiveram melhora com uso de buspirona.

As doses recomendadas são de 0,2 a 0,6 mg/kg/dia. Deve-se iniciar com doses baixas, com aumentos graduais. Doses máximas de 20 mg/dia para crianças pré-adolescentes e de 60 mg/dia para adolescentes (Velosa e Riddle, 2000).

Geralmente, os efeitos colaterais são mínimos e de curta duração, incluindo alterações de sono, náuseas, cefaleia, dor epigástrica e excitação. Não existem informações a respeito de sintomas de retirada (Velosa e Riddle, 2000). Um ensaio aberto com buspirona em crianças hospitalizadas com ansiedade e agressividade, documentou agitação e sintomas maníacos em um número significativo de sujeitos (Pfeffer et al., 1997).

3.6.2.3.2 Antidepressivos

Antidepressivos Tricíclicos

Em relação aos ADT, existem poucos estudos controlados e randomizados com crianças e adolescentes. A maioria deles envolve a imipramina. A clomipramina mostrou ser uma alternativa terapêutica medicamentosa eficaz aos ISRS para o tratamento agudo dos TA em populações adultas (Stein, 1998; Baker et al., 1999; Lotufo-Neto et al., 2001).

Gittelman-Klein e Klein (1971, 1973) relataram um estudo duplo cego, controlado por placebo, no qual se utilizou imipramina em 35 crianças e adolescentes (idades de 6 a 14 anos), com recusa escolar, resistentes ao

tratamento com terapia comportamental. A imipramina foi administrada em uma dose média de 159 mg/dia por 6 semanas, associada ao tratamento comportamental. A resposta foi de 81% no grupo que recebeu medicamento contra 47% no que recebeu placebo. Quanto aos efeitos colaterais, somente boca seca ocorreu com mais frequência no grupo que recebeu imipramina. Dois estudos que tentaram replicar estes resultados, tiveram insucesso (Bernstein et al., 1990; Klein e cols., 1992). Esta discrepância nos resultados pode estar relacionada à heterogeneidade de diagnósticos dentro da classificação de “recusa escolar”. Levando-se em conta os resultados desses estudos, Klein e colaboradores (1992) sugerem que o uso de imipramina não necessita ser excluído do tratamento de transtornos ansiosos infantis, mas o efeito sugerido no primeiro estudo não pode ser comumente esperado.

Mais recentemente, Bernstein e colaboradores (2000) em estudo de 8 semanas, compararam a imipramina a placebo, associados a TCC, para o tratamento de adolescentes (n=63) com recusa escolar, com transtornos de ansiedade ou depressão. Os escores das escalas clínicas de ansiedade e depressão apresentaram redução significativa em ambos os grupos, com a depressão, tendo melhora mais rápida no grupo da imipramina. Este grupo também demonstrou uma melhora significativamente mais rápida no comparecimento à escola em relação ao grupo placebo. Na última semana de tratamento, o comparecimento à escola foi de $70,1\% \pm 31,6\%$ no grupo da imipramina e de $27,6\% \pm 36,1\%$ no grupo placebo.

Um estudo duplo cego controlado por placebo com a clomipramina (40 – 75 mg/dia) foi realizado com 46 crianças e adolescentes com recusa escolar. Após 12 semanas de tratamento, foi concluído que o grupo que recebeu clomipramina não apresentou melhora clínica (Berney et al., 1981). Neste estudo, as dosagens baixas tornam difícil a interpretação dos resultados. A clomipramina, embora pouco avaliada em populações infantis com TAG, FS ou TAS, foi o primeiro medicamento que mostrou melhora em sintomas de TOC (Leonard et al., 1989), tornando-se a primeira droga aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA – 1989) para este transtorno na infância e adolescência. Seu efeito foi atribuído à sua habilidade para inibir a recaptura (de forma não-seletiva) da serotonina (Koran et al., 1996). Uma metanálise recente comprovou sua eficácia como superior aos ISRS no TOC, embora não tenha considerado esse medicamento como primeira escolha em razão de suas propriedades farmacocinéticas e perfil de efeitos colaterais (Geller et al., 2003).

Os dados da Tabela 5 resumem os resultados dos estudos com os antidepressivos tricíclicos acima descritos.

Tabela 5 - Ensaios clínicos controlados com ADT para TAIA

Estudo	Sujeitos	Intervenção	Duração	Resultados	Significância
Gittelman-Klein R 1971	6-14 anos RE	Imipramina 100-200 mg/d (n:16) Placebo (n: 19)	6 sem.	Retorno escola Imipramina 81% Placebo 47%	p< 0.05
Berney T 1981	9-14 anos RE	Clomipramina 40-75 mg/d (n:27) Placebo (n: 19)	12 sem.	Sem diferenças significativas	
Bernstein GA 1990	7-17 anos RE, TAIA, Depressão	Alprazolam m 1,8 mg/d Imipramina m 164 mg/d Placebo	8 sem.	Sem diferenças significativas	
Klein RG 1992	6-15 anos TAS	Imipramina 75-275 mg/d (n:11) Placebo (n:10)	6 sem.	Sem diferenças significativas	
Bernstein GA 2000	12-18 anos RE, TAIA, Depressão	Imipramina média 182 mg/d (n:31) Placebo (n: 32)	8 sem.	Retorno escola Imipramina 70% Placebo 27%	p< 0,001

RE – recusa escolar; TAS – transtorno de ansiedade de separação; TAIA – transtornos de ansiedade na infância e adolescência; mg/d – miligramas por dia; sem. - semanas; m – média

Os efeitos colaterais mais relatados com o uso dos ADT são: boca seca, visão borrada, constipação, náuseas, hipotensão ortostática, tontura, sedação ou insônia, perda ou ganho de peso. Frequentemente são transitórios e podem ser minimizados por ajuste gradual de dose. Existem relatos esparsos de irritabilidade e agitação. Os efeitos colaterais cardíacos levantam a maior preocupação com o uso dessas medicações. Deve-se solicitar um eletrocardiograma (ECG) de base, antes do início do tratamento, além de medir a pressão arterial e pulso. Recomenda-se repetir o ECG e

checar o nível sérico da droga, após chegar a uma dose efetiva (Velosa e Riddle, 2000).

Recomenda-se iniciar o tratamento com doses baixas (10-25 mg/dia), com aumentos graduais. A dose máxima é de 5 mg/kg/dia. A descontinuação do medicamento deve ser gradual, para evitar sintomas de retirada (inquietação, insônia e irritabilidade) (Velosa e Riddle, 2000).

Inibidores Seletivos de Recaptura da Serotonina

Destacam-se seis estudos controlados que avaliaram o uso de medicações para o tratamento agudo dos TAIA.

O primeiro avaliou o uso de fluvoxamina (até 300 mg/dia) comparado a placebo em 128 crianças e adolescentes (idades entre 6 e 17 anos) com TAG, FS e/ou TAS durante oito semanas. A fluvoxamina foi considerada eficaz (76% dos indivíduos responderam a fluvoxamina; 29%, ao placebo) e bem tolerada. Efeitos colaterais apresentados foram: cefaleia, sintomas gastrintestinais, ativação motora e sonolência (The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group, 2001).

Rynn e colaboradores (2001) compararam durante nove semanas o uso de sertralina (dose máxima 50 mg/dia) e de placebo em 22 crianças e adolescentes, com idades entre 5 e 17 anos, com TAG como diagnóstico primário. A sertralina foi superior ao placebo em todas as medidas de

avaliação a partir da 4ª semana de tratamento e considerada segura (90% dos pacientes responderam ao medicamento e 10% ao placebo).

No terceiro estudo, avaliou-se, por 12 semanas, o uso de fluoxetina (20 mg/dia; n=37) comparado a placebo (n=37) em crianças e adolescentes de 7 a 17 anos com diagnósticos de TAG, TAS ou FS. A fluoxetina foi eficaz na redução de sintomas ansiosos e melhora do funcionamento global do paciente; 61% dos que receberam fluoxetina e 35% dos que receberam placebo foram considerados melhores ou muito melhores. No entanto, os autores relataram que, apesar da melhora, muitos indivíduos ainda apresentavam sintomas residuais no final do estudo, apontando para a necessidade do desenvolvimento de melhores abordagens terapêuticas para jovens com transtornos ansiosos (Birmaher et al., 2003). Neste estudo, a utilização de doses baixas de fluoxetina (20 mg/dia) poderia explicar a presença de sintomas residuais no final do ensaio clínico. Após esse ensaio clínico controlado, 52 crianças e adolescentes foram seguidas em tratamento aberto (n: 42) pelo período de um ano, comparadas àquelas sem medicamento (n:10). Os participantes em uso de fluoxetina obtiveram uma redução mais acentuada dos sintomas ansiosos em comparação ao grupo controle. Ao final, somente 5% foram avaliados como sem resposta, em contraste a 30% do grupo sem medicamento (Clarck et al., 2005).

O quarto estudo comparou, durante 16 semanas, a paroxetina (10-50 mg/dia) a placebo em 322 crianças (8-11 anos) e adolescentes (12-17 anos) com FS como o transtorno psiquiátrico predominante (comorbidades de FSi,

TAG e TAS). O grupo com paroxetina teve uma resposta significativamente maior comparado ao grupo placebo (77,6% respondedores versus 38,3%). Os efeitos colaterais mais apresentados foram insônia, hiporexia e vômitos (Wagner et al., 2004).

Mais recentemente, foi realizado um estudo que compara a fluoxetina a um programa de TCC direcionado à fobia social (*Social Effectiveness Therapy for Children – SET-C*) e a placebo em crianças e adolescentes (n=139). Os resultados mostram superioridade de ambas as modalidades de tratamento comparadas a placebo (taxa de resposta no CGI: SET-C 79%; fluoxetina 36,4%; placebo 6,3%). Na comparação entre os tratamentos, embora ambos tenham sido associados à redução da ansiedade social, a SET-C mostrou melhores resultados, sobretudo nas medidas de competência social. No seguimento de 1 ano, os ganhos de tratamento foram mantidos (Beidel et al., 2007).

Finalmente, Walkup e colaboradores (2008) avaliaram 488 crianças e adolescentes (7-17 anos) com TAG, TAS e/ou FS divididos em quatro grupos: terapia combinada de TCC e sertralina; TCC isoladamente; sertralina isoladamente e placebo. As taxas de resposta foram de 80,7% para a terapia combinada; 59,7% para TCC; 54,9% para sertralina e 23,7% para placebo.

Os dados da Tabela 6 resumem os resultados dos estudos com os ISRS acima descritos.

Tabela 6 - Ensaios clínicos controlados com ISRS para TAIA

Estudo	Sujeitos	Intervenção	Duração	Resultados	Significância
The RUPP 2001	6-17 anos TAS, TAG, FS	Fluoxamina até 300 mg/d (n: 63) Placebo (n:65)	8 sem.	CGI-I $\leq$ 3 Fluoxamina 76% Placebo 29%	$p < 0,001$
Rynn MA 2001	5-17 anos TAG	Sertralina 25-50 mg/d (n: 11) Placebo (n: 11)	9 sem.	CGI-I $\leq$ 2 Sertralina 90% Placebo 10%	$p < 0,001$
Birmaher B 2003	7-17 anos TAS, TAG, FS	Fluoxetina 10-20 mg/d (n: 37) Placebo (n: 37)	12 sem.	CGI-I $\leq$ 2 Fluoxetina 61% Placebo 35%	$p = 0,03$
Wagner K D 2004	8-17 anos FS	Paroxetina 10-50 mg/d (n: 163) Placebo (n: 156)	16 sem	CGI-I $\leq$ 2 Paroxetina 77% Placebo 38%	$p < 0.001$
Beidel DC 2007	7-17 anos FS	SET-C (n: 57) Fluoxetina 40 mg/d (n: 33) Placebo (n: 32)	12 sem	CGI $\leq$ 2 SET-C 79% fluoxetina 36,4% placebo 6,3%	$p < 0,001$ (SET-C versus fluoxetina ou placebo) $p < 0,005$ (fluoxetina versus placebo)
Walkup JT 2008	7-17 anos TAS, TAG, FS	TCC + Sertralina (n: 140) Sertralina 25-200 mg/d (n: 133) TCC (n: 139) Placebo (n: 76)	12 sem	CGI $\leq$ 2 TCC + Sertralina 80,7% TCC 59,7% Sertralina 54,9% Placebo 23,7%	$p < 0,001$ (tratamentos ativos comparados com placebo e terapia combinada com mono-terapias)

TAG – transtorno de ansiedade generalizada; TAS – transtorno de ansiedade de separação; FS – fobia social; mg/d – miligramas por dia; sem. - semanas; CGI – *Clinical Global Impression*; SET-C - *Social Effectiveness Therapy for Children*; TCC – terapia cognitivo-comportamental.

Os efeitos colaterais mais relatados, tanto nos estudos citados acima, como nos estudos com adultos foram cefaleia, náuseas, sonolência, insônia, hiporexia, dor epigástrica, ansiedade, agitação ou ativação. A desinibição comportamental parece ser dose dependente, não sendo claro se as crianças têm um risco maior de apresentar este efeito colateral. As reações

adversas parecem ser transitórias, geralmente, não necessitando descontinuar o tratamento (Velosa e Riddle, 2000).

Recomenda-se iniciar o tratamento com doses baixas e aumentar lentamente, conforme tolerado, caso não haja resposta terapêutica.

Sintomas de retirada como tontura, náuseas, cefaleia, transtornos sensoriais, estados hipomaníacos, agressividade e ideação suicida têm sido relatados. Assim, os ISRS com meia vida curta não devem ser descontinuados abruptamente (Velosa e Riddle, 2000).

As vantagens dos ISRS incluem o perfil de efeitos colaterais favoráveis, relativa segurança em altas doses e quase completa ausência de efeitos cardíacos (Masi et al., 2001).

Venlafaxina

Estudos controlados demonstraram eficácia e tolerabilidade da venlafaxina no tratamento de transtornos ansiosos em adultos, incluindo FS, TAG, TEPT, TP e TOC (Katzman, 2004). Os estudos existentes em crianças e adolescentes mostram benefícios similares a esta faixa etária. Rynn e colaboradores (2007) compararam durante 8 semanas a venlafaxina (n= 157) a placebo (n= 163) em dois ensaios clínicos multicêntricos e controlados em crianças e adolescentes (6-17 anos) com TAG. A venlafaxina mostrou taxa de resposta significativamente maior em comparação ao placebo (69% versus 48%, $p= 0,004$). Os efeitos colaterais

mais significativos relatados foram: astenia, hiporexia, dor e sonolência. No mesmo ano, March e colaboradores (2007) publicaram os resultados do seu ensaio clínico randomizado multicêntrico. As taxas de resposta (CGI= 1 ou 2) foram de 56% da venlafaxina ER e 37% do placebo no tratamento de crianças e adolescentes (8-17 anos / n=293) com fobia social generalizada. Os efeitos colaterais mais comuns com a venlafaxina foram náusea, cefaleia, tontura e nervosismo.

