



## Transtornos ansiosos na infância e adolescência: aspectos clínicos e neurobiológicos

*Anxiety disorders in childhood and adolescence: clinical and neurobiological aspects*

Fernando R. Asbahr\*

### Resumo

**Objetivo:** Este artigo revê as características clínicas e epidemiológicas dos diversos transtornos ansiosos em jovens, bem como as estratégias atuais utilizadas nos tratamentos medicamentosos e psicológicos. Enfatiza-se, além disso, o papel de modelos neurobiológicos possivelmente relacionados à etiologia desses quadros.

**Fontes dos dados:** A partir de pesquisa em banco de dados no MEDLINE, foram selecionados artigos publicados em inglês entre 1981 e 2003. Para tal fim, foram utilizados os seguintes termos: "anxiety disorders", "neurobiology", "childhood" e "adolescence".

**Síntese dos dados:** Os transtornos ansiosos encontram-se entre as condições psiquiátricas mais comuns na população pediátrica. Estima-se que até 10% desta população possa apresentar algum quadro patológico de ansiedade durante a infância ou adolescência. Os modelos neurobiológicos relacionados à etiologia dos transtornos ansiosos em jovens estão intimamente relacionados aos estudos de neuroimagem com portadores desses quadros. Destaca-se o papel da amígdala na fisiopatologia desses transtornos. O tratamento eficaz requer a combinação de várias intervenções, como a cognitivo-comportamental, a familiar e, freqüentemente, a medicamentosa.

**Conclusões:** A identificação e o tratamento precoces dos transtornos de ansiedade podem evitar repercussões negativas na vida da criança, tais como faltas constantes à escola e a conseqüente evasão escolar, a utilização demasiada de serviços de pediatria por queixas somáticas associadas à ansiedade e, possivelmente, a ocorrência de problemas psiquiátricos na vida adulta. Avanços em estudos neurobiológicos, em especial no entendimento das funções da amígdala em indivíduos normais, facilitarão tanto o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos transtornos ansiosos como seu tratamento.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S28-S34: Transtornos ansiosos, infância, adolescência, neurobiologia, psicofarmacologia, terapia cognitivo-comportamental.*

### Introdução

Após os transtornos de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e de conduta, os transtornos ansiosos encontram-se entre as doenças psiquiátricas mais comuns em crianças e adolescentes. Até 10% das crianças e adolescentes sofrem de algum transtorno ansioso (excluindo-se o

### Abstract

**Objective:** This article reviews the clinical and epidemiological aspects of anxiety disorders in youngsters, as well as current medical and psychological treatment strategies. The role of the neurobiological models possibly involved in the etiology of these disorders is also discussed.

**Sources of data:** MEDLINE search of papers published in English from 1981 to 2003. The following key words were used: anxiety disorders, neurobiology, childhood, adolescence.

**Summary of the findings:** Childhood-onset anxiety disorders are among the most frequent psychiatric conditions in children and adolescents. Epidemiological data estimate a prevalence of 10% in this population. The neurobiological models involved in the etiology of anxiety disorders in youngsters are closely related to neuroimaging studies with individuals presenting these pathologies. The role of the amygdala in the pathophysiology of these disorders is underscored. To be effective, treatment must combine several interventions, such as cognitive-behavioral, family, and, frequently, drug treatments.

**Conclusions:** Early identification and prompt treatment of anxiety disorders may prevent negative consequences, such as school absenteeism and frequent and unnecessary visits to pediatric services due to somatic complaints related to anxiety disorders. Moreover, it is possible that psychiatric problems could be avoided or attenuated in adulthood.

*J Pediatr (Rio J). 2004;80(2 Supl):S28-S34: Anxiety disorders, childhood, adolescence, neurobiology, psychopharmacology, cognitive-behavioral therapy.*

transtorno obsessivo-compulsivo ou TOC, que afeta até 2% das crianças e adolescentes; ver artigo sobre TOC neste suplemento). Mais de 50% das crianças ansiosas experimentarão um episódio depressivo como parte de sua síndrome ansiosa.

Excetuando-se o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), onde um fator externo traumático é a causa primária, o principal fator de risco para um transtorno ansioso de início na infância é ter pais com algum transtorno de

\* Professor de pós-graduação na área de Psiquiatria, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

ansiedade ou depressão. Assim, como a maior parte das doenças psiquiátricas, os transtornos ansiosos são considerados como condições associadas ao neurodesenvolvimento, com significativa contribuição genética.

Em crianças, o desenvolvimento emocional influi sobre as causas e a maneira como se manifestam os medos e as preocupações, sejam normais ou patológicas. Diferentemente dos adultos, crianças podem não reconhecer seus medos como exagerados ou irracionais, especialmente as menores<sup>1,2</sup>.

