

Marcelo Cardoso Zappitelli

Transtornos de humor na infância e adolescência:
sintomas precoces em filhos de bipolares e traços de
temperamento e caráter como endofenótipos na
depressão maior

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

São Paulo
2010

Marcelo Cardoso Zappitelli

Transtornos de humor na infância e adolescência:
sintomas precoces em filhos de bipolares e traços de
temperamento e caráter como endofenótipos na
depressão maior

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Isabel Altenfelder S. Bordin

São Paulo
2010

Zappitelli, Marcelo Cardoso

Transtornos de Humor na Infância e Adolescência: Sintomas Precoces em Filhos de Bipolares e Traços de Temperamento e Caráter como Endofenótipos na Depressão Maior. / Marcelo Cardoso Zappitelli. -- São Paulo, 2010.
x, 106f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Psiquiatria.

Título em inglês: Mood Disorders in Children and Adolescents: Early Symptoms in Bipolar Offspring and Temperament and Character Traits as Endophenotypes for Major Depression.

1. Psiquiatria infantil. 2. Transtorno bipolar. 3. Depressão. 4. Temperamento. 5. Caráter.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA

Chefe do Departamento de Psiquiatria:

Prof^a. Dr^a. **Julieta Freitas Ramalho da Silva**

Coordenador do Curso de Pós-graduação em Psiquiatria:

Prof. Dr. **Jair J. Mari**

Marcelo Cardoso Zappitelli

Transtornos de Humor na Infância e Adolescência: Sintomas Precoces em Filhos de Bipolares e Traços de Temperamento e Caráter como Endofenótipos na Depressão Maior

Presidente da banca:

Prof^a. Dr^a. Isabel A. S. Bordin

Psiquiatra da Infância e Adolescência e Chefe do Setor de Psiquiatria Social
Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jair de Jesus Mari

Professor Titular do Departamento de Psiquiatria
Universidade Federal de São Paulo

Prof^a. Dr^a. Heloisa Helena Alves Brasil

Coordenadora do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência
Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^a. Dr^a. Lee FU-I

Psiquiatra da Infância e Adolescência
Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Prof^a. Dr^a. Ana Soledade Graeff-Martins

Psiquiatra da Infância e Adolescência e Pesquisadora do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SUPLENTE

Prof^a. Dr^a. Cristiane Silvestre de Paula

Prof. Adjunta do Programa de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento
Universidade Presbiteriana Mackenzie

Prof^a. Dr^a. Maria Cristina Triguero Veloz Teixeira

Prof. Adjunta do Programa de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento
Universidade Presbiteriana Mackenzie

DEDICATÓRIA

A todos que facilitaram a realização deste trabalho

AGRADECIMENTOS

Astrid Ertola

Beny Lafer

CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)

Celso A. Vieira de Camargo

Chloe Cooper and Family

Isabel A. S. Bordin

Jair C. Soares

Jair de J. Mari

John P. Hatch

Judy Anderson

Maisa C. Zappitelli Moscogliato

Marília L. Pereira

Miloslav Kopecek

Rene L. Olvera

Sheila C. Caetano

Tricia Hahn

As Cidades Invisíveis

Marco Pólo descreve uma ponte, pedra por pedra.

- Mas qual é a pedra que sustenta a ponte? – pergunta Kublai Khan.

- A ponte não é sustentada por esta ou aquela pedra – responde Marco -, mas pela curva do arco que estas formam.

Kublai Khan permanece em silêncio, refletindo. Depois acrescenta:

- Por que falar das pedras? Só o arco me interessa.

Pólo responde:

- Sem pedras o arco não existe.

(Italo Calvino)

SUMÁRIO

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Resumo.....	x
1. APRESENTAÇÃO.....	1
1.1 Experiência anterior (clínica e em pesquisa).....	3
1.2 Doutorado sanduíche no exterior e implicações na experiência atual.....	5
1.3 Tema central da tese e artigos científicos.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo geral.....	10
2.2 Objetivos específicos.....	10
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1 Transtorno bipolar em crianças e adolescentes.....	13
3.2 Depressão na infância e adolescência.....	21
3.3 Estratégias de pesquisa para aprofundar o conhecimento na área dos transtornos de humor em crianças e adolescentes.....	24
3.4 Estudos com filhos de pais com transtorno bipolar.....	25
3.5 Traços de temperamento e caráter e transtornos de humor (depressão).....	30
3.5.1 Instrumentos de avaliação de temperamento e caráter em crianças e adolescentes.....	32
3.5.2 Estudos que avaliaram o temperamento e caráter em indivíduos com transtornos de humor.....	37
3.6 Referências bibliográficas.....	42
4. ARTIGO CIENTÍFICO I.....	53
4.1 Página de identificação do artigo.....	53
4.2 Resumo em inglês.....	54
4.3 Introdução.....	55
4.4 Método.....	56

4.5 Resultados.....	57
4.6 Conclusão.....	60
4.7 Referências	62
4.8 Tabelas.....	68
5. ARTIGO CIENTÍFICO II.....	70
5.1 Página de identificação do artigo.....	70
5.2 Resumo em inglês.....	71
5.3 Introdução.....	72
5.4 Método.....	74
5.5 Resultados.....	76
5.6 Conclusão.....	79
5.7 Referências.....	83
5.8 Tabelas.....	88
6. CONCLUSÕES.....	91
7. REFLEXÕES E RECOMENDAÇÕES.....	93
8. ANEXOS.....	98
8.1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP.....	99
8.2 Carta de recebimento da Revista <i>Clinics</i>	101
8.3 Carta de recebimento da Revista <i>Journal of Psychiatric Research</i>	102
8.4 <i>Junior Temperament and Character Inventory (JTCI)</i>	103

Abstract

RESUMO

Objetivo: Realização de dois estudos com crianças e adolescentes, visando identificar transtornos psiquiátricos em filhos de pais com transtorno bipolar tipo I, e avaliar traços de temperamento e caráter em pacientes com transtorno depressivo maior. **Métodos:** Estudo 1: O estudo envolveu uma série de casos composta por 35 crianças e adolescentes (20 meninos/15 meninas) de seis a 17 anos (média de idade: 12,5±2,9 anos). Todos os participantes foram avaliados através da entrevista diagnóstica *The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL). A história psiquiátrica familiar e os dados sociodemográficos também foram investigados. Estudo 2: Estudo caso-controle envolvendo 41 crianças e adolescentes (8–17 anos) com depressão maior pareadas por idade e sexo com 40 controles saudáveis. Todos os participantes foram avaliados pela entrevista diagnóstica K-SADS-PL. Os traços de temperamento e caráter foram avaliados através das versões para pais e para crianças do instrumento *The Junior Temperament and Character Inventory* (JTICI), e a gravidade da depressão através da escala *Children's Depression Rating Scale* (CDRS). **Resultados:** Estudo 1: Pelo menos um diagnóstico psiquiátrico foi identificado em 71,4% da amostra. Altas taxas de transtornos específicos foram observadas: transtornos de humor (28,6%), transtornos disruptivos (incluindo transtorno de déficit de atenção e hiperatividade/TDAH) (40,0%) e transtornos de ansiedade (20,0%). A taxa de transtornos de humor comórbidos com TDAH (17,2%) foi maior do que a presença transtornos de humor isolados (11,4%). Psicopatologia foi frequentemente encontrada em parentes de segundo grau dos participantes (71,4%). Estudo 2: Os pacientes com depressão maior tiveram escores significativamente mais altos nas dimensões esquiva ao dano e busca por novidades, e escores mais baixos em dependência de gratificação, persistência, auto-direcionamento e cooperatividade em comparação aos controles saudáveis. A comorbidade com transtornos disruptivos influenciou praticamente todas as dimensões de temperamento e caráter, em geral aumentando as diferenças entre as médias de escores de casos e controles. Além disso, estar deprimido no momento da avaliação não influenciou os resultados, com exceção da dimensão dependência de gratificação de acordo com as informações fornecidas pelos pais. **Conclusões:** Filhos de bipolares constituem grupo de risco para desenvolver transtornos psiquiátricos, especialmente transtornos de humor e disruptivos. Crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior têm um perfil de temperamento e caráter que difere de controles saudáveis, apontando para características estado-independentes das dimensões esquiva ao dano e auto-direcionamento.

Descritores: Psiquiatria infantil, Transtorno bipolar, Depressão, Temperamento, Caráter.

APRESENTAÇÃO

1. APRESENTAÇÃO

O presente trabalho surge como resultado de um processo relativamente longo baseado primeiramente em experiência clínica de aproximadamente 15 anos envolvendo atendimento a crianças, adolescentes e adultos jovens com transtornos mentais graves, basicamente transtornos globais do desenvolvimento, esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar. Aliado à experiência clínica cotidiana, sempre julguei necessário o aprimoramento teórico referente a esse campo complexo dos transtornos mentais de maior gravidade. Tal aperfeiçoamento ocorreu devido à oportunidade de realizar atividades de pesquisa na área. A presente tese foi então elaborada a partir dessas duas vertentes.

O campo da psiquiatria da infância e adolescência, apesar das transformações sofridas nos últimos anos, ainda é um território bastante complexo e por vezes impreciso do ponto de vista diagnóstico. Os grandes grupos nosológicos mais tipicamente descritos na população adulta nem sempre possuem um correlato tão característico nas faixas etárias mais jovens, gerando dúvidas e importantes questionamentos diagnósticos, sendo que tal fato é ainda mais verdadeiro quando se trata de quadros mais complexos e conseqüentemente mais graves. É importante destacar que a infância tem suas características peculiares, é um período de rápido desenvolvimento tanto físico quanto psíquico, o que indubitavelmente exerce alguma influência nas expressões psicopatológicas dessa fase da vida, gerando apresentações clínicas com características particulares.

O contato clínico com casos graves, as peculiaridades da infância e adolescência e as dificuldades diagnósticas, todos esses elementos associados à atividade de ensino em Psicopatologia, foram despertando meu interesse pela psicopatologia em geral, pela caracterização dos transtornos, seus desfechos e conseqüente impacto na vida dos sujeitos. Em meio a essa constelação de experiências e necessidades, qualquer um dos transtornos graves com os quais eu lidava rotineiramente poderia ser um campo a se considerar para um maior aprofundamento, por exemplo, num trabalho de tese.

Na última década, os transtornos de humor na infância, especialmente o transtorno bipolar, passaram a receber uma crescente atenção dos pesquisadores. Tal transtorno passou a ficar em evidência primeiramente nos centros formadores de

opinião dos países mais desenvolvidos, especialmente dos Estados Unidos e, em sequência, foi espalhando-se gradativamente para a maior parte do mundo. Como decorrência deste fato, o número de pesquisas na área cresceu rapidamente, gerando uma grande quantidade de publicações diversificadas sobre o tema e um aumento intrigante do número de diagnósticos principalmente nos Estados Unidos. Dessa forma, houve uma mudança radical em relação ao olhar de alguns técnicos frente à referida patologia. E aí o tema que não era necessariamente novo, passou a adquirir o status de “novidade”, ou melhor, surgiu a ideia de que o reconhecimento desta patologia vinha sendo negligenciado pela falta de informação ou por vieses teóricos, o que é passível de questionamento. É válido ressaltar que apesar deste incremento concernente aos diagnósticos e ao entendimento do transtorno bipolar na infância e adolescência, ainda há claramente um descompasso entre autores de diferentes países acerca do assunto. Alguns de seus aspectos importantes, como a caracterização sintomatológica, frequência e curso não são interpretados de modo uniforme pelos vários estudiosos da área. Portanto, este tópico traz consigo algumas controvérsias, o que ainda requer muito estudo e aprimoramento.

A opção por estudar o tema ocorreu devido a essa efervescência teórica em relação aos transtornos de humor na infância e à real necessidade de se compreender bem um quadro complexo e de difícil diagnóstico como esse, para ser possível diagnosticar com propriedade os pacientes que aparecessem por ventura na clínica, cujo número, aliás, não parece ser tão alto quanto o apregoado por alguns estudiosos. Esta escolha foi bastante beneficiada pelo surgimento de uma possibilidade de estágio nos Estados Unidos com bolsa sanduíche da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), na Universidade da Carolina do Norte, num centro específico de estudos sobre transtorno bipolar.

1.1 Experiência anterior (clínica e em pesquisa)

Em relação ao trabalho de doutorado, todo o percurso sempre foi pautado pelo trabalho clínico entremeado por algumas experiências em pesquisa científica. A própria conformação da área da saúde mental da infância e adolescência, uma disciplina ainda nova, cheia de possibilidades teóricas e de pontos a serem desenvolvidos, permitiu a consubstanciação entre a clínica e a pesquisa, como

também um desejo pessoal de poder combinar essas duas vertentes que devem ser quase indissociáveis, embora na prática não seja o que realmente acontece. Além disso, é fundamental mencionar a presença de uma curiosidade e de uma inquietação pessoal que foram permeando o desenrolar do processo.

O trabalho em pesquisa iniciou-se com a participação em alguns pequenos projetos de iniciação científica, depois com um projeto de observação da relação precoce entre mães e seus bebês, ainda no período da residência médica em Psiquiatria na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) proporcionando um contato incipiente com a formulação de um projeto, sua realização e a construção de um texto final. Depois, ingressei no Curso de Pós-Graduação em Psiquiatria da UNIFESP, para em seguida, orientado pelo Prof. Dr. Del Porto e co-orientado pela Prof. Dra. Isabel A. S. Bordin, realizar o mestrado, cujo tema fora morbidade psiquiátrica, particularmente transtornos de ansiedade, como transtorno obsessivo-compulsivo e de ansiedade de separação em crianças com coréia de Sydenham. Neste caso, o benefício foi maior, pois houve toda a construção do estudo, seu desenho, a elaboração do método (tradução de instrumento de avaliação diagnóstica), desenvolvimento da pesquisa e depois a finalização, culminando com o texto da dissertação. Foi realmente a concretização de uma atividade antes imaginada, isto é, uma tradução para a realidade da idéia sobre o que era uma pesquisa, um trabalho de tese em um curso de pós-graduação.

Em seguida, um estágio foi efetuado durante algumas semanas, como médico visitante, no Setor de Psiquiatria da Infância e Adolescência da *McMaster University* em Hamilton (Canadá), com discussão de projetos de pesquisa da instituição, reuniões clínicas e ainda debates sobre a organização de serviços de saúde mental na província de Ontário e no Canadá como um todo, experiência bastante gratificante, a qual proporcionou contato com diversas facetas (clínica, pesquisa e organização de serviços) em uma instituição de peso, com profissionais renomados na área da saúde mental da infância e adolescência.

Um pouco mais adiante, utilizando as experiências anteriores, foi desenvolvido um projeto de mapeamento dos serviços de saúde mental no Estado de São Paulo, junto à Secretaria de Estado da Saúde (SES – SP), contribuindo de forma relevante para uma formação em pesquisa, principalmente em relação à questão da complexidade do campo da pesquisa, já que o mapeamento fora realizado em uma área de grande abrangência, com diversos equipamentos de

saúde, com vários coordenadores de serviços a entrevistar e muitos autores do projeto. Este projeto ainda teve um papel importante na minha prática clínica em serviço público de saúde mental (CAPS – Centro de Atenção Psicossocial), possibilitando uma melhor compreensão desse modelo de atendimento à saúde mental, o qual vem sendo adotado no Brasil, com suas potencialidades e deficiências, contribuindo para a aquisição de uma visão crítica do sistema público de saúde no país.

