

Transtorno desafiador de oposição: uma revisão de correlatos neurobiológicos e ambientais, comorbidades, tratamento e prognóstico

Oppositional defiant disorder: a review of neurobiological and environmental correlates, comorbidities, treatment and prognosis

Maria Antonia Serra-Pinheiro,^a Marcelo Schmitz,^b Paulo Mattos^c e Isabella Souza^d

Original version accepted in English

^aDoutoranda pelo Instituto de Psiquiatria da UFRJ

^bDoutorando em Medicina pela UFRGS

^cUFRJ e Grupo de Estudos de Déficit de Atenção do Instituto de Psiquiatria

^dMestre em psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da UFRJ

Resumo

Transtorno desafiador de oposição (TDO) é uma entidade diagnóstica independente, mas é freqüentemente estudada em conjunto com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) ou com transtorno de conduta (TC). O objetivo deste artigo é o de fazer uma revisão das evidências existentes, obtidas por meio da base de dados PubMed, sobre achados neurobiológicos no transtorno desafiador de oposição, funcionamento familiar e escolar, comorbidades, prognóstico e opções terapêuticas para transtorno desafiador de oposição. A evidência de correlatos hormonais, genéticos e neurofuncionais de transtorno desafiador de oposição, a conexão com a família, as relações e desempenho escolares, a associação com transtornos do humor, ansiosos e disruptivos, o risco de evolução para transtorno de conduta e de persistência de sintomas de transtorno desafiador de oposição são descritos. Uma revisão do efeito da Terapia Cognitivo-Comportamental e tratamento farmacológico é apresentada. A análise das evidências disponíveis mostra que o impacto de transtorno desafiador de oposição não deve ser ignorado e que o transtorno desafiador de oposição deve ser devidamente abordado. O impacto do tratamento de transtorno desafiador de oposição no prognóstico de longo prazo dos pacientes ainda precisa ser determinado.

Descritores: Transtornos de déficit da atenção e do comportamento disruptivo/terapia; Prognóstico; Resultado de tratamento; Diagnóstico duplo / Psiquiatria.

Abstract

Oppositional defiant disorder (ODD) is an independent diagnostic entity but it is frequently studied in conjunction with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) or Conduct Disorder (CD). The purpose of this paper is to review the extant evidence, through the PubMed database, on the neurobiological correlates of oppositional defiant disorder and also describe the familiar and school functioning, comorbidities, prognosis and therapeutic options for oppositional defiant disorder. Evidence of hormonal, genetic and neurofunctional findings in oppositional defiant disorder, correlation with the family, school relations and performance, and the association with mood and anxiety and disruptive disorders are described. The risk of an evolution to conduct disorder and of persistence of the oppositional defiant disorders symptoms is depicted. A review of the effect of Cognitive-Behavioral Therapy and medication is presented. Analysis of the available evidence shows that the impact of oppositional defiant disorders should not be ignored and it should be properly addressed. The effect of treatment for oppositional defiant disorder on the long-term outcome of patients still needs to be addressed.

Keywords: Attention deficit and disruptive behavior disorder/therapy; Prognosis; Treatment outcome; Diagnosis, dual / Psychiatry.

Introdução

O transtorno desafiador de oposição (TDO) é um transtorno disruptivo, caracterizado por um padrão global de desobediência, desafio e comportamento hostil. Os pacientes discutem excessivamente com adultos, não aceitam responsabilidade por sua má conduta, incomodam deliberadamente os demais, possuem dificuldade em aceitar regras e perdem facilmente o controle se as coisas não seguem a forma que eles desejam. O DSM-IV, o sistema diagnóstico mais amplamente utilizado, define o diagnóstico como um modelo de comportamento que satisfaz quatro (entre oito) critérios por pelo menos seis meses com disfunção social ou ocupacional. A prevalência de TDO em amostras da comunidade está em torno de 6%.¹ O transtorno de conduta (TC) é definido por violações mais graves como roubo, agressão e cruel-

dade com animais e pessoas. Embora o TDO esteja fortemente correlacionado ao TC do ponto de vista longitudinal, um considerável subgrupo de pacientes não evolui dessa forma. O TDO é também altamente comórbido com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), estando presente em cerca de 50% desses pacientes.² O transtorno bipolar está associado a sintomas desafiadores de oposição, já que a irritabilidade é comum na bipolaridade pediátrica. Grandiosidade, sono diminuído, pensamento de curso rápido ajudam no diagnóstico diferencial.