Tanto a ansiedade quanto o medo são considerados patológicos quando exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo ou qualitativamente diversos do que se observa como norma naquela faixa etária, e também quando interferem na qualidade de vida, conforto emocional ou desempenho diário da criança<sup>3</sup>. Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem, mais comumente, em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada<sup>4</sup>.

Apesar de haver um quadro clínico para cada síndrome ansiosa, a maioria das crianças apresentará mais de um transtorno ansioso. Estima-se que cerca de metade das crianças com transtornos ansiosos tenha também outro transtorno ansioso comórbido<sup>2</sup>.

## Epidemiologia

Estima-se que aproximadamente 10% de todas as crianças e adolescentes preencherão critérios diagnósticos, em algum momento, para ao menos um transtorno ansioso<sup>5</sup>. Em crianças e adolescentes, os quadros mais freqüentes são o transtorno de ansiedade de separação (TAS), com prevalência em torno de 4%<sup>6</sup>, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG; 2,7 a 4,6%)<sup>7,8</sup> e as fobias específicas (FE; 2,4 a 3,3%)<sup>7,8</sup>. A prevalência de fobia social (FS) fica em torno de 1%<sup>7</sup>, e a de transtorno de pânico (TP), em 0,6%<sup>9</sup>.

A distribuição entre os sexos é equivalente de modo geral, exceto para FE, TEPT e TP, com predominância do sexo feminino<sup>1,2,8,9</sup>. O TAS e as FE são mais comumente diagnosticados em crianças, enquanto o TP e a FS aparecem mais freqüentemente em adolescentes.

Se não tratados, os transtornos ansiosos na infância e na adolescência (TAIA) apresentam um curso crônico, embora flutuante ou episódico<sup>10</sup>.

## Curso dos TAIA

Os diversos quadros ansiosos de início na infância e adolescência desenvolvem-se mais freqüentemente durante estágios específicos do desenvolvimento. O TAS é mais comum que o TAG em crianças pequenas (6-8 anos), ao passo que, em adolescentes, o TAG aparece mais comumente que o TAS<sup>11</sup>, possivelmente correlacionado a níveis de maturidade social<sup>12</sup>. Um TAIA pode se estender ao longo da idade adulta. O TAS na infância pode anteceder quadro de TP e agorafobia no adulto<sup>13</sup>. Adolescentes

com FE têm risco aumentado para a FE quando adultos, e adolescentes com FS apresentam maior risco de terem FS na idade adulta. De forma semelhante, adolescentes com TAG, TP ou depressão maior têm maior risco de desenvolver esses transtornos, ou a combinação deles, durante a fase adulta<sup>14</sup>.

## Quadros clínicos e tratamento

Evidências de que algumas formas de ansiedade infantil podem estar relacionadas a transtornos ansiosos na vida adulta contribuirão para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção específicos para crianças e adolescentes<sup>15</sup>. Embora os métodos diagnósticos dos transtornos ansiosos em crianças sejam semelhantes àqueles utilizados em adultos, a avaliação e o tratamento da ansiedade patológica na infância apresentam características particulares.

A maioria das crianças com transtornos ansiosos é encaminhada para serviços de saúde mental devido a problemas de comportamento tanto em seus relacionamentos quanto no ambiente escolar. A partir da queixa principal, o papel do clínico é entender esses comportamentos em um contexto de restrições ao desenvolvimento normal subjacentes aos comportamentos. Assim, estabelece-se uma hierarquia diagnóstica diferencial que guiará os tratamentos preconizados. De modo geral, o tratamento é constituído por uma abordagem multimodal, que inclui orientação aos pais e à criança, o tratamento psicoterápico, uso de psicofármacos e intervenções familiares<sup>16</sup>.

Estudos de revisão sugerem que o tratamento psicológico comprovadamente eficaz para os TAIA é a terapia cognitivo-comportamental (TCC)<sup>17-21</sup>. Embora ainda não haja estudos comparando a eficácia de diferentes técnicas cognitivo-comportamentais no tratamento dos transtornos ansiosos nessa faixa etária específica, sabe-se que tratamentos que combinam técnica com sintoma-alvo (por exemplo, relaxamento em crianças predominantemente tensas e exposição em crianças fóbicas) são mais eficazes dos que aqueles que utilizam um pacote de técnicas de forma aleatória<sup>22,23</sup>. A TCC enfatiza a correção de pensamentos distorcidos, treino de habilidades sociais, além de exposições graduais e prevenção de respostas baseadas em uma hierarquia de sintomas (inicia-se pelos sintomas menos intensos e, gradualmente, o paciente é exposto a sintomas mais graves). O tratamento envolve três estágios: o psicoeducacional (que inclui o máximo de informações a respeito da doença e de seus aspectos neurobiológicos e psicológicos), a reestruturação cognitiva e as intervenções baseadas em exposições e prevenções de resposta ao estímulo fóbico. Ao invés de focalizar na criança ou em sua família como sendo o problema, esta abordagem terapêutica faz do transtorno ansioso o problema, criando na criança força para sobrepor-se às adversidades trazidas pelo transtorno à sua vida. Além disso, as intervenções familiares geralmente têm um papel crucial no tratamento.