Nesse ínterim, as atividades clínicas como psiquiatra mantiveram-se ininterruptas com os atendimentos já referidos anteriormente e, sempre na medida do possível, todas essas experiências foram aliadas de tal modo que fossem complementares. O contato com um grande número de pacientes com diferentes diagnósticos e variadas problemáticas pessoais foi essencial para a formação não só de pesquisador propriamente dito, mas a de psiquiatra, um profissional de saúde mental que persegue uma formação abrangente e, se possível, consistente, sendo a pesquisa um dos seus pilares. Como dizia o professor Dan Offord (*McMaster University*), uma das maiores autoridades mundiais em psiquiatria da infância e adolescência e um dos líderes internacionais em pesquisa nesta área: “O pesquisador que não tem experiência clínica não é capaz de formular perguntas de pesquisa relevantes que possam contribuir para aumentar o conhecimento e beneficiar a população”.

Houve ainda a oportunidade de implementar, embora menos intensamente, outro pilar importante na formação profissional, que é o ensino, através da docência de Psicopatologia e Psicofarmacologia no curso de Psicologia no Centro Universitário de Santo André (UNIA) e Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), onde também alguns alunos foram auxiliados em seus trabalhos de conclusão do curso, e ainda foram ministradas aulas sobre Transtornos Mentais da Infância e Adolescência para estudantes do terceiro ano do curso de medicina da UNIFESP. Associado a isso, é necessário citar ainda o próprio processo de desenvolvimento pessoal a partir da psicanálise, realizada durante praticamente todos esses anos nos quais as atividades citadas foram desenvolvidas, moldando todo o processo de construção desta pesquisa, mesmo indiretamente.

1.2 Doutorado sanduíche no exterior e implicações na experiência atual

Uma parte fundamental do doutorado foi o estágio na Universidade da Carolina do Norte (UNC) em Chapel Hill, Estados Unidos, com bolsa sanduíche da CAPES. Lá houve a oportunidade de conhecer um centro médico de médio porte dos Estados Unidos, ligado a uma das importantes universidades daquele país. Além disso, o CERT-BD (*Center of Excellence for Research and Treatment of Bipolar Disorder*), onde se desenvolveram várias atividades, era um serviço voltado à pesquisa na área dos transtornos de humor tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes, o que proporcionou um contato com o processo de desenvolvimento de várias pesquisas concomitantes, incluindo o recrutamento dos participantes, a coleta e armazenamento de dados e as decisões de como trabalhar com os dados. Em relação à coleta de dados uma série de entrevistas diagnósticas foram efetuadas tanto em adultos (*Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR - SCID*) ⁽¹⁾ quanto em crianças (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version - K-SADS-PL*) ⁽²⁾, e se aplicaram variadas escalas para identificar a gravidade de transtornos psiquiátricos (depressão, ansiedade, mania, etc.). E ainda houve contato com instrumentos para a avaliação de temperamento, qualidade de vida e histórico familiar de psicopatologia e participação em discussões diagnósticas com a equipe local e em reuniões científicas do Departamento de Psiquiatria da UNC com convidados da própria universidade ou com estudiosos renomados de outros centros americanos.

Além das contribuições mais diretamente relacionadas à pesquisa em transtornos de humor, não se pode deixar de mencionar o grande valor da experiência como um todo. Foi relevante ter contato com a Psiquiatria de outra cultura com suas peculiaridades, poder observar o processo de formação dos residentes em Psiquiatria daquela universidade e o funcionamento de um grande hospital nos Estados Unidos, além de verificar como o sistema de saúde está organizado e como a saúde mental e a psiquiatria são vistas pelas pessoas leigas e profissionais do ramo, inclusive podendo estabelecer um contraponto com a visão brasileira. Outra possibilidade foi a de vivenciar o processo de ser orientado, durante um período breve de tempo, por um profissional residente em outro país (EUA) e muito conectado à produção científica atual. Com isso, houve a oportunidade de refletir, mesmo superficialmente, sobre a diferença dessa experiência prática e a idéia um tanto “romantizada” sobre como seria tal experiência.

Enfim, todas essas atividades e experiências contribuíram para o aprimoramento científico e especificamente para adquirir maior conhecimento a respeito dos transtornos de humor, com maior enfoque à população mais jovem, facilitando a participação na organização do Ambulatório de Transtornos de Humor da Infância e Adolescência (PROACTH) na UNIFESP, na volta ao Brasil em 2008. Este ambulatório é um serviço novo ligado ao Setor de Psiquiatria Social em colaboração com a Unidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência (UPIA), ambos da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP e surgiu a partir de um serviço anterior ligado ao Programa de Transtornos de Humor (PRODAF) da UNIFESP, voltado ao atendimento de adolescentes com transtornos de humor. Com o advento de outros profissionais (psicólogos, psiquiatras e terapeutas familiares) foi possível uma ampliação do serviço já existente, tanto em relação ao número de pacientes atendidos, quanto à faixa etária, abrangendo também a infância. É um programa que visa à avaliação diagnóstica e acompanhamento multidisciplinar de crianças e adolescentes com transtornos de humor. A experiência atual com esta população específica tem sido bastante útil, uma vez que vem permitindo um contato realmente intenso com toda a problemática concernente aos transtornos de humor na infância e adolescência, ou seja, uma relação direta com a complexidade desses diagnósticos na grande maioria dos casos e a identificação da pluralidade de fatores envolvidos no desenvolvimento e persistência dos transtornos ao longo do tempo.

1.3 Tema central da tese e artigos científicos

Esta tese tem como tema central os transtornos de humor na infância e adolescência, os quais particularmente o transtorno bipolar, e menos intensamente os transtornos depressivos ainda são um tópico controverso, tendo sido considerados inexistentes nesta faixa etária, por diversos autores até há pouco tempo. Além disso, só para citar algumas questões problemáticas envolvendo esse grupo de patologias, pode-se mencionar que a própria caracterização sintomatológica desses quadros não é algo simples. Por exemplo, o transtorno bipolar apresenta uma importante sobreposição de sintomas com outros transtornos como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Conferindo-lhe uma apresentação peculiar, o curso do transtorno bipolar em crianças pode diferir

daquele encontrado nos adultos e, dessa forma, os critérios empregados para seu diagnóstico poderiam ser os mesmos utilizados em adultos? Além de sua evolução clínica ainda não estar claramente definida apesar dos avanços dos últimos anos, o diagnóstico desses transtornos continua sendo algo bastante complexo e muitas vezes difícil.

Em decorrência dessas peculiaridades, o trabalho desta tese foi uma tentativa de expandir a caracterização desses quadros para além de uma descrição sintomatológica. Buscou-se a verificação de outras características como traços de temperamento e caráter em crianças e adolescentes. Para tal identificação, realizou-se um estudo sobre associações entre perfis de temperamento e transtorno depressivo. Além disso, abordou-se também a identificação de precursores dos quadros bipolares, isto é, possíveis pródromos do transtorno bipolar através da avaliação de crianças conhecidamente de risco para o desenvolvimento de tal transtorno, como são os filhos de pais com doença bipolar.

Com base no tema central da tese, serão apresentados dois artigos científicos intitulados: *“Lifetime psychopathology amongst the offspring of bipolar I parents”* e *“Temperament and character traits in children and adolescents with major depressive disorder: a case-control study”*. Esses artigos foram desenvolvidos a partir da análise de informações de dois bancos de dados do Serviço de Pesquisa e Tratamento de Transtornos do Humor (CERT-BD) da UNC, local do estágio de doutorado sanduíche.

Os dois artigos são expostos nos capítulos subseqüentes, tendo sido ambos submetidos à publicação em periódicos com seletiva política editorial, a saber: *“Clinics”* (artigo 1) e *“Journal of Psychiatric Research”* (artigo 2).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

A tese tem como objetivo geral a avaliação de dois grupos de crianças e adolescentes, buscando identificar características psicopatológicas em filhos de bipolares e traços de temperamento e caráter em pacientes com transtorno depressivo maior.

2.2 Objetivos específicos

Artigo 1: *“Lifetime psychopathology amongst the offspring of bipolar I parents”*.

Em um grupo de crianças e adolescentes filhos de pais com transtorno bipolar, pretendemos:

- A. Verificar a taxa de transtornos psiquiátricos presentes no momento atual;
- B. Verificar a taxa de transtornos de humor;
- C. Identificar os transtornos psiquiátricos mais frequentes;
- D. Identificar dentre os transtornos psiquiátricos mais frequentes, aqueles com início anterior aos sintomas de humor;
- E. Avaliar a história psiquiátrica familiar, verificando quais os transtornos psiquiátricos mais frequentes em parentes de primeiro e segundo grau.

Artigo 2: “*Temperament and character traits in children and adolescents with major depressive disorder: a case-control study*”.

Em um grupo de crianças e adolescentes com depressão maior com e sem comorbidade com transtornos disruptivos, pretendemos:

A. Investigar se existem diferenças dos perfis de temperamento e caráter em comparação a controles sem transtornos psiquiátricos, identificando as principais diferenças;

B. Verificar se existe uma relação entre o estado atual de humor (depressivo) e o perfil de temperamento e caráter;

C. Verificar se existe uma relação entre o número de episódios depressivos na vida e o perfil de temperamento e caráter.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Para a elaboração dos artigos e construção do corpo da tese foi realizada uma revisão bibliográfica não sistemática dos tópicos referentes aos assuntos desenvolvidos neste trabalho: (1) Transtorno bipolar em crianças e adolescentes: (2) Depressão na infância e adolescência: (3) Estratégias de pesquisa para aprofundar o conhecimento na área dos transtornos de humor em crianças e adolescentes: (4) Estudos com filhos de pais com transtorno bipolar e (5) Traços de temperamento e caráter e transtornos de humor, apresentados a seguir.

3.1 Transtorno bipolar em crianças e adolescentes

Transtorno bipolar na infância, como já referido anteriormente, é um tópico que ainda hoje gera grandes controvérsias ⁽³⁻⁶⁾. Alguns estudos reportam prevalências relativamente precisas, principalmente em “settings” clínicos enquanto outros questionam esses números e até a existência do transtorno nesta faixa etária. Apesar dessa discrepância, existem algumas antigas descrições, embora raras, de quadros psicopatológicos em crianças os quais sugerem quadros de mania, anteriores ao século XIX, tanto na literatura européia quanto na norte-americana ⁽⁷⁾. Em tais estudos havia a menção de sintomas semelhantes a uma excitação psíquica, com a presença de delírios, aceleração das idéias e um estado de alegria intensa. Ao longo dos anos, foram surgindo novas descrições, alguns critérios diagnósticos iniciais para mania foram elaborados, possibilitando a realização de estudos identificando a frequência de mania entre todos os casos atendidos em determinados serviços durante um período específico de tempo.

Já no início da segunda metade do século XX, foram conduzidas pesquisas um pouco mais estruturadas, evidenciando a presença de raros, mas existentes casos de mania e depressão em crianças ⁽⁷⁾. No entanto, foi a partir da década de 80 que o diagnóstico de transtorno bipolar na infância passou a ser definido com maior exatidão, alcançando melhor aceitação pela comunidade científica, principalmente nos Estados Unidos. Associado a isso, o número de estudos aumentou consideravelmente nas últimas duas décadas: de 50 estudos em 1990-1999 para

227 estudos em 2000-2005, segundo arquivos do MEDLINE ⁽⁸⁾. Esses estudos permitiram uma melhor caracterização do transtorno, tornando de certa maneira possível dirimir algumas dúvidas que sempre rondaram o diagnóstico de transtorno bipolar em crianças. Porém, persistem certas controvérsias, advindas de diferentes perspectivas, como por exemplo, uma caracterização clínica clara do transtorno bipolar nas crianças mais novas (pré-escolares), os critérios diagnósticos mais apropriados por faixa etária, seu curso e desfecho clínico, os limites do quadro de mania em crianças (definições mais estritas ou quadros mais flexíveis próximos da “normalidade”) e ainda sua prevalência tanto em populações clínicas quanto em amostras populacionais.

Para mostrar a evolução do pensamento científico quanto à compreensão do transtorno bipolar em crianças e adolescentes ao longo da última década, são citados os estudos mais recentes e mais relevantes do ponto de vista clínico e diagnóstico. Inicialmente, é importante mencionar a existência de estudos que avaliaram retrospectivamente a idade de início dos sintomas em pacientes bipolares adultos, demonstrando que boa parte destes havia relatado um início precoce da sintomatologia, ou seja, antes dos 20 anos de idade ^(9, 10). Em 1995, foi publicado um estudo conduzido nos Estados Unidos com uma amostra de 1.709 adolescentes (14 – 18 anos) provenientes de nove escolas, e nele se encontrou uma prevalência de 1% para o espectro bipolar (tipo I, tipo II e ciclotimia). A maioria dos casos apresentava significativo prejuízo funcional, alta taxa de comorbidade com transtornos de ansiedade, transtornos disruptivos e abuso de substâncias psicoativas e uma frequência aumentada de utilização de serviços de saúde mental ⁽¹¹⁾. Em 2001, em outra pesquisa, foram avaliados 90 sujeitos (crianças e adolescentes com idades entre cinco e 17 anos) diagnosticados com transtorno bipolar tipo I, e encontrou-se uma apresentação clínica similar entre as crianças e os adolescentes. Durante as fases de mania, os participantes apresentaram a maioria dos sintomas de mania presentes nos critérios do DSM-IV, uma grande parcela (50%) exibiu um padrão de ciclagem rápida e praticamente não houve períodos de recuperação entre as crises ⁽¹²⁾. Outro trabalho, bastante importante, foi o de Leibenluft et al. ⁽³⁾, o qual buscou caracterizar as diferentes apresentações clínicas do transtorno bipolar em crianças, salientando que os sintomas de mania, sua intensidade e duração são a questão primordial de controvérsia no diagnóstico deste transtorno. O referido estudo propôs três possíveis fenótipos: restrito, intermediário e

amplo. No fenótipo restrito é necessária a presença de episódios claros que preencham os critérios do DSM-IV para mania ou hipomania, considerando a duração dos sintomas preconizada por esse sistema de classificação diagnóstica e a presença de sintomas “chaves” como exaltação do humor e grandiosidade. O fenótipo intermediário é caracterizado pela presença de sintomas claros de mania ou hipomania (exaltação de humor), mas com uma duração de tempo menor (um a três dias) ou ainda a presença de episódios caracterizados por humor irritável ao invés de exaltado. E por último, o fenótipo mais amplo, com a presença de destacável irritabilidade, com curso crônico e não episódico e ausência dos sintomas “chaves” de transtorno bipolar. A partir da caracterização do fenótipo mais amplo (irritabilidade crônica) é que este grupo de pesquisadores vem formulando ao longo dos últimos anos o conceito de “*severe mood dysregulation*” – uma síndrome de “desregulação” grave do humor (tradução livre do termo), procurando diferenciá-la do transtorno bipolar, sem que tenha sido alcançado um consenso geral sobre a existência dessa síndrome. Ainda em 2003, foi publicado por Harrington & Myatt ⁽¹³⁾ um estudo com questões muito pertinentes acerca do quadro de mania em pré-adolescentes e sua continuidade de transtorno bipolar em adultos, formulando uma análise bastante lúcida sobre o assunto. O estudo apontava uma diferença na frequência desse diagnóstico entre profissionais americanos e britânicos e concluía que, até aquele momento, os dados existentes na literatura não conseguiam afirmar com precisão a exata natureza dos quadros tidos como bipolares em pré-adolescentes (principalmente pelos americanos). Sendo assim permanece a pergunta: “Seriam esses quadros o início de um transtorno bipolar (seguindo o conceito de espectro) a se perpetuar pela vida adulta ou, na realidade, constituiriam outro quadro psicopatológico de grande gravidade, porém mais relacionado com outros transtornos, como por exemplo, o TDAH grave associado à má regulação emocional?”