Mesmo que o TDO seja uma categoria diagnóstica independente, na maioria dos estudos os pacientes com TDO possuem TDAH comórbido ou são agrupados indistintamente aos pacientes com TC. Esse agrupamento poderia estar levando a uma representação exagerada dos fatores etiológicos, das implicações

prognósticas e dos efeitos terapêuticos de TDAH e TC em nossa compreensão de TDO. O objeto desta revisão é o de analisar as evidências existentes em relação a TDO, no que se refere aos seus correlatos neurobiológicos, de funcionamento familiar e escolar, comorbidades, prognóstico e tratamento e para tentar diferenciá-los de TDAH e TC. Revisamos artigos citados na base de dados PubMed que continham termos como transtorno desafiador de oposição e TDO, sem restrições de datas.

Correlatos neurobiológicos

1. Hormônios e neurotransmissão

Van Goozen et al³ demonstraram que os níveis de andrógenos adrenais dos pacientes com TDO são mais altos que os dos controles normais ou de crianças com outros diagnósticos, incluindo TDAH. Eles também demonstraram que os pacientes com TDO tinham frequências cardíacas na linha de base mais baixas do que os de controles normais,⁴ mas suas frequências cardíacas foram mais altas após provocação e frustração. Os índices medianos de cortisol também foram mais baixos em pacientes com TDO do que em controles.⁴ Anteriormente, eles haviam demonstrado que os pacientes com TDO tinham níveis mais baixos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) e de ácido homovanílico (HVA) do que controles.⁵ Ao redor de 25% de suas amostras incluíam pacientes que de fato tinham TDO. Os níveis mais baixos de frequências cardíacas, de índices medianos de cortisol e de níveis de HVA são congruentes com a hipoativação do sistema nervoso autônomo, o que tem sido demonstrado em pacientes com TDO. Snoek et al⁶ demonstraram que o receptor serotoninérgico pós-sináptico de crianças com TDO poderia ser hipersensível, mas das 20 crianças com TDO nesse estudo, 13 tinham TDAH comórbido.

2. EEG

Clarke et al⁷ compararam EEGs de crianças com TDAH com e sem TDO e controles normais. O grupo que tinha comorbidade esteve mais próximo da normalidade do que o grupo com TDAH puro, levando à hipótese de que as diferenças no EEG do grupo com comorbidade poderiam ser atribuídas principalmente a TDAH. No entanto, a análise de potenciais relacionados a eventos provavelmente possa encontrar diferenças entre pacientes com TDO e controles, como foi o caso de um estudo com crianças com "problemas de conduta".⁸ No entanto, esses procedimentos não são úteis no terreno clínico.

3. Genéticos

Nadder et al sugeriram, com base em um estudo com gêmeos, que havia um risco genético para a co-ocorrência de TDO/TC com TDAH e também para a persistência da sintomatologia de TDO/TC. Eles não separaram TDO de TC.⁹ Comings et al demonstraram que, em pacientes com síndrome de Tourette, a carga genética de marcadores de três genes diferentes está associada a TDO.¹⁰ Anteriormente, haviam estudado 20 genes candidatos para TDAH e encontraram que TDO compartilhava genes com TDAH, mas foram utilizados diferentes genótipos dos mesmos genes.¹¹

O gene do receptor para andrógeno,¹² DAT,¹³ DRD2¹⁴ e D-beta-H¹⁴ foram todos associados a TDO ou a sintomas desafiadores de oposição. Alguns desses estudos foram realizados em subgrupos tais como de indivíduos com síndrome de Tourette. Um achado recente associa os sintomas desafiadores de oposição com o gene DAT em pacientes cuja mãe tenha fumado durante a gravidez, demonstrando uma interação genético-ambiental. O grau geral de correlação genética com TDO é possivelmente dependente da presença ou não de comorbidades e interações ambientais.

