

Neurobiologia em transtorno obsessivo-compulsivo de início na infância – estudo de revisão

Ana Regina Geciauskas Lage Castillo*
José Carlos Ramos Castillo**

Dados epidemiológicos sugerem que TOC (transtorno obsessivo-compulsivo) é o quarto transtorno mental mais comum no mundo, com morbidade psicossocial relevante, cujo reconhecimento de marcadores clínicos é importante inclusive para um plano de tratamento adequado (Nymberg e cols., 1994).

TOC é um transtorno que em adultos apresenta um pico de incidência pouco antes dos 20 anos de idade e, em crianças e adolescentes, um pico de incidência antes da puberdade. Estudos clínicos sugerem que haja uma continuidade entre as formas infanto-adolescentes e adultas. Em população mais jovem, a idade modal de início é em torno dos sete anos de idade (idade média de início em torno dos 10 anos) (March e Leonard, 1996).

Em estudo de amostra clínica de crianças e adolescentes com TOC, Toro e cols. (1992) encontraram média de idade de início aos 11 anos, compulsões mais freqüentes de repetição, limpeza e checagem, com 20% dos pacientes com obsessões não relacionadas às compulsões. Comorbidade relativa ao período de vida foi encontrada em 77% dos pacientes, em geral quadros de ansiedade e afetivos.

Hanna (1995), descrevendo uma amostra clínica de crianças e adolescentes com TOC, encontrou índice de prevalência entre meninos de cerca de 3:2 em relação a meninas, com múltiplas obsessões e compulsões que mudavam com o tempo na maioria dos casos. Mais de 80% tinham outro diagnóstico relativo ao período de vida. Apresentavam curso crônico, em geral, cuja severidade foi influenciada pela presença de outras patologias.

Em crianças e adolescentes, esse transtorno apresenta as mesmas características clínicas que o define nos adultos, ou seja, pensamentos que se intrometem de forma recorrente causando algum grau de desconforto (obsessões) e comportamentos ritualísticos, repetitivos (compulsões) com comprometimento do funcionamento do indivíduo. Tanto em crianças quanto em adultos tem sido reconhecido que é um transtorno mais comum do que se

RESUMO

Introdução: Alguns pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) de início na infância apresentam características clínicas que talvez justifiquem a inclusão destes em subgrupos distintos. Vários autores têm se dedicado a investigar a utilidade e a validade clínica dessa categorização de TOC infantil. Por outro lado, há evidências de que TOC poderia ser um transtorno devido a anormalidades no desenvolvimento de estruturas e circuitos no sistema nervoso central. O presente estudo tem como objetivo fazer uma revisão sobre o estado atual de conhecimento de aspectos neurobiológicos ligados ao TOC de início precoce. **Metodologia:** Revisão de artigos na literatura por meio de pesquisa em *medline* sobre características clínicas e estudos de neuroimagem de TOC de início na infância, sobre casos de coreia de Sydenham com manifestações psiquiátricas associadas em crianças e sobre associação de tiques (transtorno de Gilles de la Tourette e outros) e TOC infantil. **Resultados:** Transtorno do *spectrum* obsessivo-compulsivo incluindo tiques, sintomas obsessivo-compulsivos e outros distúrbios relacionados, de início pré-puberal, parece constituir um subgrupo clínico distinto, com história familiar positiva para tiques e TOC e resposta favorável, em alguns casos, ao tratamento com associação com neurolépticos. Manifestações de coreia de Sydenham associadas a sintomas de TOC, reforçam a idéia de alterações nos gânglios da base envolvidas com fisiopatologia de TOC infantil. Estudos de neuroimagem estrutural em crianças e adolescentes com TOC apontam para alterações no desenvolvimento de estruturas subcorticais e de córtex pré-frontal na etiopatogenia desse transtorno. **Conclusões:** Esses resultados preliminares chamam a atenção para a importância de estudos nessa população sobre esse tema.

PALAVRAS-CHAVE

Transtorno obsessivo-compulsivo, crianças e adolescentes, fisiopatologia, imagem cerebral.

* Médica Assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pós-graduanda do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

** Médico Assistente e Supervisor de Residentes do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Membro da Comissão de Bioética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

pensava anteriormente, tendo uma prevalência que alcança índices de 3%. Outro dado de pesquisas epidemiológicas é que de 1/3 a metade dos adultos com TOC iniciam a doença na infância ou na adolescência (Valleni-Basile e cols., 1994).