Em 2004, Geller et al. ⁽¹⁴⁾ em um estudo prospectivo de quatro anos com 86 crianças bipolares com média de idade de $10,8 \pm 2,7$ anos, observaram na amostra a presença frequente de episódios de longa duração e altas taxas de recidivas (70,2%), indicando uma cronicidade dos casos e ainda considerável gravidade dos mesmos (88,4% com estados mistos, 59,3% com quadros psicóticos e 88,4% com ciclagem rápida). Biederman et al. ⁽¹⁵⁾ examinaram possíveis diferenças entre os sexos em amostra de crianças e adolescentes (N=298) com diagnóstico de

transtorno bipolar e não encontraram distinções significativas, sendo semelhantes para ambos os sexos o número de sintomas, o grau de prejuízo funcional e os padrões de comorbidade psiquiátrica.

Em 2005, segundo uma metanálise acerca das características clínicas de crianças e adolescentes com mania, na qual sete estudos (362 sujeitos) foram avaliados e os resultados indicaram que a maioria dos sintomas constitutivos dos critérios do DSM-IV para mania é encontrada em crianças e adolescentes com transtorno bipolar. Os sintomas mais comumente encontrados foram aumento de energia, pressão para falar e “distração/desatenção”. Outros sintomas também foram observados: irritabilidade (81%), grandiosidade (78%), euforia, necessidade diminuída de sono e aceleração do pensamento (em pouco mais de 70% dos casos), crítica prejudicada (69%) e hipersexualidade (38%). O TDAH foi o transtorno comórbido mais freqüentemente encontrado. ⁽¹⁶⁾

Em 2006, Axelson et al. ⁽¹⁷⁾ procuraram caracterizar sintomatologicamente crianças e adolescentes (N=438, média de idade: 12,7±3,2 anos) com transtorno bipolar tipo I (N=255), II (N=30) e não especificado (SOE) (N=153). Em geral, os participantes dos três grupos apresentaram importante prejuízo funcional, com altas taxas de comorbidade e de suicídio. Em relação aos tipos de sintomas presentes, duração da doença, idade de início e história familiar, não houve diferenças tão significativas entre os pacientes com transtorno tipo I e os pacientes com transtorno SOE. A elação do humor esteve presente em 91,8% dos sujeitos com transtorno bipolar tipo I e em 81,9% dos sujeitos com transtorno SOE. Os autores concluíram que os tipos II e SOE estão em continuum com o transtorno tipo I.

Em 2007, Dubicka et al. ⁽¹⁸⁾ demonstraram haver uma diferença de diagnósticos entre psiquiatras da infância e adolescência dos Estados Unidos e do Reino Unido referentes ao transtorno bipolar. Vinhetas de casos (clássicos e não tão clássicos) foram apresentadas a profissionais dos dois países para que se levantassem hipóteses diagnósticas e os resultados obtidos foram divergentes. Nas situações mais óbvias houve boa convergência entre os profissionais dos dois países, porém nos casos mais polêmicos (e mais complexos), os americanos diagnosticaram mais casos de transtorno bipolar, enquanto os britânicos deram mais o diagnóstico de transtornos invasivos do desenvolvimento e transtornos de ajustamento. Esse estudo recente, publicado só há três anos, é interessante para exemplificar, que, apesar dos progressos alcançados, a questão do diagnóstico de

transtorno bipolar na infância ainda permanece um tópico de grande debate, com visões diferenciadas entre as várias “escolas” de psiquiatria. É interessante notar que no mesmo ano foi publicada uma pesquisa sobre o grande aumento no número de diagnósticos de jovens com doença bipolar nos Estados Unidos de aproximadamente 40 vezes mais diagnósticos (em consultas ambulatoriais) no período de 1994-2003, comparado a um aumento de apenas duas vezes em adultos no mesmo período. Além disso, a maioria dos casos diagnosticados em jovens era do sexo masculino (66,5%), contrariamente à tendência em adultos, dentre os quais a maioria foi de mulheres ⁽⁸⁾. Um estudo espanhol, também publicado em 2007, avaliou uma amostra de 43 crianças e adolescentes com transtorno bipolar e identificou diferenças entre os pré-púberes (N=14, idade < 13 anos) e o grupo mais velho (N=29, idade ≥ 13 anos). O grupo pré-púbere demonstrou maior taxa de comorbidade, principalmente TDAH e um intervalo maior de tempo entre o início dos sintomas e o momento do diagnóstico, além de maior número de sintomas anteriores ao transtorno bipolar, tais como irritabilidade e alterações de comportamento. O grupo mais velho teve uma frequência maior de sintomas psicóticos. O número de pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar representou apenas 2,2% do total de pacientes neste serviço em Barcelona ⁽¹⁹⁾. No mesmo ano, o único estudo brasileiro publicado, envolvendo crianças com transtorno bipolar, descreve as características clínicas de oito casos de crianças com início do quadro de humor antes dos seis anos de idade. Esses casos representaram 6,8% do total de casos atendidos em um ambulatório específico para transtornos do humor do Hospital das Clínicas de São Paulo durante o período de um ano. Na descrição da maioria das crianças (87,5%) constam sintomas clássicos de mania como euforia, grandiosidade e dificuldades com o sono, além de irritabilidade e hiperatividade. A história familiar foi positiva em boa parte dos casos e o curso da sintomatologia seguiu um padrão mais contínuo com grande número de ciclagens. ⁽²⁰⁾

Mais recentemente, outras pesquisas foram realizadas sobre o transtorno bipolar em crianças e adolescentes, obtendo-se mais resultados relevantes. Em 2008, Youngstrom et al. ⁽²¹⁾ publicaram uma revisão sobre esse tema, concluindo que a despeito das controvérsias, as evidências têm demonstrado a validade do diagnóstico de transtorno bipolar em crianças e adolescentes. As áreas de maior divergência referem-se aos limites do espectro bipolar e à decisão de considerar a

elevação do humor ou apenas a presença de irritabilidade como critério diagnóstico. Ainda em 2008, Geller et al. ⁽²²⁾ em um estudo longitudinal pioneiro (com duração de oito anos), demonstraram a existência de certa continuidade do transtorno bipolar entre a infância, adolescência e idade adulta. Ao final do estudo, entre as 108 crianças e adolescentes com transtorno bipolar (com média de idade no início do estudo de $11,1 \pm 2,6$ anos), 96,5% tinham transtornos disruptivos comórbidos e 73,3% haviam apresentado recorrências dos episódios de humor, as quais se mostraram associadas a um cuidado materno pouco afetivo. As taxas de ciclagens diárias do humor (vários episódios dentro do mesmo dia) foram de 78,3% na avaliação inicial e de 87,0% na última avaliação do “follow-up”. Após oito anos de seguimento, 44,4% da amostra apresentaram outro episódio de mania depois dos 18 anos de idade, sendo que na época este grupo tinha média de idade de $20,6 \pm 1,8$ anos, indicando uma continuidade do transtorno. Em outro estudo longitudinal, com duração de quatro anos, Birmaher et al. ⁽²³⁾, avaliando 413 crianças e adolescentes (7-17 anos) com transtorno bipolar tipo I, tipo II ou SOE, observaram um caráter episódico dos transtornos, com grande frequência de episódios sub-clínicos com sintomas depressivos e mistos, grande variação do humor e relativa frequência de sintomas psicóticos, principalmente nos sujeitos com transtorno tipo I. Observaram ainda que 80% dos participantes tinham apresentado uma remissão completa após 2,5 anos do início do quadro, porém 60% destes apresentaram pelo menos uma recaída nos 18 meses subsequentes à remissão completa dos sintomas. Nesse estudo mencionado, os três tipos de transtorno bipolar (tipo I, II e SOE) também demonstraram similaridade em relação à comorbidade, prejuízo funcional e história familiar. Além disso, houve uma taxa alta (38%) de conversão de quadros SOE para transtorno bipolar tipo I ou II.

Em 2010, uma pesquisa conduzida por Holtmann et al. ⁽²⁴⁾, na Alemanha, investigou as taxas de admissões hospitalares de menores de 19 anos com diagnóstico de transtorno bipolar no período de 2000 a 2007 indicando um acréscimo de 69% nas taxas de admissão de adolescentes (15-19 anos) com transtorno bipolar ao longo desses sete anos. Tal aumento foi maior que o observado para outros transtornos psiquiátricos na mesma faixa etária. O diagnóstico de transtorno bipolar na Alemanha se mostrou bastante raro, constituindo menos de 1% de todos os diagnósticos psiquiátricos de alta hospitalar em crianças e adolescentes. Os autores salientaram que esses dados diferem

bastante dos valores encontrados nos Estados Unidos ⁽²⁴⁾. Ainda nessa mesma linha de raciocínio, um estudo inglês Stringaris et al. ⁽²⁵⁾ avaliou uma amostra representativa da população (N=5.326, 8-19 anos de idade), quanto à prevalência, comorbidades e prejuízo social (avaliado pelo *Strengths and Difficulties Questionnaire* – SDQ) ⁽²⁶⁾ de um fenótipo caracterizado por sintomas de mania levando a um prejuízo funcional, mas com duração dos sintomas menor do que a preconizada pelo DSM-IV (quatro dias), ou seja, caracterização de transtorno bipolar SOE. A prevalência de transtorno bipolar tipo I ou II foi de 0,1% e de tipo SOE foi de 1,1%, sendo que o tipo SOE apresentava forte associação com transtornos tipo *externalizing*. Outro aspecto a ser destacado se refere aos períodos sintomáticos breves dos casos de transtorno SOE, os quais se mantiveram breves em toda amplitude etária avaliada, e, portanto, não se alongaram como o esperado nos indivíduos mais velhos (adolescentes). Foi então aventada a hipótese de que talvez este fenótipo SOE não faça realmente parte de continuum com os fenótipos bipolar tipo I e II.

Após examinar os resultados dos relevantes estudos mencionados acima, é possível constatar que transtorno bipolar em crianças é um tópico ainda sem consenso geral na literatura científica. Existem dados que corroboram uma melhor identificação dos sintomas envolvidos no transtorno, todavia há uma grande discrepância entre a opinião de autores de diferentes países. Aparentemente, os europeus ainda relutam em diagnosticar um grande número de crianças como bipolares, diferentemente do que ocorre com os americanos. Porém mesmo entre os diferentes grupos americanos que estudam tal transtorno, parece haver alguma divergência, principalmente em relação ao espectro bipolar. Alguns autores preferem incluir só os casos com sintomas chaves de transtorno bipolar (tipo I), enquanto em outros estudos há a utilização de critérios menos rigorosos e com isso, a inclusão de vários casos com transtorno bipolar não especificado (SOE). Dessa forma, nota-se uma tentativa de alguns autores de demonstrar que esse fenótipo mais amplo também deve ser encarado como bipolar, mas para outros grupos, esta não parece ser a visão mais apropriada. Esses últimos foram desenvolvendo linhas de pesquisa que pudessem apontar diferenças em relação à história familiar, testes neuropsicológicos e desfecho clínico entre os fenótipos mais estritos e os mais amplos. Alguns exemplos dessas pesquisas podem ser citados, como o de Brotman et al. ⁽⁴⁾, no qual se comparam um grupo de crianças com transtorno bipolar tipo I e

seus pais (N=33, média de idade: 13,45±2,86) com um grupo de crianças com “desregulação” grave do humor e seus pais (N=30, média de idade: 11,58±1,88). De acordo com tal estudo os pais das crianças com transtorno bipolar apresentaram uma probabilidade muito maior (odds ratio = 17,96) de serem diagnosticados com transtorno bipolar do que os pais do grupo com “desregulação” grave do humor. Também em 2007, Rich et al. ⁽²⁷⁾ avaliaram respostas comportamentais e psicofisiológicas desencadeadas por frustração em três grupos de crianças: um com transtorno bipolar tipos I ou II (N=35, média de idade: 12,99±2,54), outro com “desregulação” grave do humor (N=21, idade média: 12,21±1,68) e por último um grupo de controles saudáveis (N=26, média de idade: 13,74±2,33). Os grupos no geral diferiram entre si em suas respostas. Além disso, os grupos com transtorno bipolar e “desregulação” grave do humor também expuseram respostas diversas entre si: os sujeitos com transtorno bipolar demonstraram um padrão de respostas compatível com déficits de atenção executiva e aqueles com “desregulação” grave do humor forneceram respostas refletindo prejuízos nos estágios iniciais da atenção. Outro estudo bem recente avaliou o risco de desenvolvimento de quadros de mania em dois grupos de crianças durante um período de até 30 meses: um com transtorno bipolar (mais estrito) (N=93, média de idade: 12,9±2,8 anos) e outro com “desregulação” grave do humor (N=84, média de idade: 11,6±2,3 anos). O grupo das crianças com “desregulação” grave do humor apresentou taxas de conversão para mania ou hipomania baixíssimas, com apenas um caso, enquanto no grupo de bipolares, tipo I ou tipo II, em 58 casos dos 93 (62,4%) houve pelo menos um episódio de mania ou hipomania nesse intervalo de seguimento. ⁽²⁸⁾

É válido salientar que este é um momento de transição, no qual definições mais precisas de transtorno bipolar em jovens, principalmente crianças (pré-púberes) ainda estão por vir, provavelmente nas próximas classificações diagnósticas (DSM-V e CID-11). Modificações ocorrerão a partir do estabelecimento de critérios mais específicos de acordo com a idade, com a inclusão de quadros intermediários de alterações de humor, não necessariamente bipolares e muito possivelmente com melhores definições do que realmente seriam as possíveis manifestações clínicas do transtorno bipolar em crianças. A respeito disso em um editorial do “*New England Journal of Medicine*” de maio de 2010 ⁽²⁹⁾, há menção da inclusão de uma nova categoria diagnóstica no DSM-V – “*Temper Dysregulation Disorder - TDD*”. No TDD haveria disforia, caracterizada pela presença de explosões

temperamentais ou “de humor”, desproporcionadas e entremeadas com humor depressivo persistente, ocorrendo em mais de um ambiente pelo menos três vezes por semana durante 12 meses e iniciando-se antes dos 10 anos de idade.

Talvez essas novas classificações sejam um avanço, quanto a casos graves com alterações importantes de humor (labilidade) e prejuízo funcional os quais ficam sem lugar definido nas atuais classificações diagnósticas. É importante frisar que não se deve paralisar frente a este novo “rótulo” ou categoria, pois isso seria só o começo para uma descrição mais precisa deste quadro sindrômico possibilitando uma linguagem uniforme de tal sintomatologia. A partir desse ponto, seria possível uma busca efetiva por uma melhor compreensão do referido quadro, buscando-se inclusive descrições e análises existentes de crianças com tais características advindas de outras escolas de construção do saber, como por exemplo, psicopatologia do desenvolvimento, psicanálise e terapia de família entre outras.

3.2 Depressão na infância e adolescência

Em relação à depressão, não existem tantas controvérsias quanto ao diagnóstico e caracterização clínica em crianças e adolescentes. Nos últimos anos, houve, por parte dos estudiosos, uma aceitação maior de que crianças são passíveis de apresentar transtornos depressivos, mas tal fato não era uma unanimidade até algum tempo atrás ⁽³⁰⁾. Na atualidade, a compreensão de sintomas depressivos em crianças bem pequenas parece ser o maior desafio diagnóstico quando se trata desta patologia na infância. ⁽³¹⁾

A prevalência de depressão varia de 1% a 2% nas crianças e de 3% a 8% em adolescentes ⁽³²⁾, sendo que conforme as crianças crescem, as taxas de depressão se elevam e se tornam semelhantes às taxas encontradas em adultos. Após a puberdade, a prevalência é maior no sexo feminino, enquanto antes da puberdade, não há diferença entre os gêneros. ⁽³³⁾

Em geral, a presença de transtorno depressivo na infância causa importante prejuízo funcional, com piora do desempenho acadêmico e conflitos no relacionamento com colegas e familiares. A depressão entre crianças está associada a taxas mais altas de suicídio e recorrências do transtorno na idade adulta ⁽³⁴⁾. No entanto, a continuidade dos quadros depressivos até a idade adulta associa-

se mais ao início da depressão na adolescência (> 12 anos) do que na infância. A depressão nessas fases pode levar ainda a um atraso no desenvolvimento cognitivo e emocional, relacionando-se com problemas de ajustamento na idade adulta, como relações interpessoais disfuncionais, taxas maiores de desemprego, pior nível educacional e gravidez precoce ⁽³⁵⁾. Além disso, uma porcentagem dos sujeitos com depressão na infância e adolescência (20% a 40%) desenvolve transtorno bipolar subsequentemente na vida, e ainda, outros transtornos psiquiátricos, tais como abuso de substâncias psicoativas e transtornos de ansiedade. Por aproximadamente oito anos, Dunn & Goodyer ⁽³⁶⁾ acompanharam 113 crianças e adolescentes (8-17 anos) com depressão (depressão maior, menor e distímia), provenientes de uma amostra clínica e de uma amostra da comunidade. Os meninos apresentaram maior probabilidade de depressão persistente e de quadros mais graves em comparação com as meninas, as quais por sua vez, apresentaram recorrências mais precoces. O prognóstico foi similar nos participantes das duas amostras.