4. Cognitivos

Coy et al encontraram que as crianças com TDO tiveram o

dobro de probabilidade de gerar soluções agressivas aos problemas comparadas a controles.¹⁵ VanGoozen et al, ao testarem o funcionamento executivo em crianças com TDO com e sem TDAH e controles normais (CN) encontraram que o grupo TDO/TDAH era pior que CN na mudança do set, e ambos os grupos com TDO tiveram uma performance inferior numa tarefa de perseverança de resposta.¹⁶ Uma tarefa de inibição motivacional classificou corretamente 77% das crianças como TDO ou CN. Eles concluíram que as crianças com TDO e TDO/TDAH têm problemas para regular seu comportamento em condições inibidoras de motivação. Ao serem estimuladas pela possibilidade de uma recompensa elas se tornam menos sensíveis à possibilidade de punição.

Aspectos familiares, funcionamento escolar

Em um estudo comparando pacientes com TDAH com e sem TDO, Kadesjo et al encontraram que ter pais divorciados e mãe com baixo nível socioeconômico era mais comum no grupo comórbido.¹⁷ Frick et al demonstraram que as crianças com TDO distinguiram-se dos controles clínicos por seus pais terem uma maior prevalência de transtorno de personalidade anti-social e de transtorno por abuso de substâncias.¹⁸

Em um estudo comparando mães de crianças em risco de TDO com mães de crianças com sintomas elevados de TDO, Cunningham et al relataram que as mães de crianças com risco de TDO informaram mais disfunção familiar, sentiam-se menos competentes como mães, sugeriram menos soluções para os problemas comportamentais da criança, demonstraram um enfoque menos assertivo no manejo do mau comportamento da criança e relataram mais transtornos internalizantes do que o fizeram as mães de crianças sem sintomas elevados de TDO.¹⁹ Fletcher et al,²⁰ ao compararem a interação entre mães e adolescentes com TDAH ou TDAH mais TDO e os controles, encontraram que as mães do grupo com comorbidade responderam de uma forma mais similarmente negativa aos seus adolescentes. Finalmente, Harada et al²¹ encontraram que crianças com TDO tinham maiores dificuldades com suas mães do que crianças com TDAH ou até do que crianças com ambos diagnósticos.

Greene et al²² encontraram que crianças com TDO apresentavam significativamente mais disfunção familiar até do que controles psiquiátricos. Há uma clara relação entre TDO e sofrimento e mau funcionamento familiares. Infelizmente, devido à natureza transversal da maioria desses estudos, é difícil definir a direção da associação entre desagregação familiar e TDO.

Gadow et al²³ compararam pacientes com TDO a pacientes com TDAH, a um grupo com essa comorbidade e a controles. Encontraram que pré-escolares com TDO e TDAH tinham os mais altos escores de dificuldades com colegas e déficits de desenvolvimento. Carlson et al²⁴ demonstraram que crianças com TDO e TDAH tiveram um desempenho pior em termos de funcionamento social do que crianças somente com TDAH ou com TDO e do que controles sem esses transtornos. Crianças com TDO demonstraram menor dificuldade com aprendizado do que crianças com TDAH. Harada et al²¹ encontraram que crianças que apresentavam somente TDO tiveram maior recusa à escola do que as que tinham TDAH e mesmo do que o grupo comórbido. Greene et al²² também encontraram que TDO estava relacionado com disfunção social em comparação aos controles psiquiátricos.

Comorbidades atuais

A prevalência estimada de TDO em amostras clínicas de TDAH é de cerca de 50%,² muito mais alta do que na população geral. Kadesjo et al,¹⁷ comparando crianças com TDAH com e sem TDO, encontraram que o subtipo combinado de TDAH e maior gravidade de sintomas de TDAH foram mais comuns no grupo comórbido. Burns et al²⁵ demonstraram que os sintomas de

hiperatividade/impulsividade foram significativos fatores preditivos de desenvolvimento posterior de TDO. O TDAH parece ser um fator de risco para o desenvolvimento de TDO.

