



TRANSTORNO BIPOLAR NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA: ATUALIDADES E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Lee Fu-I

Nas duas últimas décadas, o transtorno bipolar (TB) com início na infância e na adolescência ganhou destaque e tem despertado interesse tanto de pesquisadores e profissionais da área da saúde mental quanto do público leigo.^{1,2}

Em estudos retrospectivos, 60% dos adultos portadores de TB relataram seus primeiros sintomas de alteração do humor antes dos 20 anos de idade, e 10 a 20%, antes dos 10 anos.³

Controvérsias à parte, a observação de que a maioria dos adultos portadores de TB lembra ter manifestado os primeiros sintomas da doença já na infância, o aprofundamento dos estudos nosológicos e o aperfeiçoamento dos métodos terapêuticos fomentam a necessidade de diagnóstico precoce desse transtorno, assim como apontam para os potenciais benefícios de uma intervenção também precoce.^{4,5} Médicos e pesquisadores, mobilizados pela dificuldade de definir o diagnóstico na infância e na adolescência, têm investido mais e mais na busca de conhecimento sobre tal condição. Pesquisadores já obtiveram consenso sobre a possibilidade de ocorrência desse transtorno mesmo em crianças muito pequenas, bem como a respeito do grande potencial incapacitante e do significativo prejuízo no desenvolvimento e no funcionamento global de crianças e adolescentes acometidos.^{4,6}

As baixas prevalência e incidência de TB em crianças, historicamente relatadas, podem ser decorrentes do fato de as características consideradas atípicas em adultos parecem ser regra, e não exceção, em crianças.

Em estudos retrospectivos, 60% dos adultos portadores de TB relataram seus primeiros sintomas de alteração do humor antes dos 20 anos de idade, e 10 a 20%, antes dos 10 anos.³

Muitos profissionais nem sequer chegam a considerar a possibilidade de TB como hipótese diagnóstica quando avaliam uma criança.⁷ Reconhecendo que, para atingir o objetivo de tratar e prevenir adequadamente esses casos, é preciso obter maior conhecimento sobre como identificar aqueles a serem estudados, o aperfeiçoamento das habilidades para identificar, descrever, avaliar e diagnosticar crianças e adolescentes com o transtorno é fundamental.^{4, 8}

Os pesquisadores têm se empenhado para refinar as múltiplas definições do TB com início na infância e na adolescência existentes na literatura científica. No entanto, mesmo persistindo discordâncias acerca de características clínicas e dúvidas sobre quais seriam os sintomas cardinais do transtorno em crianças e adolescentes, na última década, o mundo testemunhou um aumento espantoso de incidência de TB nessa população.

Segundo um estudo realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH-EUA), o atendimento a crianças e adolescentes com TB duplicou nos hospitais e clínicas de diversos lugares do mundo, sendo que, em algumas localidades do país, esse aumento chegou a 40 vezes.^{8,9}

Segundo um estudo realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH-EUA), o atendimento a crianças e adolescentes com TB duplicou nos hospitais e clínicas de diversos lugares do mundo, sendo que, em algumas localidades do país, esse aumento chegou a 40 vezes.^{8,9}

Felizmente, a duplicação do volume de pesquisas científicas publicadas nos últimos cinco anos, em comparação com os 10 anos anteriores, traz também o conforto do aumento do conhecimento sobre crianças e adolescentes com TB, bem como o da obtenção de algumas concordâncias na compreensão dessa doença.¹⁰ Assim como ocorreu com o autismo, o aumento na taxa de diagnóstico pode ser decorrente da maior conscientização da comunidade médica e da população. Entretanto, o possível exagero na detecção de TB em crianças e adolescentes nos últimos cinco anos sugere claramente o despreparo por parte dos clínicos, que, alarmados sobre a possibilidade, mas ainda despreparados para reconhecer corretamente os sintomas e sinais desse transtorno em crianças, atribuem esse diagnóstico a todos os casos de difícil diagnóstico e/ou refratários ao tratamento.^{8,10}

Infelizmente, tentar encaixar crianças com fenômenos clínicos variados em uma única categoria diagnóstica originalmente aplicada apenas a adultos resulta sempre na perda de parâmetro para pesquisadores e clínicos, por desconhecerem qual o tipo exato de crianças estudadas em determinada pesquisa. Os debates recentes também têm focalizado a ocorrência e a possibilidade de TB ser um diagnóstico apropriado para aquelas crianças gravemente mal-adaptativas que apresentam muita agressividade, com problemas de comportamento e hiperatividade, impulsividade, desatenção e instabilidade do humor.^{2,11}

Há discordância sobre se essas crianças com humor desregulado preencheriam os critérios da quarta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV),¹² se esses critérios deveriam ser modificados para satisfazer a necessidade de um subtipo específico de TB para crianças ou se se deveria considerar diferentes condições e subtipos com agressividade, desatenção e instabilidade do humor.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRÁFICOS

As estimativas de prevalência de TB em crianças e adolescentes estão circunscritas a vieses da histórica crença de que esse transtorno se trata de uma doença extremamente rara na infância.^{3,9} Devido ao contínuo debate sobre suas características clínicas nessa população, não é surpresa ainda não termos estudos realmente representativos sobre sua incidência e prevalência em crianças e adolescentes.