Diferentemente do que ocorre no tratamento de adultos, medicamentos psicoativos, como antidepressivos e

ansiolíticos, não são considerados terapêutica de primeira escolha em crianças e adolescentes portadores de transtornos ansiosos. Para muitas crianças e adolescentes, particularmente quando os sintomas são muito intensos e/ou o paciente recusa-se a executar as exposições, a TCC não se mostra eficaz. Nesses casos, a farmacoterapia como monoterapia ou em associação à TCC pode ser o tratamento de escolha. Apesar das evidências clínicas, não há na literatura estudos controlados comparando a eficácia da TCC, da farmacoterapia e da combinação das duas<sup>24</sup>.

Seguem os diversos quadros clínicos dos TAIA e respectivos tratamentos preconizados.

### ***Transtorno de ansiedade de separação***

Caracteriza-se por ansiedade excessiva em relação ao afastamento dos pais ou seus substitutos, não adequada ao nível de desenvolvimento, que persiste por, no mínimo, 4 semanas. Os sintomas causam sofrimento intenso e prejuízos significativos em diferentes áreas da vida da criança ou adolescente<sup>6</sup>.

As crianças ou adolescentes, quando sozinhas, temem que algo possa acontecer a seus pais ou a si mesmas, tais como doenças, acidentes, seqüestros, assaltos, etc., algo que os afaste definitivamente deles. Como consequência, apegam-se excessivamente a seus cuidadores, não permitindo seu afastamento. Em casa, resistem a dormir, necessitando de companhia constante. Frequentemente têm pesadelos que versam sobre seus temores de separação. A recusa a frequentar a escola também é comum nesses pacientes<sup>10,24</sup>. A criança deseja ir à escola, demonstra boa adaptação prévia, mas apresenta intenso sofrimento quando necessita afastar-se de casa. As descrições acima expostas comumente são acompanhadas de manifestações somáticas de ansiedade, tais como dor abdominal, dor de cabeça, náusea e vômitos. Crianças maiores podem manifestar sintomas cardiovasculares, como palpitações, tontura e sensação de desmaio. Esses sintomas prejudicam a autonomia da criança e podem restringir suas atividades acadêmicas, sociais e familiares, gerando um grande estresse pessoal e familiar. Sentem-se humilhadas e medrosas, o que resulta em baixa auto-estima.

Estudos retrospectivos sugerem que a presença de ansiedade de separação na infância é um fator de risco para o desenvolvimento de diversos transtornos de ansiedade, entre eles os transtornos do pânico e de humor, na vida adulta<sup>25</sup>.

#### *Tratamento*

A abordagem cognitivo-comportamental utilizada em crianças que se recusam a ir à escola por medo de se separar de sua mãe e/ou de seu pai preconiza o retorno à escola (exposição-alvo). No entanto, esta exposição deve ser gradual, permitindo a habituação à ansiedade, respeitando-se as limitações da criança e seu grau de sofrimento e comprometimento. Deve haver uma sintonia entre a escola, os pais e o terapeuta quanto aos objetivos, conduta e manejo do tratamento. As intervenções familiares objeti-

vam conscientizar a família sobre o transtorno, auxiliá-la a aumentar a autonomia e a competência da criança e reforçar suas conquistas<sup>16</sup>.

As intervenções farmacológicas são necessárias quando os sintomas são graves e incapacitantes, embora estudos controlados documentando seu uso sejam limitados. O uso de antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, mostra resultados controversos. Os benzodiazepínicos, apesar dos poucos estudos controlados que avaliam a sua eficácia, são utilizados para ansiedade antecipatória e para alívio dos sintomas durante o período de latência dos antidepressivos. Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) podem ser efetivos para o alívio dos sintomas de ansiedade, sendo considerados medicação de primeira escolha devido ao seu perfil de efeitos colaterais, maior segurança e fácil administração, principalmente quando há comorbidade com transtorno de humor. Recentemente, a fluvoxamina e a fluoxetina (ISRS) mostraram-se eficazes para o tratamento do TAS a curto prazo<sup>16,26,27</sup>.

### ***Transtorno do pânico***

Caracterizado pela presença de ataques de pânico (presença de medo intenso de morrer, associado a inúmeros sintomas autonômicos, como taquicardia, sudorese, tontura, falta de ar, dor no peito, dor abdominal, tremores), seguidos de preocupação persistente de vir a ter novos ataques<sup>28</sup>.

Pouco observado em crianças pequenas, sua frequência aumenta bastante no final da adolescência. Em 30 a 50% dos pacientes, observa-se o desenvolvimento de agorafobia (esquiva de situações/locais de difícil saída em caso de mal-estar ou ataque de pânico: locais fechados como cinemas, aglomerações como entrada/saída da escola, etc.)<sup>29</sup>.