Transtornos internalizantes são também muito comuns em crianças com todo.²⁴

Tratamento

O Treinamento de Manejo Parental, uma modalidade de terapia cognitivo-comportamental (TCC) que objetivava modificar o comportamento da criança por meio da alteração na forma dos pais lidarem com a criança, provou-se eficaz para TDO. Os estudos definem a quantidade de responsivos em torno de 40-50%,²⁶ mesmo em populações tão diferentes do ponto de vista cultural, como americanos e chineses.²⁷ As terapias cognitivas entraram recentemente mais em evidência,²⁶ alcançando índices de resposta de até 74%. Provavelmente, a escolha apropriada da terapia depende das características psicológicas do paciente.²⁶ Kazdin et al²⁸ demonstraram que a TCC pode, inclusive, melhorar o funcionamento familiar e a satisfação matrimonial.

Há muitos relatos do efeito da medicação em caso de oposição e agressão, mas especialmente em pacientes que de fato têm TC ou TDAH comórbido. Além da questão da comorbidade, a maioria dos estudos está focada na agressão ou nos sintomas de TDO não necessariamente em pacientes com um diagnóstico de TDO.

Kolko et al²⁹ demonstraram em crianças com TDAH e TDO ou TC graves que o metilfenidato diminuía os sintomas opostos do paciente. Serra-Pinheiro et al³⁰ encontraram que o metilfenidato era capaz de diminuir em 63% o preenchimento de critérios de TDO em pacientes com TDO comórbido com TDAH. Encontrou-se também que a clonidina³¹ foi significativamente eficaz na melhoria dos sintomas de TDO em pacientes agressivos com TDAH. Não há evidência de que os psicoestimulantes ou a clonidina sejam eficazes para TDO não comórbido com TDAH.

Os antipsicóticos e os estabilizadores de humor têm sido estudados em vários transtornos disruptivos graves, agrupando indistintamente TC e TDO. Campbell et al³² demonstraram a eficácia de haloperidol e lítio em casos de agressão, não aderência ao tratamento e explosões de cólera em pacientes agressivos. O ácido valpróico foi testado em pacientes com TDO ou TC com ímpetos explosivos e labilidade de humor.³³ Oitenta por cento dos pacientes responderam em comparação a nenhum com placebo. A risperidona³⁴ foi investigada em relação a transtornos disruptivos, especialmente em pacientes com baixo QI, e foi considerada como significativamente eficaz para a melhoria da "calma ou adesão". Uma série de casos relatou melhora em 82% dos pacientes com TDAH e TDO tratados com buspirona³⁵ para seus sintomas de TDO. No entanto, ao que sabemos, a eficácia dessas drogas em um diagnóstico de TDO não foi sistematicamente testada.

Prognóstico

TDO é um fator de risco para o desenvolvimento de TC, especialmente em meninos, e sua ocorrência varia de 2,7% a 40%, como demonstrado em estudos longitudinais.³⁶⁻³⁷ O TDO não foi um fator de risco para o desenvolvimento de TC em meninas em um grande estudo epidemiológico,³⁸ mas os achados poderiam não ser generalizáveis para uma amostra clínica. Fatores associados à evolução de TDO para TC são adversidades familiares e ambientais, tais como ter uma mãe adolescente, mudanças frequentes e possuir um padrasto ou uma madrasta.³⁸

O TDO é estável em uma quantidade significativa de pacientes. August et al³⁶ demonstraram que, após 4 anos, 57% de sua amostra de crianças com TDO comórbido com TDAH mantiveram seu diagnóstico.³⁹⁻⁴⁰

TDO é também longitudinalmente associado a transtornos internalizantes e TDAH, mesmo em pré-escolares.³⁸⁻³⁹

Ford et al⁴¹ demonstraram que TDO, mas não TDAH, está associado a um maior risco de trauma vitimizador.