Mas são relevantes algumas distinções na patoplasia, incidência familiar, prevalência por sexo e associação com patologias (comorbidade) quando se observam manifestações clínicas de TOC infantil e adulto. Em crianças, observa-se maior ocorrência de casos em que os rituais não são acompanhados do componente obsessivo, que os sintomas nem sempre são ego-distônicos (crianças costumam ter falta de ou pouca crítica a respeito da patologia), prevalência em relação ao sexo, maior em meninos, maior incidência familiar de TOC e associação com patologias como transtorno de tiques e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (March e Leonard, 1996).

Swedo e cols. (1992) chamam a atenção para a influência familiar, predominância em meninos, presença de tiques e outras anormalidades neurológicas e possível impacto no desenvolvimento da personalidade como características de TOC infantil que o diferenciam de TOC em adultos, apesar da grande semelhança do quadro clínico e resposta ao tratamento, encontrada nas diversas faixas etárias.

Quanto à incidência familiar, por exemplo, Riddle (1998) cita índices de 70% de pais de pacientes acometidos por TOC ou SOC (sintomas obsessivo-compulsivos, subclínico) em estudo de Riddle e cols. (1990) ou de 30% de TOC nos pais, além de 13% dos pais e 13% das mães com sintomas obsessivo-compulsivos no estudo de Lenane e cols. (1990).

O conceito atual de TOC coloca esse transtorno como parte de um *spectrum* que engloba casos em que ocorrem manifestações exclusivas de sintomas obsessivos e/ou compulsivos em sua descrição clássica, casos de outras patologias em que sintomas obsessivo-compulsivos ocorrem com certa frequência, além de casos de TOC associados a outras manifestações mórbidas. Como se distingue esse *spectrum* e até que ponto determinados transtornos podem estar incluídos sob essa designação é alvo de discussão.

Hollander (1998) discute os aspectos dimensionais do *spectrum* obsessivo-compulsivo, no qual podem ser incluídos casos de transtorno dismórfico corporal, transtorno de despersonalização, anorexia nervosa, hipocondria, transtornos do impulso (tricotilomania, cleptomania, por exemplo), transtornos de tiques e transtornos delirantes e neurológicos (coréia de Sydenham, parkinsonismo, epilepsia e autismo). Dentro desse *spectrum*, uma dimensão pode ser conceitualmente definida por estimação do risco: aversão ao risco (compulsão) e atração pelo risco (impulso). Outra dimensão alternativa incluiria num extremo sintomas

puramente cognitivos (obsessões) e noutro, sintomas puramente motores (rituais).

Pesquisas têm sido feitas no sentido de clarificar a utilidade clínica de abordagens classificatórias do TOC (*spectrum*, síndrome obsessivo-compulsiva), utilidade esta quanto a evidências etiológicas, fisiopatológicas e quanto ao planejamento terapêutico (Hollander, 1998).

Com relação à população infantil, patologias associadas que têm recebido atenção de pesquisadores com maior frequência, com o intuito de distinguir subgrupos válidos clinicamente, são os transtornos de tiques (tiques crônicos, síndrome de la Tourette) e sua associação com transtorno de hiperatividade e déficit de atenção e coréia de Sydenham, além de estudos com tricotilomania (Miguel e cols., 1995; Cohen e cols., 1997; Swedo e cols., 1998; Stanley e cols., 1992).

Riddle (1998), em estudo de revisão sobre TOC na infância e adolescência, considera que há sentido na subdivisão de TOC infantil em subgrupo com história familiar de TOC e/ou transtorno de tiques e subgrupo sem antecedentes familiares do gênero, com relação, por exemplo, à predição de resposta terapêutica. E Saxena e cols. (1998) referem, em seu trabalho de revisão sobre neuroimagem em TOC, que estudos nessa população poderiam evidenciar melhor aspectos de circuitos alterados envolvidos com os gânglios da base (fronto-subcorticais), especulando que TOC na infância poderia corresponder a um subgrupo desse transtorno (mais frequentemente relacionado com tiques).