Cerca de 40% a 70% das crianças e adolescentes com transtornos depressivos apresentam como condições comórbidas a distímia, os transtornos de ansiedade, os transtornos disruptivos (TDAH, transtorno de oposição desafiante - TOD e transtorno de conduta - TC) e os transtornos devido ao uso de álcool e drogas ⁽³⁷⁾. O transtorno de ansiedade de separação e o TDAH são as comorbidades mais frequentes em crianças, enquanto o transtorno de conduta, o transtorno de pânico e o abuso de substâncias psicoativas são as comorbidades mais comuns entre os adolescentes ⁽³⁸⁾. Em muitos casos, os quadros comórbidos precedem o quadro depressivo e exercem influência importante na evolução da sintomatologia depressiva, podendo interferir na duração dos episódios, nas recorrências e na resposta a intervenções. ⁽³⁷⁾

Clinicamente, os quadros depressivos na infância, adolescência e idade adulta não são tão diversos e os mesmos critérios diagnósticos (DSM-IV) são utilizados em todas as faixas etárias. Birmaher et al. ⁽³⁹⁾, avaliando indivíduos de oito a 16 anos com transtorno depressivo maior, não encontraram diferenças significativas entre crianças pré-púberes (N=46) e adolescentes (N=22) no que se refere à sintomatologia apresentada, gravidade dos episódios, comorbidades e história familiar. No entanto, os sintomas melancólicos foram mais frequentes entre os adolescentes. Crianças e adolescentes não diferem significativamente quanto à

duração dos episódios depressivos e quanto à taxa de recorrência (70% em cinco anos) dos adultos. ^(35, 40, 41)

Todavia, outros estudos mostram que certas características da depressão são mais encontradas em determinadas faixas etárias. Em crianças, a presença de sintomas psicóticos é menos frequente, e quando presentes, as alucinações auditivas ocorrem mais do que os delírios, os quais aparecem mais comumente em adolescentes e adultos. Queixas somáticas vagas, como dores difusas pelo corpo, sobrevêm mais às crianças do que aos adultos, enquanto hipersonia e tentativas graves de suicídio ocorrem com maior frequência em adolescentes e adultos do que em crianças ⁽³⁵⁾. Em um estudo realizado na Dinamarca ⁽⁴²⁾ avaliou-se (N=199) crianças e adolescentes (8-13 anos de idade) admitidos para tratamento pela primeira vez em um serviço de referência de uma área de aproximadamente 650.000 habitantes durante um ano e meio, identificando depressão maior em 21% da amostra (N=42). Anedonia, hipersonia, melancolia e diminuição do apetite foram mais freqüentes nos depressivos mais velhos (12 – 13 anos de idade), enquanto os sentimentos de menos valia foram mais freqüentes nos depressivos mais jovens (8 – 11 anos de idade). Em 2008, um estudo foi realizado no Brasil ⁽⁴³⁾ com 58 crianças/adolescentes (5-17 anos) que preencheram critérios para depressão maior admitidos consecutivamente durante um período de seis meses em um serviço de psiquiatria infantil universitário da cidade de São Paulo. Os seguintes sintomas foram encontrados: anedonia (72,4%), humor depressivo (72,4%), culpa excessiva (62,1%) e irritabilidade (58,6%), sendo que o humor depressivo, a baixa auto-estima e a dificuldade de concentração foram mais frequentes entre os adolescentes (10 – 17 anos de idade). Por fim, uma metanálise realizada por Weiss & Garber ⁽⁴⁴⁾ confirmou a existência de diferenças nos sintomas de depressão de acordo com a faixa etária, sem concluir com clareza as possíveis implicações do nível de desenvolvimento sobre as manifestações dos transtornos depressivos.

Embora não seja o foco desta breve revisão, é relevante salientar que a depressão é uma condição advinda de múltiplos fatores. De fato, existe uma série de fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos depressivos, dentre os quais podem ser citados sucintamente alguns de reconhecida importância: 1) faixa etária (maior prevalência na adolescência que na infância); 2) fatores genéticos (estudos de famílias, com gêmeos e de adoção apontam para a existência de importante influência genética na agregação familiar da depressão – 31% a 42%) ⁽⁴⁵⁾; 3) fatores

ambientais (certos aspectos do funcionamento familiar são preditores de depressão em jovens, como os ambientes familiares violentos e caóticos) ⁽⁴⁶⁾; 4) fatores neurobiológicos (alterações eletroencefalográficas do padrão da arquitetura do sono, alterações hormonais e de estruturas cerebrais, como reduções volumétricas em lobo frontal, alterações neuroquímicas em giro anterior do cíngulo e porção dorso-lateral do córtex pré-frontal) ⁽³⁵⁾; 5) traços de temperamento (níveis elevados de pessimismo, timidez, insegurança e receio estariam relacionados a uma maior propensão ao desenvolvimento de quadros depressivos); e 6) determinados padrões de resposta ao estresse [padrões mal-adaptados de enfrentamento de situações de estresse estariam associados a estilos cognitivos específicos como baixa percepção de auto-eficácia (crença pessoal de desempenhar tarefas com sucesso) e predominância de estilos negativos de atribuição] ⁽³⁵⁾. É válido ainda ressaltar que a interação entre aspectos genéticos e ambientais tem uma importância crucial no desencadeamento de quadros depressivos, sendo que crianças geneticamente susceptíveis à depressão reagiriam de maneira particular a ambientes familiares conflituosos. ⁽⁴⁷⁾

3.3 Estratégias de pesquisa para aprofundar o conhecimento na área dos transtornos de humor em crianças e adolescentes

Dadas as dificuldades já relatadas em relação à precisa caracterização clínica e mesmo quanto à identificação dos transtornos de humor em crianças e adolescentes, principalmente transtorno bipolar e menos intensamente transtornos depressivos, uma série de estratégias surgiu com intuito de facilitar a detecção precoce desses quadros, assim como proporcionar a identificação de subgrupos de pacientes com características mais homogêneas.

Estudar populações de risco para determinadas patologias, como por exemplo, parentes de 1º grau de pacientes com transtornos de humor, tem sido ultimamente uma estratégia amplamente aplicada para aprofundar os conhecimentos da área. Dentre as pesquisas com familiares de pacientes, destacam-se os estudos com filhos de pais portadores de transtorno bipolar (“bipolar offspring”), os quais vêm sendo realizados internacionalmente por diferentes grupos

de pesquisadores. Achados desses estudos serão expostos em detalhes no próximo tópico.

O estudo de endofenótipos para transtornos de humor é outra estratégia utilizada para o progresso do conhecimento nesta área. Os endofenótipos podem ser definidos como características hereditárias, relacionadas a determinados mecanismos fisiopatológicos, associadas a uma determinada patologia e presentes em familiares de acometidos em uma proporção maior do que na população geral, além de possuírem propriedades estado-independentes, ou seja, manifestam-se nos indivíduos com ou sem doença ativa ⁽⁴⁸⁾. Exemplos de potenciais endofenótipos para transtornos de humor são: estruturas cerebrais (morfologia e funcionamento), ritmo circadiano, arquitetura do sono, aspectos neuropsicológicos e traços de temperamento. ⁽⁴⁹⁾

Essas referidas estratégias têm uma aplicação prática importante, pois ao identificarem populações de risco podem contribuir para diagnósticos mais precisos e precoces dos quadros de humor em crianças e adolescentes, proporcionando indicações terapêuticas mais adequadas, as quais, por sua vez, têm uma implicação direta no prognóstico desses transtornos, minimizando os prejuízos no funcionamento global dos indivíduos e prevenindo o desenvolvimento de quadros mais graves.

3.4 Estudos com filhos de pais com transtorno bipolar

Atualmente, é bastante reconhecido o fato de que ser filho de pais com transtorno bipolar aumenta a vulnerabilidade à psicopatologia em geral e também aos transtornos de humor. Durante as três últimas décadas, estudos abordando esta questão vêm sendo desenvolvidos por diferentes universidades, principalmente dos Estados Unidos e Europa. A seguir, serão apresentados os principais achados dos estudos mais relevantes, entre aqueles publicados a partir de 1985 em periódicos científicos com seletiva política editorial. Esses estudos foram identificados a partir do PUBMED.

PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) é um serviço da “National Library of Medicine”, o qual permite o acesso a mais de 20 milhões de citações da literatura na área biomédica. Essas citações são, em sua grande maioria, advindas

da base de dados bibliográficos MEDLINE, a principal base de dados da “National Library of Medicine”, reconhecida pelo rigoroso critério para aceitação das publicações a serem indexadas.

Em 1985, nos Estados Unidos, Gershon et al. ⁽⁵⁰⁾ avaliaram 29 filhos de bipolares e os compararam a 37 filhos de pais saudáveis. Participantes dos dois grupos tinham idade de seis a 17 anos, maior proporção de filhos de pais saudáveis ficou livre de diagnósticos psiquiátricos em relação aos filhos de bipolares (49% versus 28%). Outro estudo norte-americano, publicado logo a seguir, acompanhou por quatro anos uma pequena amostra de sete filhos de bipolares e 12 controles durante seus primeiros anos de vida. O grupo de casos apresentou muitos problemas de ajustamento e comportamento desde bem pequenos, recebendo diagnósticos psiquiátricos (depressão – 43%, ansiedade generalizada – 43% e transtorno de conduta – 43%) ao longo dos anos de seguimento, enquanto nenhum diagnóstico psiquiátrico foi dado aos controles no mesmo período ⁽⁵¹⁾. Já em 1989, foi publicado um estudo conduzido na Romênia, o qual avaliou 72 filhos de bipolares comparados a 72 controles, filhos de pais sem transtorno psiquiátrico. Participantes dos dois grupos tinham entre dez e 17 anos de idade: no grupo de filhos de bipolares a porcentagem de casos com transtornos psiquiátricos (61,0%) foi muito maior do que nos controles (25,0%). Os casos em relação aos controles apresentaram diferenças estatisticamente significantes quanto à depressão (8,3% versus 1,0%), transtornos de ansiedade (12,0% versus 4,0%) e TDAH (21,0% versus 7%). Entre os filhos de bipolares, depressão e ansiedade mostraram-se mais freqüentes nas meninas (16% e 16% respectivamente) e o TDAH nos meninos (29%). A frequência de depressão aumentou com a idade dos participantes no geral e o quadro bipolar esteve presente em 1,4% dos filhos de bipolares. Não houve diferença em relação a qual dos pais tinha transtorno bipolar ⁽⁵²⁾. Alguns anos mais tarde, um trabalho de metanálise, incluindo 17 estudos (os acima citados e outros), mostrou que crianças, filhas de pais com transtorno bipolar (N=772), comparadas a filhos de pais sem doença mental (N=626), tinham 2,7 vezes maior probabilidade de desenvolver qualquer transtorno psiquiátrico e quatro vezes maior probabilidade de desenvolver transtornos afetivos ⁽⁵³⁾. Outra pesquisa avaliou filhos de bipolares responsivos (N=21) e não responsivos (N=15) ao lítio. Os autores observaram que os filhos de pais responsivos ao lítio apresentaram alta taxa de psicopatologia (42,8%) com alta porcentagem de doenças afetivas com curso recorrente. Entre os

filhos de pais não responsivos, a taxa de psicopatologia também foi alta (66,6%), porém a variedade de psicopatologia e a taxa de comorbidade foram ainda mais altas do que entre os filhos de pais responsivos, e os quadros afetivos foram de difícil remissão. ⁽⁵⁴⁾

Durante a primeira década do século XXI, uma série de estudos com enfoque similar tem sido desenvolvida. Em 2000, Chang et al. ⁽⁵⁵⁾ estudando 60 crianças (média de idade: 11,1±3,5 anos) com pelo menos um dos pais sendo portador de transtorno bipolar, encontraram em 55% da amostra a presença de um transtorno psiquiátrico, na maior parte das vezes TDAH (28%), depressão maior ou distímia (15%) e transtorno bipolar ou ciclotímia (15%). Os participantes com diagnóstico de transtorno bipolar apresentaram uma tendência a terem pais com início precoce do quadro bipolar. Uma revisão publicada em 2001 avaliando 17 estudos de filhos de bipolares encontrou taxas de transtornos de humor nos filhos de bipolares variando de 5% a 67% comparadas a taxas de zero a 38% em filhos de voluntários saudáveis, e as taxas para outros transtornos psiquiátricos foram de 5% a 52% para os filhos de bipolares e de zero a 25% para filhos dos controles ⁽⁵⁶⁾. Em pesquisa conduzida na Holanda, Walls et al. ⁽⁵⁷⁾ avaliaram 140 filhos de bipolares (12-21 anos), através da aplicação de dois instrumentos desenvolvidos para avaliar a saúde mental de crianças e adolescentes: *Child Behavior Checklist* (CBCL) (rastreamento) e K-SADS-PL (diagnóstico). A prevalência de transtornos psiquiátricos atuais, segundo a K-SADS-PL, foi de 29% menor do que a obtida em estudos anteriores. Em relação ao CBCL aplicado aos pais, o grupo analisado obteve escores mais altos do que o esperado, conforme dados normativos da população holandesa. De acordo com os pais, as meninas apresentaram mais sintomas de ansiedade e depressão (escala *internalizing* do CBCL), enquanto os meninos apresentaram maior pontuação que as meninas na escala *externalizing* do CBCL (perfil comportamental compatível com comportamento agressivo e violação de regras). Em relação ao CBCL aplicado aos professores, os escores obtidos por filhos de bipolares não diferiram daqueles observados na população geral. A mesma amostra foi reavaliada 14 meses depois com a utilização dos mesmos instrumentos e os resultados não foram muito diferentes. A prevalência de transtornos psiquiátricos atuais se manteve praticamente a mesma (28%) e os transtornos de humor foram as patologias mais frequentes (33%) entre os participantes com algum diagnóstico psiquiátrico segundo a K-SADS-PL. ⁽⁵⁸⁾

Em 2005, um estudo americano avaliou filhos de bipolares (N=117), comparando-os a filhos de pais sem transtorno bipolar ou depressão (N=117). Os dois grupos foram pareados por idade e sexo. Em relação aos controles, os filhos de bipolares apresentaram maior prevalência de transtornos de humor (depressão e transtorno bipolar), transtornos de ansiedade e transtornos disruptivos, além de maior prejuízo funcional e maior taxa de utilização de serviços de saúde. Depressão, transtornos de ansiedade (com exceção de pânico) e transtornos disruptivos tenderam a começar na infância, enquanto os quadros bipolares, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e de pânico iniciaram-se mais frequentemente na adolescência ⁽⁵⁹⁾. Ainda em 2005, uma pesquisa realizada junto à população “Amish” acompanhou por mais de 10 anos filhos de bipolares (N=110), comparando-os com filhos de controles saudáveis (N=112). Comparados aos controles, os casos demonstraram maior taxa de sintomas de ansiedade, dificuldades de atenção, dificuldades com o sono, labilidade de humor e queixas somáticas, além de pior desempenho escolar ⁽⁶⁰⁾. Em 2006, Hirsfeld-Becker et al. ⁽⁶¹⁾ compararam três grupos de crianças: filhos de bipolares (N=34), filhos de pais com depressão maior ou transtorno do pânico (N=179) e filhos de pais sem transtornos do humor ou de ansiedade (N=95). É interessante notar que as crianças participantes desse estudo (média de idade: 7,1±2,6 anos nos filhos de bipolares, 6,7±2,6 anos nos controles, filhos de pais com transtornos psiquiátricos, e 6,8±1,9 nos controles, filhos de pais sem doença psiquiátrica) eram em média mais novas que as incluídas em estudos anteriores. Novamente, o grupo de crianças filhas de pais bipolares apresentou taxas mais elevadas de transtorno bipolar, transtornos de ansiedade e transtornos disruptivos (em particular TDAH), além de importante prejuízo funcional, em comparação com os outros dois grupos.