Conclusão

A área poderia certamente ganhar com a definição mais precisa de amostras de TDO em estudos futuros. Há possivelmente muitos subtipos de TDO; por exemplo, com e sem TDAH, com e sem agressão física; TDO em meninos e meninas. O refinamento de nossa classificação diagnóstica contribuiria para uma melhor compreensão do TDO. Não fizemos uma busca no banco de dados ISI, o que pode ter ocasionado algumas limitações a este estudo. Mesmo assim, é possível salientar alguns achados. Parece haver um risco genético a TDO que interage com fatores ambientais e é provavelmente dependente de diferentes subtipos de TDO, tais como com ou sem TDAH. Disfunções familiares e escolares estão certamente presentes no TDO. O enfoque terapêutico deverá variar provavelmente de acordo com a presença de comorbidade. Estimulantes e clonidina parecem ser efetivos nos sintomas de TDO comórbido com TDAH e o metilfenidato é capaz de induzir a remissão de TDO em uma grande proporção de pacientes de TDAH com TDO comórbido. Ácido valpróico, haloperidol, risperidona e lítio são provavelmente mais efetivos quando há instabilidade de humor observável. As condições comórbidas e a idade da criança têm um efeito negativo no Treinamento de Manejo Parental. É essencial verificar se as estratégias terapêuticas são eficientes para alterar os riscos de longo prazo de TDO, especialmente seu maior risco de TC. Se eles se comprovarem úteis para melhorar o prognóstico podem ser utilizados como uma medida de prevenção secundária para TC, um transtorno muito difícil de ser tratado.

Conflito de interesses: O dr. Mattos participa do conselho consultivo de, é porta-voz de ou recebeu financiamento da Pfizer, Janssen-Cilag, Eli Lilly, Wyeth, Novartis, e GlaxoSmithKline.

Recebido em 04.06.2004

Aceito em 15.09.2004

Referências

- Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA. DSM-III disorders in preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(1):69-76.
- Souza I, Serra MA, Mattos P, Franco VA. Comorbidade em crianças e adolescentes com transtorno do déficit de atenção: resultados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59(2B):401-6.
- van Goozen SH, van den Ban E, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Thijssen JH, van Engeland H. Increased adrenal androgen functioning in children with oppositional defiant disorder: a comparison with psychiatric and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(11):1446-51.
- van Goozen SH, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Buitelaar JK, van Engeland H. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system activity in disruptive children and matched controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39(11):1438-45.
- van Goozen SH, Matthys W, Cohen-Kettenis PT, Westenberg H, van Engeland H. Plasma monoamine metabolites and aggression: two studies of normal and oppositional defiant disorder children. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9(1-2):141-7.
- Snoek H, van Goozen SH, Matthys W, Sigling HO, Koppeschaar HP, Westenberg HG, van Engeland H. Serotonergic functioning in children with oppositional defiant disorder: a sumatriptan challenge study. *Biol Psychiatry*. 2002;51(4):319-25.
- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. Children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: an EEG analysis. *Psychiatry Res*. 2002;111(2-3):181-90.