Petter e cols. (1998), em estudo sobre pacientes com TOC sem associação com tiques comparados com pacientes com TOC e tiques, consideram que diferenças na sintomatologia obsessivo-compulsiva desses dois grupos são antes sutis, embora sistemas neurotransmissores envolvidos em sua fisiopatologia possam ser distintos.

Chamou a atenção dos pesquisadores a ocorrência de sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com coréia de Sydenham (Swedo & Leonard, 1994).

Giedd e cols. (1996) relatam o caso de um adolescente com TOC e coréia no qual foram encontradas alterações dos gânglios da base em ressonância magnética nuclear, exames seriados e melhora dos sintomas obsessivo-compulsivos do paciente com plasmaferese.

Asbahr e cols. (1998), estudando incidência e curso de sintomas neuropsiquiátricos em crianças com febre reumática, encontraram sintomas obsessivo-compulsivos, incidindo de forma abrupta e episódica, em 70% dos casos dos pacientes com coréia e não encontraram esses sintomas nos pacientes sem coréia; concluem que esses achados suportam as evidências a favor de envolvimento dos gânglios da base em ambas as condições.

Pesquisando possíveis ligações entre essas doenças, Swedo e cols. (1998) relatam fatores imunológicos ligados a infecções por estreptococos beta-hemolíticos

e TOC em crianças e adolescentes, além de coréia e febre reumática com um possível marcador biológico detectável. Os autores referem-se a esses casos como “transtornos neuropsiquiátricos pediátricos auto-imunes associados com infecções estreptocócicas” (PANDAs – *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*), que estariam relacionados a anticorpos cruzados contra estruturas dos gânglios da base, resultando em exacerbação de TOC ou tiques.

Esses achados ainda necessitam ser replicados e, embora altamente sugestivos, são até o momento especulativos.

Os autores também especulam se manifestações clínicas de TOC em crianças e adolescentes que diferem das observadas em adultos não seriam muitas vezes apenas relacionadas a desenvolvimento cognitivo-emocional e sua paralela maturação do Sistema Nervoso Central (SNC) em estágios evolutivos diferentes conforme as idades. Aspectos como a relativa ausência de sintomas obsessivos e a falta de crítica de doença em crianças e adolescentes talvez sejam um reflexo de incapacidade funcional de relatar com clareza sintomas subjetivos, aliada à dificuldade de compreensão de uma situação complexa, sem sentido e muitas vezes vexatória, que é o aparecimento de sintomas obsessivo-compulsivos dos pacientes mais jovens (Riddle e cols.1998).

Behar e cols. (1984) avaliaram adolescentes com TOC por meio de testes neuropsicológicos e tomografia computadorizada axial, comparando com um grupo-controle emparelhado. Foi encontrado índice ventrículo/cerebral significativamente maior no grupo com TOC, além de déficits na percepção espacial semelhantes aos encontrados em pacientes com lesões do lobo frontal e de alta frequência de sinais neurológicos leves em 43,75% do grupo de pacientes com TOC. Os autores concluem que há evidências de disfunção do sistema nervoso central em jovens com TOC predominantemente à direita.

Luxemburg e cols. (1988) realizaram outro estudo em adolescentes e jovens adultos do sexo masculino com TOC de início na infância, examinando índice ventrículo/cerebral e volume dos gânglios da base, e encontraram diminuição significativa de volume de caudado em comparação com o grupo-controle.

Nesses dois estudos, o controle era um grupo de adolescentes que realizou tomografia por suspeita de comprometimento do sistema nervoso central, descartada a seguir.

Rosenberg e cols. (1997 a) estudaram morfologia do corpo caloso em crianças com TOC, sem uso prévio de medicação, com início do transtorno próximo ao tempo do exame, comparando com grupo-controle normal e

usando técnica de ressonância magnética nuclear. Tal abordagem de estudo elimina a influência de variáveis, como cronicidade de doença e intervenção medicamentosa e pode dar pistas quanto a fatores de desenvolvimento ligados à instalação da patologia. A hipótese testada era de que alterações na morfologia do corpo caloso poderiam refletir problemas de maturação cortical pré-frontal. Encontraram corpo caloso mais longo nos indivíduos com TOC significativamente. Também foram significativas as diferenças nas medidas de todas as áreas do corpo caloso, maiores no grupo com TOC, exceto o istmo. Não houve correlação dessas medidas com volume ventricular. Houve correlações entre medidas no corpo caloso e gravidade do TOC medida pelo subescore compulsivo da escala Y-BOCS. Não houve correlação com duração de doença, idade de início, depressão e ansiedade, *status* socioeconômico dos pais ou escores de lateralidade. Também não houve diferença relacionada ao sexo dos indivíduos.