3.6.2.3.3 Outros medicamentos utilizados

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos parecem modificar sintomas de ansiedade, mas não existem estudos controlados avaliando sua eficácia. Provavelmente, seu efeito seja mais sedativo do que ansiolítico (Masi et al., 2001). A hidroxizina parece ter indicação para o tratamento da ansiedade situacional em crianças, mas sua utilidade para ansiedade constitucional ou uso a longo prazo não é documentada. A dose recomendada é 50 mg/dia, em doses divididas para crianças com menos de 6 anos e 50 – 100 mg/dia para aquelas com mais de 6 anos. A difenidramina tem sido usada para redução da ansiedade ou alterações comportamentais. Seus efeitos parecem não ser específicos à ansiedade e relacionados à sedação. As doses recomendadas são de 1 a 5 mg/kg/dia para crianças novas e 25 a 50 mg/dose para adolescentes. Possuem efeitos colaterais anticolinérgicos e atropínicos

(boca seca, constipação, confusão e potencial para delirium) (Williams e Miller, 2003).

Betabloqueadores

Os betabloqueadores têm sido usados no tratamento de sintomas somáticos associados a transtornos de ansiedade em adultos (Labellarte et al, 1999). O propranolol tem benefício documentado para tratamento de ansiedade de desempenho. Há relatos que sugerem uma redução de agressividade em crianças (sobretudo com transtornos do desenvolvimento) e benefícios no tratamento de recusa escolar (Williams e Miller, 2003). No entanto, seu efeito ansiolítico em crianças não está estabelecido (Masi et al., 2001). As dosagens não são bem determinadas, e os riscos são de redução na pressão arterial e na frequência cardíaca (Williams e Miller, 2003).

Antipsicóticos

Não existem estudos que corroboram o uso destas medicações para ansiedade, tanto dos antipsicóticos clássicos, como dos atípicos, embora sejam usados para controle das alterações comportamentais; de um modo geral, não têm indicação para tratamento dos TAIA (Williams e Miller, 2003). Um “transtorno de ansiedade de separação neuroléptico” tem sido descrito em pacientes com Síndrome de Tourette ou TOC que receberam antipsicóticos (haloperidol, pimozide ou risperidona) (Masi et al., 2001).

Estabilizadores de Humor

Existem evidências em forma de relatos de caso, séries de casos e estudos abertos sugerindo a utilidade de medicações anticonvulsivantes no tratamento de transtornos ansiosos. Mais recentemente, surgiram dados de estudos placebo-controlados sugerindo a eficácia da pregabalina, gabapentina, lamotrigina e ácido valpróico em determinados transtornos de ansiedade em adultos (Van Ameringen et al, 2004).

Não há estudos que reforcem o uso de estabilizadores de humor para o tratamento de ansiedade em crianças e adolescentes (Williams e Miller, 2003).

3.6.2.4 - Tratamento com ISRS e o risco de suicídio

Preocupações têm surgido a respeito do potencial para aumento de pensamentos e/ou comportamentos suicidas com o tratamento de ISRS em crianças e adolescentes.

Em outubro de 2003, o FDA dos Estados Unidos da América publicou um alerta de saúde pública sobre relatos de crianças e adolescentes tomando antidepressivos que tentaram ou cometeram suicídio. Em dezembro de 2003, a *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, da Inglaterra, publicou uma carta a médicos, aconselhando contra o uso de quase todos os antidepressivos em jovens abaixo de 18 anos. Na mesma época, a *European Medicines Agency* publicou um alerta

semelhante. No início de 2004, o FDA levantou a possibilidade de uma ligação entre suicídio e uso de antidepressivos recomendando cuidado a médicos, pacientes e familiares. Em outubro do mesmo ano, ordenou a colocação de um alerta em todos os antidepressivos quanto ao possível aumento do risco de pensamentos e comportamento suicida em jovens tomando estas medicações. Foi recomendado ainda o uso de um guia sobre o uso das medicações, a ser discutido com pacientes e pais e monitoração e visitas mais frequentes para crianças e adolescentes em uso de ISRS.

Esta resolução baseou-se em dados de uma metanálise, publicada em 2006 (Hammad et al., 2006). A revisão incluiu 23 ensaios clínicos controlados por placebo, abordando nove antidepressivos (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, bupropiona, venlafaxina, nefazodona e mirtazapina) em crianças e adolescentes, buscando avaliar o risco de suicídio com o uso destas medicações nessa faixa etária. Os diagnósticos estudados incluíam depressão maior, TOC, TAG, FS e TDAH. Concluiu que estas medicações provocam um discreto aumento do risco de comportamento e pensamentos suicidas (de até duas vezes). Os autores reconhecem limitações do estudo, por exemplo, crianças em uso de medicações podem relatar mais os eventos adversos. Este fato estaria associado à possível redução de sintomas de ansiedade social ou possível maior controle pela equipe, associado a maior ocorrência de efeitos colaterais em grupos de tratamento ativo. Além disso, estudos ecológicos sugerem que o aumento das prescrições de antidepressivos está associado a uma redução do suicídio em adolescentes (Olfson et al., 2003).

Finalmente, estudos de autópsias de suicídios não mostraram evidência de uso de antidepressivos na maioria dos adolescentes (Gray et al., 2003; Leon et al., 2004). Nesse artigo, os autores procuram deixar claro que o FDA não contraindica o uso dos antidepressivos, mas recomenda que este risco e a necessidade de seu uso sejam avaliados. Embora alguns estudos abordando TAG e TOC tenham sido incluídos, a maioria abordava depressão. Quando os estudos focando transtornos ansiosos foram examinados, o risco relativo foi 2, com um intervalo de segurança que não indicou significância.

O assunto deve ser considerado no contexto tanto dos riscos como dos benefícios que os antidepressivos possam trazer no tratamento de transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes, assim como dos efeitos do não tratamento.

Considerando estes aspectos, Bridge e colaboradores (2007) realizaram uma metanálise de 27 ensaios clínicos randomizados e controlados, abordando o tratamento de DM (n=15), TOC (n=6) e TAIA (n=6) na população pediátrica. Foi verificada evidência de eficácia para as três indicações. Os efeitos foram maiores para TAIA (taxa de resposta 69% x 39%), intermediários para TOC (taxa de resposta 52% x 32%) e menores para DM (taxa de resposta 61% x 50%) dos antidepressivos em relação ao placebo. Consistente com a análise do FDA, encontrou-se evidência de risco pequeno, mas aumentado de pensamentos / comportamento suicida com o início do tratamento. Entretanto, a diferença do risco entre antidepressivos e

placebo para cada indicação foi menos que 1%. Não houve qualquer suicídio completado. Os resultados indicam que existe um padrão favorável de risco-benefício aos antidepressivos no tratamento de crianças com transtornos psiquiátricos avaliados.

Em 2007, Gibbons e colaboradores publicaram um estudo ecológico avaliando dados de taxas de prescrição de ISRS, de 2003 até 2005, em crianças e adolescentes e de taxas de suicídio nesta faixa etária, usando dados disponíveis nos Estados Unidos e América (até 2004) e nos Países Baixos (até 2005). As prescrições de ISRS reduziram em cerca de 22% em ambos os países. Nos Países Baixos, as taxas de suicídio em jovens aumentou em 49%, entre 2003 e 2005, mostrando uma associação negativa significativa com a prescrição de ISRS. Nos Estados Unidos da América, a taxa de suicídio nesta população aumentou em 14%, entre 2003 e 2004 (os dados até 2005 não estavam disponíveis na época do estudo). Até 2003, as taxas de prescrição de ISRS vinham aumentando e as taxas de suicídio reduzindo em ambos os países. Como o período de observação do estudo foi pequeno e foi um estudo ecológico, estes dados devem ser interpretados com cuidado em relação a estabelecer-se causalidade, mas são dados que devem ser considerados quanto aos possíveis riscos de uma redução na prescrição de ISRS.

É importante que este tipo de tratamento sempre seja realizado com cuidado e monitoração atenta da evolução dos sintomas. Sempre informar o

paciente e familiares quanto aos possíveis riscos e benefícios do tratamento ou ausência deste.

3.6.2.5 Farmacogenética

É um fato reconhecido que os indivíduos respondem de formas diferentes aos tratamentos medicamentosos. Alguns indivíduos obtêm resposta completa, e outros apresentam resposta parcial ao tratamento ou ausência desta. Ocorre também uma variabilidade em relação à sensibilidade a possíveis efeitos colaterais (Zhou et al., 2008).

Uma das principais razões para as variações na resposta a medicamentos é a variabilidade genética, polimorfismos têm sido encontrados na maioria das enzimas envolvidas no metabolismo de drogas, em transportadores de medicamentos e em vários sítios de ação destes, o que pode ter importância ao determinar a resposta clínica (Ingelman-Sundberg et al., 2007).

A farmacogenética é, geralmente, definida como o estudo da variabilidade de resposta às drogas pela hereditariedade (Pirmohamed, 2001). Avanços na biologia molecular têm possibilitado o estudo de variações individuais em sequências de DNA e genes específicos para prever diferenças de respostas aos medicamentos, assim como o risco de ocorrência de efeitos adversos (McLeod, 2001).

A atividade de muitas drogas depende de sua interação com enzimas, predominantemente, hepáticas. As enzimas mais importantes pertencem à família do citocromo P450 (CYP) e as com maior importância na prática clínica psiquiátrica são a CYP2D6 e CYP2C19. A CYP2D6 é importante para o metabolismo de vários antidepressivos (ADT, venlafaxina) e antipsicóticos; a CYP2C19 é importante para o metabolismo de alguns antidepressivos (ADT, citalopram, escitalopram e sertralina) (Leon et al., 2006). A atividade da CYP2D6 é extremamente variável, em razão de mais de 50 variações genéticas, podendo ser expressada em quatro níveis principais de atividade: metabolizadores ultrarrápidos; metabolizadores extensivos (que apresentam atividade normal); metabolizadores intermediários (com baixa atividade) e metabolizadores lentos. A fluoxetina, paroxetina e bupropiona, entre outros, são fortes inibidores da CYP2D6 (Leon et al., 2006). A fluoxetina merece uma atenção especial pelo fato de que sua atividade inibitória da CYP2D6 poder persistir por várias semanas após sua descontinuação (pela sua meia-vida longa e seu metabólito norfluoxetina) (Serreti e Artioli, 2004).

O transportador de serotonina (SERT) parece ser o local principal de ação de muitos antidepressivos, seu papel é transportar a serotonina (5-HT) para o neurônio pré-sináptico, o que leva à interrupção da ação sináptica e reciclagem da 5-HT. Foram identificados polimorfismos no gene que codifica o SERT, que foram associados às diferenças na resposta a vários ISRS (Serreti e Artioli, 2004). Lesh e colaboradores (1994) encontraram que a atividade basal da variante longa foi mais que o dobro do que a da forma curta do gene promotor do SERT. A variante longa apresenta maiores níveis

de transcrição do SERT e os homozigotos para a forma curta apresentam recaptura de 5-HT reduzida (Heils et al., 1996). Um estudo sugere que os homozigotos para a variante curta podem ter uma propensão aumentada para desenvolver agitação e insônia com a fluoxetina (Perlis et al., 2003).

O objetivo da testagem farmacogenética é auxiliar os médicos na prescrição de medicamentos apropriados, na dose correta, minimizando o risco de efeitos adversos e toxicidade e aumentando as chances de eficácia pela possibilidade de identificar os indivíduos que, provavelmente, não terão benefício com determinado medicamento e aqueles que podem ser prejudicados por efeitos colaterais (Zhou et al., 2008).

4 MÉTODOS

4.1 SUJEITOS

Foram estudados 30 crianças e adolescentes (14 meninos, 16 meninas), com idades de 7 a 17 anos, independente de raça ou sexo, que preencheram os critérios diagnósticos do DSM-IV para TAG, TAS e/ou FS, inscritos no Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

4.1.1 Critérios de inclusão

Presença de um ou mais diagnósticos de TA (TAG, TAS e/ou FS), uma vez que a comorbidade entre esses é frequente [ao menos, 60% das crianças com diagnóstico de transtorno de ansiedade apresentam duas destas condições, e 30% apresentam três (Rupp Anxiety Study Group, 2001)].

Idade mínima de 7 anos e máxima de 17 anos.

4.1.2 Critérios de exclusão

Diagnóstico de episódio depressivo maior atual comórbido; diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade como transtorno primário ou que necessite uso de psicoestimulantes; doenças neurológicas; diagnóstico prévio ou atual de Transtorno de Humor Bipolar, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Transtornos Alimentares, Abuso de Substâncias, Transtornos Psicóticos, Transtornos de conduta, Transtorno Abrangente do Desenvolvimento, Retardo Mental ou qualquer doença orgânica cerebral; presença de ideação suicida; tratamento atual para ansiedade (psicológico ou medicamentoso) ou uso de medicamento que afete o Sistema Nervoso Central; gravidez.

4.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

Os pacientes foram avaliados e atendidos no Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. O período de admissão foi de agosto de 2006 a março de 2009.

Os participantes foram recrutados por meio de chamada na imprensa com referência a transtornos de ansiedade na infância e adolescência, além da inclusão dos indivíduos que procuraram espontaneamente ou foram

encaminhados ao Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Os pacientes foram submetidos a triagem para verificar a existência de diagnóstico de TA, indicação de tratamento farmacológico e ausência de fatores que contraindicariam tal tratamento.

4.3 CONSENTIMENTO

Participaram do estudo apenas os indivíduos dos quais se obteve o consentimento que foi assinado por responsável legal (todos os pacientes eram menores de idade), obtido após descrição dos procedimentos do estudo ao paciente e seus pais/responsáveis, sendo adquirido por meio da documentação (“Consentimento Livre e Esclarecido”) (Anexo A).

O projeto de pesquisa relacionado a esta dissertação foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.4 PROTOCOLO DO ESTUDO

Todos os participantes foram submetidos a um período de avaliação inicial de 2 semanas, durante o qual não receberam qualquer tipo de

tratamento. Os indivíduos que preencheram os critérios para o estudo foram divididos aleatoriamente em três grupos de tratamento (fluoxetina, clomipramina ou placebo), cada qual com duração de 12 semanas. A randomização foi realizada, utilizando-se tabela de números aleatórios (Anexo B).