Estudos do NIMH revelaram um aumento espantoso no diagnóstico de TB em crianças e adolescentes nos últimos 10 anos nos Estados Unidos, constatando que, até 1994, pouquíssimos médicos consideravam a possibilidade de TB em crianças – a proporção de incidência era de 25 casos de início precoce para cada 100 mil crianças ou adolescentes da comunidade. Em 2003, essa proporção passou a ser de 1.003 casos para os mesmos 100 mil. Ainda assim, está muito abaixo da incidência constatada para adultos, que seria de 1.679 por 100 mil, pois, como sugerem as pesquisas, 60% dos adultos portadores de TB afirmam ter manifestado a doença já na infância ou na adolescência, passando-se alguns anos e até décadas entre o início da doença e a constatação do diagnóstico.^{9,13}

Investigações em amostras clínicas indicam que há predomínio da ocorrência de sintomas disruptivos de comportamento nos meninos com TB tipo I e que a ocorrência do tipo II parece ser mais frequente entre adolescentes do sexo feminino do que entre os do sexo masculino. Estudos sugerem que o TB pode ocorrer igualmente em crianças e adolescentes de ambos os sexos. Todavia, em meninos, podem ocorrer mais episódios de mania e comorbidade com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e, em meninas, mais depressão.^{10,14} Deve-se ter cautela na avaliação de meninas deprimidas que tendem a demonstrar menos mania ou hipomania.⁸

AValiação e PROCESSO DIAGNÓSTICO

Apesar das similaridades clínicas entre o TB de início precoce e o de início na fase adulta, o consenso atual é de que seu diagnóstico em crianças

Apesar das similaridades clínicas entre o TB de início precoce e o de início na fase adulta, o consenso atual é de que seu diagnóstico em crianças e adolescentes provavelmente não possa ser definido com base somente nas características descritas em adultos.¹⁴

e adolescentes provavelmente não possa ser definido com base somente nas características descritas em adultos.¹⁴

Alguns estudos sugerem que a fenomenologia dos transtornos do humor pode variar de acordo com o funcionamento cognitivo, a habilidade social e o grau de desenvolvimento psicológico de cada indivíduo. Assim, uma criança pode ter dificuldade em reconhecer, nomear e demonstrar seus próprios sentimentos.^{15,16} A literatura científica tem nomeado o TB com início na infância e na adolescência de forma incon-

sistente, referindo casos de TB pediátrico, TB juvenil, mania juvenil, mania pediátrica, TB puberal ou pré-puberal, ou fenótipos bem definidos ou pouco definidos. Essas denominações podem ou não estar referindo uma mesma condição clínica apresentada por crianças e adolescentes com o mesmo padrão de instabilidade do humor.^{4,8,10}

Nas publicações científicas, são encontradas descrições metodológicas que variam desde a coleta de informações somente com os pais ou apenas com as crianças até a ausência de especificação da fonte de onde as informações foram adquiridas (se de pais, de crianças ou de fontes complementares), utilizando a designação “E/OU”. Como regra, pelo menos um dos pais é sempre entrevistado. Alguns pesquisadores entrevistam crianças somente a partir de 12 anos.

Apesar de entrevistas estruturadas ou semiestruturadas serem usadas para auxiliar na definição do diagnóstico de TB, pesquisadores divergem sobre como elas podem realmente auxiliar na elucidação, na avaliação e na caracterização do quadro.^{4,17} O grau de influência na decisão sobre a seleção da amostra e no achado final de determinada investigação ainda não está claro.⁴

Para a definição do diagnóstico de TB, aconselha-se que as crianças tenham seus sintomas e sinais bem descritos, com avaliação cuidadosa de todas as queixas, verificando-se a frequência de ocorrência e o grau de comprometimento de cada sintoma. Atualmente, recomendam-se os seguintes instrumentos de apoio diagnóstico para o TB de início precoce: Entrevista para Transtornos Afetivos e Esquizofrenia em Crianças e Adolescentes – Versão Estado Atual e ao Longo da Vida (K-SADS-PL); entrevista K-SADS com seção de transtorno afetivo detalhada e de ciclagem rápida elaborada por pesquisadores da Washington University, em St. Louis (WASH-U-K-SADS); Inventário de Comportamento para Crianças e Adolescentes (CBCL).^{3,8,17}

Além dos instrumentos de apoio ao diagnóstico, são utilizadas várias escalas para a avaliação da intensidade dos sintomas nas diferentes fases da doença. Algumas delas têm propriedades psicométricas e capacidade para

discriminar o TB de outros transtornos psiquiátricos.⁹ São necessários estudos adicionais para avaliar a sensibilidade e a especificidade dessas escalas, mas várias parecem realmente promissoras, sendo as mais conhecidas: *Children Depression Rating Scale – Revised Version* (CDRS), *Child Depression Inventory* (CDI), *Beck Depression Inventory* (BDI), *Child Mania Rating Scale* (CMRS), *Young Mania Rating Scale* (YMRS), *General Behavior Inventory* (GBI) e *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ).¹⁸

Youngstrom e colaboradores compararam a sensibilidade e a especificidade de seis instrumentos com potencial promissor para a avaliação de mania em crianças e adolescentes, analisando resultados obtidos de 262 crianças e adolescentes com diagnóstico de TB definido por uma entrevista semiestruturada e pelas escalas MDQ – versão parental, GBI – versão parental, GBI – versão autoaplicável para adolescentes, YMRS – versão parental. Eles observaram que as escalas GBI, MDQ e YMRS – todas versão parental – parecem ser significativamente sensíveis e específicas em discriminar os casos de TB em crianças e adolescentes de 5 a 18 anos.^{18,19} Quadros de mania e depressão descritos pela literatura clássica são, ao que parece, muito raros em crianças.²⁰

Pesquisadores discordam quanto à necessidade da presença de humor eufórico/euforia ou grandiosidade para o diagnóstico de TB em crianças.^{21,22} Para alguns, a presença de intensa irritabilidade e explosividade é suficiente para o diagnóstico.²³

Seria necessário distinguir o nível de especificidade inerente para esclarecer os quadros. Tanto casos falso-positivos como falso-negativos são problemáticos, pois episódios leves podem ser desconhecidos ou negligenciados. Ademais, a reconstituição retrospectiva da manifestação clínica pode ser imprecisa, com dificuldades dos pais e das crianças para distinguir sintomas de mania de sintomas comórbidos de ansiedade, agitação ou desatenção. Acresce-se a isso uma dificuldade para o treinamento de pesquisadores de campo e, principalmente, para a calibragem da visão clínica entre diversos membros de uma mesma equipe e, ainda pior, entre grupos de diferentes centros de pesquisa.⁴ Devido à dificuldade de identificação de hipomanias, o diagnóstico em adultos portadores de TB tipo I (TB-I) chega a demorar 10 anos para ser definido, e essa média aumenta para 13 anos nos casos de TB tipo II (TB-II).