Nos controles houve correlação significativa (positiva) entre idade e comprimento, tamanho total e volume das subáreas do corpo caloso, exceto *splenium* posterior. Não foram encontradas essas correlações no grupo com TOC. Tamanho de áreas posteriores do corpo caloso de pacientes com TOC de 7 anos de idade era comparável ao encontrado nos controles de 14 anos, e o tamanho do *splenium* anterior e médio dos pacientes com TOC de 7 anos foi comparável ao encontrado nos controles com 16 anos.

O principal achado nesse estudo foi uma área de corpo caloso total aumentada, tendo sido confirmada hipótese *a priori* de tamanho aumentado de *genu* e *splenium* nos pacientes infantis com TOC. Isso sugere que anormalidades nos córtices de associação frontal e temporal podem estar envolvidas na apresentação clínica do TOC.

Esse estudo provê também informações importantes acerca de desenvolvimento anormal relacionado com TOC. O tamanho do corpo caloso aumenta até aproximadamente 20 anos de idade, conforme progride o desenvolvimento cognitivo. A correlação positiva entre idade e tamanho de corpo caloso nos normais mas não nos pacientes com TOC suporta um modelo relacionado ao desenvolvimento neural anormal para o TOC.

Em uma seqüência desse estudo, Rosenberg e cols. (1997b) encontraram volume estriatal significativamente menor no grupo de pacientes com TOC, à custa do volume diminuído de putâmen (não foram encontradas diferenças em caudado) e aumento de volume de terceiros ventrículos significativo no grupo com TOC comparados com os controles normais. Houve correlações negativas entre tamanho de estriado e subescore obsessivo da escala Y-BOCS.

Os autores consideram que esses achados suportam a idéia de que o estriado tenha um papel central no déficit neurobiológico do TOC. O volume reduzido em putâmen poderia ser um resultado dessa estrutura estar recebendo mais projeções da amígdala que o caudado. Lesões do lobo temporal levam à redução do volume do putâmen enquanto o dano no frontal resulta em diminuição do volume do caudado. Esse grupo encontrou correlação positiva significativa, no grupo de pacientes com TOC, entre volume de amígdala e putâmen, mas não entre amígdala e caudado. Por outro lado, foi encontrada correlação positiva significativa entre volume de caudado e córtex pré-frontal, mas não entre volumes de putâmen e de córtex pré-frontal. A correlação entre volume de putâmen e sintomas obsessivos é um achado curioso, pois o putâmen parece estar associado a funções motoras primárias. Esses achados necessitam ser replicados.

Moore e cols. (1998) descrevem o caso de um menino de 9 anos com TOC que foi avaliado por meio de ressonância magnética funcional, antes e após tratamento com paroxetina comparado com controles, sem medicação em uso. Foi encontrada redução de 40% de glutamato em núcleo caudado associada a importante melhora clínica (padrão de estabilidade temporal de glutamato em ressonância é estimado em 12%). Esse achado é consistente com a hipótese dos autores de que anormalidades no tônus glutamatérgico pode levar a uma disfunção em vias serotoninérgicas e que a ação medicamentosa levando a aumento de serotonina tem um efeito inibitório sobre o excesso de liberação do neurotransmissor excitatório, o glutamato.

Vias glutamatérgicas projetam-se do córtex pré-frontal aos gânglios da base (circuito clássico fronto-estriatal descrito como envolvido em TOC – Saxena e cols., 1998). Esses achados devem ser vistos com cuidado uma vez que, por essa metodologia técnica, alterações relacionadas ao glutamato não podem ser separadas completamente de sinais vindos da glutamina e do ácido gama-aminobutírico (GABA – inibitório). São necessários também estudos controlados, com amostras significativas.