#### *Tratamento*

Tanto o tratamento medicamentoso como o psicológico para o TP em crianças e adolescentes baseiam-se em informações obtidas com pacientes adultos ou em relatos de casos. Até o presente, não há estudos controlados para o tratamento do TP em jovens. A TCC é o tratamento de escolha para o TP com ou sem agorafobia. Inclui exposição à situação fóbica, reestruturação cognitiva e treino de relaxamento. Diversos estudos abertos e relatos de casos reforçam o uso dos ISRS ou de benzodiazepínicos como tratamento medicamentoso do TP na infância e adolescência<sup>30</sup>.

### ***Transtorno de ansiedade generalizada***

Crianças com TAG apresentam medos e preocupações exageradas e irracionais em relação a várias situações. Estão constantemente tensas e dão a impressão de que qualquer situação é ou pode ser provocadora de ansiedade. Preocupam-se muito com o julgamento de terceiros em relação a seu desempenho em diferentes áreas e necessitam exageradamente que lhes renovem a confiança, que os tranquilizem. Dificilmente relaxam, apresentam queixas somáticas sem causa aparente, sinais de hiperatividade

autônômica (por exemplo, palidez, sudorese, taquipnéia, taquicardia, tensão muscular e vigilância aumentada)<sup>2,16</sup>.

O início desse transtorno costuma ser insidioso; muitas vezes, os pais têm dificuldade em precisar quando começou e referem que foi se agravando até se tornar intolerável, época em que freqüentemente procuram atendimento<sup>2,16</sup>.

#### *Tratamento*

A abordagem cognitivo-comportamental consiste basicamente em provocar uma mudança na maneira alterada de perceber e raciocinar sobre o ambiente e, especificamente, sobre o que causa a ansiedade (terapia cognitiva), bem como mudanças no comportamento ansioso (terapia comportamental). Os pais participam ativamente dessa terapia com crianças, ao contrário do que é feito com adultos que têm o mesmo transtorno. Faz-se um acordo com a criança e seus pais de que as perguntas exageradas não receberão resposta, com reassurimento à criança da necessidade disso para diminuir seu sofrimento. Assim, parte-se do pressuposto que, quanto mais atenção se der a este comportamento alterado (respostas tranquilizadoras ou agressivas na tentativa de controlar a ansiedade da criança), maior será a chance de reforçá-lo e ampliá-lo; ao contrário, mantendo-se a calma e retirando-se a atenção do comportamento ansioso, ele tende a se extinguir<sup>2,24</sup>.

O TAG tem recebido pouca atenção dos pesquisadores em psicofarmacologia pediátrica. Em estudos abertos, observou-se melhora significativa dos sintomas, tanto com o uso de fluoxetina como de bupiriona<sup>3</sup>. Três estudos controlados com os ISRS sertralina, fluvoxamina e fluoxetina mostram a eficácia a curto prazo desses ISRS<sup>26,27</sup>.

#### **Fobias específicas**

Caracterizam-se pela presença de medo excessivo e persistente relacionado a um determinado objeto ou situação, que não seja situação de exposição pública ou medo de ter um ataque de pânico. Frente ao estímulo fóbico, a criança procura correr para perto de um dos pais ou de alguém que a faça se sentir protegida. Pode apresentar reações de choro, desespero, imobilidade, agitação psicomotora ou até um ataque de pânico<sup>2,24</sup>.

Dentre as FE mais comuns na infância destacam-se as de pequenos animais, injeções, escuridão, altura e ruídos intensos<sup>2,14</sup>.

As FE são diferenciadas dos medos normais da infância por constituírem uma reação excessiva e pouco adaptada, que foge do controle, leva a reações de fuga, é persistente e causa comprometimento do funcionamento da criança.

#### *Tratamento*

Para as FE, o tratamento mais utilizado tem sido a terapia comportamental. Apesar de amplamente utilizada, há muito poucas publicações sobre sua eficácia em estudos controlados, com amostras de tamanho razoável, procedimento diagnóstico padronizado e seguimento sistemático da evolução<sup>31,32</sup>. Resumidamente, as técnicas utilizadas

requerem exposição da criança ao estímulo fóbico, de maneira a produzir a extinção da reação exagerada de medo. A técnica mais empregada é a de exposição gradual ao estímulo, de acordo com uma lista hierárquica das situações ou objetos temidos. Tratamentos baseados na exposição freqüentemente são associados a outras técnicas cognitivo-comportamentais (“modelagem” – técnica com demonstração prática pelo terapeuta e imitação pelo paciente durante a sessão; manejo de contingências – identificação e modificação de situações relacionadas ao estímulo fóbico, que não o próprio estímulo; procedimentos de autocontrole e relaxamento).