Em 2007, Singh et al. ⁽⁶²⁾ avaliando 37 filhos de bipolares (8-17 anos) em comparação a 29 filhos de pais sem transtornos do eixo I do DSM-IV, encontraram também uma porcentagem significativamente maior de transtornos psiquiátricos em casos (78%) do que em controles (24%). A taxa de transtornos afetivos foi bem maior nos casos, com diferenças estatisticamente significantes em relação aos controles, quanto à depressão maior (14%), TDAH (31%) e transtorno bipolar (38%). Ainda em 2007, Duffy et al. ⁽⁶³⁾ publicaram alguns resultados referentes a um seguimento de quatro anos de pacientes que faziam parte de um estudo em andamento desde 1995. Três grupos foram comparados: filhos de bipolares

responsivos ao lítio (N=67, com média de idade no início da pesquisa de 16,75±5,65 anos), filhos de bipolares não responsivos ao lítio (N=60, com média de idade no início da pesquisa de 16,07±5,06 anos) e filhos de pais sem quadros psiquiátricos (N=61, com média de idade de 14,44±2,72 anos). Os achados mais importantes foram: (1) a presença de psicopatologia anterior ao aparecimento de quadros de humor nos dois grupos de filhos de bipolares, incluindo transtornos de ansiedade e de sono em ambos os grupos e (2) a presença de TDAH, transtornos de aprendizagem e de sintomas pré-psicóticos somente no grupo dos filhos de bipolares não responsivos ao lítio. Depressão foi o quadro de humor mais recorrente entre os dois grupos de filhos de bipolares. Em 2009, dando seqüência a esse estudo, Duffy et al. ⁽⁶⁴⁾ publicaram mais resultados dessa pesquisa de follow-up (compreendendo de um a 15 anos de seguimento). Do total de participantes (207 filhos de bipolares avaliados anualmente desde a época da entrada na pesquisa até a idade de 30 anos), 67% eram do sexo feminino, 32,3% (67) preencheram critérios para transtornos de humor e a média de idade para o aparecimento do primeiro episódio de transtorno de humor foi de 17 anos, sendo que nenhum sujeito apresentou quadro de humor “maior” (depressão maior, hipomania ou mania) antes dos 12 anos de idade. Episódio depressivo (90%) foi o padrão predominante de alteração de humor encontrada nos primeiros episódios e não houve casos de mania em pré-púberes.

O primeiro estudo brasileiro, com avaliação de filhos de bipolares, foi publicado por Petresco et al. ⁽⁶⁵⁾ em 2009. Os autores avaliaram filhos (6-18 anos de idade) de mulheres bipolares (N=43), comparando-os a filhos de mulheres com transtornos mentais leves (N=53) e a filhos de mulheres sem doença mental (N=53). Os filhos de bipolares apresentaram o dobro da probabilidade de terem um ou mais transtornos psiquiátricos e 2,8 vezes maior probabilidade de terem transtornos de ansiedade do que filhos de mulheres sem quadro psiquiátrico. No entanto, a prevalência de transtornos de ansiedade entre os filhos de mulheres sem doença psiquiátrica também foi mais alta do que o esperado para a população geral de mesmo nível socioeconômico.

Finalmente, em 2010, Goldstein et al. ⁽⁶⁶⁾ procuraram identificar outros fatores relacionados com a presença de transtorno bipolar em filhos de bipolares. Esta pesquisa fez parte de um estudo mais amplo, o Pittsburg Bipolar Offspring Study (BIOS), envolvendo 388 filhos de bipolares (7-17 anos), desses 41 apresentaram

transtorno bipolar (tipo I=9, tipo II=5 e SOE=27). Conforme esta pesquisa aqueles que desenvolveram quadro bipolar (N=41) tinham pais mais jovens na época de seu nascimento: tinham a mãe, e não o pai, como o parente acometido pelo transtorno bipolar: e seu nível socioeconômico era mais baixo que o de filhos de bipolares sem ter ainda desenvolvido transtorno bipolar. Aqueles que desenvolveram transtorno bipolar (N=41) apresentavam, além disso, maiores taxas de história pregressa de abuso físico e sexual e de exposição a antidepressivos e estimulantes, assim como uma frequência maior de transtornos de ansiedade e de transtornos disruptivos.

Em resumo, os referidos estudos revelam que filhos de bipolares têm maior probabilidade de apresentar transtornos mentais, especialmente transtornos de humor, quando comparados a filhos de pais sem doença bipolar. Os transtornos de ansiedade e os transtornos disruptivos, principalmente TDAH, são bastante comuns nessa população e muitas vezes precedentes aos quadros de humor. A presença de prejuízo funcional nessas crianças também é uma característica ressaltada por alguns estudos. As pesquisas de seguimento longitudinal têm mostrado que a depressão tende a ser a primeira manifestação de transtorno afetivo nesse grupo de alto risco.

3.5 Traços de temperamento e caráter e transtornos de humor

O termo “temperamento” tem sido empregado há muitos anos nas ciências da saúde. Na Grécia Antiga, já se falava em temperamento, no entanto, a exata definição do termo ainda está por ser alcançada. Acredita-se que temperamento se refira a um conjunto de traços, englobando várias características inter-relacionadas, como: (1) tendências comportamentais; (2) forma de expressão da reatividade (tipo de resposta aos estímulos, nível de atenção e interesse frente aos estímulos e grau de persistência no enfrentamento de dificuldades); (3) forma de expressão da atividade (grau de intensidade, vigor e ritmo dos movimentos, da fala e do pensamento); (4) forma de expressão das emoções (como raiva, tristeza, medo, frustração, prazer, alegria e surpresa); e (5) forma de expressão da sociabilidade (estar com outras pessoas, compartilhar situações, contato e sensibilidade social)⁽⁶⁷⁾. O temperamento também envolve as maneiras adotadas pelos indivíduos para regular os próprios comportamentos e emoções, sendo esta auto-regulação

responsável pela modulação da reatividade frente aos estímulos recebidos. Pode-se afirmar que o temperamento é um dos componentes da personalidade ou que os indivíduos apresentam perfis específicos de temperamento como qualidades de sua personalidade. Porém, ainda há uma série de questionamentos acerca da real natureza do temperamento, com muitos pontos controversos entre os vários estudiosos do assunto.

Atualmente, parece ser consenso a base biológica e relativa constância do temperamento ao longo da vida, sendo suas características identificáveis muito precocemente. Com o desenvolvimento da criança, a expressão do temperamento passa a ser cada vez mais influenciada por suas experiências e pelo contexto de vida. Diversos modelos foram desenvolvidos para descrever a estrutura do temperamento em crianças, porém em geral, eles são bastante similares, diferindo apenas na nomenclatura proposta para distinguir os mesmos grupos de características, os quais constituem as várias dimensões do temperamento ⁽⁶⁸⁾. Reatividade, atividade, emotividade e sociabilidade, com algumas variações, estão presentes na maioria dos modelos, mesmo recebendo denominações distintas em cada um dos instrumentos utilizados atualmente para avaliação de traços de temperamento nas diferentes faixas etárias. Por exemplo, *negative emotionality*, *negative affectivity*, *neuroticism* e *harm avoidance* e *behavioural inhibition system* são termos diferentes referentes às mesmas características como timidez, tristeza, receio, frustração e ódio, entre outras. *Extraversion*, *surgency*, *novelty seeking* *positive emotionality*, *sensation seeking* e *behavioural activation system* são escalas que procuram capturar as mesmas características como uma tendência ao risco e procura por novidades. *Persistence* e *effortful control* também são similares em seus significados, possuindo uma propriedade de regulação e modulação de comportamentos. *Sociability* estaria relacionada a dimensões de *positive* ou *negative affectivity* em outros instrumentos. ⁽⁶⁸⁾

O inter-relacionamento entre as diversas dimensões do temperamento vão constituindo padrões específicos com características próprias, sendo possível identificar associações entre padrões específicos de temperamento e determinados tipos de psicopatologia. Por exemplo, a emotividade (ou o seu equivalente em outro modelo – o neuroticismo) está associada a transtornos do tipo *internalizing*, ou seja, depressão e ansiedade ⁽⁶⁹⁾. No estudo clássico de Dunedin realizado na Nova Zelândia, Caspi et al. ⁽⁷⁰⁾ demonstraram que algumas características de

temperamento em crianças de três anos de idade estiveram associadas a tipos específicos de transtornos mentais identificados aos 21 anos. Dentro dessa perspectiva, quatro modelos foram propostos para explicar a relação entre temperamento e psicopatologia: (1) complicação/sequela; (2) patoplastia; (3) vulnerabilidade; e (4) espectro. No primeiro modelo (complicação/sequela), supõe-se que um determinado transtorno psiquiátrico provocasse mudanças na personalidade do indivíduo, exacerbando algumas características de seu temperamento. No modelo patoplástico, os traços de temperamento pré-existent teriam uma influência sobre o curso, prognóstico e gravidade dos transtornos de saúde mental. Já no modelo de vulnerabilidade, determinadas dimensões de temperamento predisporiam o indivíduo ao desenvolvimento de certos quadros psiquiátricos. No modelo do espectro, temperamento e psicopatologia fariam parte de um mesmo continuum, estando cada um deles em um dos extremos, propondo, portanto uma abordagem dimensional da questão. Provavelmente, é a combinação desses modelos, que melhor pode explicar a associação entre psicopatologia e temperamento ⁽⁷¹⁾. É razoável supor que determinados perfis de temperamento possam influenciar as respostas frente aos estímulos ambientais, minimizando ou maximizando os efeitos de eventos traumáticos e comprometendo a ação de fatores de proteção. Dessa forma, dificultam-se as relações das crianças com os pais, amigos e colegas, e também se comprometem a amplitude e qualidade das reações diante de situações potencialmente gratificantes. ⁽⁷²⁾

3.5.1 Instrumentos de avaliação de temperamento em crianças e adolescentes

Junior Temperament and Character Inventory (JTCI)

Na presente tese, considera-se relevante buscar associações entre perfis específicos de temperamento e transtornos de humor em crianças e adolescentes com depressão maior. Para tal fim, é utilizado o modelo psicobiológico de Cloninger (*Psychobiological Model of Temperament and Character*), bastante empregado internacionalmente ⁽⁷³⁾. Esse modelo serviu de base para o desenvolvimento do instrumento *Temperament and Character Inventory* (TCI) ⁽⁷³⁾, apropriado para a população adulta e com excelentes propriedades psicométricas como validade,

confiabilidade e consistência interna. Posteriormente, o TCI foi adaptado para crianças e adolescentes de nove a 13 anos de idade, criando-se o instrumento *Junior Temperament and Character Inventory* (JTCI). Esta versão sofreu alterações para melhor adequá-la ao uso nessa faixa etária, com certa simplificação da linguagem e exclusão de alguns itens do instrumento original. ⁽⁷⁴⁾

O JTCI é um instrumento auto-aplicável, composto por 108 questões, com respostas binárias (verdadeiro/falso) acerca de comportamentos e estilos, entre outras características das crianças e adolescentes. Há duas versões do JTCI, uma para pais, a fim de responderem sobre seus filhos e uma para as crianças e adolescentes, destinada ao auto-relato. O instrumento permite uma visão mais longitudinal (ao longo da vida) sobre as opiniões dadas e não fica restrito às características observadas no momento presente. Há ainda uma versão mais recente com 128 itens apresentados em escala de Likert, sendo que cada item tem cinco níveis de resposta (em processo de normatização). O JTCI, assim como o TCI, é constituído por sete dimensões, sendo quatro de temperamento e três de caráter. As dimensões de temperamento são: (1) *Novelty Seeking* (NS) = busca por novidades; (2) *Harm Avoidance* (HA) = esquiva ao dano; (3) *Reward Dependence* (RD) = dependência de gratificação; e (4) *Persistence* (P) = persistência. As dimensões de caráter são: (1) *Self-directedness* (SD) = auto-direcionamento; (2) *Cooperativeness* (C) = cooperatividade; e (3) *Self-transcendence* (ST) auto-transcendência. A escala de auto-transcendência é subdividida em duas sub-escalas: a de fantasia (*Fantasy*) e a de espiritualidade (*Spirituality*).

Em relação às dimensões de temperamento citadas acima (NS, HA, RD e P), postula-se que sejam hereditárias, relativamente independentes umas das outras e estritamente correlacionadas com as respostas dos indivíduos frente aos estímulos recebidos. A busca por novidades (NS) pode ser compreendida como uma tendência do indivíduo em responder aos estímulos novos com grande excitação, havendo uma predileção por atividades exploratórias, com a busca de recompensas, evitando-se punições. A esquiva ao dano (HA) é uma tendência de resposta muito intensa aos estímulos aversivos, adotando-se uma postura de esquiva do novo com o intuito de evitar frustração. Já a dependência de gratificação (RD) estaria relacionada à tendência do indivíduo em responder intensamente a sinais de recompensa, aprovação e apoio e, dessa forma, procurar manter comportamentos associados ao ato de ser recompensado ou de ter alívio de punição. E, finalmente, a

persistência (P) está relacionada à capacidade de persistir e perseverar, apesar de frustração e fadiga ⁽⁷³⁾. Quanto às dimensões de caráter (SD, C e ST), estas são definidas como traços de personalidade desenvolvidos a partir de conceitos advindos do aprendizado e de uma compreensão ampliada das experiências vividas, resultando em uma reorganização de determinados padrões de respostas devido a mudanças nas significações e qualidades atribuídas aos variados estímulos ⁽⁷⁵⁾. O auto-direcionamento (SD) se refere à habilidade do sujeito em regular e controlar seus comportamentos para adequá-los às situações presentes em cada momento, de modo a manter-se fiel a seus valores e objetivos. A cooperatividade (C) diz respeito à maneira do indivíduo de se relacionar com os outros, com a possibilidade ou não de aceitação do outro, enquanto a auto-transcendência (ST) se relaciona com a ideia de pertencimento ao universo, percebendo a si mesmo como parte de algo maior, o todo. Dessa forma, o temperamento, sendo uma instância mais básica influenciaria no aprendizado e discernimento e, portanto na formulação de aspectos do caráter dos indivíduos, o qual por sua vez exerceria influências sobre os estímulos recebidos gerando respostas com qualidades próprias ⁽⁷⁵⁾, demonstrando haver uma interdependência entre essas duas instâncias (temperamento e caráter).