A fluoxetina foi administrada em dose única de 10 mg/dia durante a primeira semana e, então, se necessário (conforme a resposta clínica), gradualmente aumentada (a cada semana) até uma dose máxima de 40 mg/dia para crianças (abaixo de 12 anos) e 60 mg/dia para adolescentes (desde que a mesma tenha sido tolerada). A clomipramina foi administrada em dose única de 25 mg/dia na primeira semana e, então, se necessário, gradualmente aumentada (a cada semana) até uma dose máxima de 5 mg/kg/dia ou, no máximo, 150 mg/dia para crianças e 225 mg/dia para adolescentes (desde que a mesma tenha sido tolerada). As dosagens foram aumentadas, conforme as avaliações clínicas. Os dados da Tabela 7 especificam o plano de escalada das doses das medicações, com o máximo de aumento das doses possível em cada semana.

O tratamento com placebo foi administrado em cápsulas, idênticas às utilizadas para as medicações, com número de cápsulas equivalentes. As crianças receberam duas cápsulas, e os adolescentes três cápsulas diariamente, mantendo a mesma quantidade de cápsulas durante as 12 semanas do estudo, e seu conteúdo era alterado, conforme os ajustes das dosagens. Nos casos de piora clínica em qualquer momento do estudo, ou

ausência de resposta terapêutica, após 6 semanas do início do ensaio clínico, o tratamento com placebo foi suspenso e os sujeitos desse grupo passaram a receber tratamento ambulatorial, já excluídos do ensaio clínico.

Tabela 7 – Plano de escalada das doses das medicações – máximo de aumento das doses em cada semana

	Sem 0	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8
Fluoxetina crianças	10mg		20mg				30mg		40mg
Fluoxetina adolescentes	10mg		20mg		30mg		40mg		60mg
Clomipramina crianças	25mg	50mg	75mg		100mg		125mg		150mg
Clomipramina adolescentes	25mg	50mg	75mg	100mg	125mg	150mg	175mg		225mg

Sem – semana; mg - miligramas

Os pacientes foram acompanhados por quatro psiquiatras (todos não tinham qualquer conhecimento sobre qual tratamento os pacientes estavam sendo submetidos; dois realizaram as avaliações clínicas e dois foram responsáveis pela administração das escalas de avaliação – avaliadores independentes): semanalmente no primeiro mês e, posteriormente, a cada 2 semanas até o final das 12 semanas de tratamento.

Na conclusão do estudo, foi oferecida continuidade do tratamento ambulatorial vinculado ao Programa de Transtornos de Ansiedade na Infância e Adolescência do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, para todos os pacientes para os quais houve necessidade.

Instrumentos

Os seguintes instrumentos de avaliação foram utilizados:

- “Roteiro para Transtornos Afetivos e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar – versão epidemiológica” (K-SADS-E: “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – child version – Epidemiologic version”) (Ambrosini, 2000). Traduzida para o português por Mercadante et al. (1994). Trata-se de uma entrevista semiestruturada, desenvolvida com a finalidade de investigar e documentar episódios psicopatológicos, pregressos ou atuais, em crianças e adolescentes, segundo critérios diagnósticos do DSM-III-R e IV (American Psychiatric Association, 1987; 1994). Estão incluídas as seguintes categorias de transtorno: Transtorno Depressivo Maior, Distímia, Síndrome Maniforme, transtornos psicóticos, Transtorno de Ansiedade de Separação, Transtorno de Esquiva, Transtorno de Pânico, transtornos fóbicos, (Agorafobia, Fobia Social, Fobia Específica), Transtorno de Ansiedade Excessiva (Transtorno de Ansiedade Generalizada na Infância), Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno de Conduta, Transtorno Esquizo-Afetivo dos tipos deprimido ou maníaco, Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno de Oposição Desafiadora, transtornos por uso de álcool, de cigarros, de drogas, transtorno de linguagem, Gagueira, Enurese, Encoprese, Autismo / Transtorno Global Abrangente do Desenvolvimento.

- Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC) (Anexo C) (March et al., 1997) . É uma medida de autoavaliação, desenvolvida com a finalidade de avaliar diferentes dimensões de ansiedade em crianças e adolescentes, dos 8 aos 19 anos de idade. É constituída por 39 itens, com formato de resposta em uma escala de quatro pontos (0 - nunca é verdade sobre mim / 1 - raramente é verdade sobre mim / 2 - às vezes, é verdade sobre mim / 3 - frequentemente é verdade sobre mim). Os itens são distribuídos em quatro subescalas que avaliam os sintomas físicos, o evitamento de perigo, a ansiedade social e a ansiedade de separação. Obtém-se ainda um escore de ansiedade total e dois índices (índice de transtorno de ansiedade e índice de inconsistência). Os escores brutos podem ser transformados em escores ponderados, por gênero e idade. Os escores ponderados foram baseados em uma amostra controle (n=2.698), e o escore 50 corresponde à média, em relação a esta população; 56 a 60, discretamente acima da média; 61 a 65, acima da média; 66 a 70, muito acima da média; acima de 70, drasticamente acima da média (March et al., 1997). A validação para o Português foi recentemente submetida a publicação por nosso grupo de pesquisa (Nunes e cols., submetido).
- Inventário para Depressão em Crianças (CDI) (Anexo D) (Kovacs, 1983, 1985, 1992). É um instrumento de autoavaliação, adaptado do *Beck Depression Inventory* (Beck et al., 1961) para avaliar sintomas depressivos em crianças e adolescentes (7-17 anos). É composto de 27 itens, distribuídos entre sintomas afetivos, cognitivos, somáticos e de

conduta. Cada item tem três opções de resposta, que variam de 0 a 2, conforme a gravidade do sintoma. A soma dos pontos fornece um escore. O ponto de corte para sinalizar sintomas depressivos na população brasileira, conforme validação por Gouveia et al. (1995) é 17.

- Impressão clínica global do NIMH – CGI (Anexo E) (Guy, 1976). É um instrumento de aplicação por profissional, desenvolvido para determinar a gravidade e a evolução de doença, tanto em adultos como em crianças. Os resultados da escala de evolução [CGI-Improvement (CGI-I)], frequentemente, são relatados de forma categorial: como presença ou ausência de resposta, sendo considerada como resposta a melhora moderada ou muito melhor (CGI-I= 2 ou 1). Entretanto, os resultados, também, podem ser relatados de forma numérica, com valores entre 1 e 7.
- Escala de Avaliação Global para Crianças (CGAS) (Anexo F) (Shaffer et al., 1983). É uma escala adaptada da *Global Assessment Scale*, desenvolvida por Endicott e colaboradores (1976), com a finalidade de refletir o menor nível de funcionamento de uma criança ou adolescente (4 a 16 anos), durante um período de tempo específico. Seus valores variam de 1 (representando maior prejuízo funcional) até 100 (representando melhor nível de saúde). Escores acima de 70 indicam funcionamento dentro da normalidade.
- Inventário sobre Efeitos Colaterais (Saftee) (Anexo G).

Na avaliação inicial foi aplicado o “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – versão infantil (K-SADS)”, para a avaliação dos diagnósticos psiquiátricos no presente e ao longo da vida, conforme os critérios do DSM-IV. Os pacientes também foram avaliados para ansiedade e depressão pela Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC) e do Inventário para Depressão em Crianças (CDI), respectivamente. A escala Impressão Clínica Global do NIMH (CGI) foi usada para avaliar a gravidade do quadro ao longo do tratamento e a evolução em relação à semana 0. A função adaptativa dos pacientes foi avaliada pela Escala de Avaliação Global para Crianças (CGAS).

Os pacientes foram avaliados pelas escalas MASC, CDI, CGI, e uma lista de efeitos colaterais quando da avaliação inicial (ocasião em que também foi feita a randomização do tratamento) e a cada 2 semanas até o final do tratamento. O CGAS foi aplicado quando da randomização e nas semanas 4, 8 e 12. Novamente na semana 12, foi aplicado o K-SADS.

Anteriormente ao início do tratamento, todos os pacientes foram submetidos a exame físico com medidas de peso e sinais vitais, exames laboratoriais e eletrocardiograma (ECG). Os exames laboratoriais incluíram exames de sangue (hemograma total, glicemia de jejum, sódio, potássio, magnésio, função renal, função hepática, função tireoidea, colesterol total e frações, triglicerídeos) e exame de urina (urina I). Os resultados dos exames laboratoriais e do ECG foram verificados antes do início do tratamento, para

excluir qualquer contraindicação para este. Os exames laboratoriais foram repetidos ao final do tratamento; o ECG foi repetido nas semanas 6 e 12.

Os dados da Tabela 8 mostram o fluxograma da pesquisa, incluindo os tempos de realização das medidas dos sinais vitais e peso, dos exames e aplicação das escalas.

Tabela 8 – Fluxograma da pesquisa

	Entrada	Avaliação	00	01	02	03	04	06	08	10	12
Adesão			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ex. Lab	X										X
ECG	X							X			X
K-SADS		X									X
MASC		X	X		X		X	X	X	X	X
CDI		X	X		X		X	X	X	X	X
CGI			X		X		X	X	X	X	X
Lista EC			X		X		X	X	X	X	X
CGAS		X	X				X		X		X
PA / FC		X	X		X		X	X	X	X	X
Peso	X						X		X		X

Ex. Lab – exames laboratoriais

EC – Efeitos colaterais

PA / FC – pressão arterial / frequência cardíaca

Os pacientes foram orientados a não revelar qualquer informação sobre seus tratamentos aos avaliadores independentes.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, uma análise descritiva das variáveis incluídas no estudo foi realizada. Assim, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) para a comparação dos três grupos nas variáveis (medidas da MASC, CGI, C-GAS, CDI), nos tempos 0 e 12, e as comparações múltiplas foram realizadas com o teste Scheffe. O teste t pareado foi aplicado para comparar as medidas nos tempos 0 e 12 em cada grupo, separadamente. Para a avaliação da resposta e remissão ao tratamento nos diferentes grupos, conforme medido pela variável CGI – Escala de evolução, utilizou-se o teste de Fisher. Estes testes fizeram parte de uma análise exploratória. O efeito do tratamento ao longo do tempo foi avaliado pela análise regressiva baseada no método “generalized estimating equations” (GEE). Este método considera a correlação interna das medidas repetidas, e o modelo incluiu efeito dos grupos de tratamento, do tempo e a interação entre eles, considerando-se o grupo placebo como fator de comparação para o tratamento e o tempo como variável contínua. Uma análise foi também realizada considerando-se a fluoxetina como fator de comparação, em relação à clomipramina. A correlação interna assumida no estudo das variáveis MASC (total e subescalas) e CGI foi a AR-1 (modelo autorregressivo de primeira ordem). A correlação interna assumida no estudo da variável C-GAS considera correlações internas iguais entre as medidas repetidas (“Exchangeable”). O nível de significância foi fixado em $\alpha = 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 PROCESSO DE TRIAGEM

Um total de 341 sujeitos foram entrevistados por telefone, dos quais 177 passaram em triagem com um psiquiatra da infância e adolescência. Destes, 68 foram incluídos, porém, somente 32 foram randomizados e iniciaram tratamento. A Figura 1 e o Anexo H detalham as razões da exclusão dos demais sujeitos. Entre os 32 pacientes que iniciaram o tratamento, 30 foram incluídos na análise estatística. Os últimos dois pacientes ainda se encontravam no início do tratamento quando da realização da análise estatística. Entre os 30 pacientes, 11 foram alocados no grupo controle (placebo), nove no grupo de tratamento com clomipramina e 10 no grupo de tratamento com fluoxetina.

A Figura 1, abaixo, apresenta o processo de triagem dos participantes do estudo.

Figura 1 - Processo de triagem dos sujeitos a admissão do estudo

Entre os 30 pacientes incluídos na análise, ocorreram três “drop-outs”. Dois pacientes do grupo fluoxetina: um excluído (na 10^a. semana) por piora do quadro clínico e um por abandono do tratamento (após a 8^a. semana); um paciente do grupo clomipramina: em razão de efeitos colaterais: insônia leve, dor torácica leve, obstipação moderada e perda de peso (na 4^a. semana).

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Os grupos foram determinados aleatoriamente. A análise estatística desses dados não foi realizada em razão do pequeno número de sujeitos.

A seguir, nos dados da Tabela 9, são apresentadas as características demográficas dos três grupos de tratamento.

Tabela 9 – Características demográficas dos grupos de tratamento

Características	Grupo Placebo	Grupo Clomipramina	Grupo Fluoxetina
Média (DP) idade	11,4 (3,38)	11,2 (2,9)	11,6 (2,41)
Número (%) masculinos	6 (54,5)	3 (33,3)	5 (50)
Número (%) escolaridade adequada	7 (63,6)	9 (100)	8 (80)
Número (%) atraso 1 ano	4 (36,4)	0(0)	2 (20)
Número (%) nível SE A-B	5 (50)	1 (14,3)	5 (50)
Número (%) nível SE C-D	5 (50)	6 (58,7)	5 (50)

DP – desvio-padrão; SE - socioeconômico

Todos os pacientes apresentaram diagnósticos de TAG e/ou TAS e/ou FS na avaliação inicial. Entre os 30 sujeitos incluídos, 17 tinham somente um desses diagnósticos; 10 dois diagnósticos e 3 os três diagnósticos. Foram incluídos sujeitos que apresentavam comorbidades com outros diagnósticos ansiosos (TP, agorafobia, FSi e TOC) e/ou com outros transtornos psiquiátricos (transtorno depressivo maior, distímia, TDAH e enurese), desde que não apresentassem uma gravidade superior à do(s) transtorno(s) de ansiedade em avaliação (conforme a avaliação clínica por psiquiatra da infância e adolescência) ou que necessitassem tratamento específico. Treze pacientes tinham comorbidade com algum outro TA; dois tinham com dois outros TA; e um paciente com três outros TA. Oito pacientes tinham comorbidade com algum outro transtorno psiquiátrico (e um desses tinha duas comorbidades).

Os dados da Tabela 10 apresentam a frequência dos diagnósticos existentes em cada grupo nas semanas 0 e 12.