Um dos fatores associados à dificuldade do diagnóstico de TB em crianças e adolescentes,

Pesquisadores discordam quanto à necessidade da presença de humor eufórico/euforia ou grandiosidade para o diagnóstico de TB em crianças.^{21,22} Para alguns, a presença de intensa irritabilidade e explosividade é suficiente para o diagnóstico.²³

Um dos fatores associados à dificuldade do diagnóstico de TB em crianças e adolescentes, por exemplo, é a ocorrência de sintomas hipomaniacos ou maníacos leves e crônicos, os quais podem ser ignorados tanto pelos pacientes como pelos médicos.

por exemplo, é a ocorrência de sintomas hipomaníacos ou maníacos leves e crônicos, os quais podem ser ignorados tanto pelos pacientes como pelos médicos.

ASPECTOS CLÍNICOS

A apresentação clínica do TB em crianças e adolescentes continua sob debate. A concordância sobre a ocorrência inequívoca de casos desse transtorno em adolescentes ou até mesmo em crianças muito pequenas não facilitou a pendência sobre as fronteiras dos fenótipos descritos. Por exemplo, apesar de certa abundância de publicações e da defesa de alguns pesquisadores, a descrição clínica de casos de crianças com intensa irritabilidade e com sintomas que se assemelham a déficit de atenção/hiperatividade indica que nem todas apresentam humor eufórico e poucas demonstram grandiosidade, sem distinção de episódio definido e ainda aguardam comprovação de que se trata de algum subtipo da fase de desenvolvimento de TB.^{24,25}

O TB é um transtorno psiquiátrico com característica penetrante (*pervasive*), com alterações clínicas que podem permear todo o período de desenvolvimento, devido a um caráter penetrante e impregnante dos sintomas sobre o modo de pensar e comportar-se de um indivíduo, regendo sua adaptação social, acadêmica e profissional. Para uma melhor compreensão dos sintomas e sinais do TB de início precoce, é necessário entender quando e como ocorre o desenvolvimento emocional.^{4,25} Diversos aspectos devem ser contemplados:²⁵

- **Regulação emocional** – auxilia na compreensão do caráter normal ou patológico de labilidade e mudança de humor, assim como do significado de euforia ou irritabilidade.
- **Noção e compreensão da realidade** – para definir a presença ou não de grandiosidade.
- **Temperamento** – que pode interagir, dependendo do caso, com piora sintomatológica.
- **Cognição social e nível de desenvolvimento da linguagem** – que influenciam a recepção e a assimilação de estímulos externos, a pragmática da expressão e o relato de sintomas.
- **Puberdade** – seu início tem papel fundamental no desenvolvimento cerebral e está associado a um aumento substancial da ocorrência de depressão e esquizofrenia. No entanto, ainda são raros os estudos abordando a correlação entre puberdade e TB.

Mesmo sendo uma patologia com caráter penetrante, o TB compromete crianças e adolescentes de forma variada, dependendo da gravidade do quadro clínico e/ou da situação. Crianças com hipomania podem apresentar

melhor adequação social em determinada ocasião do que aquelas com quadro de mania psicótica. A ansiedade pode levar a criança a comportar-se bem na escola por causa da conscientização da adequação social e, na sequência, apresentar-se gravemente sintomática em casa, onde se sente mais à vontade. O significado da manifestação de sintomas de mania em situações ambientais específicas necessita de maior elucidação, podendo ser, por exemplo, consequência de observações clínicas inconsistentes ou de condições clínicas menos graves.^{4,21}

DEPRESSÃO NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

De maneira geral, crianças e adolescentes, meninos e meninas, apresentam ocorrências iguais de depressão. No entanto, algum sintoma pode ser mais frequente em determinada faixa etária do que em outra, dependendo do nível de desenvolvimento cognitivo e de outras habilidades relacionadas.^{15,26-28} Por exemplo, adolescentes deprimidos mostraram bem mais desesperança, sensação de desamparo, falta de energia, fadiga, hipersonia, perda de peso e comportamento suicida quando comparados a crianças. Pesquisadores concluíram que a idade, e não o sexo, tem efeitos significativos na ocorrência e na prevalência de sintomas depressivos específicos. No entanto, crianças pequenas demonstram que podem manifestar sintomatologia tão grave quanto adolescentes — em alguns dos estudos, inesperadamente, crianças apresentaram mais sensação de desvalia e baixa autoestima do que adolescentes.^{26,27,29}

Pesquisadores concluíram que a idade, e não o sexo, tem efeitos significativos na ocorrência e na prevalência de sintomas depressivos específicos.

Antes da aquisição da linguagem verbal, um lactente pode manifestar depressão por meio da expressão facial e da postura corporal, sendo comuns mudanças de comportamento como inquietação, mais retraimento e choro além do habitual. Pode recusar alimentos, ter problemas para dormir, ficar mais apático e passar a não responder a estímulos visuais, verbais e táteis (p. ex., abraços).¹⁶ Tornam-se evidentes o desânimo e a perda de interesse por atividades lúdicas.³⁰

Crianças pequenas ou pré-escolares, quando deprimidas, podem apresentar anedonia, com evidente perda de iniciativa para brincadeiras e jogos que antes apreciavam, alteração do hábito alimentar, tristeza aparente, irritação, agitação psicomotora ou hiperatividade e distúrbios do sono, acompanhados de sintomas de ansiedade, balanceios, estereotípias ou outros movimentos repetitivos e agressividade contra terceiros e contra si mesmas. As queixas inespecíficas e vagas de dor de cabeça, dor muscular ou dor abdominal são frequentes e constituem uma das características de manifestações de angústia

e sofrimento emocional nessa faixa etária, além de cansaço excessivo ou falta de energia.^{16,30}