Segundo Cloninger ^(73, 75), sujeitos que obtêm escores de busca por novidades (NS) mais altos que a média tendem a ser impulsivos, extravagantes e instáveis e também a se envolver prontamente em atividades novas sem se deter em detalhes. Os indivíduos com valores elevados de esquivar ao dano (HA) são muito cautelosos, tensos, apreensivos, inibidos, tímidos e medrosos e tendem a se cansar com facilidade. Escores altos em dependência de gratificação (RD) caracterizam os indivíduos que procuram ajudar e agradar as outras pessoas, sendo pessoas sentimentais e solidárias. Valores elevados de persistência (P) correspondem ao indivíduo persistente e perseverante apesar das dificuldades. Já as dimensões de caráter (SD, C e ST) estariam relacionadas ao nível de maturidade do sujeito. O auto-direcionamento (SD) se refere à possibilidade de organização dos indivíduos de ter boa auto-estima e boa aceitação de si mesmos, e assim conseguir admitir as próprias falhas e ter discernimento de seus objetivos na vida, buscando alcançá-los, na superação dos obstáculos impostos. A cooperatividade (C), por sua vez, relaciona-se à maior aceitação do outro, caracterizando os indivíduos como solidários e compassivos, que se interessam pelas outras pessoas. Por fim, a auto-transcendência (ST) diz respeito à noção de espiritualidade, com a possibilidade de

vivenciar experiências mais abstratas de difícil explicação racional e com o uso preferencial da intuição ao invés da dedução lógica, referindo-se a temas concernentes a fantasias, devaneios e crenças espirituais, religiosas. É importante frisar que todas essas características individuais devem ser compreendidas de um ponto de vista dimensional, dada a grande variabilidade na intensidade e nuances de cada uma delas.

As propriedades psicométricas do JTCl foram avaliadas em estudos empregando-se versões do instrumento em diferentes idiomas, com resultados no geral bastante satisfatórios. Os dados preliminares da versão em inglês foram obtidos com a avaliação de uma amostra de conveniência composta por 322 participantes (9-13 anos) e mostraram que o α de Cronbach de todas as escalas e sub-escalas, com exceção da sub-escala de fantasia, foram superiores a 0,50 e que NS, HA, SD e C alcançaram valores superiores a 0,70, indicando razoável confiabilidade do instrumento ⁽⁷⁴⁾. Quanto à versão em alemão, foram avaliadas duas amostras (12-18 anos), sendo uma clínica (N=188) e outra não clínica (N=706). Nesse estudo, os α de Cronbach foram aceitáveis para a maioria das escalas (com valores de aproximadamente 0,67), sendo elevado o valor em relação a HA (0,81) e, mais baixos os valores para RD e P (0,50). A confiabilidade teste-reteste, considerada em um intervalo de duas a três semanas mostrou boa estabilidade com correlações variando entre 0,75 e 0,92. As dimensões de temperamento apresentaram bom grau de adequação e as de caráter um excelente grau, através de análise fatorial confirmatória. As inter-correlações entre as escalas de temperamento foram baixas e as correlações entre as escalas de temperamento e as de caráter um pouco mais altas. As variáveis sociodemográficas tiveram influência muito baixa sobre as escalas do instrumento, sendo o sexo uma exceção, já que meninas obtiveram maiores escores em RD e C em comparação com os meninos ⁽⁷⁶⁾. Os dados de validação da versão coreana, obtidos a partir da aplicação do JTCl em 663 participantes (média de idade: 13,3±1,0 anos), também alcançaram resultados satisfatórios. Em relação à consistência interna, o α de Cronbach para as escalas de temperamento variaram de 0,48 (P) a 0,80 (HA) e para as escalas de caráter variaram de 0,64 (C) a 0,68 (SD). Quanto à confiabilidade teste-reteste (com intervalo de três meses entre as aplicações), os coeficientes de Pearson para as escalas de temperamento variaram de 0,62 (RD) a 0,85 (HA) e para as escalas de caráter variaram de 0,76 (ST) a 0,79 (SD). As meninas obtiveram médias mais altas

em dependência de gratificação (RD) e cooperatividade (C) que os meninos, resultado semelhante aos dos estudos das versões em inglês e alemão ⁽⁷⁷⁾.

Outros instrumentos de temperamento

Dimensions of Temperament Survey Revised (DOTS-R) é um questionário auto-aplicável composto por 54 itens, que são agrupados em nove escalas para crianças (*Activity Level – general, Activity Level – sleep, Approach – withdrawal, Flexibility – rigidity, Mood Quality, Rhythmicity – sleep, Rhythmicity – eating, Rhythmicity – daily habits, Talk Orientation*). A versão para adolescentes possui as mesmas escalas com exceção de *talk orientation* que foi substituída por *Persistence and Distractibility*. Para cada item há quatro possíveis respostas apresentadas numa escala tipo Likert ⁽⁷⁸⁾. Há uma correlação entre as escalas desse instrumento e os *Five Factor Model* (FFM – *surgency (extraversion), agreeableness, conscientiousness (dependability), emotional stability (versus neuroticism), culture (intellect or openness)*). ⁽⁷⁹⁾

Já *EAS Temperament Survey* (EAS) constitui-se em um questionário com 20 itens apresentados em escala de Likert, sendo que cada item tem cinco níveis de resposta, compreendendo as seguintes dimensões de temperamento: *Emotionality, Activity Level, Sociability* e *Shyness*. Foi desenvolvido para pais ou professores responderem sobre as crianças, cujas idades podem variar de meses até a adolescência ⁽⁸⁰⁾. Este instrumento é uma modificação do *Colorado Childhood Temperament Inventory*. ⁽⁶⁸⁾

Child Behavior Questionnaire (CBQ) é um questionário desenvolvido a partir de construtos teóricos idealizado para avaliar temperamento em crianças pequenas (3-7 anos de idade), sendo constituído por 195 itens apresentados em escala de Likert: cada item propõe sete possíveis níveis de resposta. É um questionário para pais responderem sobre seus filhos, englobando as seguintes dimensões de temperamento: *Negative Affectivity, Extraversion/Surgency* e *Effortful Control* ⁽⁸¹⁾. Existem versões menos extensas desse instrumento.

Inventory of Child Individual Differences (ICID) foi desenvolvido para ser utilizado em crianças de três anos até início da idade adulta. É constituído por 15 escalas a saber: *Achievement Orientation, Activity Level, Antagonism, Compliance, Considerate, Distractible, Fearful/Insecure, Intelligent, Negative Affect, Openness,*

Organized, Positive Emotions, Shy, Sociable/Outgoing, Strong/Willed ⁽⁸²⁾. Suas escalas possuem uma correlação com o modelo ateórico dos cinco fatores de personalidade em adultos (*Five Factor Model – FFM*).

Early Adolescent Temperament Questionnaire - Revised (EATQ-R) é um questionário constituído por 62 itens, com uma versão para os pais e uma para os adolescentes (9 -15 anos de idade). É baseado no modelo de temperamento proposto por Capaldi & Rothbart ⁽⁸³⁾, compreendendo as seguintes dimensões de temperamento: *activation control, affiliation, attention, fear, frustration, high intensity pleasure, inhibitory control, perceptual sensitivity, pleasure sensitivity, shyness*; e duas escalas de comportamento: *aggression, depressive mood*. ⁽⁸⁴⁾

Junior version of the Eysenck Personality Questionnaire (JEPQ) é um questionário composto por 70 itens com respostas binárias (sim/não) compreendendo três dimensões de temperamento: *neuroticism, extraversion e psychoticism*. ⁽⁸⁵⁾

3.5.2 Estudos que avaliaram o temperamento em indivíduos com transtornos de humor

Os perfis de temperamento já foram analisados em amostras de adultos com depressão, utilizando-se o TCI. No entanto, até o momento, não há estudos publicados com a utilização específica do JTCl em crianças e adolescentes deprimidos. Por esta razão, são apresentados abaixo os resultados de estudos com crianças e adolescentes deprimidos que utilizaram outros instrumentos para avaliação de temperamento. Também são expostas as pesquisas, nas quais se aplicaram o JTCl a crianças e adolescentes bipolares.

Em 1999, um estudo caso-controle ⁽⁸⁶⁾ avaliou 40 indivíduos adultos com depressão (média de idade: 35,7±9,6 anos), sendo 23 do sexo feminino e 17 do sexo masculino. Esses casos foram pareados a 40 controles saudáveis segundo idade e sexo. No grupo dos deprimidos, os escores de esquiva ao dano (HA) e de auto-transcendência (ST) foram mais altos, enquanto os escores de auto-direcionamento (SD) e cooperatividade (C) foram menores em comparação aos controles. Na pesquisa em questão, os escores de esquiva ao dano (HA), auto-direcionamento (SD) e cooperatividade (C) relacionaram-se com a gravidade da

depressão avaliada pela escala de Hamilton ⁽⁸⁷⁾. Outro estudo em 2000 ⁽⁸⁸⁾ comparou três grupos de 43 participantes (média de idade: 35,3±11,9 anos), pareados por idade e sexo: (1) portadores de TOC; (2) indivíduos com depressão maior; e (3) controles saudáveis. Os dois grupos de casos (TOC e depressão maior) apresentaram escores maiores em esquiva ao dano (HA) e menores em auto-direcionamento (SD) e cooperatividade (C) do que os controles, porém os indivíduos com TOC diferenciaram-se dos demais, apresentando escores mais baixos em busca por novidades (NS). Ainda em 2000, outro trabalho ⁽⁸⁹⁾ foi publicado, com a avaliação de 126 pacientes com depressão unipolar (média de idade: 45,2±11,6 anos) e 126 controles saudáveis (média de idade: 44,4±11,6 anos). O grupo de deprimidos apresentou escores mais altos em esquiva ao dano (HA), mesmo após terem sido tratados, e escores mais baixos em auto-direcionamento (SD) e cooperatividade (C). Porém, essas duas últimas dimensões estavam mais afetadas no grupo de deprimidos com quadro recorrente e com ansiedade como comorbidade. Dois anos mais tarde, foi publicada uma pesquisa ⁽⁹⁰⁾ que avaliou as dimensões de temperamento e caráter pelo TCI em 108 pacientes (média de idade: 46,4±14,9 anos), antes e 16 semanas após o tratamento com o antidepressivo maprotilina. Verificou-se que, com a resposta ao tratamento, os escores da escala de Hamilton foram diminuindo (T1 → T2), assim como os escores de esquiva ao dano (HA). Inversamente os escores de auto-direcionamento (SD) e a cooperatividade (C) foram aumentando, indicando a interferência do estado depressivo nos resultados dessas dimensões. Nesse mesmo estudo, busca por novidades (NS), dependência de gratificação (RD), persistência (P) e auto-transcendência (ST) não variaram entre as duas mensurações.

Ainda considerando as pesquisas realizadas com adultos, Farmer et al. ⁽⁹¹⁾ avaliaram quatro grupos: (1) indivíduos deprimidos (N=108, média de idade: 39,8±1,0 anos); (2) indivíduos sem história pregressa ou atual de depressão, irmãos dos deprimidos (N=108, média de idade: 38,6±1,0 anos); (3) controles sem história de depressão (N=105, média de idade: 36,2±1,2 anos); e (4) indivíduos sem história de depressão, irmãos dos controles (N=105, média de idade: 39,1±1,2 anos). Todos os grupos foram pareados por idade e sexo. A depressão foi avaliada pelo inventário de depressão de Beck ⁽⁹²⁾. Os escores para esquiva ao dano (HA) observados nos depressivos foram baixos e indicaram que essa dimensão tem característica de

traço, embora seja influenciada em parte pelo estado de depressão. Essa mesma pesquisa demonstrou que as dimensões busca por novidades (NS) e auto-direcionamento (SD) foram inversamente correlacionadas à depressão (menor pontuação na depressão), e ainda, segundo o mesmo estudo, dependência de gratificação (RD) tem um papel protetor contra a depressão e persistência (P), cooperatividade (C) e auto-transcendência (ST) não têm uma relação estreita com depressão, sendo finalmente, todas essas dimensões hereditárias. Em 2005, outro estudo caso-controle ⁽⁹³⁾ avaliou 52 sujeitos eufímicos (média de idade: 21,6±1,9 anos) com história pregressa de depressão com início precoce e 89 controles saudáveis (média de idade: 20,6±1,9 anos). Casos e controles foram pareados segundo variáveis sociodemográficas. Os casos demonstraram escores mais altos para esquiva ao dano (HA) e escores mais baixos para auto-direcionamento (SD) que os controles. Em 2006, Cloninger et al. ⁽⁹⁴⁾ aplicaram o TCI a 631 adultos (representativos da população geral) em duas ocasiões com intervalo de um ano. Altos escores para esquiva ao dano (HA) indicaram que essa dimensão é um fator de vulnerabilidade para depressão. Os baixos escores para auto-direcionamento (SD) e cooperatividade (C) encontrados indicaram que os indivíduos com depressão tenderam a ser imaturos. Além do auto-direcionamento (SD) ser um preditor para depressão, seria também um marcador de funções executivas e assim, um fator protetor contra a depressão. Por outro lado, a cooperatividade (C) estaria alterada na vigência de depressão, mas não predisporia os sujeitos a tal patologia. Mais recentemente, Nery et al. ⁽⁹⁵⁾ publicaram um estudo com 60 adultos deprimidos (média de idade: 38,4±12,8 anos, 33% do sexo masculino), comparando-os a 60 controles saudáveis (média de idade: 36,1±11,7 anos, 33% do sexo masculino). Em relação aos controles, os casos proporcionaram altos escores para esquiva ao dano (HA) e busca por novidades (NS) e baixos escores para auto-direcionamento (SD), cooperatividade (C) e dependência de gratificação (RD). No referido estudo, a comorbidade com transtornos de ansiedade na vigência do quadro depressivo influenciou os resultados, especialmente em relação à esquiva ao dano (HA).

Considerando todos os estudos com adultos mencionados acima, pode-se verificar que na maioria deles os resultados coincidem, apontando para a importância dos altos escores de esquiva ao dano (HA) e dos baixos escores de auto-direcionamento (SD) e cooperatividade (C) nos deprimidos, pois estas dimensões funcionariam como possíveis marcadores da vulnerabilidade para

depressão. Pode-se verificar também que persistência (P) e busca por novidades (NS) têm relação com psicopatologia em geral e presença comorbidades.

Em relação a crianças e adolescentes, os estudos são bem menos frequentes. No entanto, são citados alguns daqueles que procuraram abordar a associação entre temperamento e depressão, embora tenham, em sua maioria, utilizado outros instrumentos de avaliação, compostos por construtos de temperamento muitas vezes compatíveis, mas com outras denominações. Em 2003, Muris et al. ⁽⁹⁶⁾ avaliando traços de temperamento através do instrumento (*Junior version of the Eysenck Personality Questionnaire*) ⁽⁸⁵⁾, mecanismos de defesa e sintomas psicopatológicos em uma amostra de 437 adolescentes (média de idade: 14,3±1,2 anos, 230 meninos) verificaram que altos níveis de neuroticismo (*neuroticism* – correlação direta com esquiva ao dano/HA) e baixos níveis de extroversão (*extraversion* – correlação direta com busca por novidades/NS e inversa com esquiva ao dano/HA) estavam acompanhados por altos índices de transtornos de humor e ansiedade. Um ano mais tarde, foi publicado um artigo teórico ⁽⁹⁷⁾ com uma visão panorâmica acerca de temperamento, reatividade ao estresse e depressão em crianças e adolescentes. Esse artigo ressaltou as correlações positivas entre depressão e emotividade negativa (*negative emotionality* - conceitualmente relacionada ao neuroticismo e à esquiva ao dano/HA) e as correlações inversas entre depressão e emotividade positiva (*positive emotionality* - conceito compatível à busca por novidades/NS). Rettew & Mckee ⁽⁶⁸⁾ também concordaram com a existência de uma relação entre depressão e determinadas dimensões de temperamento, como alta afetividade negativa (*negative affectivity* – correlacionada à esquiva ao dano/HA) e baixa extroversão (*extraversion* – relativa à busca por novidades/NS). Similarmente, Tackett et al. ⁽⁷¹⁾, em um estudo de revisão, mostraram que características de temperamento como inibição, retraimento e baixo nível de extroversão têm sido relacionados aos quadros de depressão e ansiedade. Além disso, altos níveis de neuroticismo e de afetividade negativa de modo geral, identificam características de temperamento similares às da dimensão esquiva ao dano (HA) do JTCI e também se encontram associados aos transtornos *internalizing*.