Tabela 10 - Frequência dos diagnósticos psiquiátricos segundo o DSM-IV obtidos a partir do instrumento K-SADS nos três grupos, nas semanas 0 e 12

Diagnóstico	Placebo				Clomipramina				Fluoxetina			
	sem 0		sem 12		sem 0		sem 12		sem 0		sem 12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Diagnósticos em estudo												
TAS	7	63,6	1	11,1	7	77,8	1	11,1	8	80	1	10
FS	5	45,5	3	33,3	2	22,2	1	11,1	3	30	0	0
TAG	4	36,4	2	22,2	4	44,4	1	11,1	6	60	1	10
Outros transtornos ansiosos												
FSi	3	27,3	1	11,1	4	44,4	2	22,2	4	40	1	10
TP	1	9,1	0	0	1	11,1	1	11,1	1	10	0	0
Agorafobia	1	9,1	1	11,1	2	22,2	1	11,1	2	20	1	10
TOC	0	0	0	0	1	11,1	0	0	0	0	0	0
Outros transtornos psiquiátricos												
DM	0	0	1	11,1	0	0	2	22,2	0	0	1	10
Distímia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10	1	10
TDAH	0	0	2	22,2	2	22,2	1	11,1	4	40	2	20
Enurese	2	18,2	2	22,2	0	0	0	0	0	0	0	0

TAS: Transtorno de ansiedade de separação; FS: Fobia social; TAG: Transtorno de ansiedade generalizada; FSi: Fobia simples; TP: Transtorno do pânico; TOC: Transtorno obsessivo-compulsivo; DM: Depressão maior; TDAH: Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

Na avaliação inicial, os grupos mostraram-se semelhantes em relação ao nível de ansiedade, nas várias medidas da MASC e nas avaliações globais - CGI e C-GAS conforme avaliado por análise de variância na semana 0, com ausência de diferença significativa. Observamos que os sintomas mais intensos foram na área de ansiedade social e ansiedade de separação (Tabela 11). Nenhum dos grupos apresentou níveis elevados de sintomas depressivos, conforme verificado pela escala CDI (placebo, média: 9,18, DP: 5,03; clomipramina, média:10, DP: 6,38; fluoxetina, média: 9,2, DP: 6,44).

5.3 EFEITOS DO TRATAMENTO

Após 12 semanas de tratamento, os três grupos apresentaram uma melhora significativa, como avaliado pela comparação do CGI (escala de gravidade) e C-GAS entre as semanas 0 e 12: CGI (placebo, $p < 0,001$ / clomipramina, $p = 0,001$ / fluoxetina, $p < 0,001$); C-GAS (placebo, $p = 0,011$ / clomipramina, $p = 0,001$ / fluoxetina, $p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre as semanas 0 e 12 em relação aos sintomas depressivos, nos três grupos, conforme observado na escala CDI.

As taxas de resposta ao tratamento (considerada como resposta a pontuação na escala CGI= 1 e/ou 2) foram de 87,5% ($n = 7$) no grupo clomipramina, 100% ($n = 8$) no grupo fluoxetina e 77,7% ($n = 7$) no grupo placebo. As taxas de remissão (considerada como remissão a pontuação na escala CGI= 1) foram de 75% ($n = 6$) no grupo clomipramina, 100% ($n = 8$) no grupo fluoxetina e 44,4% ($n = 4$) no grupo placebo. Na comparação entre os grupos, houve uma diferença significativa entre o grupo fluoxetina e o placebo na medida de remissão ($p = 0,029$) (Tabela 12).

Nas comparações entre os grupos realizadas ao final do tratamento (semana 12), foi observada uma diferença significativa em algumas medidas favorecendo o grupo fluoxetina, em relação ao grupo placebo: nas subescalas da MASC de ansiedade social ($p = 0,039$) e no índice de transtorno de ansiedade (*Anxiety disorder index*) ADI ($p = 0,037$); e no C-GAS ($p = 0,023$). Não foram observadas diferenças significativas entre os

grupos clomipramina e placebo ou entre os grupos clomipramina e fluoxetina. Os dados das Tabelas 11, 12 e 13 detalham a evolução dos sintomas ansiosos e avaliações globais nos três grupos ao longo do tratamento.

Tabela 11 - Descrição da evolução dos sintomas ansiosos nos três grupos, por meio dos escores da Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC) - total e subescalas nas semanas 0, 4, 8 e 12

Escalas e semanas de avaliação	Clomipramina	Fluoxetina	Placebo
Escore na MASC - médias (DP)			
semana 0	58,7 (13,14)	56,5 (10,67)	57,09 (15,32)
semana 4	50,4 (16,85)	51,4 (11,0)	49,6 (9,78)
semana 8	48,2 (14,32)	43,6 (17,46)	48,9 (10,75)
semana 12	46,2 (16,55)	33,5 (5,52)	47,3 (14,79)
Sub-escala Sintomas Físicos - médias (DP)			
semana 0	57,5 (10,38)	56,7 (10,14)	52,7 (9,44)
semana 4	51 (13,95)	50 (8,45)	45,7 (7,53)
semana 8	47,1 (10,57)	45 (14,56)	44,3 (8,04)
semana 12	45,5 (12,3)	38,8 (4,22)	42,3 (9)
Sub-escala Evitação de Dano - médias (DP)			
semana 0	42,7 (9,44)	44,9 (9,84)	45,9 (11,7)
semana 4	41,7 (11,17)	43,7 (9,98)	43,8 (11,21)
semana 8	39 (10,04)	40,5 (15,09)	42,9 (14,03)
semana 12	38 (11,83)	35,6 (11,69)	37,6 (12,02)
Sub-escala Ansiedade Social - médias (DP)			
semana 0	56,4 (14,17)	60,3 (13,2)	58 (16,14)
semana 4	51,5 (15,13)	51 (13,99)	50,6 (10,83)
semana 8	53,6 (16,71)	44,4 (15,68)	53,2 (11,98)
semana 12	51 (15,54)	37,7 (3,45)*	54,1 (13,86)*
Sub-escala Ansiedade de Separação - médias (DP)			
semana 0	66,6 (12,01)	68 (13,54)	65,9 (14,98)
semana 4	55,8 (14,5)	59,7 (16,04)	61,4 (15,34)
semana 8	56 (15,69)	55,5 (17,45)	58,1 (11,91)
semana 12	54,1 (16,96)	44,8 (8,5)	60,2 (14,21)
Sub-escala Índice de TA (ADI) - médias (DP)			
semana 0	54,6 (14,42)	50,4 (10,03)	51,5 (14,48)
semana 4	49,1 (16,74)	44,9 (12,3)	45,2 (13,16)
semana 8	45 (13,13)	40,8 (16,58)	45,5 (10,42)
semana 12	43,3 (13,0)	29,6 (3,54)**	44,3 (12,93)**

DP= Desvio-Padrão

* p= 0,039

** p= 0,037

Tabela 12 - Descrição da evolução global nos três grupos, por meio dos escores do Inventário Clínico Global (CGI) (escalas de evolução e de gravidade)

Escalas e semanas de avaliação	Clomipramina	Fluoxetina	Placebo
Impressão Clínica Global – Escala de Evolução n (%) com resposta à terapia (CGI nível 1 e 2)			
semana 4	4 (57,6)	6 (60)	5 (45,5)
semana 8	6 (75)	9 (90)	7 (70)
semana 12	7 (87,5)	8 (100)	7 (77,7)
Impressão Clínica Global – Escala de Evolução n (%) com remissão (CGI nível 1)			
semana 4	2 (28,6)	1 (10)	2 (18,2)
semana 8	5 (62,5)	6 (60)	2 (20)
semana 12	6 (75)	8 (100)*	4 (44,4)*
Impressão Clínica Global – Escala de Gravidade médias (DP)			
semana 0	5 (0,7)	4,9 (0,56)	4,82 (0,4)
semana 6	2,38 (0,91)	3 (1,33)	3,2 (1,03)
semana 12	1,88 (1,72)	1 (0,0)	2,33 (1,11)

DP= Desvio-Padrão

* p= 0,029

Tabela 13 - Descrição da evolução global nos três grupos, por meio dos escores da Escala de Avaliação Global para Crianças (G-GAS)

Escalas e semanas de avaliação	Clomipramina	Fluoxetina	Placebo
Escore na CGAS - médias (DP)			
semana 0	54 (9,81)	53,3 (6,78)	58 (6,81)
semana 4	69,4 (9,81)	62,2 (9,15)	66,4 (6,5)
semana 8	77,2 (10,55)	72,6 (16,54)	67,1 (9,82)
semana 12	78,2 (15,95)	87,7 (8,03)*	70 (11,45)*

DP= Desvio-Padrão

* p= 0,023

As Figuras 2, 3 e 4 mostram os resultados da análise regressiva realizada com as variáveis MASC (total e subescalas), CGI (escala de gravidade e de evolução) e C-GAS. Em todas as variáveis, foi observado um efeito significativo do tempo. Em relação ao efeito dos grupos de tratamento, considerando-se o grupo placebo como referência, não foi encontrada uma diferença significativa de efeito.

No entanto, houve uma interferência significativa do grupo fluoxetina na ação do tempo (isto é, a interação grupo fluoxetina e o tempo que produziu maior efeito que tempo isolado ou grupo isoladamente) observada nas variáveis MASC total ($p= 0,029$), subescala de ansiedade social ($p= 0,007$) e subescala de ansiedade de separação ($p= 0,008$) e no CGI - escala de gravidade ($p= 0,003$).

No C-GAS, a análise mostrou efeito significativo do grupo fluoxetina (com o placebo como referência) independente do fator tempo ($p= 0,023$) e efeito significativo da interação grupo e tempo ($p< 0,001$). Nesta variável, também foi observado efeito significativo do grupo clomipramina na ação do tempo, quando foi avaliada interação grupo e tempo ($p= 0,016$).

Não houve diferença significativa entre o efeito do grupo fluoxetina e o grupo clomipramina, considerando-se a fluoxetina como referência.

A seguir, a Figura 2 apresenta a comparação entre os grupos estudados, com a escala MASC, por meio da análise regressiva.

Figura 2 - Comparação entre os grupos clomipramina, fluoxetina e placebo, com a escala MASc, por meio da análise regressiva

A seguir, a Figura 3 apresenta a comparação entre os grupos estudados com a escala CGI, por meio da análise regressiva.

Figura 3 – Comparação entre os grupos clomipramina, fluoxetina e placebo, com a escala CGI, por meio da análise regressiva

A seguir, a Figura 4 apresenta a comparação entre os grupos estudados com a escala C-GAS, por meio da análise regressiva.

Figura 4 – Comparação entre os grupos clomipramina, fluoxetina e placebo, com a escala C-GAS, por meio da análise regressiva

5.4 DOSAGENS E EFEITOS COLATERAIS

As doses médias diárias da clomipramina foram de 58,3 mg na semana 4; 81,25 mg na semana 8 e 118,75 mg na semana 12. As doses médias diárias da fluoxetina foram de 20 mg na semana 4; 30 mg na semana 8 e 35 mg na semana 12.

Os dados da Tabela 14 descrevem os efeitos colaterais relatados nos dois grupos de tratamento e no grupo placebo que tenham surgido durante o tratamento, com intensidade moderada ou intensa. No grupo clomipramina, observou-se que houve a ocorrência de comprometimento do raciocínio com mais frequência que nos outros grupos. No grupo fluoxetina, com mais frequência, observaram-se os seguintes efeitos colaterais: sedação, mal-estar, visão turva ou borrada, salivação excessiva, taquicardia, mal-estar abdominal e sudorese excessiva. No grupo placebo, foram relatados com mais frequência em relação aos outros grupos outras alterações de sono, agitação e cansaço. Os outros sintomas relatados pelos sujeitos foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 14 - Efeitos colaterais surgidos durante o tratamento, de intensidade moderada ou intensa, descritos nos três grupos

Efeitos Colaterais	Grupo Placebo			Grupo Clomipramina			Grupo Fluoxetina		
	n	n total	%	n	n total	%	n	n total	%
Observados mais no grupo clomipramina									
Comprometimento do raciocínio	1	11	9,1	3	9	33,3	2	9	22,2
Observados mais no grupo fluoxetina									
Sedação, sonolência	2	10	20	3	8	37,5	6	9	66,7
Mal-estar	2	11	18,2	1	7	14,3	4	9	44,4
Visão turva ou borrada	1	11	9,1	0	0	0	2	10	22,2
Salivação excessiva	0	0	0	1	8	12,5	3	9	33,3
Taquicardia / palpitações	1	11	9,1	0	0	0	3	9	33,3
Mal-estar abdominal / estomacal	1	9	11,1	0	0	0	4	10	40
Sudorese excessiva	1	10	10	1	7	14,3	3	10	30
Observados mais no grupo placebo									
Outros transtornos do sono	3	10	30	0	0	0	0	0	0
Agitação, nervosismo	4	10	40	0	0	0	3	8	37,5
Cansaço, fadiga	3	11	27,3	1	8	12,5	1	10	10

6 DISCUSSÃO

Que tenhamos conhecimento, este é o primeiro estudo a comparar dois antidepressivos, de diferentes classes e placebo para o tratamento de transtornos de ansiedade na infância e adolescência. É importante ressaltar que este ensaio encontra-se em andamento e esta é uma análise preliminar dos resultados (dado o pequeno número de sujeitos analisados).

Os resultados da análise preliminar deste ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo sugerem uma eficácia e segurança da fluoxetina no tratamento desses transtornos. Apesar da análise regressiva não ter mostrado um efeito do grupo fluoxetina estatisticamente superior ao placebo na maioria das medidas, foi observado um efeito do grupo modificando o efeito do tempo (em algumas das medidas primárias de avaliação), o que sugere que a presença do medicamento influenciou uma melhor resposta daqueles indivíduos. Diferente de nossa hipótese inicial, a clomipramina parece não trazer benefícios superiores ao placebo. Embora tenha ocorrido uma diferença entre os dois grupos na melhora, esta não foi estatisticamente significativa. No entanto, também, não foi observada diferença significativa entre os grupos clomipramina e fluoxetina (conforme a análise exploratória e regressiva). A ausência de diferença entre os dois grupos de tratamento aponta a favor de uma possível utilidade da clomipramina. Com a

continuidade do estudo, em uma amostra maior, há possibilidade que as tendências observadas até o momento fiquem mais claras.

A tendência observada de melhor resposta da fluoxetina em relação ao placebo está conforme os dados da literatura que mostram eficácia dos ISRS em relação a placebo (Rynn, 2001; The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group, 2001; Birmaher et al., 2003; Wagner et al., 2004; Walkup, 2008) para o tratamento dos TAs em crianças e adolescentes.

Os ensaios com antidepressivos tricíclicos para estes problemas mostraram resultados controversos, a maioria realizada com imipramina (Gittelman-Klein e Klein, 1971; Gittelman-Klein e Klein, 1973; Bernstein et al., 1990; Klein et al., 1992; Bernstein et al., 2000). O único ensaio clínico controlado por placebo avaliando a clomipramina em crianças e adolescentes com recusa escolar mostrou, também, semelhança de resposta entre esta e o placebo (Berney et al., 1981). No entanto, este estudo utilizou doses baixas de clomipramina (40 – 75 mg/dia) e incluiu sujeitos com diferentes diagnósticos (sendo o único fator comum a recusa escolar). Os resultados preliminares de nosso ensaio também não mostraram haver um benefício com o uso de clomipramina para os TAIA, em relação ao placebo, mas não são conclusivos.