O tratamento farmacológico das FE raramente é utilizado na prática clínica, e são poucos os estudos sobre o uso de medicações nesses transtornos<sup>30-33</sup>.

#### **Fobia social**

Muito semelhante ao observado em adultos, a FS em crianças e adolescentes caracteriza-se por medo persistente e intenso de situações onde a pessoa julga estar exposta à avaliação de outros ou se comportar de maneira humilhante ou vergonhosa. Em jovens, a ansiedade pode ser expressa por choro, “acessos de raiva” ou afastamento de situações sociais onde haja pessoas não familiares.

Crianças com FS relatam desconforto em inúmeras situações: falar em sala de aula, comer na cantina próximo a outras crianças, ir a festas, escrever na frente de outros colegas, usar banheiros públicos, dirigir a palavra a figuras de autoridade, como professores e treinadores, além de conversas/brincadeiras com outras crianças. Nessas situações, comumente há a presença de sintomas físicos, como palpitações, tremores, falta de ar, ondas de calor e frio, sudorese e náusea<sup>34</sup>.

#### *Tratamento*

Vários procedimentos cognitivo-comportamentais são utilizados para o tratamento de medo de situações sociais ou de isolamento social em crianças. O tratamento cognitivo da FS foca inicialmente na modificação de pensamentos mal adaptados que parecem contribuir para o comportamento de evitação social. Diálogos internos negativos são comuns em crianças com ansiedade social (por exemplo: “todo mundo vai olhar para mim”, “e se eu fizer alguma coisa errada?”)<sup>32</sup>. O tratamento comportamental baseia-se na exposição gradual à situação temida (por exemplo: uma criança incapaz de comer na cantina da escola por se sentir mal e ter medo de vomitar perto de outras crianças tem como tarefa de exposição a permanência diária na cantina por períodos cada vez maiores, inicialmente sem comer e gradualmente comprando algum lanche e comendo próximo a seus colegas).

Os ISRS são os medicamentos de escolha para o tratamento farmacológico da FS. Dois estudos controlados mostram a eficácia a curto prazo da fluoxetina e da fluvoxamina para jovens com FS<sup>26,27</sup>. Além disso, relatos iniciais indicam que o benzodiazepínico alprazolam pode ser útil na redução de evitações de situações sociais em crianças com FS<sup>35</sup>.

### **Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)**

Crianças e adolescentes são particularmente vulneráveis a violência e abuso sexual. Experiências traumáticas podem ter um impacto grave e duradouro sobre eles. Considera-se o TEPT como um fator de risco para o desenvolvimento posterior de patologias psiquiátricas<sup>36,37</sup>.

O TEPT é caracterizado pela presença de medo intenso, sensação de impotência ou horror em consequência a exposição a trauma extremo, como ameaça de morte ou abuso sexual. A probabilidade do desenvolvimento do TEPT relaciona-se à gravidade, duração e tempo de exposição ao evento traumático. Evidenciam-se modificações intensas de comportamento, como inibição excessiva ou desinibição, agitação, reatividade emocional excessiva, hipervigilância, além de pensamentos obsessivos com conteúdo relacionado à vivência traumática (em vigília e como conteúdo de pesadelos). Observa-se, comumente, comportamento de esquiva a estímulos associados ao evento traumático, juntamente com comprometimento das atividades do paciente<sup>36,37</sup>. O paciente evita falar sobre o ocorrido, o que parece perpetuar os sintomas, como frequentemente acontece com todos os transtornos ansiosos. Crianças, especialmente as mais jovens, apresentam uma dificuldade a mais, que é a de compreender com clareza e discorrer sobre o ocorrido<sup>36</sup>. Em crianças menores, os temas relacionados ao trauma são frequentemente expressados em brincadeiras repetitivas.

#### *Tratamento*

Existe alguma evidência sobre a eficácia da abordagem cognitivo-comportamental e da psicoterapia dinâmica breve no TEPT em crianças e adolescentes, porém com poucos estudos a respeito, em geral relatos de caso. Em crianças mais jovens, a terapia deve utilizar objetos intermediários, como brinquedos ou desenho, para facilitar a comunicação, evitando-se interpretações sem confirmações concretas sobre o que ocorreu, mas fornecendo subsídios que permitam a elaboração da experiência traumática<sup>30,36</sup>.

A TCC focaliza sobre o(s) sintoma(s)-alvo, com o objetivo de reverter o condicionamento da reação ansiosa através da habituação ao estímulo. O terapeuta deve auxiliar a criança ou adolescente a enfrentar o objeto temido, discursando sobre o evento traumático e orientando o paciente a não evitar o tema ou os pensamentos relacionados (exposição na imaginação)<sup>36</sup>.