Os sintomas clássicos de depressão, como lentificação de movimentos, voz monótona e falar de desesperança e sofrimento, são mais comuns a partir da idade escolar. A inquietação pode assemelhar-se à inquietação de ansiedade. Kovacs e colaboradores³¹ consideram especialmente importante a investigação de sintomas de anedonia e de mudanças de humor desproporcionais ao estímulo (disforia) para diagnosticar depressão maior nessa faixa etária. Crianças deprimidas com frequência têm manifestação de baixa autoestima, expressa por autodepreciações: “Sou ruim mesmo”; “Sou tonto”; “Ninguém se preocupa comigo”. O sentimento de culpa exagerada pode aparecer tanto como pensamentos de que tudo está errado por sua existência e que deve ser punida quanto de que seria melhor se estivesse morta.^{32,33}

Os adolescentes deprimidos conseguem relatar claramente sentimentos depressivos, incluindo desesperança, dificuldade cognitiva, irritabilidade e hostilidade. Sintomas como anedonia, hipersonia, capacidade de concentrar-se reduzida e sintomas melancólicos foram mais frequentes nessa faixa etária do que entre crianças deprimidas. A falta de esperança e a sensação de que as coisas jamais mudarão podem ser persistentes, levando a ideias mórbidas e até mesmo a tentativas de suicídio. Sintomas como insônia ou hipersonia, alteração de apetite e de peso, perda de energia e desinteresse por atividades de lazer disponíveis são comuns.³⁴

Os poucos estudos que investigaram a condição isolada de distímia sem coexistência de depressão em crianças e adolescentes constataram que os sintomas mais comumente apresentados por ambos os sexos foram humor depressivo, irritabilidade, perda de energia e fadiga, culpa inapropriada, dificuldade de concentração e baixa autoestima. Não se observou diferença significativa no perfil sintomático entre meninos e meninas, embora, comparativamente, os adolescentes tenham apresentado mais anedonia do que as crianças.^{27,35}

DEPRESSÃO COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR

Estudos têm constatado que, quanto mais cedo ocorre uma depressão, maior a chance da ocorrência de episódios de mania subsequentes.

Estudos têm constatado que, quanto mais cedo ocorre uma depressão, maior a chance da ocorrência de episódios de mania subsequentes. Isso tem alarmado profissionais da área da saúde mental. Vários pesquisadores acreditam que de 20 a 30% dos casos de depressão de início precoce desenvolverão episódios de mania. Outros sugerem que grande parte das crianças deprimidas evolui para TB.³⁶⁻³⁸

Alguns sintomas e sinais depressivos são considerados preditivos e de risco para subseqüente episódio de mania em crianças e adolescentes deprimidos. São eles:

1. início muito precoce (<13 anos);
2. presença de retardo psicomotor alternando com agitação;
3. presença de sintomas psicóticos;
4. reações de (hipo)mania após o uso de antidepressivos;
5. hipersonia e hiperfagia;
6. história familiar positiva de TB.

Note-se que são, na maioria, características de melancolia clássica, psicótica e atípica. Estas configuram um quadro clínico de muita gravidade, o qual destoa do que se espera como comportamento de uma criança pequena.³⁹

A correlação entre depressão de início muito precoce e manifestações pré-mórbidas de oscilações de humor e temperamentos ciclotímico ou hipertímico e a possibilidade de poder ser precipitada pelo uso de antidepressivos são fatores de confusão que ainda contribuem para a histórica prevalência subestimada do TB entre crianças e adolescentes. Os episódios de hipomania, com percepção da sensação de “estar cheio de energia”, muitas vezes não são vistos como algo negativo e podem não constituir uma queixa para o paciente ou, até, passar despercebidos, pelo simples fato de que ainda não se manifestaram episódios de mania típicos ou porque não há habilidade clínica suficiente para a avaliação.

CARACTERÍSTICAS DE MANIA E HIPOMANIA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Os episódios de mania em adultos, em geral, são caracterizados por mudança de humor para elação (arrogância, altivez), euforia ou irritação. Há presença frequente de sintomas de grandiosidade ou autoestima exagerada, necessidade de sono reduzida, aumento da quantidade de fala (tagarelice), pensamento acelerado, aumento da distraibilidade, agitação psicomotora e hiperatividade, com aumento de atividade (social, sexual, profissional ou escolar) e diminuição da crítica (p. ex., gastos exagerados, aventuras sexuais ou investimentos imprudentes).^{40,41} Em casos de mania aguda, a relativamente rápida mudança do funcionamento pré-mórbido ajuda a evidenciar o início de um episódio, e a volta ao nível de funcionamento pré-mórbido, com poucos sintomas ou nenhum, define o final do episódio.

Na prática clínica, podemos encontrar a descrição de dois tipos de crianças com TB: o primeiro tipo é o das que apresentam todos os sintomas e

características exigidos pelo DSM-IV para o diagnóstico de TB tipo I ou tipo II, e o segundo é o das que apresentam apenas alguns sintomas de mania ou formas atípicas de sintomatologia, tais como manifestação hipomaníaco-depressiva do TB tipo II, ciclagem por antidepressivos, episódios hipomaníacos de duração inferior a quatro dias, além de sintomatologia subsindrômica maníaco-depressiva. Por apresentar apenas algumas características do TB, esse segundo grupo geralmente recebe diagnóstico de TB sem outra especificação (TB-SOE).⁴²

Em crianças menores, o diagnóstico de TB costuma ser bem mais difícil. A manifestação clínica pode apresentar-se apenas como piora de comportamentos inadequados (disruptivos) que já existiam antes. A ausência de evidência para o início e o término de um episódio, a falha na distinção de momentos de mudanças de humor em crianças e adolescentes ou a falta de aptidão para definir o estado de humor e de funcionamento pré-mórbido em crianças muito pequenas podem dificultar a avaliação e a definição de episódios como observados em adultos.^{3,7,11} De maneira geral, em crianças e adolescentes em fase de mania, é possível observar os sintomas clássicos desta, por exemplo, grandiosidade, diminuição da necessidade de sono, tagarelice, pensamento acelerado, aumento da distraibilidade, diminuição de objetividade associada a agitação e diminuição da crítica.^{40,43} Quando os sintomas são leves, moderados ou intermitentes, muitas vezes podem passar despercebidos pelos pais. Os pesquisadores também ressaltam que, apesar de todos esses sintomas serem frequentes, nenhum deles por si só é capaz de permitir a identificação de manifestações de mania nessa população.