8. Kim MS, Kim JJ, Kwon JS. Frontal P300 decrement and executive dysfunction in adolescents with conduct problems. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2001;32(2):93-106.
9. Nadder TS, Rutter M, Silberg JL, Maes HH, Eaves LJ. Genetic effects on the variation and covariation of attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional-defiant disorder/conduct disorder (Odd/CD) symptomatologies across informant and occasion of measurement. *Psychol Med.* 2002;32(1):39-53.
10. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes—DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet.* 1996;67(3):264-88.
11. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet.* 2000;57(3):178-96.
12. Comings DE, Chen C, Wu S, Muhleman D. Association of the androgen receptor gene (AR) with ADHD and conduct disorder. *Neuroreport.* 1999;10(7):1589-92.
13. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr.* 2003;143(1):104-10.
14. Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, et al. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of three dopaminergic genes—DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet.* 1996;67(3):264-88.
15. Coy K, Speltz ML, DeKlyen M, Jones K. Social-cognitive processes in preschool boys with and without oppositional defiant disorder. *J Abnorm Child Psychol.* 2001;29(2):107-19.
16. van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Snoek H, Matthys W, Swaab-Barneveld H, van Engeland H. Executive functioning in children: a comparison of hospitalised ODD and ODD/ADHD children and normal controls. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45(2):284-92.
17. Kadesjo C, Hagglof B, Kadesjo B, Gillberg C. Attention-deficit hyperactivity disorder with and without oppositional defiant disorder in 3- to 7-year-old children. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(10):693-9.
18. Frick PJ, Lahey BB, Loeber R, Stouthamer-Loeber M, Christ MA, Hanson K. Familial risk factors to oppositional defiant disorder and conduct disorder: parental psychopathology and maternal parenting. *J Consult Clin Psychol.* 1992;60(1):49-55.
19. Cunningham CE, Boyle MH. Preschoolers at risk for attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder: family, parenting, and behavioral correlates. *J Abnorm Child Psychol.* 2002;30(6):555-69.
20. Fletcher KE, Fischer M, Barkley RA, Smallish L. A sequential analysis of mother-adolescent interactions of ADHD, ADHD/ODD, and normal teenagers during neutral and conflict discussions. *J Abnorm Child Psychol.* 1996;24(3):271-97.
21. Harada Y, Yamazaki T, Saitoh K. Psychosocial problems in attention-deficit hyperactivity disorder with oppositional defiant disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;56(4):365-9.
22. Greene RW, Biederman J, Zerwas S, Monuteaux MC, Goring JC, Faraone SV. Psychiatric comorbidity, family dysfunction, and social impairment in referred youth with oppositional defiant disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1214-24.
23. Gadow KD, Nolan EE. Differences between preschool children with ODD, ADHD, and ODD+ ADHD symptoms. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43(2):191-201.
24. Carlson CL, Tamm L, Gaub M. Gender differences in children with ADHD, ODD, and co-occurring ADHD/ODD identified in a school population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(12):1706-14.
25. Burns GL, Walsh JA. The influence of ADHD-hyperactivity/impulsivity symptoms on the development of oppositional defiant disorder symptoms in a 2-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol.* 2002;30(3):245-56.
26. Greene RW, Ablon JS, Goring JC. A transactional model of oppositional behavior: underpinnings of the Collaborative Problem Solving approach. *J Psychosom Res.* 2003;55(1):67-75. Review.
27. Ho TP, Chow V, Fung C, Leung K, Chiu KY, Yu G, et al. Parent management training in a Chinese population: application and outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(9):1165-72.
28. Kazdin AE, Wassell G. Therapeutic changes in children, parents, and families resulting from treatment of children with conduct problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(4):414-20.
29. Kolko DJ, Bukstein OG, Barron J. Methylphenidate and behavior modification in children with ADHD and comorbid ODD or CD: main and incremental effects across settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999; 38(5):578-86.
30. Serra-Pinheiro MA, Mattos P, Souza I, Pastura G, Gomes F. The effect of methylphenidate on oppositional defiant disorder comorbid with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(2-B):399-402.
31. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(1):15-25.
32. Campbell M, Small AM, Green WH, Jennings SJ, Perry R, Bennett WG, Anderson L. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41(7):650-6.
33. Donovan SF, Susser ES, Nunes EV, Stewart JW, Quitkin FM, Klein DF. Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(1):12-5.
34. Findling RL, Aman MG, Eerdeken M, Derivan A, Lyons B; Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below average IQ. *Am J Psychiatry.* 2004;161(4):677-84.
35. Gross MD. Buspirone in ADHD with ODD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(10):1260.
36. August GJ, Realmuto GM, Joyce T, Hektner JM. Persistence and desistance of oppositional defiant disorder in a community sample of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(10):1262-70.
37. Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Jetton JG, Chen L, Mick E, et al. Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(9):1193-204.
38. Rowe R, Maughan B, Pickles A, Costello EJ, Angold A. The relationship between DSM-IV oppositional defiant disorder and conduct disorder: findings from the Great Smoky Mountains Study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43(3):365-73.
39. Lavigne JV, Cichetti C, Gibbons RD, Binns HJ, Larsen L, DeVito C. Oppositional defiant disorder with onset in preschool years: longitudinal stability and pathways to other disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(12):1393-400.
40. Speltz ML, McClellan J, DeKlyen M, Jones K. Preschool boys with oppositional defiant disorder: clinical presentation and diagnostic change. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(7):838-45.
41. Ford JD, Racusin R, Daviss WB, Ellis CG, Thomas J, Rogers K, et al. Trauma exposure among children with oppositional defiant disorder and attention deficit-hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol.* 1999;67(5):786-9.

Correspondência

Maria Antonia Serra-Pinheiro
Rua Souza Lima, 280/402 - Copacabana
22081-010 Rio de Janeiro, RJ, Brasil

O arquivo disponível sofreu correções conforme ERRATA publicada no Volume 27 Número 1 da revista.