Rosenberg e Keshavan (1998), revendo os achados de pesquisa em TOC infantil, discutem questões ligadas ao desenvolvimento em neurobiologia de TOC. A associação com fatores neurológicos, particularmente com disfunção dos gânglios da base, maior ocorrência de sinais neurológicos leves, similaridades entre sintomas de TOC e rituais normais observados em fases específicas do desenvolvimento, entre outros fatores, suportam a hipótese de que o TOC seja um transtorno devido a desvio no desenvolvimento neural, mais que devido a um processo degenerativo adquirido. Evidências baseadas em estudos de neuroanatomia funcional

e estudos sobre aspectos neurobiológicos de TOC fazem supor que os sintomas de TOC estão associados a uma disfunção em córtex pré-frontal ventral. Durante o desenvolvimento, ocorrem mudanças substanciais em todo o cérebro, em particular no córtex pré-frontal. O desenvolvimento das funções cognitivas, memória e mecanismos inibitórios de atenção que se reflete na formação de conceitos, flexibilidade e planejamento na solução de problemas e organização semântica está relacionado ao desenvolvimento do lobo frontal que se opera até cerca de 12 anos de idade. Mas muito da maturação dos circuitos pré-frontal-subcorticais e da aquisição de habilidades cognitivas específicas relacionadas com esses circuitos é desconhecido.

Rosenberg & Keshavan (1998) descrevem nessa revisão uma terceira parte do estudo com ressonância magnética nuclear, em grupo de crianças e adolescentes com TOC, no qual foram medidas as áreas do cíngulo, pré-frontais, amígdala, hipocampo, lobo temporal e volume intracraniano. Encontraram volume aumentado de cíngulo anterior no grupo com TOC e correlação entre volume nessa estrutura e intensidade de obsessões (subscore obsessivo da escala Y-BOCS). Outro achado foi a correlação entre idade e volume de cíngulo nos normais que não foi observada nos pacientes infantis com TOC.

Sugere-se que uma possível explicação para esses achados seria a anormalidade no mecanismo de rearranjo das ramificações neuronais (um dos mecanismos de desenvolvimento do SNC) em estruturas fronto-estriatais dos pacientes com TOC.

Discussão e conclusões

O pensamento corrente é que esse transtorno em crianças, ou seja, quando ele se instala antes do período puberal, teria basicamente as mesmas características fisiopatológicas que o TOC em adultos. TOC é um transtorno heterogêneo, há casos que estão associados a causas orgânicas (por exemplo, coréia de Sydenham, tiques), e mecanismos fisiopatológicos podem ser diversos, possivelmente respondendo, em parte, pelas controvérsias nos achados em pesquisas de neuroimagem.

De acordo com Riddle (1998), em crianças parecem ser significativas, clinicamente, subdivisões do TOC em:

- a) com e sem transtorno de tiques e/ou história familiar de tiques (TOC relacionado a tiques);
- b) com e sem história familiar de TOC.

O interesse clínico nessas subdivisões é predição de resposta terapêutica (por exemplo, resposta à associação com neurolépticos) e elucidação de fatores etiopatogênicos (causas auto-imunes em investigação – Swedo 1994).

Saxena e cols. (1998) falam da importância de estudos de neuroimagem funcional em crianças com TOC, pela possibilidade de ser esse transtorno em crianças representativo de um subtipo de TOC, em que talvez haja maior evidência de comprometimento dos gânglios da base.

A anatomia e a fisiologia do sistema nervoso central mudam constantemente com a idade, de maneira mais rápida no início da vida (espantosamente rápida durante as primeiras semanas da vida intra-uterina) e com velocidade em declínio com o avançar da idade. Até os 15 anos de idade ou mais, os circuitos cerebrais não estão completos e continuam sofrendo modificações (arborização dendrítica, estabelecimento de novas conexões interneuronais, mielinização, morte neuronal, rearranjo de arborização dendrítica/axonal, etc.). É possível que o desenvolvimento e a maturação cerebral mantenham-se mesmo quando o indivíduo entra na vida adulta (embora de maneira muito mais lenta). (Adams & Victor, 1989)

Rosenberg e cols. (1997a, 1997b, 1998) discutem as influências dos fatores de desenvolvimento em seus trabalhos. Na seleção de suas amostras estão crianças que nunca foram tratadas e apresentam incidência do transtorno próxima à época da avaliação por ressonância nuclear magnética. Como já referido, encontraram alterações estruturais de cíngulo e corpo caloso relacionadas a um desenvolvimento alterado, traduzidas por falta de mudanças estruturais normalmente observadas em crianças sem transtorno psiquiátrico (grupo-controle).