Em um episódio de mania, a criança geralmente apresenta humor instável e irritadiço. Quando há hiperatividade e fala ininterrupta, a atitude é de inquietação, de excitação constante e de diminuição da crítica adequada. Pode queixar-se de ter pensamentos abundantes e apresentar pensamentos fantasiosos e de grandeza, como possuir poderes mágicos, entender “a língua dos anjos”, ter aparência excepcional ou ter certeza de saber mais do que os professores.^{7,40} Os comportamentos extravagantes ou as atitudes de hipersexualização podem chamar a atenção pela precocidade, mas, nesse caso, deve-se averiguar, também, os fatores culturais ou a ocorrência de abuso. Devido à sobreposição de sintomas de um episódio de hipomania, costuma haver confusão com o TDAH.^{8,23,26}

O humor exaltado, com tagarelice, hiperatividade e grandiosidade, é claramente perceptível em adolescentes em fase de mania. A diminuição da necessidade de sono e o aumento da energia são evidentes. O comportamento social é bizarro, inadequado e extravagante. Sintomas psicóticos podem ser frequentes, e a confusão com esquizofrenia é, muitas vezes, inevitável.⁴⁴

Outra característica do TB de início precoce é o estado de humor misto. Normalmente, crianças ou adolescentes mudam seu comportamento, tornando-o mais extravagante, com hiperatividade psicomotora e mental, ficando

socialmente desinibidos. Contudo, referem sensações desconfortáveis de falta de esperança e de que nada jamais os fará voltar a ficar felizes. Como o estado de humor misto não é comum em adultos, acaba sendo uma característica de crianças e adolescentes com TB.^{3,11,38}

Tanto crianças como adolescentes podem ter sintomas psicóticos durante as crises de (hipo)mania. Os mais relatados em crianças foram alucinações visuais (p. ex., ver cabeças voando no ar), auditivas (p. ex., “O diabo e o anjo estão falando comigo.”) e delírios de perseguição (p. ex., “Outros meninos estão atrás de mim por inveja.”). Delírios de grandeza também ocorrem (p. ex., ter poder de controlar o futuro).^{3,11,44,45} Crianças e adolescentes com TB podem ser irritadiços inclusive na fase de eutimia, e a impaciência e a irritabilidade tornam propício o diagnóstico de transtorno desafiador de oposição (TDO).³⁸ Alguns pesquisadores interpretaram os sintomas de ansiedade das crianças na fase de eutimia como sinal de estado de humor persistentemente anormal associado a TB, como se fosse um traço intrínseco da doença.⁷

Em 2003, Leibenluft e colaboradores propuseram três tipos clínicos de TB, que estão sendo avaliados pelo NIMH-EUA, como sugestão para o critério descritivo do fenótipo de TB em crianças e adolescentes. Essa classificação, apesar de ser quase unânime no meio científico, ainda aguarda inserção oficial no DSM.²² O primeiro é o **tipo bem-definido (narrow)**, cujos casos satisfazem totalmente os critérios do DSM-IV para TB de tipo I, com presença obrigatória de humor eufórico ou exaltado ou grandiosidade. Os episódios de mania devem durar sete dias ou mais, e os de hipomania, no mínimo quatro dias, e o início e o fim de cada fase devem ser bem-definidos. O segundo é o **tipo intermediário**, que se divide em dois subtipos:

Alguns pesquisadores interpretaram os sintomas de ansiedade das crianças na fase de eutimia como sinal de estado de humor persistentemente anormal associado a TB, como se fosse um traço intrínseco da doença.⁷

- **Intermediário I** – há presença de sintomas de euforia, exaltação ou grandiosidade e outros sintomas de hipo(mania), porém a duração dos sintomas é menor do que o exigido pelo DSM-IV para crise de (hipo)mania.
- **Intermediário II** – não há presença de humor eufórico nem de grandiosidade, mas de humor irritadiço, hiperatividade e outros sintomas de (hipo)mania, com duração prolongada.

Os tipos intermediários em geral recebem o diagnóstico de (hipo)mania sem outra especificação (TB-SOE), segundo os critérios do DSM-IV.

O terceiro tipo, a **desregulação grave do humor (severe mood deregulation)**, refere--se ao caso daquelas crianças constantemente mal-humoradas, chateadas ou entristecidas, com reação exagerada por interpretar de forma

negativa os estímulos emocionais ou ambientais. Em geral, são hiperativas, distraídas, dormem pouco e falam muito. Existe uma frequência aproximada de três ou mais explosões de raiva por semana. Essas crianças têm dificuldade crônica de relacionamento dentro e fora de casa, com prejuízo de socialização no lar e na escola e no funcionamento global. Faz parte do diagnóstico desse tipo clínico história familiar positiva de transtorno afetivo.