Outra pesquisa um pouco anterior ⁽⁹⁸⁾ avaliou características de temperamento e problemas emocionais e de comportamento em 2.230 pré-adolescentes (média de idade: 11,1±0,6 anos, 50,8% meninas). O temperamento foi avaliado pelo instrumento EATQ-R (*Early Adolescent Temperament Questionnaire* –

Revised)⁽⁸⁴⁾ e os problemas de saúde mental pelo (CBCL)⁽⁹⁹⁾. Os participantes foram divididos em quatro grupos: (1) indivíduos sem problemas de saúde mental; (2) indivíduos somente com problemas tipo *internalizing*; (3) indivíduos somente com problemas *externalizing*; e (4) indivíduos com problemas tipo *internalizing* e *externalizing*. Como resultado, pôde-se observar que o segundo grupo apresentou pontuação mais alta nas dimensões de temperamento referentes a medo e timidez, diferenciando-se dos outros grupos nesses aspectos. O único estudo publicado, que utilizou o JTCl como instrumento de avaliação de temperamento em crianças e adolescentes com problemas *internalizing* (depressão e ansiedade) foi o de Rettew et al.⁽¹⁰⁰⁾. O referido trabalho avaliou uma amostra de conveniência recrutada através de anúncios em jornais e encaminhamentos de pediatras e psiquiatras, composta por 156 crianças e adolescentes (6-18 anos de idade), além de 154 irmãos selecionados aleatoriamente (6-18 anos). Os participantes foram divididos em quatro grupos: (1) indivíduos com TDAH (média de idade de $10,56 \pm 2,40$ nos casos-índice e $10,13 \pm 3,15$ nos irmãos); (2) indivíduos com pelo menos um outro transtorno disruptivo, além de TDAH (com média de idade de $10,97 \pm 3,22$ nos casos-índice e $10,56 \pm 2,75$ nos irmãos); (3) indivíduos com transtornos disruptivos e transtornos *internalizing* concomitantes ($11,05 \pm 2,56$ nos casos-índice e $11,70 \pm 3,11$ nos irmãos); e (4) indivíduos sem diagnóstico psiquiátrico ($10,59 \pm 3,21$ nos casos-índice e $10,84 \pm 3,73$ nos irmãos). Os escores de esquiva ao dano (HA) foram significativamente maiores no terceiro grupo, o único a incluir sujeitos com depressão, apontando novamente para uma provável associação entre esquiva ao dano (HA) e depressão. Esse terceiro grupo também obteve escores mais baixos em cooperatividade (C) e dependência de gratificação (RD).

Considerando os trabalhos publicados sobre a população infanto-juvenil mencionados anteriormente, pode-se perceber uma correspondência entre seus achados e os resultados de estudos conduzidos com adultos, principalmente quanto à conexão entre transtornos depressivos e certos traços de temperamento, como altos escores para esquiva ao dano (HA) e baixos escores para auto-direcionamento (SD) e cooperatividade (C). No entanto, ainda são escassos os estudos envolvendo crianças e adolescentes nos quais se avalia a associação entre depressão e características de temperamento, sendo bem poucos os que empregam o JTCl, apesar de sua utilidade e propriedades psicométricas adequadas.

Apenas dois estudos publicados examinaram a possível associação entre dimensões específicas de temperamento através do JTCl e transtornos bipolares em crianças e adolescentes. Em 2003, Tillman et al. ⁽¹⁰¹⁾ compararam pacientes portadores de transtorno bipolar (N=101, 7-16 anos) com dois grupos de crianças e adolescentes, o primeiro com TDAH (N=68) e o segundo constituído por controles saudáveis (N=94). Os bipolares apresentaram escores mais baixos para cooperatividade (C) que os outros dois grupos (segundo o relato dos pais). Os bipolares também evidenciaram escores mais altos para busca por novidades (NS) e escores mais baixos para cooperatividade (C), dependência de recompensa (RD), persistência (P) e auto-direcionamento (SD) que os controles saudáveis (segundo o relato dos pais e das crianças/adolescentes). Mais recentemente, Olvera et al. ⁽¹⁰²⁾ publicaram um estudo caso-controle envolvendo 38 crianças e adolescentes com transtorno bipolar (média de idade: 13,3±3,0 anos, 36,8% meninas) e 31 controles saudáveis (média de idade: 13,1±3,1 anos, 54,8% meninas). Os sujeitos com transtorno bipolar obtiveram escores mais altos para busca por novidades (NS) e esquivas ao dano (HA) e escores mais baixos para cooperatividade (C), dependência de recompensa (RD), persistência (P) e auto-direcionamento (SD) que os controles saudáveis. Muitos desses resultados ocorreram devido às altas taxas de comorbidade com transtornos disruptivos e de ansiedade encontradas nessa amostra de bipolares, fato observado com frequência nas pesquisas com crianças e adolescentes bipolares.

3.6 Referências bibliográficas

1. First M, Gibbon M, Spitzer R, J W. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders. New York: State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department; 2002.
2. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(7):980-8.
3. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):430-7.

4. Brotman MA, Kassem L, Reising MM, Guyer AE, Dickstein DP, Rich BA, et al. Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1238-41.
5. Smith DH. Controversies in childhood bipolar disorders. *Can J Psychiatry* 2007;52(7):407-8.
6. Parens E, Johnston J. Controversies concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder in children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*;4:9.
7. Glovinsky I. A brief history of childhood-onset bipolar disorder through 1980. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2002;11(3):443-60, vii.
8. 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;64(9):1032-9.
9. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31(4):281-94.
10. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(10):1245-52.
11. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(4):454-63.
12. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2001;3(4):202-10.
13. Harrington R, Myatt T. Is preadolescent mania the same condition as adult mania? A British perspective. *Biol Psychiatry* 2003;53(11):961-9.
14. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(5):459-67.
15. Biederman J, Kwon A, Wozniak J, Mick E, Markowitz S, Fazio V, et al. Absence of gender differences in pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of referred youth. *J Affect Disord* 2004;83(2-3):207-14.

16. 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;7(6):483-96.
17. 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;63(10):1139-48.
18. Dubicka B, Carlson GA, Vail A, Harrington R. Prepubertal mania: diagnostic differences between US and UK clinicians. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17(3):153-61.
19. Lazaro L, Castro-Fornieles J, de la Fuente JE, Baeza I, Morer A, Pamias M. Differences between prepubertal- versus adolescent- onset bipolar disorder in a Spanish clinical sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(8):510-6.
20. Ferreira Maia AP, Boarati MA, Kleinman A, Fu IL. Preschool Bipolar Disorder: Brazilian children case reports. *J Affect Disord* 2007;104(1-3):237-43.
21. Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord* 2008;10(1 Pt 2):194-214.
22. 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;65(10):1125-33.
23. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166(7):795-804.
24. Holtmann M, Duketis E, Poustka L, Zepf FD, Poustka F, Bolte S. Bipolar disorder in children and adolescents in Germany: national trends in the rates of inpatients, 2000-2007. *Bipolar Disord*;12(2):155-63.
25. Stringaris A, Santosh P, Leibenluft E, Goodman R. Youth meeting symptom and impairment criteria for mania-like episodes lasting less than four days: an epidemiological enquiry. *J Child Psychol Psychiatry*;51(1):31-8.
26. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38(5):581-6.
27. 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;164(2):309-17.
28. Stringaris A, Baroni A, Haimm C, Brotman M, Lowe CH, Myers F, et al. Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;49(4):397-405.
29. Parens E, Johnston J, Carlson GA. Pediatric mental health care dysfunction disorder? *N Engl J Med*;362(20):1853-5.
30. Pearce JB. The recognition of depressive disorder in children. *J R Soc Med* 1978;71(7):494-500.
31. Keren M, Tyano S. Depression in infancy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15(4):883-97, viii.
32. Zalsman G, Brent DA, Weersing VR. Depressive disorders in childhood and adolescence: an overview: epidemiology, clinical manifestation and risk factors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15(4):827-41, vii.
33. Brent DA, Maalouf FT. Pediatric depression: is there evidence to improve evidence-based treatments? *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(1-2):143-52.
34. Moreno C, Roche AM, Greenhill LL. Pharmacotherapy of child and adolescent depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15(4):977-98, x.
35. Rao U, Chen LA. Characteristics, correlates, and outcomes of childhood and adolescent depressive disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(1):45-62.
36. Dunn V, Goodyer IM. Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: psychiatric outcome in early adulthood. *Br J Psychiatry* 2006;188:216-22.
37. Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician* 2007;75(1):73-80.
38. Fleming JE, Offord DR. Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29(4):571-80.
39. 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;43(1):63-70.
40. Lewinsohn PM, Clarke GN, Seeley JR, Rohde P. Major depression in community adolescents: age at onset, episode duration, and time to recurrence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(6):809-18.

41. Malhotra S, Das PP. Understanding childhood depression. *Indian J Med Res* 2007;125(2):115-28.
42. Sorensen MJ, Nissen JB, Mors O, Thomsen PH. Age and gender differences in depressive symptomatology and comorbidity: an incident sample of psychiatrically admitted children. *J Affect Disord* 2005;84(1):85-91.
43. Fu IL, Wang YP. Comparison of demographic and clinical characteristics between children and adolescents with major depressive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30(2):124-31.
44. Weiss B, Garber J. Developmental differences in the phenomenology of depression. *Dev Psychopathol* 2003;15(2):403-30.
45. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1552-62.
46. Reinherz HZ, Paradis AD, Giaconia RM, Stashwick CK, Fitzmaurice G. Childhood and adolescent predictors of major depression in the transition to adulthood. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2141-7.
47. Rice F, Harold GT, Shelton KH, Thapar A. Family conflict interacts with genetic liability in predicting childhood and adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(7):841-8.
48. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman, II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2006;60(2):93-105.
49. 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;9(4):324-38.
50. Gershon ES, McKnew D, Cytryn L, Hamovit J, Schreiber J, Hibbs E, et al. Diagnoses in school-age children of bipolar affective disorder patients and normal controls. *J Affect Disord* 1985;8(3):283-91.
51. Zahn-Waxler C, Mayfield A, Radke-Yarrow M, McKnew DH, Cytryn L, Davenport YB. A follow-up investigation of offspring of parents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145(4):506-9.
52. Grigoriu-Serbanescu M, Christodorescu D, Jipescu I, Totoescu A, Marinescu E, Ardelean V. Psychopathology in children aged 10-17 of bipolar parents: psychopathology rate and correlates of the severity of the psychopathology. *J Affect Disord* 1989;16(2-3):167-79.

53. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997;42(6):623-31.
54. Duffy A, Alda M, Kutcher S, Fusee C, Grof P. Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium-responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):431-3.
55. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(4):453-60.
56. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001;3(6):325-34.
57. Wals M, Hillegers MH, Reichart CG, Ormel J, Nolen WA, Verhulst FC. Prevalence of psychopathology in children of a bipolar parent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(9):1094-102.
58. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH, Ormel J, Nolen WA, Verhulst FC. Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 2004;78(1):67-71.
59. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;58(7):554-61.
60. Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(11):1104-11.
61. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Dowd ST, De Petrillo LA, et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res* 2006;145(2-3):155-67.
62. Singh MK, Delbello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 2007;102(1-3):131-6.
63. 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;9(8):828-38.
64. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry* 2009;195(5):457-8.

65. Petresco S, Gutt EK, Krelling R, Lotufo Neto F, Rohde LA, Moreno RA. The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary center. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31(3):240-6.
66. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C, Monk K, Brent DA, et al. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;49(4):388-96.
67. Goldsmith HH, Buss AH, Plomin R, Rothbart MK, Thomas A, Chess S, et al. Roundtable: what is temperament? Four approaches. *Child Dev* 1987;58(2):505-29.
68. Rettew DC, McKee L. Temperament and its role in developmental psychopathology. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(1):14-27.
69. Muris P, Ollendick TH. The role of temperament in the etiology of child psychopathology. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2005;8(4):271-89.
70. Caspi A, Moffitt TE, Newman DL, Silva PA. Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders. Longitudinal evidence from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(11):1033-9.
71. Tackett JL. Evaluating models of the personality-psychopathology relationship in children and adolescents. *Clin Psychol Rev* 2006;26(5):584-99.
72. Durbin CE, Klein DN, Hayden EP, Buckley ME, Moerk KC. Temperamental emotionality in preschoolers and parental mood disorders. *J Abnorm Psychol* 2005;114(1):28-37.
73. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(6):573-88.
74. Luby JL, Svrakic DM, McCallum K, Przybeck TR, Cloninger CR. The Junior Temperament and Character Inventory: preliminary validation of a child self-report measure. *Psychol Rep* 1999;84(3 Pt 2):1127-38.
75. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):975-90.
76. Schmeck K, Goth K, Poustka F, Cloninger RC. Reliability and validity of the Junior Temperament and Character Inventory. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2001;10(4):172-182.
77. Lyoo IK, Han CH, Lee SJ, Yune SK, Ha JH, Chung SJ, et al. The reliability and validity of the junior temperament and character inventory. *Compr Psychiatry* 2004;45(2):121-8.

78. Windle M, R L. Reassessing the Dimensions of Temperamental Individuality Across the Life Span: The Revised Dimensions of Temperament Survey (DOTS-R). *Journal Of Adolescent Research* 1986;1(Summer):213-229.
79. Goldberg LR. An alternative "description of personality": the big-five factor structure. *J Pers Soc Psychol* 1990;59(6):1216-29.
80. Buss AH, Plomin R. *Temperament: early developing personality traits*. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1984.
81. Rothbart MK, Ahadi SA, Hershey KL, Fisher P. Investigations of temperament at three to seven years: the Children's Behavior Questionnaire. *Child Dev* 2001;72(5):1394-408.
82. Halverson CF, Havill VL, Deal J, Baker SR, Victor JB, Pavlopoulos V, et al. Personality structure as derived from parental ratings of free descriptions of children: the inventory of child individual differences. *J Pers* 2003;71(6):995-1026.
83. Capaldi DM, Rothbart MK. Development and Validation of an Early Adolescent Temperament Measure. *The Journal Of Early Adolescence* 1992;12(May):153-173
Development and Validation of an Early Adolescent Temperament Measure.
84. Ellis LK, Rothbart MK. Revision of the Early Adolescent Temperament Questionnaire. [Poster presented at the 2001 Biennial Meeting of the Society for Research in Child Development]. In: *Biennial Meeting of the Society for Research in Child Development, 2001, Minneapolis, Minnesota, US*.
85. Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire (adult and junior)*. London: Holder & Stoughton; 1975.
86. Hansenne M, Reggers J, Pinto E, Kjiri K, Ajamier A, Ansseau M. Temperament and character inventory (TCI) and depression. *J Psychiatr Res* 1999;33(1):31-6.
87. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
88. Kusunoki K, Sato T, Taga C, Yoshida T, Komori K, Narita T, et al. Low novelty-seeking differentiates obsessive-compulsive disorder from major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(5):403-5.
89. Richter J, Eisemann M, Richter G. Temperament and character during the course of unipolar depression among inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250(1):40-7.
90. Hirano S, Sato T, Narita T, Kusunoki K, Ozaki N, Kimura S, et al. Evaluating the state dependency of the Temperament and Character Inventory dimensions in

patients with major depression: a methodological contribution. *J Affect Disord* 2002;69(1-3):31-8.