Por outro lado, modelos de distorção cognitiva relacionados a doenças ansiosas, depressivas e ao TOC são clássicos. Em crianças essas distorções poderiam afetar de forma mais definitiva seu desenvolvimento cognitivo-emocional pela falta de um parâmetro cognitivo mais bem acabado antes da incidência da doença.

Quando se estudam comportamento e alterações psiquiátricas de crianças e adolescentes, é imperativo pensar em termos de desenvolvimento. Há consenso entre os psiquiatras infantis quanto a isso. Transtornos psiquiátricos incidindo nessa população ou são devidos a um desvio no desenvolvimento ou podem levar a alterações neste, especialmente se persistem por tempo prolongado. Rosenberg e cols. sugerem que TOC seja decorrente de alterações no desenvolvimento do SNC, de acordo com seus achados de pesquisa e baseados em dados como a baixa idade na incidência do transtorno, com a grande maioria dos casos incidindo antes dos 20 anos.

Os achados dos autores levantam questões importantes quanto à fisiopatologia do TOC, de modo geral, que não se restringem à população infanto-juvenil, são antes achados que podem dar pistas a respeito de TOC *senso lato*.

Seria, então, interessante fazer mais investigações em uma faixa etária ainda pouco estudada comparativamente com a população adulta, levando-se em consideração diferenças clínicas acima apontadas entre os mais jovens e os adultos.

SUMMARY

Background: The presentation of OCD in children may differ from that of adults. Several authors speculate that OCD in children should be classified as at least two distinct subtypes and support its validity. We found evidence that OCD could be due to developmental abnormalities in central nervous system structures and circuitry. The present study aims at reviewing currently knowledge about early-onset OCD neurobiology. **Method:** A literature search was carried out for following entries: clinical picture and neuroimaging in early-onset OCD, Sydenhan's chorea and psychiatric symptoms in children, and the tic disorders associated with early-onset OCD. **Results:** A subtype of OCD in children and adolescents can be identified which has tic related disorder besides obsessive compulsive symptoms, onset before puberty, a family history of a tic disorder and favorable response to combined treatment with neuroleptics at least in some cases and a subtype without such features. Some patients suffering from Sydenhan's chorea also show obsessive compulsive features and this association is a clue of the importance of basal ganglia in the pathophysiology of OCD in children. Neuroimaging studies suggest that we may find developmental abnormalities in subcortical and prefrontal structures in children and adolescents with OCD. **Conclusions:** Such preliminary findings emphasize to the relevance of these studies.

KEYWORDS

Obsessive-compulsive disorder, children and adolescents, pathophysiology, brain imaging.

Bibliografia

- ADAMS, R.D. & VICTOR, M. Normal development and deviations in development of the nervous system. In: ADAMS, R. D.; VICTOR, M. 4th ed. **Principles of Neurology**. New York: McGraw-Hill Information Services Company – Health Professions Division, cap. 28, p. 457-87, 1989.
- ASBAHR, F.R.; NEGRÃO, A.B.; GENTIL, V.; ZANETTA, D.M.; DA PAZ, J.A.; MARQUES DIAS, M.J. & KISS, M.H. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. **Am J Psychiatry**, 155(8): 1122-4, 1998 Aug.
- BEHAR, D.; RAPOPORT, J.L.; BERG, C.J.; DENCKLA, M.B.; MANN, L.; COX, C.; FEDIO, P.; ZAHN, T. & WOLFMAN, M.G. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. **Am J Psychiatry**, 141(3): 363-9, 1984 Mar.
- COHEN, D.J.; LECKMAN, J.F.; PAULS, D. Neuropsychiatric disorders of childhood: Tourette's syndrome as a model. **Acta Paediatr Suppl**, 422 (Jul): 106-11, 1997 Jul.
- GIEDD, J.N.; RAPOPORT, J.L.; LEONARD, H.L.; RICHTER, D. & SWEDO, S.E. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, 35(7): 913-5, 1996.