A desregulação grave do humor (DGH), descrita por Leibenluft e colaboradores, também é conhecida como TB tipo pouco definido (*broad*). Apesar de sua identificação, após estudos de seguimento prospectivo, viu-se que os pacientes portadores de DGH não apresentavam a estabilidade do quadro clínico que sustentaria a proposta de ser um fenótipo de TB. No momento, a DGH está descartada do quadro de fenótipo de TB de início precoce.^{22,24}

Outra característica do TB em crianças e adolescentes é a frequente mudança de estado de humor, podendo até alternar estados de depressão e de (hipo)mania várias vezes em um mesmo dia.³⁸

Outra característica do TB em crianças e adolescentes é a frequente mudança de estado de humor, podendo até alternar estados de depressão e de (hipo)mania várias vezes em um mesmo dia.³⁸ Findling e colaboradores observaram que a maioria das crianças e dos adolescentes com o transtorno apresenta curso tipo ciclagem ultrarrápida ou contínuo (50%), sem períodos de eutímia entre os episódios.^{11,38} Geller e colaboradores destacaram que, além da

presença obrigatória de humor exaltado ou eufórico ou grandiosidade nas crises de (hipo)mania no caso de TB de início precoce, a duração das crises pode ser variada. Além disso, os autores chamam a atenção para a presença de ciclos ultrarrápidos ou contínuos em crianças, sintomas esses que eram pouco identificados anteriormente.^{38,46}

Com relação à definição de episódio, a discussão envolve a duração necessária para que os sintomas sejam considerados significativos para a predição de episódio de TB subsequente. Por exemplo, há casos de crianças que apresentaram sintomas de mania durante menos de quatro dias que não foram considerados definidores de diagnóstico de TB e que, meses depois, iniciaram um episódio de mania clássico do transtorno.^{4,21,47} A distinção entre estado de humor misto e ciclos ultrarrápidos ou contínuos no TB de início precoce nem sempre é fácil. Pesquisadores referem que o período de (hipo)mania com duração menor ou igual a quatro horas deve ser mais bem investigado para que as oscilações dentro de um mesmo estado de humor (p. ex., depressão e eutímia) não sejam consideradas mudança de fase e para que não se confunda o estado de humor misto – a coexistência simultânea de sintomas de euforia e de depressão no mesmo período – com o padrão de ciclagem contínuo.^{10,11,47.}

COMORBIDADE E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ainda há dúvidas sobre se as condições clínicas coexistentes com TB representam a real comorbidade ou se constituem um sinal de gravidade da doença, refratariedade ao tratamento e obscuridade prognóstica. As comorbidades comuns com TB de início precoce incluem TDAH, TDO, transtorno da conduta (TC), transtornos de ansiedade (TA) e, em adolescentes, abuso de substâncias.^{6,11,38} Outras possibilidades, como transtorno global do desenvolvimento (TGD), esquizofrenia ou transtornos da aprendizagem, foram menos avaliadas.³

Lidar com comorbidades é sempre um grande desafio. A deliberação sobre a presença ou não de condições comórbidas pode variar de acordo com a faixa etária, a amostra estudada (amostra clínica ou da comunidade), o método de avaliação utilizado para a investigação de sintomatologia psiquiátrica e o critério diagnóstico aplicado. Uns podem considerar sintomas sobrepostos como indício de comorbidade – por exemplo, hiperatividade significa comorbidade entre TDAH e TB –, outros especificam que a hiperatividade somente seria considerada sintoma de mania caso apresentasse piora junto com o início do episódio. O consenso indica que as condições comórbidas somente devem ser consideradas se também ocorrerem em momentos de eutimia da criança, ademais, deve-se observar que cada transtorno comórbido tem sua própria fisiopatogenia e aspectos neurobiológicos e genéticos particulares.^{8,10}

Como é de se esperar, também não há muito consenso quanto à ocorrência de comorbidades em crianças com TB. Normalmente são confundidas com casos de TDAH. Os adolescentes com TB costumam ser diagnosticados de maneira errônea com transtorno da personalidade, abuso de substância, TDO ou, inclusive, esquizofrenia. Acredita-se que a ocorrência de TB comórbido com TDAH seja de 11 a 75%, de 46 a 75% com TDO, de 5,6 a 37% com TC, de 12 a 56% com TA e de 0 a 40% com abuso de substância.^{3,11}

A confusão tende a aumentar quando crianças e adolescentes com TB também apresentam distúrbios de comportamento como hiperatividade, agressividade e comportamentos antissociais, o que os torna mais vulneráveis

Ainda há dúvidas sobre se as condições clínicas coexistentes com TB representam a real comorbidade ou se constituem um sinal de gravidade da doença, refratariedade ao tratamento e obscuridade prognóstica.

Como é de se esperar, também não há muito consenso quanto à ocorrência de comorbidades em crianças com TB. Normalmente são confundidas com casos de TDAH.

a adaptação na sociedade. O TB pode ser distinguido de TDAH pela presença de grandiosidade, humor eufórico, aceleração de pensamentos, hipersexualidade e diminuição da necessidade do sono.⁴¹ A presença de sintomas psicóticos costuma levantar suspeita de que seja um quadro de esquizofrenia, porém a distinção de TB em relação a esta pode ser feita pela presença de elação de humor, aceleração de pensamentos ou pensamentos de grandiosidade.^{44,45,48} Algumas condições que podem ocorrer, como as que envolvem deficiência sensorial de integração (p. ex., audição ou visão) e de habilidade social, não podem ser classificadas por não estarem previstas nos critérios diagnósticos do DSM-IV. Quanto às condições comórbidas, temos apenas a certeza de que, identificadas ou não, podem comprometer o prognóstico.^{3,4,49}

Devido à complexidade relacionada à definição de estados comórbidos na psiquiatria da infância e da adolescência, fez-se necessária a elaboração deste livro. Os demais capítulos abordarão com ênfase e mais detalhes aspectos clínicos e terapêuticos do TB associados a diversas comorbidades psiquiátricas.