A experiência clínica com medicações em crianças e adolescentes com TEPT reforça os resultados obtidos em estudos com adultos. Tanto os antidepressivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina) como os ISRS parecem ser eficazes para os sintomas centrais do TEPT em adultos. Essas drogas também têm sido utilizadas em jovens. Preocupações a respeito da letalidade associada ao uso dos tricíclicos e a necessidade constante de monitorização através de eletrocardiograma podem fazer com que o médico prefira os ISRS em relação aos tricíclicos<sup>38</sup>. Além dos antidepressivos, apenas um estudo utilizando o beta-bloqueador propranolol apresentou resposta favorável em crianças com TEPT<sup>39</sup>.

### **Neurobiologia**

Progresso considerável tem sido feito no entendimento da neurobiologia da ansiedade. Evidências científicas apontam para a noção de que traços duradouros e precoces de temperamento podem estar correlacionados à ansiedade. Originalmente descrito por Kagan em 1987, o termo "comportamento inibido" (CI) refere-se à tendência apresentada pela criança de se afastar frente a novidades, particularmente em situações sociais. Crianças com CI parecem ter risco aumentado para o desenvolvimento de um transtorno ansioso na infância ou posteriormente, na vida adulta, em especial a FS<sup>40</sup>. Esta relação, no entanto, é vista somente entre crianças que apresentam padrão persistente de inibição ao longo de vários anos.

Especial atenção tem sido dada para possíveis aspectos genéticos associados aos transtornos de ansiedade. Estudos de famílias e de gêmeos mostram que fatores genéticos têm um papel importante na etiologia do TP, podendo o aumento da neurotransmissão serotoninérgica causar ou estar relacionada à etiologia deste transtorno. Sugere-se que os genes receptores de serotonina, em particular o gene HTR2A, desempenham importante papel na patogênese do TP<sup>41</sup>. Outra linha de pesquisa genética sugere a associação entre a atividade da enzima COMT e o TP, uma vez que se observa, em pacientes com TP, um aumento na frequência do genótipo da COMT<sup>42</sup>.

Além dos estudos genéticos e sobre traços de temperamento, regiões cerebrais específicas têm merecido especial destaque em estudos de neuroimagem com pacientes portadores de diversos transtornos ansiosos, em especial o TP, a FS, as FE e o TEPT.

Dados provenientes de estudos de neuroimagem em pacientes com TP sugerem alterações na atividade no hipocampo de pacientes em repouso; quando sintomáticos, esses indivíduos exibem ativação das regiões insular e estriatal motora, assim como atividade reduzida em regiões corticais, como o córtex pré-frontal. De forma semelhante, estudos envolvendo sistemas de neurotransmissão sugerem alterações difusas no sistema GABAérgico/benzodiazepínico, mais pronunciadamente nas regiões pré-frontal e insular. Reforçando as hipóteses dominantes dos modelos neurobiológicos do TP, é possível que alterações fundamentais nos sistemas de neurotransmissão monoaminérgicos, originários no tronco cerebral, sejam subjacentes às anormalidades metabólicas, hemodinâmicas e bioquímicas observadas difusamente no córtex. Além disso, alterações localizadas em lobo temporal medial reforçam teorias que envolvem disfunções no hipocampo e na amígdala no TP<sup>43,44</sup>.

Já na FS e nas FE, os estudos de neuroimagem são limitados. Na FS observa-se resposta exagerada de estruturas temporais mediais durante a provocação de sintomas e em resposta a estímulos aversivos e não-aversivos provocados pela presença de imagens de faces humanas. Este fato reforça a hipótese de um sistema hipersensível na avaliação de ameaças frente a estímulos provocados por faces humanas, como um substrato neural para a ansiedade desencadeada em situações sociais na FS<sup>45,46</sup>. Resultados

de estudos de neuroimagem em pacientes com FE sugerem ativação do córtex sensorial quando expostos a estímulos fóbicos (exemplo: indivíduos com fobia a cobra apresentam ativação do córtex visual quando frente a imagem de cobras em vídeo). Tais resultados reforçam a hipótese de um sistema hipersensível para a avaliação de (e/ou em resposta a) estímulos ameaçadores específicos (nesse sistema, a amígdala exerceria um papel central). No entanto, dados de estudos de neuroimagem ainda não fornecem substratos anatômicos claros para a fisiopatologia das FE<sup>43,47</sup>.

Estudos de neuroimagem reforçam o modelo neurobiológico do TEPT, que enfatiza a relação funcional entre a amígdala, o córtex pré-frontal e o hipocampo. Quando expostos a lembranças de eventos traumáticos, indivíduos com TEPT parecem ativar regiões paralímbicas anteriores. Em comparação a grupos controle, no entanto, pacientes com TEPT exibem menor ativação do cíngulo anterior, aumento exagerado do fluxo sanguíneo na região da amígdala, além de diminuição exagerada do fluxo em áreas difusas associadas a funções cognitivas superiores<sup>48-50</sup>.