6. HANNA, G.L. Demographic and clinical features of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, **34(1)**: 19-27, 1995 Jan.
7. HOLLANDER E. Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. **Br J Psychiatry**, **35**: 7-12, 1998. Suppl.
8. LUXENBERG, J.S.; SWEDO, S.E.; FLAMENT, M.F.; FRIEDLAND, R.P.; RAPOPORT, J. & RAPOPORT, S.I. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. **Am J Psychiatry**, **145(9)**: 1089-93, 1988 Sep.
9. MARCH, J.S. & LEONARD, H.L. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A review of the past 10 years. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, **34(10)**: 1265-73, Oct. 1996.
10. MIGUEL, E.C.; COFFEY, B.J.; BAER, L.; SAVAGE, C.R.; RAUCH, S.L. & JENIKE, M.A. Phenomenology of intentional repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. **J Clin Psychiatry**, **56(6)**: 246-55, 1995 Jun.
11. MOORE, G.J.; MACMASTER, F.P.; STEWART, C. & ROSENBERG, D.R. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, **37(6)**: 663-7, 1998.
12. NYMBERG, J.H. & VAN NOPPEN, B. Obsessive-compulsive disorder: a concealed diagnosis. **Am Fam Physician**, **49(5)**: 1129-37 / 1142-4, 1994 Apr.
13. PETTER, T.; RICHTER, M. A. & SANDOR, P. Clinical features distinguishing patients with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder from patients with obsessive-compulsive disorder without tics. **J Clin Psychiatry**, **59(9)**: 456-9, 1998 Sep.
14. RIDDLE, M. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. **Br. J. Psychiatry**, **173(35)**: 91-96, Aug. 1998. **Supplement**.
15. ROSENBERG, D.R.; KESHAVAN, M.S.; DICK, E.L.; BAGWELL, W.W.; MACMASTER, F.P. & BIRMAHER, B. Corpus callosal morphology in treatment-naive pediatric obsessive compulsive disorder. **Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, **21(8)**: 1269-83, 1997.
16. ROSENBERG, D.R.; KESHAVAN, M.S.; OHEARN, K.M.; DICK, E.L.; BAGWELL, W.W.; SEYMOUR, A.B.; MONTROSE, D.M.; PIERRI, J.N. & BIRMAHER, B. Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. **Arch Gen Psychiatry**, **54(9)**: 824-30, 1997.
17. ROSENBERG, D.R. & KESHAVAN, M.S.A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of of obsessive—compulsive disorder. **Biol Psychiatry**, **43(9)**: 623-40, 1998.
18. SAXENA, S.; BRODY, A.L.; SCHWARZ, J.M. & BAXTER, L.R. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. **Br J Psychiatry**, **173(35)**: 26-37, Aug. 1998, **Supplement**.
19. STANLEY, M.A.; SWANN, A.C.; BOWERS, T.C.; DAVIS, M.L. & TAYLOR, D.J.A. A comparison of clinical features in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. **Behav Res Ther**, **30(1)**: 39-44, 1992 Jan.
20. SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L. & RAPOPORT, J.L. Childhood-onset obsessive compulsive disorder. **Psychiatr Clin North Am**, **15(4)**: 767-75, 1992 Dec.
21. SWEDO, S.E. & LEONARD, H.L. Childhood movement disorders and obsessive compulsive disorder. **J Clin Psychiatry**, **55(Mar)**: 32-7, 1994 Mar.
22. SWEDO, S.E.; LEONARD, H.L.; GARVEY, M.; MITTLEMAN, B.; ALLEN, A.J.; PERLMUTTER, S.; DOW, S.; ZAMKOFF, J.; DUBBERT, B.K. & LOUGEE, L. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. **Am J Psychiatry**, **155(2)**: 264-71, 1998 Feb.
23. TORO, J.; CERVERA, M.; OSEJO, E. & SALAMERO, M. Obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence: a clinical study. **J Child Psychol Psychiatry**, **33(6)**: 1025-37, 1992 Sep.
24. VALLENI-BASILE, L.A.; GARRISON, C.Z.; JACKSON, K.L.; WALLR, J. L.; McKEOWN, R. E.; ADDY, C. L. et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, **33 (7)**: 782-91, 1994.

Endereço para correspondência:

Serviço de Psiquiatria da Infância e da Adolescência (SEPIA) – Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos s/n
CEP 05403-010 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: castillo@uol.com.br