Observamos que os três grupos mostraram melhora significativa dos sintomas ao longo do tratamento, como percebido na análise exploratória (pelas diferenças entre semanas 0 e 12 nos três grupos) e na análise

regressiva (que mostrou um efeito significativo do tempo sobre os grupos de tratamento). A alta taxa de resposta ao placebo é descrita nesse tipo de transtorno em crianças e adolescentes. Os resultados observados em nosso ensaio clínico reforçam os dados já descritos na literatura. A resposta do grupo placebo em nosso estudo, até o momento, foi superior à relatada em outros ensaios. No presente estudo, o grupo placebo apresentou respostas de 77,7% (CGI-I de 1 ou 2 na semana 12). As taxas de respostas descritas em ensaios clínicos vão de 10% a 48% (Rynn, 2001; The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group, 2001; Birmaher et al., 2003; Wagner et al., 2004; Rynn, 2007; Walkup, 2008).

A resposta elevada ao placebo pode ter ocorrido pelo fato de haver avaliações frequentes dos sujeitos, apesar de ter sido evitada qualquer intervenção psicoterápica durante as consultas. É possível que, com um grupo maior de pacientes, este nível de resposta com placebo aproxime-se mais ao observado em outros estudos. A comparação entre os três grupos em relação à taxa de resposta, não mostrou uma diferença significativa. No entanto, quando avaliada a taxa de remissão (CGI= 1), esta foi superior no grupo fluoxetina.

É importante ressaltar que estes dados foram obtidos pela análise exploratória, na qual os sujeitos que não completaram as 12 semanas, não aparecem na análise das semanas que não estavam mais no ensaio. Assim, resultados diferentes podem ser obtidos caso se considere uma análise de todos os sujeitos que entraram no ensaio.

O placebo sempre foi uma parte das práticas de cura, ao longo da história. Hipócrates observou que doentes pareciam melhorar por meio do contentamento com seus médicos. Galeno, que tratou pacientes com sua farmacopeia de 820 placebos, escreveu “ele cura com maior sucesso, naquele que as pessoas tem a maior confiança”. Sandler e colaboradores (1999) realizaram um ensaio clínico controlado por placebo, avaliando o efeito de uma injeção de secretina humana sintética em 60 crianças com transtornos do espectro autista. A intervenção teve melhora semelhante ao placebo (30%). Em artigo de 2005, Sandler discute o efeito placebo. No caso do estudo, na época havia relatos na imprensa sobre o efeito promissor da intervenção. Estes relatos, especialmente sobre doenças graves, têm um efeito na esperança dos pais em achar algo que ajude seus filhos. A expectativa pela melhora parece ser um fator importante no efeito placebo. A participação em um ensaio clínico pode, por si só, ter efeito terapêutico, por meio da educação sobre o problema de saúde, dos encontros com profissionais de uma forma frequente e estruturada e da expectativa de um tratamento eficaz. A qualidade da relação médico-paciente, também, influencia o efeito placebo. Médicos que mostram confiança no tratamento e carinho pelos pacientes parecem com mais probabilidade de desencadear efeito placebo (Sandler, 2005).

Estes fatores poderiam influenciar em uma alta resposta a placebo em ensaios clínicos com crianças, especialmente naqueles que abordam transtornos psiquiátricos, sobre os quais uma explicação detalhada sobre a doença e o tratamento para os pais e criança se faz necessária,

considerando que estes com frequência têm pouca informação sobre os transtornos. A abordagem com crianças pode ter características diferentes em relação ao tratamento com adultos, pois a motivação para o tratamento nesta faixa etária pode depender mais de um bom vínculo com o tratador, considerando que é menos esperado que as crianças tenham um entendimento racional da necessidade de tratamento. Em nosso estudo, uma hipótese para a diferença da resposta ao placebo, em relação a outros ensaios clínicos nesta mesma faixa etária, seria a presença de possíveis diferenças na forma de abordagem dos pacientes, relacionadas a diferenças culturais.

A taxa de melhora em razão do efeito placebo varia nos diferentes diagnósticos psiquiátricos. Em pacientes ambulatoriais tratados por depressão ou ansiedade, antidepressivos e ansiolíticos falham em demonstrar superioridade em relação ao placebo em 50% das vezes, enquanto 30%-50% dos pacientes melhoram com placebo (Khan et al., 2002). Khan e colaboradores (2005) avaliaram a resposta ao placebo em diferentes diagnósticos psiquiátricos (psicoses, TOC, TAG, DM, TEPT e TP). Observaram uma heterogeneidade na resposta ao placebo, assim como na resposta ao medicamento entre os diferentes transtornos. A diferença da resposta entre medicação e placebo foi maior nos grupos com TOC e psicoses. Sugeriram que a resposta ao placebo pode estar relacionada ao sofrimento subjetivo dos pacientes, e aqueles que têm maior *insight* sobre sua doença (como nos transtornos depressivos e ansiosos) teriam uma maior chance de resposta a tratamentos inespecíficos.

Outros transtornos com essas características, como asma, artrite e dor, também, respondem bem a placebo. Colloca e Benedetti (2006) realizaram um experimento avaliando a hipótese de que a analgesia por placebo é maior quando um tratamento analgésico efetivo é realizado, como um pré-condicionamento. Obtiveram respostas ao placebo de intensidades pequenas, médias ou altas, dependendo de vários fatores, como experiências de tratamento analgésico prévias positivas ou negativas e o tempo entre tratamento prévio e exposição ao placebo.

No presente estudo, não foram sistematicamente coletados dados de tratamentos prévios. No entanto, de uma forma geral, é mais comum que crianças com TAIA não tenham passado por experiências prévias de tratamento medicamentoso, não tendo sido expostas a possíveis tratamentos semelhantes ineficazes, o que reduziria a possibilidade de resposta ao placebo (Colloca e Benedetti, 2006). Ainda, em nossa população, é menos comum a disponibilidade de tratamento em relação a outros países como os Estados Unidos da América (onde foi realizada a maior parte dos ensaios clínicos anteriormente descritos), o que também poderia influenciar neste fator de resposta ao placebo.

Em uma metanálise de 24 ensaios clínicos, nos quais o tratamento ativo era TCC para tratamento de transtornos ansiosos (TAG, TAS, FS, FSi, TP) em crianças e adolescentes; em dois estudos que incluíam psicoeducação em ansiedade, como condição de grupo controle, esta intervenção foi igualmente efetiva comparada com o tratamento ativo. Estes

resultados poderiam sugerir que os TAIA melhorariam simplesmente com psicoeducação em ansiedade (In-Albon e Schneider, 2007).

Em nosso ensaio, é interessante observar que houve uma diferença na resposta ao placebo nas diferentes subescalas da MASC. Nos grupos de sintomas em que os sujeitos apresentavam sintomas mais leves, houve uma melhora semelhante nos três grupos. No entanto, nos grupos de sintomas (ansiedade social, ansiedade de separação e ADI) nos quais havia uma gravidade maior na avaliação, o grupo placebo mostrou uma resposta menor, com uma maior diferença em relação aos grupos de tratamento, especialmente em relação ao grupo em uso de fluoxetina. Esta observação parece ter uma importância clínica. Com uma amostra maior, é possível que fique mais clara a diferença de resposta entre medicamento e placebo associada à gravidade da sintomatologia.

Nas medidas secundárias, o grupo fluoxetina teve uma avaliação global (C-GAS) superior em relação ao grupo placebo na 12^a. semana, o que foi observado também na análise regressiva. Nesta análise, também, percebeu-se um efeito do grupo clomipramina modificando o efeito tempo, que sugere uma ação desse medicamento. No entanto, este dado não deve ser interpretado como indicativo de eficácia da clomipramina no tratamento dos TAIA, por se tratar de um dado isolado.

Os três grupos mostraram baixa taxa de sintomas depressivos na avaliação pré-tratamento (conforme avaliado pela CDI); e houve uma

redução dessa sintomatologia ao longo do tratamento, mas sem uma diferença estatisticamente significativa.

As doses médias das medicações na semana 12 podem ser consideradas baixas a intermediárias. Isto sugere que os TAIA apresentam uma resposta a doses relativamente baixas das medicações. A maioria dos ensaios nesta população, com ISRS, também utilizou doses baixas (Rynn, 2001; Birmaher et al., 2003; Wagner et al., 2004). Os ensaios com ADT que mostraram superioridade do medicamento (imipramina) em relação ao placebo utilizaram doses mais elevadas que as de nosso estudo (Gittelman-Klein e Klein, 1971, 1973; Bernstein et al., 2000). Utilizaram-se doses flexíveis dos medicamentos, conforme a evolução clínica e adaptação ao tratamento. Para a observação de uma diferença de resposta em relação ao grupo placebo, é possível que as doses da clomipramina tenham sido utilizadas abaixo do necessário.

De modo geral, o tratamento, tanto com a clomipramina como com a fluoxetina, foi bem tolerado. Ocorreu somente um “drop-out” por efeitos colaterais, no grupo clomipramina. Diferentemente do esperado, foram observadas mais queixas de efeitos colaterais no grupo fluoxetina, mesmo no grupo placebo do que no grupo de sujeitos que utilizou clomipramina. O fato também sugere que a clomipramina possa ter sido usada em subdose. No entanto, em razão do número pequeno de sujeitos avaliados, esta diferença em relação aos efeitos colaterais pode não ter significância.

Limitações

Primeiramente, é importante ressaltar que esta é uma análise preliminar dos resultados de um ensaio clínico em andamento. Assim, esta análise foi realizada com uma amostra pequena, o que limita as conclusões, e as respostas observadas mostram tendências que devem ser melhor investigadas. Em razão do número pequeno de sujeitos, a análise estatística realizada foi planejada, primeiramente, como uma exploração dos dados, com comparações isoladas dos tempos 0 e 12 e comparações separadas entre os grupos (o que não seria indicado em uma amostra maior). No entanto, foi possível realizar uma análise regressiva, ao longo das 12 semanas de tratamento, avaliando os efeitos dos grupos de tratamento, do tempo e da interação entre eles. O método usado permite analisar amostras pequenas e heterogêneas, e os resultados obtidos acrescentam informações importantes a esta análise preliminar.

Secundariamente, pode ter havido possíveis fontes de viés. As avaliações frequentes dos sujeitos, favorecendo um maior vínculo entre tratadores, avaliadores e sujeitos, podem ter causado um aumento de resposta por efeito placebo.

Em razão do pequeno tamanho da amostra, não foi possível realizar análises separadas por faixas etárias e gêneros. Assim, não se avaliou se haveria alguma diferença de resposta entre crianças e adolescentes da mesma forma que entre meninos e meninas. Na análise final deste estudo, é possível que haja a possibilidade de realizar tal avaliação.

Embora tenhamos excluído os sujeitos que apresentavam alguma comorbidade psiquiátrica com igual ou maior importância clínica que os transtornos ansiosos em estudo, foram incluídos indivíduos cujas comorbidades tivessem menor importância e que não necessitavam tratamento específico no momento da pesquisa. A presença de comorbidades distribuídas não homogeneamente entre os grupos pode ter influenciado na evolução destes. De um modo geral, observamos que as comorbidades ocorreram mais nos grupos de tratamento em relação ao grupo placebo, com exceção do TP e da enurese.

7 CONCLUSÕES

Considerando-se as 30 crianças e adolescentes com diagnósticos de TAS, TAG e/ou FS avaliadas pelo período de 12 semanas, os resultados encontrados nesta amostra sugerem que:

1. A fluoxetina parece ser um medicamento eficaz para o tratamento dos transtornos de ansiedade nessa população, seu efeito parece ser superior em relação ao placebo, quanto maior for a gravidade dos sintomas.
2. A clomipramina parece não trazer benefícios superiores ao placebo no tratamento dos transtornos de ansiedade, embora não tenha apresentado uma diferença significativa de efeito em relação à fluoxetina na amostra estudada.
3. Os sujeitos desta amostra apresentaram alta resposta ao placebo, sobretudo na presença de sintomas de menor gravidade.
4. A amostra estudada mostrou resposta terapêutica a dosagens relativamente baixas dos medicamentos utilizados.
5. A fluoxetina e a clomipramina foram bem toleradas no tratamento dos sujeitos da amostra.

8 ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Comparação entre Clomipramina e Fluoxetina para o Tratamento de Transtornos de Ansiedade em Crianças e Adolescentes

PESQUISADOR: Carolina Zadrozny Gouvêa da Costa

CARGO/FUNÇÃO: Médica Psiquiatra.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 113890

UNIDADE DO HCFMUSP: Ambulatório de ansiedade na infância e adolescência – Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Instituto de Psiquiatria

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Estamos realizando esta pesquisa devido ao fato de haver poucos estudos sobre o tratamento da ansiedade em crianças e adolescentes. Algumas medicações, como os antidepressivos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (fluoxetina e fluvoxamina), já foram estudadas e se mostraram eficazes em transtornos de ansiedade em crianças. No entanto, a quantidade de estudos com estas medicações ainda é muito pequena. Outras medicações são eficazes em adultos com transtornos de ansiedade, em especial os antidepressivos tricíclicos como a clomipramina. Em crianças e adolescentes, este medicamento é comprovadamente eficaz no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo, um tipo de transtorno ansioso. Entretanto, em crianças e adolescentes com outros tipos de ansiedade, a clomipramina é muito pouco estudada.

Assim, objetivamos comparar a ação de duas medicações (sob forma de cápsulas), a fluoxetina e a clomipramina, a uma substância (chamada “placebo”, também sob forma de cápsula) sem ação e que não causa qualquer prejuízo à saúde dos pacientes para verificar a utilidade de ambas para o tratamento de crianças e adolescentes com transtornos ansiosos.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

- a. Aplicação de instrumentos de avaliação (entrevistas estruturada, escalas, inventários) para diagnóstico de transtornos psiquiátricos e para a avaliação de sintomas e potenciais efeitos colaterais das medicações.
- b. Administração de medicações (clomipramina ou fluoxetina) e de uma substância sem ação (placebo) para verificar a eficácia de ambas medicações e comparar a eficácia da clomipramina em relação a fluoxetina no tratamento de transtornos de ansiedade na infância e adolescência.