Em suma, os diversos transtornos ansiosos apresentam semelhanças em relação aos neurocircuitos envolvidos na gênese de seus sintomas. No entanto, a heterogeneidade destes também sugere algumas peculiaridades a suas psicopatologias. Através de estudos de neuroimagem, procura-se identificar padrões únicos e combinações de regiões cerebrais ativadas ou desreguladas em certos transtornos ansiosos. Por exemplo, o TOC pode envolver o córtex orbito-frontal, os núcleos da base e o tálamo<sup>43</sup>; o TP inclui o hipocampo, o para-hipocampo e a amígdala<sup>3-5</sup>; a FS apresenta alterações no estriado e na amígdala; finalmente, o TEPT relaciona-se a alterações na amígdala, hipocampo e cíngulo anterior. Estudos que envolvem a dinâmica do tempo de certas regiões cerebrais (por exemplo: habituação da amígdala) também guiarão pesquisas futuras. Um estudo sugere que a amígdala direita é parte de um sistema de detecção de estímulos emocionais dinâmico, sensível ao tempo, enquanto que a amígdala esquerda é especializada na avaliação de estímulos contínuos e é sensível ao valor emocional desses estímulos. Assim sendo, os transtornos ansiosos parecem estar associados a problemas com a amígdala direita, enquanto que os transtornos de humor parecem demonstrar problemas com a amígdala esquerda<sup>43</sup>.

Até a década de 80, havia a crença de que os medos e as preocupações durante a infância eram transitórios e benignos. Hoje se reconhece que podem constituir quadros patológicos frequentes, causando sofrimento e prejudicando inúmeras atividades relacionadas à vida da criança ou adolescente. A identificação precoce dos transtornos de ansiedade pode evitar repercussões negativas na vida da criança, tais como faltas constantes à escola e a conseqüente evasão escolar, utilização demasiada de serviços de pediatria por queixas somáticas associadas à ansiedade e, possivelmente, a ocorrência de problemas psiquiátricos na vida adulta.

Apesar da alta prevalência, os transtornos ansiosos de início na infância são muito pouco considerados. Não trata-

dos, podem privar uma criança de interações familiares, sociais e educacionais. O tratamento eficaz requer a combinação de várias intervenções, como a cognitivo-comportamental, a familiar e, freqüentemente, a medicamentosa.

As pesquisas de neuroimagem têm influenciado muito os modelos neurobiológicos dos transtornos ansiosos. Enquanto a amígdala tem um papel central nas teorias fisiopatológicas do TEPE e da FS, alterações difusas caracterizam a fisiopatologia do TP. Já nas FE e no TAS, modelos apropriados necessitam ser desenvolvidos. Avanços no entendimento das funções da amígdala em indivíduos normais facilitarão tanto o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos transtornos ansiosos quanto seu tratamento.

### Referências

1. Swedo SE, Leonard HL, Allen AJ. New developments in childhood affective and anxiety disorders. *Curr Probl Pediatr.* 1994;24: 12-38.
2. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR. Anxiety disorders in children and adolescents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:1110-9.
3. Allen AJ, Leonard H, Swedo SE. Current knowledge of medications for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:976-86.
4. Hirshfeld DR, Rosenbaum JF, Fredman SJ, Kagan J. The neurobiology of childhood anxiety disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, editors. *Neurobiology of Mental Illness.* New York: Oxford University Press; 1999. p. 823-38.
5. Costello EJ, Angold A. Epidemiology. In: March JS, editor. *Anxiety Disorders in Children and Adolescents.* New York: Guilford; 1995. p 109-24.
6. Sylvester C. Separation anxiety disorder and other anxiety disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 2770-81.
7. Whitaker A, Johnson J, Shaffer D, Rapoport JL, Kalikow K, Walsh BT, et al. Uncommon troubles in young people: prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:487-96.
8. Silverman WK, Ginsburg GS. Specific phobia and generalized anxiety disorder. In: March JS, editor. *Anxiety Disorders in Children and Adolescents.* New York: Guilford Press; 1995. p. 151-80.
9. Pollock MH, Otto MW, Sabatino S, Majcher D, Worthington JJ, McArdle ET, et al. Relationship of childhood anxiety to adult panic disorder: correlates and influence on course. *Am J Psychiatry.* 1996;153:376-81.
10. Last CG, Perrin S, Hersen M, Kazdin AE. A prospective study of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:1502-10.
11. Last CG, Perrin S, Hersen M, Kazdin AE. DSM-III-R anxiety disorders in children: sociodemographic and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(6):1070-6.
12. Westenberg PM, Siebelink BM, Warmenhoven NJ, Treffers PD. Separation anxiety and overanxious disorders: relations to age and level of psychosocial maturity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(8):1000-7.
13. Gittelman R, Klein DF. Relationship between separation anxiety and panic and agoraphobic disorders. *Psychopathology.* 1984;17 Suppl 1:56-65.
14. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(1):56-64.
15. Last CG, Hersen M, Kazdin A, Orvaschel H, Perrin S. Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:928-34.