CRIANÇAS DO GRUPO DE RISCO

Chamamos de grupo de risco para TB, crianças e adolescentes, filhos de pai ou mãe ou de ambos com essa condição. Existem vários estudos comparativos entre filhos de pais com e sem TB. Os resultados evidenciaram taxas mais elevadas de ocorrência de transtornos psiquiátricos ao longo da vida, com maior ocorrência de transtornos do humor (principalmente depressão), TA e transtornos de comportamento nos filhos de pais com TB do que nos de pais-controle sadios.^{6,50,51}

Sintomas emocionais e comportamentais manifestos em crianças do grupo de risco podem ser significativamente preditivos de TB tipo I.^{8,51} No entanto, também são sintomas inespecíficos que predis põem tanto a TB como a algum transtorno de comportamento comórbido ou não com TB, ou apenas um desvio de desenvolvimento normal. Tomando a esquizofrenia como exemplo, vê-se que transcorrem vários anos entre o início dos sintomas inespecíficos dos comportamentos e o desenvolvimento de pensamento e senso-percepção idiossincráticos, até culminar no quadro psicótico patognomônico. A correlação de sintomas comportamentais e a eventualidade de sintomas psicóticos com o diagnóstico final é muito mais fácil de ser reconhecida de forma retrospectiva do que prospectiva.^{4,51}

Para delimitar claramente os sintomas prodrômicos de TB, seria necessário, antes de tudo, definir o quadro de TB a ser investigado, a fim de se definir o que seria pródrômo dessa patologia e reconhecer quais crianças do grupo de risco apresentam esses sintomas, e, por fim, quais delas progridem

para o desfecho clínico de TB. Para tanto, são necessários estudos longitudinais com crianças e adolescentes do grupo de risco.

FATORES CORRELACIONADOS

A compreensão da psicopatologia do desenvolvimento levou ao aumento do interesse pela origem precoce e dos fatores de risco de ocorrência de depressão. No esforço de desvendar situações de desenvolvimento inadequado – que inclui estudos de crianças de pais deprimidos –, percebeu-se que a interação entre o organismo e o ambiente, sobretudo o efeito da adaptação no início da vida sobre a disfunção posterior no desenvolvimento, tem demonstrado o transtorno depressivo como um transtorno de instalação precoce associado a falhas múltiplas de adaptação, com vulnerabilidade de interação psicossocial e adversidade ambiental. Dificuldades de adaptação inicial denunciam posteriores dificuldades de ajustamento cognitivas, acadêmicas e sociais, levando a uma maior manifestação sintomática, inclusive a refratariedade ao tratamento.^{52,53}

Baixo nível socioeconômico, ocorrência de eventos estressantes da vida, estilo cognitivo negativo, negligência ou hostilidade parental (p. ex., deficiência de acolhimento materno), pouco suporte social, divórcio ou conflitos entre os pais, baixo nível de organização e coesão familiar, aumento de conflitos familiares e abusos físicos e sexuais são identificados como fatores de precipitação ou agravamento de TB na infância e na adolescência.^{4,52,53} Insegurança nos vínculos afetivos é um fator de risco para desregulação emocional e transtornos de comportamento nos filhos de pais com TB.

Apesar do interesse em relação à contribuição de fatores não genéticos para o TB, muitos estudos ainda são necessários para compreender a complexidade dos riscos ambientais e dos fatores de proteção e a interação desses fatores com o risco genético. Recomenda-se a obtenção de dados de múltiplos informantes e o uso de uma metodologia que permita desmembrar o impacto das várias medidas psicossociais possíveis sobre a gravidade e a comorbidade do transtorno *versus* o impacto específico sobre o TB a fim de esclarecer e distinguir os fatores de risco e de proteção.

Baixo nível socioeconômico, ocorrência de eventos estressantes da vida, estilo cognitivo negativo, negligência ou hostilidade parental (p. ex., deficiência de acolhimento materno), pouco suporte social, divórcio ou conflitos entre os pais, baixo nível de organização e coesão familiar, aumento de conflitos familiares e abusos físicos e sexuais são identificados como fatores de precipitação ou agravamento de TB na infância e na adolescência.^{4,52,53}

COMENTÁRIOS FINAIS

Mesmo com discordâncias quanto às características clínicas e aos fatores correlacionados, foram estabelecidos alguns consensos em relação ao TB que tem início na infância e na adolescência. Esforços contínuos ainda são necessários para definir adequadamente os mais eficientes métodos diagnósticos para promover cada vez mais o tratamento precoce e a prevenção.

REFERÊNCIAS

1. Leibenluft E. Pediatric bipolar disorder comes of age. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Oct;65(10):1122-4.
2. Danner S, Fristad MA, Arnold LE, Youngstrom EA, Birmaher B, Horwitz SM, et al. Early-onset bipolar spectrum disorders: diagnostic issues. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2009 May 23.
3. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW: Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Sep;44(9):846-71.
4. Carlson GA, Findling RL, Post PM, Birmaher B, Blumberg HP, Correll C, et al. AACAP 2006 Research forum-advancing research in early-onset bipolar disorder: barriers and suggestions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Feb;19(1):3-12.
5. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Sep;64(9):1032-9.
6. Goodwin FK, Jamison KR: Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
7. Fu-I L. Transtorno afetivo bipolar na infância e na adolescência. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26 Suppl 3:22-3.
8. Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord*. 2008 Feb;10(2):194-214.
9. Blader JC, Carlson GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996-2004. *Biol Psychiatry*. 2007 Jul;62(2):107-14.
10. Leibenluft E, Rich BA. Pediatric bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008;4:163-87.
11. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Oct;63(10):1139-48.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1994.