3. desconfortos e riscos esperados

Possíveis desconfortos que podem ocorrer relacionam-se aos efeitos colaterais associados às medicações a serem utilizadas. Os efeitos colaterais imediatos mais comuns da fluoxetina são diminuição do apetite, ansiedade, dor de cabeça, diarreia, cansaço, inquietude, dor epigástrica, insônia, perda de peso, enjôos e nervosismo. Os efeitos colaterais imediatos mais comuns da clomipramina são aumento do apetite, boca seca, constipação, ganho de peso, fadiga, sedação, tonturas e visão borrada. Para a maior parte das pessoas que tomam estas substâncias, estes efeitos são passageiros ou diminuem com o uso mais prolongado.

No caso da substância “placebo” há a chance de não haver melhora do quadro de ansiedade com o seu uso. Em caso de piora da ansiedade durante o uso desta substância, o tratamento será interrompido e, substituído, imediatamente, por um dos outros dois tratamentos (com clomipramina ou fluoxetina).

4. benefícios que poderão ser obtidos:

O benefício que o estudo pode trazer para os participantes é a melhora dos sintomas ansiosos e suas consequências na vida dos participantes do estudo através do tratamento oferecido para os transtornos ansiosos destas crianças e adolescentes.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Outros procedimentos utilizados para o tratamento de ansiedade na infância e adolescência: uso de outras medicações (muitas das mesmas classes da fluoxetina e da clomipramina) e a terapia cognitivo-comportamental. Durante as 12 semanas do estudo, os participantes não serão submetidos a qualquer outro tratamento além da utilização da clomipramina, fluoxetina ou substância “placebo”.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Carolina Zadrozny Gouvêa da Costa
Dr. Fernando Asbahr

Rua Ovídio Pires de Campos, 785
Telefone: (11) 3069-6509 / 30696978

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo B – Tabela de números aleatórios para randomização

14835	07362	26733	66337	20020	46848	24360	67813	17531	96160
84156	22328	08704	06439	64789	19606	74597	42899	36235	91089
07439	84935	67799	78493	03976	72783	31131	60452	23680	88212
60562	06499	56274	89528	77248	82823	29149	02415	46849	34372
92554	02182	58212	23811	74399	01856	50828	05868	60178	36120
57154	33430	44547	19479	28029	98735	02523	07352	26115	05784
33592	35545	09878	39291	05498	20618	13325	88848	05151	10298
63113	59196	90890	52945	95027	82655	76150	00102	23247	38135
53456	15261	00582	37612	11971	92844	44112	48161	15426	26704
89202	77388	51468	91049	19894	02188	13318	22280	34959	55245
88891	23578	84958	96820	99600	94748	42738	57576	79063	07765
84885	80345	96016	01251	09348	28560	11147	01657	00755	43642
38697	69389	98345	73048	29507	18526	67736	56657	49748	02160
39871	02677	13729	60302	49365	36310	29226	52028	93731	58365
33006	74668	41831	49768	95000	21495	32144	09647	64404	36257
07154	82834	40799	10422	81214	26325	65495	48346	27304	76266
31432	17859	22968	94194	06884	34888	65166	25467	35774	61056
56960	26638	36632	91651	29180	98155	01805	51464	49138	05710
02355	56388	09067	75695	25493	97169	22686	21475	31110	53045
82103	63195	65527	66243	96807	69165	95289	62930	66343	83711
50825	82955	24147	75012	20103	60267	04051	11654	81456	02920
03628	55427	72771	11270	13391	42267	25646	96957	39640	34334
15891	95262	89450	10087	92371	99885	94941	46284	77397	40100
50811	44401	92573	84821	49314	34342	01290	91163	37248	35041
59943	24172	16959	76008	04121	99199	55271	38518	07155	97528
45342	34103	48817	53536	03630	80439	17091	77911	87900	91034
74881	27536	54074	82623	64322	32241	66784	14590	17966	72187
77329	75480	19058	91100	21175	87860	98479	87996	39068	14348
35196	84012	03780	47762	94498	89812	71238	54070	43360	61395
84371	38352	85742	01610	41863	59977	58513	79876	87152	50249
22980	08123	98993	35609	45405	57914	96884	23851	65979	03903
58486	17927	91107	83002	90223	04731	88063	95720	91892	01246
61376	95034	53865	29670	13302	67790	92887	69725	98265	90459
23756	35575	07730	38317	40512	95941	66943	68526	24235	38609
04044	43464	90762	94781	68427	50021	82905	33939	41037	54417
60047	50681	64384	42320	46016	51491	23656	55597	47347	18863
83531	86235	40884	45400	96397	37285	06290	04315	05773	18621
06544	92307	69731	53410	63161	31227	10973	87011	59483	09370
49791	25181	29805	45135	94955	77642	45637	28200	77295	40800
21295	61442	44858	73413	19594	59741	39278	78953	24769	77854

Anexo C - MASC – Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: Masc. Fem.
 Data: ____/____/____ Série escolar: _____ (circule um)

Este questionário pergunta a você como você vem se sentindo, o que você tem pensado, tem sentido ou como tem agido recentemente. Para cada item, por favor faça um círculo ao redor do número que indica com que frequência a afirmativa é verdadeira para você. Se o que a sentença diz é verdade sobre você muitas vezes, circule 3. Se ela é verdade sobre você algumas vezes, circule 2. Se a sentença é verdade sobre você uma vez ou outra, circule 1. Se dificilmente ou nunca a sentença é verdade sobre você, circule 0. Lembre-se, não há respostas certas ou erradas, responda apenas como você vem se sentindo recentemente.

Aqui estão dois exemplos para lhe mostrar como completar o questionário. No exemplo A, se você muito poucas vezes tem medo de cachorro, você deve circular 1, significando que a afirmativa raramente é verdadeira sobre você. No exemplo B, se às vezes os trovões o perturbam, você deve circular 2, significando que a afirmativa é às vezes verdade sobre você.

	Nunca é verdade sobre mim	Raramente é verdade sobre mim	Às vezes é verdade sobre mim	Frequente-mente é verdade sobre mim
Exemplo A Eu tenho medo de cachorros....	0	1	2	3
Exemplo B Trovões me perturbam.	0	1	2	3

Agora tente esses itens você mesmo. Não se esqueça também de responder as questões no verso deste questionário.

		Nunca é verdade sobre mim	Raramente é verdade sobre mim	Às vezes é verdade sobre mim	Frequente-mente é verdade sobre mim
1.	Eu me sinto tenso ou nervoso	0	1	2	3
2.	Eu costumo pedir permissão para fazer as coisas	0	1	2	3
3.	Eu me preocupo que as outras pessoas dêem risada de mim	0	1	2	3
4.	Eu fico com medo quando os meus pais saem	0	1	2	3
5.	Sinto falta de ar	0	1	2	3
6.	Eu fico atento se há algum perigo	0	1	2	3
7.	A idéia de ficar longe de casa me assusta	0	1	2	3
8.	Eu fico tremendo ou inquieto	0	1	2	3
9.	Eu me esforço para obedecer meus pais e professores	0	1	2	3
10.	Eu tenho medo que os outros meninos (ou meninas) gozem de mim	0	1	2	3
11.	Eu tento ficar perto da minha mãe ou meu pai	0	1	2	3

Por favor, vire a folha; as questões continuam na próxima página...

		Nunca é verdade sobre mim	Raramente é verdade sobre mim	Às vezes é verdade sobre mim	Frequentemente é verdade sobre mim
12.	Eu tenho tontura ou sensação de desmaio	0	1	2	3
13.	Eu verifico as coisas antes de fazê-las	0	1	2	3
14.	Eu me preocupo em ser chamado na classe	0	1	2	3
15.	Eu me sinto desassossegado (sobressaltado)	0	1	2	3
16.	Eu tenho medo que os outros achem que eu sou bobo	0	1	2	3
17.	Eu deixo as luzes acesas à noite	0	1	2	3
18.	Eu sinto dores no peito	0	1	2	3
19.	Eu evito sair sem minha família	0	1	2	3
20.	Eu me sinto estranho, esquisito, ou fora da realidade	0	1	2	3
21.	Eu tento fazer coisas que vão agradar aos outros	0	1	2	3
22.	Eu me preocupo com o que os outros pensam de mim	0	1	2	3
23.	Eu evito assistir filmes ou programas de TV que assustam	0	1	2	3
24.	Meu coração dispara ou “falha”	0	1	2	3
25.	Eu evito as coisas que me aborrecem	0	1	2	3
26.	Eu durmo junto de alguém da minha família	0	1	2	3
27.	Eu me sinto inquieto e nervoso	0	1	2	3
28.	Eu tento fazer tudo exatamente do jeito certo	0	1	2	3
29.	Eu me preocupo em fazer alguma coisa boba ou que me deixe sem graça	0	1	2	3
30.	Eu fico com medo quando ando de carro ou de ônibus	0	1	2	3
31.	Eu sinto mal estar no estômago	0	1	2	3
32.	Se eu fico aborrecido ou com medo, eu conto logo para alguém	0	1	2	3
33.	Eu fico nervoso se eu tenho que fazer alguma coisa em público	0	1	2	3
34.	Tenho medo de tempo ruim, escuridão, altura, animais ou insetos	0	1	2	3
35.	Minhas mãos tremem	0	1	2	3
36.	Eu preciso ter certeza que as coisas estão Seguras	0	1	2	3
37.	Eu tenho dificuldade em chamar outros meninos (ou meninas) para brincar comigo	0	1	2	3
38.	Minhas mãos ficam suadas ou frias	0	1	2	3
39.	Eu sinto vergonha	0	1	2	3

Anexo D – Inventário de Depressão para Crianças

Por favor, marque com um “X” as alternativas abaixo de alguns pensamentos ou comportamentos seus durante as duas últimas semanas.

1.
☐ () Eu fico triste de vez em quando.
☐ () Eu fico triste muitas vezes.
☐ () Eu fico triste o tempo todo.
2.
☐ () Nunca nada vai dar certo para mim.
☐ () Eu não tenho certeza se as coisas vão dar certo para mim.
☐ () Val dar tudo certo para mim.
3.
☐ () Eu faço quase tudo certo.
☐ () Muitas coisas eu faço errado.
☐ () Eu faço tudo errado.
4.
☐ () Eu me divirto com muitas coisas.
☐ () Eu me divirto com algumas coisas.
☐ () Não me divirto com nada.
5.
☐ () Eu sou ruim o tempo todo.
☐ () Muitas vezes eu sou ruim.
☐ () Eu sou ruim uma vez ou outra.
6.
☐ () Eu penso que coisas ruins podem acontecer para mim, de vez em quando.
☐ () Eu me preocupo que coisas ruins aconteçam comigo.
☐ () Eu tenho certeza que coisas horríveis vão acontecer comigo.
7.
☐ () Eu me detesto.
☐ () Eu não gosto de mim.
☐ () Eu gosto de mim.
8.
☐ () Todas as coisas ruins acontecem por minha culpa.
☐ () Muitas coisas ruins acontecem por minha culpa.
☐ () As coisas ruins geralmente não acontecem por minha culpa.
9.
☐ () Eu não penso em me matar.
☐ () Eu penso em me matar mas eu não faria isso.
☐ () Eu quero me matar.
10.
☐ () Tenho vontade de chorar todos os dias.
☐ () Muitos dias eu tenho vontade de chorar.
☐ () Tenho vontade de chorar de vez uma vez ou outra.
11.
☐ () Tem sempre alguma coisa me aborrecendo.
☐ () Muitas vezes tem alguma coisa me aborrecendo.
☐ () Uma vez ou outra tem alguma coisa me aborrecendo.
12.
☐ () Eu gosto de estar com outras pessoas.
☐ () Muitas vezes eu não gosto de estar com outras pessoas.
☐ () Eu não tenho vontade de estar com ninguém.
13.
☐ () Eu não consigo me decidir sobre nada.
☐ () É difícil tomar decisões.
☐ () Eu me decido sobre as coisas facilmente.
14.
☐ () Minha aparência é legal.
☐ () Tem umas coisas que eu não gosto na minha aparência.
☐ () Eu sou feio(a).

15.
() Eu tenho sempre que me forçar para fazer minhas lições escolares.
() Muitas vezes eu tenho que me forçar a fazer minhas tarefas escolares.
() Não tenho problemas para fazer as tarefas escolares.
16.
() Eu tenho problemas para dormir todas as noites.
() Muitas vezes tenho problemas para dormir.
() Eu durmo bem.
17.
() Eu me canso de vez em quando.
() Muitos dias eu fico cansado.
() Estou sempre cansado.
18.
() Eu não estou a fim de comer na maioria dos dias.
() Muitos dias eu não tenho vontade de comer.
() Eu como bem.
19.
() Não me preocupo com dores.
() Muitas vezes eu me preocupo com dores.
() Eu sempre me preocupo com dores.
20.
() Eu não me sinto sozinho.
() Muitas vezes eu me sinto sozinho.
() Eu sempre me sinto sozinho.
21.
() Nunca me divirto na escola.
() Só me divirto na escola uma vez ou outra.
() Muitas vezes me divirto na escola.
22.
() Eu tenho muitos amigos (amigas).
() Eu tenho amigos (amigas), mas queria ter mais.
() Eu não tenho amigos (amiga).
23.
() Minhas notas na escola estão boas.
() Minhas notas na escola não estão tão boas como antes.
() Estou indo mal em matérias que antes eu ia bem.
24.
() Nunca vou ser tão bom quanto os outros.
() Se eu quiser posso ser tão bom quanto os outros.
() Eu sou tão bom quanto os outros.
25.
() Ninguém me ama de verdade.
() Não tenho certeza se alguém me ama.
() Tenho certeza que alguém me ama.
26.
() Eu geralmente faço o que me mandam fazer.
() Eu geralmente não faço o que me mandam fazer.
() Eu nunca faço o que me mandam fazer.
27.
() Eu me dou bem com as pessoas.
() Muitas vezes eu me meto em brigas.
() Eu me meto em brigas o tempo todo.

Anexo E - Escala CGI: Impressão Clínica Global

DATA: __/__/__ Semana: __

Avaliador: _____

Paciente – nome: _____ REG: _____

IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL

Considerando sua experiência clínica com esta população, como você avalia o estado mental deste paciente neste momento?

1	2	3	4	5	6	7
normal	limite diagnóstico	pouco doente	moderadam. doente	marcadam. doente	gravem. doente	extrem. doente

Comparando com a condição deste paciente na semana 0, quanto ele(a) mudou?

1	2	3	4	5	6	7
muito melhor	melhora moderada	melhora mínima	inalterado	piora mínima	piora moderada	muito pior

Anexo F – C-GAS - Escala de Avaliação Global para Crianças e Adolescentes

Selecionar o nível mais baixo que descreve funcionamento da criança ou adolescente. Use níveis intermediárias.