16. Bernstein GA, Shaw K. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(10 Suppl):69-84.
17. Kazdin AE, Weisz J. Identifying and developing empirically supported child and adolescent treatments. *J Consult Clin Psychol*. 1998;66:19-36.
18. Ollendick TH, King NJ. Empirically supported treatments for children with phobic and anxiety disorders. *J Clin Child Psychol*. 1998;27:156-67.
19. Casey RJ, Berman JS. The outcome of psychotherapy with children. *Psychol Bull*. 1985;98:388-400.
20. Durlak JA, Fuhrman P, Lampman C. Effectiveness of cognitive-behavior therapy for maladapting children: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 1991;110:204-14.
21. Weisz JR, Weiss B, Alicke MD, Klotz ML. Effectiveness of psychotherapy with children and adolescents: a meta-analysis for clinicians. *J Consult Clin Psychol*. 1987;55:542-49.
22. Ost LG, Jerremalm A, Johansson J. Individual response patterns and the effects of different behavioral methods in the treatment of social phobia. *Behav Res Ther*. 1981;19:1-16.
23. Ost LG, Johansson J, Jerremalm A. Individual response patterns and the effects of different behavioral methods in the treatment of claustrophobia. *Behav Res Ther*. 1982;20:445-60.
24. March JS. *Anxiety disorders in children and adolescents*. New York: Guilford; 1995.
25. Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc-Murphy EA, Faraone SV, Chaloff J, Hirshfeld DR, et al. A 3-year follow-up of children with and without behavioral inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(4):814-21.
26. 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;344:1279-85.
27. Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(4):415-23.
28. American Psychiatric Association (APA) – DSM IV – Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4th version; 1994.
29. Essau CA, Conrad J, Petermann F. Frequency of panic attacks and panic disorder in adolescents. *Depress Anxiety*. 1999;9:19-26.
30. Albano AM, Chorpita BF. Treatment of anxiety disorders of childhood. *Psychiat Clin North Am*. 1995;18:767-84.
31. Silverman WK, Rabian B. Simple phobias. *Child Adolesc Psychiatric Clinics North Am*. 1993;2:603-22.
32. Strauss CC, Last CG. Social and simple phobias in children. *J Anxiety Disord*. 1993;1:141-52.
33. Ollendick TH, King NJ. Empirically supported treatments for children with phobic and anxiety disorders: current status. *J Clin Child Psychol*. 1998;27:156-67.
34. Beidel DC, Christ MAG, Long PJ. Somatic complaints in anxious children. *J Abnormal Child Psychology*. 1991;19:659-70.
35. Gelernter CS, Uhde TW, Cimboric P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, et al. Cognitive-behavioral and pharmacologic treatments of social phobia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:938-44.
36. Amaya-Jackson L, March JS. Posttraumatic stress disorder. In: March JS, editor. *Anxiety disorders in children and adolescents*. New York: Guilford Press; 1995. p. 276-300.
37. Koltek M, Wilkes TC, Atkinson M. The prevalence of posttraumatic stress in an adolescent inpatient unit. *Can J Psychiatry*. 1998;43:64-8.
38. Davidson JR. Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl:29-32.
39. Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type. A pilot study. *Am J Dis Child*. 1988;142:1244-47.
40. Kagan J. Temperament and the reaction to the unfamiliarity. *Child Dev*. 1997;68:139-43.
41. Inada Y, Yoneda H, Koh J, Sakai J, Himei A, Kinoshita Y, et al. Positive association between panic disorder and polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Psychiatry Res*. 2003;118:25-31.
42. Woo JM, Yoon KS, Yu BH. Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1785-7.
43. Rauch SL. Neuroimaging and the neurobiology of anxiety disorders. In: Davidson RJ, Scherer K, Goldsmith HH, editors. *Handbook of Affective Sciences*. New York: Oxford University Press; 2002.
44. Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;44:1264-76.
45. Stein MB. Neurobiological perspectives on social phobia: from affiliation to zoology. *Biol Psychiatry*. 1998;44:1277-85.
46. Fyer AJ. Current approaches to etiology and pathophysiology of specific phobia. *Biol Psychiatry*. 1998;44:1295-1304.
47. Fredrikson M, Wik G, Annas P, Ericson K, Stone-Elander S. Functional neuroanatomy of visually elicited simple phobic fear: additional data and theoretical analysis. *Psychophysiology*. 1995;32:43-8.
48. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry*. 1999;45:817-26.
49. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Macklin ML, Lasko NB, et al. Exaggerated amygdala responses to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*. 2000;47:769-76.
50. Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, Neufeld RW, et al. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1920-22.

## Correspondência:

Fernando Ramos Asbahr

Laboratório de Investigação Médica - LIM 23

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n

CEP 05403-010 - Caixa postal 8091 - São Paulo, SP

Fone/fax: (11) 3069.6978

E-mail: frasbahr@usp.br