13. Jamison KR. About pediatric bipolar disorder [Internet]. Illinois: Child & Adolescent Bipolar Foundation; 2009 [Acesso 2009 May 30]. Disponível em: <http://www.bpkids.org/site/PageServer?>
14. Carlson GA, Meyer SE. Phenomenology and diagnosis of bipolar disorder in children, adolescents, and adults: Complexities and developmental issues. *Dev Psychopathol.* 2006 Fall;18(4):939-69.
15. Weiss B, Garber J. Developmental differences in the phenomenology of depression. *Dev Psychopathol.* 2003 Spring;15(2):403-30.
16. Luby JL, Mrakotsky C, Heffelfinger A, Brown K, Spitznagel E. Characteristics of depressed preschoolers with and without anhedonia: evidence for a melancholic depressive subtype in young children. *Am J Psychiatry.* 2004 Nov;161(11):1998-2004.
17. Youngstrom EA, Freeman AJ, Jenkins MM. The assessment of children and adolescents with bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009 Apr;18(2):353-90.
18. Youngstrom E, Meyers O, Youngstrom JK, Calabrese JR, Findling RL. Diagnostic and measurement issues in the assessment of pediatric bipolar disorder: Implications for understanding mood disorder across the life cycle. *Dev Psychopathol.* 2006 Fall;18(4):989-1021.
19. Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese JR, Gracious BL, Demeter C, Bedoya DD, et al. Comparing the diagnostic accuracy of six potential screening instruments for bipolar disorder in youth aged 5 to 17 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004 Jul;43(7):847-58.
20. Maia APF, Boarati MA, Kleinman A, Fu-I L. Preschool bipolar disorder: brazilian children case reports. *J Affect Disord.* 2007 Dec;104(1-3):237-43.
21. Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Oct;65(10):1125-33.
22. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry.* 2003 Mar;160(3):430-7.
23. Mick E, Spencer T, Wozniak J, Biederman J. Heterogeneity of irritability in attention-deficit=hyperactivity disorder subjects with and without mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2005 Oct;58(7):576-82.
24. Rich BA, Schmajuk M, Perez-Edgar KE, Fox NA, Pine DS, Leibenluft E. Different psychophysiological and behavioral responses elicited by frustration in pediatric bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry.* 2007 Feb;164(2):309-17.
25. Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B. Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006 Mar-Apr;47(3-4):276-95.

26. Pine DS. Brain development and the onset of mood disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002 Oct;7(4):223-33.
27. Fu-I L, Wang YP. Comparison of demographic and clinical characteristics between children and adolescents with major depressive disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008 Jun;30(2):124-31.
28. Birmaher B, Williamson DE, Dahl RE, Axelson DA, Kaufman J, Dorn LD, et al. Clinical presentation and course of depression in youth: does onset in childhood differ from onset in adolescence? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 Jan;43(1):63-70.
29. Li CE, DiGiuseppe R, Froh J. The Role of sex, Gender and Coping in Adolescent depression. *Adolescence*. 2006 Fall;41(163):409-15.
30. Luby JL, Belden AC, Spitznagel E. Risk factors for preschool depression: the mediating role of early stressful life events. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Dec;47(12):1292-8.
31. Kovacs M, Obrosky DS, Sherrill J. Developmental changes in the phenomenology of depression in girls compared to boys from childhood onward. *J Affect Disord*. 2003 Mar;74(1):33-48.
32. Horowitz JL, Garber J. The Prevention of Depressive Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analytic Review. *J Con Clin Psychology*. 2006 Jul;74(3):401-15.
33. Kraemer HC, Measelle JR, Ablow JC, Essex MJ, Boyce WT, Kupfer DJ: A new approach to integrating data from multiple informants in psychiatric assessment and research: Mixing and matching contexts and perspectives. *Am J Psychiatry*. 2003 Sep;160(9):1566-77.
34. Klein DN, Torpey DC, Bufferd SJ. Depressive Disorders. In: Beauchaine TP, Hinshaw SP, editors. *Child and adolescent psychopathology*. Hoboken (New Jersey): John Wiley & Sons; 2008. p. 477-509.
35. Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Pascale RR, Perugi G, Akiskal HS. Phenomenology and comorbidity of dysthymic disorder in 100 consecutively referred children and adolescents: beyond DSM-IV. *Can J Psychiatry*. 2003Mar;48(2):99-105.
36. Akiskal HS. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Jun; 34(6):754-63.
37. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Graney JL. Bipolar disorder at prospective follow-up of 33-adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Jan;158(1):125-7.
38. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric comorbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2001 Aug;3(4):202-10.
39. Gonzalez-Tejera G, Canino G, Ramirez R, Chavez L, Shrout P, Bird H, et al. Examining minor and major depression in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 Aug;46(8):888-99.

40. Craney J, Geller B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord*. 2003 Aug;5(4):243-56.
41. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Frazier J, Beringer L. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: Examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002 Spring;12(1):3-9.
42. National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Aug;40(8):871-8.
43. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*. 2005 Dec;7(6):483-96.
44. Tillman R, Geller B, Klages T, Corrigan M, Bolhofner K, Zimmerman B. Psychotic phenomena in 257 young children and adolescents with bipolar I disorder: delusions and hallucinations (benign and pathological) *Bipolar Disord*. 2008 Feb;10(1):45-55.
45. Pavuluri MN, Herbener ES, Sweeney JA. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004 May;80(1):19-28.
46. Tillman R, Geller B. Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: a proposal to distinguish episodes from cycles. *J Child Adol Psychopharmacol*. 2003 Fall,13(3):267-71.
47. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):175-83.
48. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull*. 2007 Jan;33(1):21-32.
49. Birmaher B, Kennah BS, Brent D, Ehmann M, Bridge J, Axelson D. Is bipolar disorder specifically associated with panic disorder in youth? *J Clin Psychiatry*. 2002 May;63(5):414-9.
50. Correll CU, Penzner JB, Lencz T, Auther A, Smith CW, Malhotra AK, et al. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Jun;9(4):324-38.
51. Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2007 Dec;9(8):828-38.
52. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Nereen AM. The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev*. 2005 Dec;25(8):1043-75.
53. Kim EY, Miklowitz DJ, Biuckians A, Mullen K. Life stress and the course of early-onset bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99(1-3):37-44.