- Marque o funcionamento atual independentemente do tratamento ou prognóstico.
- Especificar o período de avaliação em um mês (30 dias).

100 – 91 Funcionamento superior em todas as áreas (em casa, na escola e com crianças); Envolvido em grandes números de atividades e tem muitos interesses (por EX: Tem hobbies ou participa de atividades extracurriculares ou pertence a um grupo organizado como os escoteiros). É social (agradável), confiante, preocupações quotidianas nunca saindo controle. Vai bem na escola, sem sintomas.

90 – 81 Funcionamento bom em todas as áreas, seguro na família, escola e com colegas. Pode haver dificuldades transitórias e preocupações (quotidianas) que ocasionalmente saem do controle (ex: Leve ansiedade associadas com uma prova importante; Explosões ocasionais com irmãos e pais ou colegas).

80 – 71 Não mais que um leve prejuízo no funcionamento ou instabilidade emocional. Podem estar presentes em resposta a algum evento de vida (estressores) (ex: Separação dos pais; Morte; Nascimento de um irmão), mas esses distúrbios são breves e a interferência com funcionamento é transitória; essas crianças perturbam os outros minimamente e não são consideradas diferentes do normal para quem os conhecem.

70 – 61 Alguma dificuldade em uma área única, mas geralmente funcionando razoavelmente bem (ex: atos anti-sociais isolado ou esporádicos, como ocasionalmente ter pequenos furtos; pequenas dificuldades consistentes ou duradouras com trabalho escolar, mudanças de humor de curta duração, medos e ansiedades que não levam a comportamentos de evitação evidentes, insegurança. Tem alguns relacionamentos interpessoais significativos, a maioria das pessoas que não conhece bem a criança não a consideraria problemática, mas aquelas que a conhecem expressam preocupação.

60 – 51 Funcionamento variável com dificuldades esporádicas ou sintomas em várias mas não em todas as áreas sociais; distúrbios seriam perceptíveis para aqueles que encontram a criança numa hora ou ambiente disfuncionais, mas não para aqueles que a vêem em outras horas ou ambientes.

50 – 41 Grau moderado de interferência nos funcionamentos na maioria das áreas sociais ou disfunção grave em uma única área, algo que possa resultar em, por exemplo, ideias suicidas ou ruminações, recusa para ir à escola e outras formas de ansiedade, rituais obsessivos, sintomas conversivos maiores, ataques de ansiedade frequente, empobrecimento ou habilidades sociais inapropriados, episódios frequentes de agressão ou outros.

40 – 31 Maior disfunção em várias áreas e incapacidade funcional em uma, das áreas: desadaptação em casa, na escola, com outras crianças ou sociedade. Ex: agressão persistente sem motivos claros, apatia e isolamento marcante devido ao humor, tentativas suicidas com intenções claras de auto-eliminação, geralmente essas crianças necessitam de escolarização especial e/ou hospitalização ou dispensas da escola (mas essa não é um critério suficiente para inclusão nessa categoria).

30 – 21 Incapacidade funcional em quase todas as áreas, tanto em casa, fora ou ficar na cama dia inteiro, sem fazer parte das atividades sociais ou graves prejuízos na realização de testes ou sérios prejuízos na comunicação (ex: alguns momentos de incoerência ou inadequação).

20 – 11 Necessita de supervisão considerável para prevenir danos aos outros (machucar outros) ex: frequentemente violento, tentativas de suicídios repetidas ou para manter higiene pessoal ou prejuízo grave em todas as formas de comunicação com anomalias na comunicação verbal e gestual.

10 – 1 Necessita de supervisão constante (cuidados por 24 horas) devido ao grave agressividade ou condutas auto-destrutivas ou prejuízo grave na realização de testes, comunicação, cognição, afeto ou higiene pessoal.

ANEXO G – Escala de Efeitos Colaterais**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS
(Saftee-up – Escala de Efeitos Colaterais)**

Gravidade:

0 – ausente

1 – leve (sintoma presente porém facilmente tolerado)

2 – moderada (altera atividades habituais)

3 – intensa (incapacitante, não pode trabalhar ou realizar atividades habituais)

Psicológicos				
Insônia	0	1	2	3
Outros transtornos do sono	0	1	2	3
Sedação, sonolência	0	1	2	3
Agitação, nervosismo	0	1	2	3
Cansaço, fadiga	0	1	2	3
Mal-estar	0	1	2	3
Irritabilidade	0	1	2	3
Problemas de memória	0	1	2	3
Comprometimento do raciocínio	0	1	2	3

Cabeça, ouvidos, olhos, nariz e garganta				
Tontura/vertigem	0	1	2	3
Síncope	0	1	2	3
Cefaléia	0	1	2	3
Visão turva ou borrada	0	1	2	3
Transtorno auditivo	0	1	2	3
Congestão nasal	0	1	2	3
Boca seca	0	1	2	3
Salivação excessiva	0	1	2	3

Neuromuscular				
Tique muscular	0	1	2	3
Tremor	0	1	2	3
Anormalidades do tonus muscular	0	1	2	3
Anormalidades de movimento	0	1	2	3
Ataxia/transtorno de coordenação	0	1	2	3
Transtorno da fala	0	1	2	3

Tórax				
Taquicardia/palpitações	0	1	2	3
Hiperventilação ou dispnéia	0	1	2	3
Dor torácica	0	1	2	3

Gastrointestinal				
Náuseas/vômitos	0	1	2	3
Mal-estar abdominal/estomacal	0	1	2	3
Obstipação	0	1	2	3
Diarréia	0	1	2	3

Genito-urinário				
Dificuldade de micção	0	1	2	3
Transtorno da menstruação	0	1	2	3
Aumento da libido	0	1	2	3
Diminuição da libido	0	1	2	3
Disfunção sexual	0	1	2	3

Outros				
Sudorese excessiva	0	1	2	3
Edema	0	1	2	3
Aumento do apetite	0	1	2	3
Diminuição do apetite	0	1	2	3
Aumento de peso	0	1	2	3
Perda de peso	0	1	2	3
Dermatite/alergia	0	1	2	3
Outro (especificar)	0	1	2	3

ANEXO H – Detalhamento do processo de triagem

TDAH: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; TAB: Transtorno Afetivo Bipolar; TOC: Transtorno Obsessivo-Compulsivo; TEPT: Transtorno de Estresse Pós-Traumático; TP: Transtorno de Pânico; DM I: Diabetes Mellitus I; TC: Transtorno de Conduta; TOD: Transtorno Opositor Desafiante

9 REFERÊNCIAS

Ambrosini PJ. Historical development and present status of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:49-58.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd ed. Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA. DSM III disorders in preadolescent children. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:69-76.

Asbahr FR. Anxiety disorders in childhood and adolescence: clinical and neurobiological aspects. *Jornal de Pediatria*. 2004;80(2):S28-34.

Asbahr FR, Castillo AR, Ito LM, Latorre MR, Moreira MN, Lotufo-Neto F. Group cognitive-behavior therapy versus sertraline for the treatment of

children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;112(8):1115-29.

Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1309-20.

Baker A, Van Dyck R, Spinhoven P, Van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(12):831-8.

Beidel DC, Morris TL, Turner MW. Social Phobia. In: Morris TL & March JS. *Anxiety disorders in children and adolescents*. 2nd ed. New York: Guilford; 2004. 141-163.

Beidel DC, Turner SM, Morris TL. Psychopathology of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:643-50.

Beidel DC, Turner, SM, Sallee FR, Ammerman RT, Crosby LA, Pathak, S. SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(12):1622-32.

Bergink V, Van Megen HJGM, Westenberg HGM. Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:175-83.

Berney T, Kolvin I, Bhate SR, Garside RF, Jeans J, Kay B, Scarth L. School phobias: a therapeutic trial with clomipramine and short-term outcome. *Br J Psychiatry*. 1981;133:110-8.

Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR, Crosby RD, Kushner MG, Thuras PD, Last CG. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(3):276-83.

Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(5):773-81.

Bernstein GA, Shaw K, Dunne JE, Ayres C, Ayres W, Arnold V, et al. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(10S):69S-84S.

Biederman J, Petty C, Faraone SV, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Pollak MH, Rosenbaum JF. Patterns of comorbidity in panic disorder and major depression: Findings from a non-referred sample. *Depress Anxiety*. 2005; 21:55-60.

Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc EA, Faraone SV, Hirshfeld DR. A high risk study of young children of parents with panic disorder and agoraphobia with and without comorbid major depression. *Psychiatry Res*. 1991;37(3):333-48.

Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc-Murphy EA, Faraone SV, Chaloff J, Hirshfeld DR, Kagan J. A 3-year follow-up of children with and without behavioral inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(4):814-21.

Biederman J, Rosembaum JF, Chaloff J, Kagan J. Behavioral inhibition as a risk factor for anxiety disorders. In: March, JS. *Anxiety disorders in children and adolescents*. New York: Guilford Press; 1995. 61-81.

Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, Bridge J, Heo J, Brent DA. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(4):415-23.

Birmaher B, Yelovich AK, Renaud J. Pharmacologic treatment for children and adolescents with anxiety disorders. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45(5):1187-204.

Bogels SM, Zigterman D. Dysfunctional cognitions in children with social phobia, separation anxiety disorder, and generalized anxiety disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2000;28:205-11.

Bowen RC, Offord DR, Boyle MH. The prevalence of overanxious disorder and separation disorder in community: the results from the Ontario Mental health study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;25:666-73.

Bowlby J. Attachment and loss. New York: Basic Books; 1982.

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren L, Brent DA. Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2007;297(15):1683-96.

Cameron OG, Nesse RM. Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13(4):287-307.

Cartwright-Hatton S, Mc Nicol K, Doubleday E. Anxiety in a neglected population: Prevalence of anxiety disorders in pre-adolescent children. *Clin Psychol Rev*. 2006;26:817-33.

Castillo ARGL, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Supl II):20-3.

Chavira DA, Stein MB, Bailey K, Stein MT. Child anxiety in primary care: prevalent but untreated. *Depress Anxiety*. 2004;20:155–64.

Charney DS, Bremner JD. The neurobiology of anxiety disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford Press; 1999. 494-517.

Clark LA, Watson D, Mineka S. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol*. 1994;103:103-16.

Clarck DB, Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Ehmann M, Bridge J, Wood S, Muthen B, Brent D. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders: open-label, long-term extension to a controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(12):1263-70.

Coelho FH, Cooper PJ, Murray L. A family study of co-morbidity between generalized social phobia and generalized anxiety disorder in non-clinic sample. *J Affect Disord*. 2007;100:103-13.

Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. 2006;124:126-33.

Compton SN, McKnight CD, March JS. Combining medication and psychosocial treatments. An evidence-based medicine approach. In: Morris TL & March JS. *Anxiety disorders in children and adolescents*. New York: The Guilford Press; 2004. 355-370.

Costello EJ, Angold A, Burns BJ, Stangl DK, Tweed DL, Erkanli A, Worthman CM. The Great Smoky Mountains Study of Youth: goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1129-36.

Crawley JN, Ninan PT, Pickar D, Chrousos GP, Skolnick P, Paul SM. Behavioral and physiological responses to benzodiazepine receptor antagonists. *Psychopharmacol Bull.* 1984;20(3):403-7.

Cytryn L, Gilbert A, Eisenberg L. The effectiveness of tranquilizing drugs plus supportive psychotherapy in treating behavior disorders of children: a double blind study of eighty outpatients. *Am J Orthopsychiatry.* 1960;30:113-28.

Diler RS, Avci A. Selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Swiss Med Wkly.* 2002;132(33-34):470-7.

Dulcan MK, Bregman J, Weller EB, Weller R. Treatment of childhood and adolescent disorders. In: Kaplan HI e Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry.* Baltimore: Williams e Wilkins; 1999. 803-850.

Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33(6):766-71.

Eisenberg L, Gilbert A, Cytryn L, Molling PA. The effectiveness of psychotherapy alone and in conjunction with perphenazine or placebo in the treatment of neurotic and hyperkinetic children. *Am J Psychiatry.* 1961;117:1088-93.

Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency and comorbidity of social phobia and social fears in adolescents. *Behav Res Ther.* 1999;17:831-43.

Findling RL. The future of pharmacotherapy for paediatric anxiety. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3(5):573-4.

Flakierska-Praquin N, Lindstrom M, Gillberg C. School phobia with separation anxiety disorder: a comparative 20 to 29 year follow-up study of 35 school refusers. *Compr Psychiatry* 1997;38(1):17-22.

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.

Garland, EJ. Rages and Refusals. Managing the many faces of adolescent anxiety. *Can Fam Physician*. 2001;47:1023- 30.

Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, Faraone SV. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1919-28.

Geller DA, Wagner KD, Emslie G, Murphy T, Carpenter DJ, Wetherhold E, Perera P, Machin A, Gardiner C. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(11):1387-96.

Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, Herings RMC, Mann JJ. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1356-63.

Gittelman-Klein R, Klein D. Controlled imipramine treatment of school phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 1971;25:204-7.

Gittelman-Klein R, Klein D. School phobia: Diagnostic considerations in the light of imipramine effects. *J Nerv Ment Dis*. 1973;156:199-215.

Gouveia V, Barbosa G, Almeida H, Gaião A. Inventário de Depressão Infantil – CDI: Estudo de adaptação com escolares de João Pessoa. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 1995;44:345-349.

Graae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33(3):372-6.

Graeff FG. Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(3):239-59.

Gray JA. Behavioural and neural-system analyses of the actions of anxiolytic drugs. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;29(4):767-69.

Gray DB, Moskos M, Keller T. Suicide 2003. In: Proceedings of the 36th Annual Conference of the American Association of Suicidology, Santa Fe, NM; April 21-26, 2003. Washington DC. American Association of Suicidology; 2004.

Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. 2nd ed. Washington DC: US Government Printing Office; 1976.

Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:332-9.

Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621-4.

Herrenkohl LR. The anxiety-prone personality: Effects of prenatal stress on the infant. In: Mathew RJ, editor. *The biology of anxiety*. New York: Brunner/Mazel; 1982.

Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Calltharp S, Rosenbaum ED, Faraone SV, Rosenbaum JF. Behavioral inhibition and disinhibition as hypothesized precursors to psychopathology: implications for pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;53(11):985-99.

Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Faraone SV, Robin JA, Friedman D, Rosenthal JM, Rosenbaum JF. Pregnancy complications associated with childhood anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2004; 19:152-162.

Hirshfeld-Becker DR, Micco JA, Simoes NA, Henin A. High risk studies and developmental antecedents of anxiety disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008; 148C:99-117.

Hirshfeld DR, Rosenbaum JF, Biederman J, Bolduc EA, Faraone SV, Snidman N, Reznick JS, Kagan J. Stable behavioral inhibition and its association with anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(1):103-11.

Hoge EA, Tamrakar SM, Christian KM, Mahara N, Nepal MK, Pollack MH, Simon NM. Cross-cultural differences in somatic presentation in patients with generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2007;194(12):962-6.

In-Albon T, Schneider S. Psychotherapy of childhood anxiety disorders: a meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2007;76:15-24.

Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):496-526.

Jacobs BL, Martín-Cora FJ, Fornal CA. Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. *Brain Res Rev.* 2002;40(1-3):45-52.

Kagan J, Reznick JS, Snidman N. Biological bases of childhood shyness. *Science.* 1988;240 (4849):167-71.

Kagan J, Reznick JS, Gibbons J. Inhibited and uninhibited types of children. *Child Dev.* 1989;60(4):838-45.

Kagan J. Temperament and the reaction to the unfamiliarity. *Child dev.* 1997;68:139-43.

Kagan J, Snidman N. Early childhood predictors of adult anxiety disorders. *Biol Psychiatry.* 1999;46(11):1536-41.

Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica.* 7a ed. Tradução de Dayse Batista. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.

Kashani JH, Orvaschel H. A community study of anxiety in children and adolescents. *Am J Psychiatry.* 1990;147:313-18.

Katzman M. Venlafaxine in the treatment of anxiety disorders. *Expert Rev Neurother.* 2004;4(3):371-81.

Kendall PC. Treating anxiety disorders in children: results of randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychology.* 1994;65:366-80.

Kendall PC, Krain A, Treadwell K. Generalized anxiety disorders. In: Ammerman RT, Hersen M, Last CG. *Handbook of prescriptive treatments for*

children and adolescents. 2nd ed. Needham Heights MA: Allyn & Bacon; 1999. 155-171.

Kendall PC & Pimentel SS. On the physiological symptom constellation in youth with generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord*. 2003;17:211-21.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.

Khan A, Khan S, Brown WA. Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(3):193-7.

Khan A, Kolts RL, Rapaport MH, Krishnan KR, Brodhead AE, Brown WA. Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. *Psychol Med*. 2005;35(5):743-9.

Kim M, McGaugh JL. Effects of intra-amygdala injections of NMDA receptor antagonists on acquisition and retention of inhibitory avoidance. *Brain Res*. 1992;58:35-48.

Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(1):21-8.

Koran LM, McElroy SL, Davidson JR, Rasmussen SA, Hollander E, Jenike MA. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(2):121-9.

Korein J, Fish B, Shapiro T, Gerner EW, Levidow L. EEG and behavioral effects of drug therapy in children. Chlorpromazine and diphenhydramine. *Arch Gen Psychiatry*. 1971;24(6):552-63.

Kovacs M. *The Children's Depression Inventory: A self-rated depression scale for school age youngsters*. Pittsburg, PA: University of Pittsburgh, School of Medicine; 1983.

Kovacs, M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacology Bulletin*. 1985;21(4): 995-998.

Kovacs M. *Children's Depression Inventory Manual*. New York: Multi-Health Systems; 1992.

Kroboth PD, Folan MM, Bauer KS, Tullock W, Wright CE, Sweeney JA. Do alprazolam-induced changes in saccadic eye movement and psychomotor function follow the same time course? *J Clin Pharmacol*. 1998;38(4):337-46.

Kutcher SP, Reiter S, Gardner DM, Klein RG. The pharmacotherapy of anxiety disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;15:41-67.

Labellarte MJ, Ginsburg GS, Walkup JT, Riddle MA. The treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Biol Psychiatry*. 1999;46(11):1567-78.

Larson CL, Schaefer HS, Siegle GJ, Jackson CA, Anderle MJ, Davidson RJ. Fear is fast in phobic individuals: Amygdala activation in response to fear-relevant stimuli. *Biol Psychiatry*. 2006;60:410-7.

Last CG, Francis G, Hersen M, Kazdin AE, Strauss CC. Separation anxiety and school phobia: A comparison using DSM-III criteria. *Am J Psychiatry*. 1987;144: 653-57.

Last CG, Hansen C, Franco N. Anxious children in adulthood: a prospective study of adjustment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(5): 645-52.

Last CG, Hersen M, Kazdin AE, Finkelstein R, Strauss CC. Comparison of DSM-III separation anxiety and overanxious disorders: Demographic characteristics and patterns of comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987;26(4):527-31.

Last CG, Hersen M, Kazdin A, Orvaschel H, Perrin S. Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(10):928-34.

Last CG, Perrin S, Hersen M, Kazdin AE. A prospective study of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(11):1502-10.

LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:155-84.

Leon JD, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical Guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 2006;47(1):75-85.

Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, Teres JJ. Paroxetine, other antidepressant, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:915-8.

Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, Koby EV, Lenane MC, Cheslow DL, Hamburger SD. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(12):1088-92.

Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect*. 1994;95(2):157-62.

Lipsitz JD, Martin LY, Mannuzza S, Chapman TF, Liebowitz MR, Klein DF, Fyer AJ. Childhood separation anxiety disorder in patients with adult anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1994;151(6):927-9.

Lotufo-Neto F, Bernik M, Ramos RT, Andrade L, Gorenstein C, Cordas T, Melo M, Gentil V. A dose-finding and discontinuation study of clomipramine in panic disorder. *J Psychopharmacol*. 2001;15(1):13-7.

Lydiard RB. An overview of generalized anxiety disorder: disease state-appropriate therapy. *Clin Ther*. 2000;22(Suppl A):A3-19.

Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(8):715-20.

Manicavasagar V, Silove D, Curtis J, Wagner R. Continuities of separation anxiety from early life into adulthood. *J Anxiety disord*. 2000;14:1-18.

March JS, Entusah AR, Rynn M, Albano AM, Tourian KA. A Randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric social anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62(10):1149-54.

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;36:554-65.

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

Marks IM. Behavioral psychotherapy for anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1985;8:25-45.

Masi G, Millipiedi S, Mucci M, Poli M, Bertini N, Milantoni L. Generalized anxiety disorder in referred children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(6):752-60.

Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Separation anxiety disorder in children and adolescents. epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2001; 15(2):93-104.

Mathew SJ, Amiel JA, Coplan JD, Fitterling H, Sackeim HA, Gorman JM. Open-label trial of riluzole in general anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2379-81.

Mathew SJ, Price RB, Charney DS. Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: implications for novel therapeutics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148C:89-98.

McLeod HL. Pharmacogenetics: More than skin deep. *Nat Genet*. 2001;29(3):247-8.

Mercadante MT, Asbahr FR, Rosário MC, Ayres AM, Ferrari MC, Assumpção FB, Miguel EC. Entrevista semi-estruturada para diagnóstico em psiquiatria da infância, versão epidemiológica (K-SADS), 1 ed, 1995.

Merikangas KR, Avenevoli S, Dierker L, Grillon C. Vulnerability factors among children at risk for anxiety disorders. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1523-35.

Merikangas KR, Swendsen JD, Preisig MA, Chazan RZ. Psychopathology and temperament in parents and offspring: Results of a family study. *J Affects Disord*. 1998; 51:63-74.

Morris TL. Childhood anxiety disorders: Etiology, assessment, and treatment in the new millennium. *Curr Psychiatry Rep*. 2001;3:267-72.

Murphy TK, Bengtson MA, Tan JY, Carbonell E, Levin GM. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of paediatric anxiety disorders: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;5(Suppl 2):S47-63.

Nash LT, Hack S. The pharmacological treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3(5):555-71.

Ninan PT, Insel TM, Cohen RM, Cook JM, Skolnick P, Paul SM. Benzodiazepine receptor-mediated experimental "anxiety" in primates. *Science*. 1982;218(4579):1332-34.

O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/ emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry*. 2002;180:502-8.

Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:978-82.

Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry*. 2006;60:383-7.

Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, Wan YJ, Lamon-Fava S, Lin KM, Rosenbaum JF, Fava M. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54(9):879-83.

Pfeffer CR, Jiang H, Domeshek LJ. Buspirone treatment of psychiatrically hospitalized prepubertal children with symptoms of anxiety and moderately severe aggression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1997;7(3):145-55.

Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: A meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*. 2002;16:331-48.

Phan KL, Wager TD, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr*. 2004;9(4):258-66.

Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing. From animal models to human behavior. *Neuron*. 2005;48:175-87.

Pine DS. Pathophysiology of childhood anxiety disorders. *Biol Psychiatry*. 1999;46(11):1555-66.

Pine DS. Treating children and adolescents with selective serotonin reuptake inhibitors: how long is appropriate? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12(3):189-203.

Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol*. 2001;52:345-7.

Quirk GJ, Garcia R, Gonzalez-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biol Psychiatry*. 2006;60:337-43.

Reinblatt SP, Riddle MA. The pharmacological management of childhood anxiety disorders: a review. *Psychopharmacology*. 2007;191:67-86.

Reinblatt SP, Walkup JT. Psychopharmacologic treatment of pediatric anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2005;14:877-908.

Ressler e Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000;12(Suppl1):2-19.

Rosembaum JF, Biederman J, Hirshfeld-Becker DR, Kagan J, Snidman N, Friedman D, Nineberg A, Gallery DJ, Faraone SV. A controlled study of behavioral inhibition in children of parents with panic disorder and depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(12):2002-10.

Rosembaum JF, Beiderman J, Bolduc-Murphy EA, Faraone SV, Chaloff J, Hirshfeld DR, Kagan J. Behavioral inhibition in childhood: a risk factor for anxiety disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 1993;1(1):2-16.

Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:2008-14.

Rynn MA, Riddle MA, Yeung PP, Kunz NR. Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2): 290-300.

Sadock BJ. Signs and symptoms in psychiatry. In: Sadock BJ & Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams &Wilkins; 2005. 847-859.

Sandler A. Placebo effects in developmental disabilities: implications for research and practice. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(2):164-70.

Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J, Girardi MA, Sheppard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med*. 1999;341(24):1801-6.

Schneider ML, Moore CF, Roberts AD, DeJesus O. Prenatal stress alters early neurobehavior, stress reactivity and learning in non-human primates: a brief review. *Stress*. 2001;4(3):183-93.

Scott EL, Eng W, Heimberg RG. Ethnic differences in worry in a nonclinical population. *Depress Anxiety*. 2002;15(2):79-82.

Serretti A, Artioli P. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics J*. 2004;4(4):233-44.

Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:1228-31.

Shear K. Factors in the etiology and pathogenesis of panic disorder: Revisiting the attachment-separation paradigm. *Am J Psychiatry*. 1996;153(7):125-36.

Silverman WE, Dick-Niederhauser A. Separation Anxiety Disorder. In: Morris TL & March JS. *Anxiety Disorders in Children and Adolescents*. 2nd ed. New York: Guilford; 2004. 164-188.

Simeon JG. Use of anxiolytics in children. *Encephale*. 1993;19:71-4.

Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, Roberts N, Gauthier B, Dubois C, Wiggins D. Clinical, cognitive, and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(1):29-33.

Smoller JW, Rosenbaum JF, Biederman J, Kenedy J, Dai D, Racette SR, Laird NM, Kagan J, Snidman N, Hirshfeld-Becker D, Tsuang MT, Sklar PB, Slaugenhaupt SA. Associations of a genetic marker at the corticotropin-releasing hormone locus with behavioral inhibition. *Biol Psychiatry*. 2003;54:1376-81.

Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry*. 1998;155(9):1152-62.

Smoller JW, Yamaki LH, Fagerness JA, Biederman J, Racette S, Laird NM, Kagan J, Snidman N, Faraone SV, Hirshfeld-Becker D, Tsuang MT, Slaugenhaupt SA, Rosenbaum JF, Sklar PB. The corticotropin releasing

hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1485-92.

Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA 3rd, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1192-204.

Sroufe LA, Egeland B, Kreutzer T. The fate of early experience following developmental change: longitudinal approaches to individual adaptation in childhood. *Child Dev*. 1990;61:1363-73.

Stein MB. Medication treatments for panic disorder and social phobia. *Depress Anxiety*. 1998;7(3):134-8.

Stein M.B. Neurobiological perspectives on social phobia: from affiliation to zoology. *Biol Psychiatry*. 1998;44(12):1277-85.

Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):318-27.

Storch EA, Masia-Warner C, Crisp H, Klein RG. Peer victimization and social anxiety in adolescence: A prospective study. *Aggressive Behav*. 2005;31:437-52.

Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM, Gorman JM. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry*. 1999;46(9):1205-18.

The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1279-85.

Tiihonen J, Kuikka J, Räsänen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, Lehmusvaara A, Vainio P, Könönen M, Bergström K, Yu M, Kinnunen I, Akerman K, Karhu J. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry*. 1997;2(6):463-71.

Topolski TD, Hewitt JK, Eaves LJ, Silberg JL, Meyer JM, Rutter M, Pickles A, Simonoff E. Genetic and environmental influences on child reports of manifest anxiety and symptoms of separation anxiety and overanxious disorders: A Community-Based Twin Study. *Behav Genet*. 1997;27(1):15-28.

US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov>

Van Amerigen M, Mancini C, Pipe B, Bennet M. Antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders: role in therapy. *Drugs*. 2004;64(19):2199-220.

Varley CK, Smith CJ. Anxiety disorders in the child and teen. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50(5):1107-38.

Velez CN, Johnson J, Cohen P. A longitudinal analysis of selected risk factors of childhood psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28:861-4.

Velosa JF, Riddle MA. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9(1):119-33.

Verhulst FC, van der Ende J, Ferdinand RF, Kasius MC. The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(4): 329-36.

Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, Xue CC, Lai X, Wang JC, Li CG, Tian M, Duan W. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab*. 2008;9(8):738-84.

Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA*. 2000;283(8):1025-30.

Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, Carpenter DJ, Perera P, Gee M, Davy K, Machin A. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:1153-62.

Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, Ginsburg GS, Rynn MA, McCracken J, Waslick B, Iyengar S, March JS, Kendall PC. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2753-66.

Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK, Prusoff BA, Leckman JF, Dibble E, Hamovit J, Thompson WD, Pauls DL, Guroff JJ. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University--National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(1):13-21.

Werry JS. Overanxious disorder: a review of its taxonomic properties. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30:533-44.

Whitaker A, Johnson J, Shaffer D, Rapoport JL, Kalikow K, Walsh BT, Davies M, Braiman S, Dolinski A. Uncommon troubles in young people: prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a non-referred adolescent population. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:487–96.

Williams TP, Miller BD. Pharmacologic management of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(5):483-90.

Wittchen H, Zhao S, Kessler RC, Eaves WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:355–64.

World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization; 1993.