91. Farmer A, Mahmood A, Redman K, Harris T, Sadler S, McGuffin P. A sib-pair study of the Temperament and Character Inventory scales in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(5):490-6.

92. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.

93. Smith DJ, Duffy L, Stewart ME, Muir WJ, Blackwood DH. High harm avoidance and low self-directedness in euthymic young adults with recurrent, early-onset depression. *J Affect Disord* 2005;87(1):83-9.

94. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. *J Affect Disord* 2006;92(1):35-44.

95. Nery FG, Hatch JP, Nicoletti MA, Monkul ES, Najt P, Matsuo K, et al. Temperament and character traits in major depressive disorder: influence of mood state and recurrence of episodes. *Depress Anxiety* 2009;26(4):382-8.

96. Muris P, Winands D, Horselenberg R. Defense styles, personality traits, and psychopathological symptoms in nonclinical adolescents. *J Nerv Ment Dis* 2003;191(12):771-80.

97. Compas BE, Connor-Smith J, Jaser SS. Temperament, stress reactivity, and coping: implications for depression in childhood and adolescence. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33(1):21-31.

98. Oldehinkel AJ, Hartman CA, De Winter AF, Veenstra R, Ormel J. Temperament profiles associated with internalizing and externalizing problems in preadolescence. *Dev Psychopathol* 2004;16(2):421-40.

99. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/6-18 and 2001 profile. Burlington: University of Vermont; 2001.

100. Rettew DC, Copeland W, Stanger C, Hudziak JJ. Associations between temperament and DSM-IV externalizing disorders in children and adolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2004;25(6):383-91.

101. Tillman R, Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Williams M, Zimmerman B, et al. Temperament and character factors in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(4):531-43.

102. Olvera RL, Fonseca M, Caetano SC, Hatch JP, Hunter K, Nicoletti M, et al. Assessment of personality dimensions in children and adolescents with bipolar disorder using the Junior Temperament and Character Inventory. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(1):13-21.

4. ARTIGO CIENTÍFICO I

4.1 Identificação do artigo

Title: Lifetime psychopathology amongst the offspring of bipolar I parents

Running title: Psychopathology amongst Bipolar Offspring

Marcelo C. Zappitelli, M.D., M.S.¹, Isabel A. Bordin, M.D., Ph.D.¹, John P. Hatch, Ph.D.², Sheila C. Caetano, M.D.³, Giovana Zunta-Soares, M.D.², Rene L. Olvera, M.D.⁵, Jair C. Soares, M.D.²

¹ Department of Psychiatry, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² Departments of Psychiatry and Orthodontics, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA

³ Department of Psychiatry, University of Sao Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

⁴ University of Texas Health Science Center at Houston, Houston TX, USA

⁵ Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA

Artigo submetido à Revista ***Clinics***.

Confirmação (anexo 2).

4.2 Resumo

Abstract

Background: Recent studies demonstrate high rates of psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder (BD). The aim of this study was to identify psychiatric diagnoses in a sample of children of bipolar parents. **Method:** This case series comprised 35 children and adolescents aged 6 to 17 years, mean age 12.5 ± 2.9 years (20 males/15 females) with at least one parent with bipolar disorder type I. Subjects were assessed using the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version (K-SADS-PL). Psychiatric family history and demographics were also evaluated. **Results:** Of the offspring studied, 71.4% had a lifetime diagnosis of at least one psychiatric disorder (28.6% with a mood disorder, 40.0% with a disruptive behaviour disorder and 20.0% with an anxiety disorder). Pure mood disorder (11.4%) was less frequent than mood disorders comorbid with attention deficit hyperactive disorder (ADHD) (17.2%). Presence of psychopathology was commonly reported in second-degree relatives of BD offspring children (71.4%). **Conclusions:** Our results support previous findings of increased risk for developing psychopathology, predominantly mood and disruptive disorders, in bipolar offspring. Prospective studies in larger samples are needed to confirm and expand these results.

Key words: Bipolar disorder, Offspring, Psychopathology, Child, Adolescent

4.3 Introdução

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) in children and adolescents is a long-standing illness associated with considerable global impairment and varied symptomatology.⁽¹⁻⁴⁾ Also, it has a high familial loading^(5,6) and there is conceivable evidence of its heritability.^(7,8)

Early-onset BD has been increasingly recognized throughout the past decade;⁽⁹⁾ however, it remains a controversial diagnosis and highly debatable topic in child psychiatry. This is mainly due to its high rates of comorbidity and overlapping symptoms with other common psychiatric disorders found in this age bracket.^(10,11) For instance, chronic irritability is a symptom that can be found in a variety of psychiatric disorders in children such as BD, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD).⁽¹²⁾ This overlapping and lack of specificity of symptoms can interfere with final diagnostic decisions among different experts.⁽¹³⁾ In attempt to overcome this diagnostic dilemma, some researches recommend that manic cardinal symptoms (elated mood or grandiosity) be mandatory for diagnosis of BD in children.⁽¹⁴⁾ In addition, the low prevalence rates of BD in children and adolescents around the world^(15,16) are not compatible with the high rates found in clinical samples in the US⁽¹⁷⁾ and Brazil.⁽¹⁸⁾ This controversy⁽¹⁹⁾ is probably related to the current difficulties in diagnosing BD in children.

Studies that assessed adults with bipolar disorder retrospectively, demonstrated an early age of onset.⁽²⁰⁾ Prodromal symptoms are identifiable in bipolar patients 9-12 years before their confirmed diagnoses.⁽²¹⁾ Perlis et al.⁽²²⁾ identified an early onset of mood symptoms in 37.6% of their sample, and a very early onset that is before 13 years old, in 27.7% of their sample. Henin et al.⁽²³⁾ reported higher rates of childhood disruptive behavior disorders and anxiety disorders in adult patients with bipolar disorder (64%) in comparison with a control group without unipolar or bipolar mood disorders (15%). In a review article Conus et al.⁽²⁴⁾ described findings from different studies indicating the presence of a bipolar prodrome phase characterized by mood swings, disturbed sleep, irritability and drop in functioning.

To ascertain the initial symptomatology of BD, test early interventions and prevention measures, and elucidate risk and protective factors, it is useful to evaluate its prodromes. A possibility for achieving this goal is to study a population at high risk for developing BD. Offspring of bipolar parents are at high risk for different types of psychopathology, including bipolar disorder. According to a meta-analysis, bipolar offspring are 4.0 times more likely to suffer from a mood disorder and 2.7 times more likely to suffer from any mental disorder than children of healthy parents.⁽²⁵⁾ Moreover, many other studies with diverse designs report high rates of psychopathology in bipolar offspring, particularly mood and disruptive disorders.⁽²⁶⁻³²⁾

We evaluated child and adolescent offspring of bipolar parents to further examine the presence of psychopathology in this population. Lifetime DSM-IV diagnoses, degree of functional impairment and mood symptom severity were examined, as well as demographic characteristics and psychiatric family history.

4.4 Método

2. Method

Subjects

The sample included 35 children and adolescents between 6 and 17 years of age who had at least one parent with DSM-IV BD type I. This broad age range including older children was favorable to the identification of psychiatric disorders amongst the offspring of bipolar I parents. The parents and their offspring were recruited from advertisements in the community, and the outpatient clinics at The University of Texas Health Science Centre at San Antonio (n=30) and from the Center of Excellence for Research and Treatment of Bipolar Disorder at the University of North Carolina at Chapel Hill (n=5), where a number of the parents were already enrolled in other studies. In all families the bipolar parent who was the informant in the present study was an outpatient at the time of enrollment, and euthymic at the time of the assessments. Information about the non-informant parents was obtained from their bipolar partner.

Exclusion criteria for offspring included the presence of neurologic disorders, head injury with loss of consciousness, and a family history of hereditary neurologic disorder, as well as any current serious medical problems.

Instruments and Procedures

This study was approved by the local Institutional Review Boards. All offspring provided written assent and the parents or legal guardians provided written consent prior to participation. Offspring were evaluated diagnostically with the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version (K-SADS-PL).⁽³³⁾ All participant bipolar parents were assessed regarding their lifetime history of psychiatric disorders using the Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID)⁽³⁴⁾ to confirm their diagnoses. In order to ascertain the psychiatric family history, a family history form comprising questions about psychiatric problems in first and second-degree relatives was utilized for direct interview with the parent. In order to get information about the participant children, subjects and their bipolar parent, most often the mother, were interviewed separately by trained psychiatrists with experience in interviewing either children or adults. Interviewers were not blind to the subjects' bipolar offspring status. The interview material was reviewed and discussed by the research team and the final diagnoses were made on a consensus conference utilizing DSM-IV criteria. In addition, children and adolescents along with their parents completed the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)⁽³⁵⁾ and the Young Mania Rating Scale (YMRS)⁽³⁶⁾ to rate the severity of depressive and manic symptoms, respectively. Presence of clinical depression was identified by CDRS-R scores above 40, and mania by YMRS scores above 12. Overall impairment was measured by the Children's Global Assessment Scale (CGAS)⁽³⁷⁾. Socioeconomic status was assessed using the Hollingshead Four Factor Index of Social Status.⁽³⁸⁾ All subjects received monetary compensation for their participation in the study.

4.5 Resultados

3. Results

The sample consisted of 35 child and adolescent offspring from 26 nuclear families with at least one parent, in most cases the mother (82.9%) with BD type I (table 1). Of these 35 participants, 14 were siblings, 2 were half-siblings and 19 were unrelated. Subjects had a mean \pm S.D. age of 12.5 ± 2.9 years, range 6 to 17 years. Fifteen (42.9%) were girls and 20 (57.1%) boys. Regarding ethnicity, 57.1% were Caucasian, 34.3% were Hispanic and 8.6% African-American. The three ethnic groups were evenly distributed among the groups affected and unaffected by psychiatric disorders. The mean \pm S.D. for years of education in the offspring group was 6.4 ± 3.0 . The mean Hollingshead socioeconomic status was 43.1 ± 15.3 , which falls within social class III. This class represents parents who may be small business owners or technicians and have completed partial college.

Psychopathology in BD Offspring

As displayed in table 1, among the 35 participants, 25 (71.4%) met DSM-IV criteria for at least one psychiatric disorder. Of these 25 children, 3 (8.6%) received a diagnosis of BD, 2 of which met DSM-IV criteria for BD type I and 1 of which was BD not otherwise specified (NOS), and 7 (20.0%) received a diagnosis of major depressive disorder. The remaining 15 (42.9%) received other axis 1 diagnoses, as follows: 4 ADHD, 4 with ADHD plus ODD, 3 with generalized anxiety disorder alone, 2 with enuresis, 1 with an adjustment disorder, and 1 with anxiety disorder NOS. Ten (28.6%) of the children and adolescents did not receive any psychiatric diagnosis.

Comorbidity with ADHD was present in 6 (60.0%) of the 10 children with mood disorders, including those with bipolar disorder. In all of these 6 subjects the age of onset of ADHD was at least one year before the onset of mood disorders. Comorbid anxiety disorders were found in 3 of these 10 children (30.0%), comorbid ODD in 1 child (10.0%), and comorbid enuresis in 1 child (10.0%).

The mean age at onset of mood symptoms among the group of subjects with bipolar and major depressive disorder was 8.6 ± 2.8 years. More specifically, children with BD type I ($n=2$) developed their first mood symptomatology at 5 or 6 years of age, and the one with BD-NOS had the onset of mood symptoms at 8 years of age. Moreover, both children with BD type I had an episodic course, exhibiting elated mood during manic episodes, and one had a prior history of psychiatric

hospitalization, whereas the BD-NOS subject had short phases, lasting less than 4 days, of moderately elevated mood, co-occurring with other manic symptoms, yet did not meet all DSM-IV diagnostic criteria for BD type I or II.

Of the 35 subjects, 3 had CDRS-R scores above 40, and just one scored above 12 on the YMRS. The mean CGAS score of the whole sample was 75.5 ± 14.7 . The group of offspring affected by psychiatric disorders had a mean CGAS score of 70.2 ± 13.9 with the mood disorders group having the lowest mean score of 64.5 ± 17.5 , whereas the unaffected participants had the highest mean score of 88.7 ± 5.2 .

Ten participants were on psychiatric medications at the time of assessment, 3 diagnosed with bipolar disorder, 2 with major depression, four with ADHD, and 1 with enuresis. Atypical antipsychotics, antidepressants, psychostimulants and an anticholinergic were the medications used.

Family Characteristics

Sixty-three percent of the families were single-parent or blended families, and in these cases limited contact and a poor relationship between children and the absent parent were often reported. One child resided with a guardian at the time of the study. Generally speaking, most families had a significant psychiatric history with more than one member, in addition to the bipolar parent, suffering from a mental illness. Within the 35 offspring, 25 (71.4%) had second-degree relatives with a history of psychiatric disorders. Of these 25, 21 had second-degree relatives with a mood disorder, 9 with alcohol or other drug dependence, 6 with anxiety disorders, and 2 with schizophrenia (table 2).

The most common comorbidity in the bipolar parents was an anxiety disorder. Anxiety disorders were present in almost 40% of the bipolar parents; posttraumatic stress disorder (PTSD) was the most prevalent one. Alcohol and cannabis dependence were present in only 2 parents, and in both cases in sustained partial remission.

The non-informant parents were not formally assessed, but in most cases they had a history of a psychiatric disorder, according to information provided by their bipolar partner. Ten (28.6%) were reported to have a mood disorder, mostly major

depressive disorder, and 1 had a probable BD comorbid with drug dependence. Five (14.3%) were reported to have alcohol or other drug dependence, one of whom comorbid with an anxiety disorder. One (2.9%) had schizophrenia. The psychiatric histories of 3 (8.6%) were unknown, and the remaining 16 (45.7%) had no history of psychiatric disorder.

4.6 Conclusão

4. Discussion

The present study is consistent with previous ones in demonstrating high rates of psychiatric disorders in children and adolescents with at least one parent diagnosed with BD type I. Among these offspring, seventy-one percent received at least one psychiatric diagnosis, which is a relatively similar rate compared with prior bipolar offspring studies (72% and 78%),^(31,39) though slightly higher than the rate found in a meta-analysis (52%).⁽²⁵⁾

The lifetime prevalence of depression has been reported to increase from childhood to adolescence,⁽⁴⁰⁾ and also to increase during the adolescence period.⁽⁴¹⁾ In the general population the lifetime prevalence of major depression among adolescents ranges from 12% to 20%.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ According to a meta-analysis including epidemiological studies with children and adolescents with formal psychiatric diagnoses of depressive psychiatric disorders, rates of depression were higher in adolescents (13-18 years) than in children (under 13).⁽⁴⁴⁾ Compared to this estimate the prevalence of depressive disorder in our sample which includes children and adolescents can be considered higher. This finding indicates that bipolar offspring are at serious risk of being affected by mood disorders. Moreover, data from existing longitudinal studies of bipolar offspring have demonstrated that the first manic phase is generally preceded by depressive symptoms.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ Thus, these results make it plausible to hypothesize that some of the subjects with major depressive disorders in the present study will meet criteria for bipolar disorder in the future.

In the present study, ADHD and anxiety disorders were observed in significant proportions among bipolar offspring confirming the findings of previous studies.⁽²⁷⁻³⁰⁾ In the studied sample, ADHD and anxiety disorders were also highly comorbid with

mood disorders. These findings are in agreement with prior research conducted with bipolar offspring. ^(27,29) The high levels of ADHD comorbid with depression differ bipolar offspring from general population of children and adolescents. Indeed, a review of population based studies involving this age range showed that the highest levels of comorbidity were between depression and anxiety, and between ADHD and ODD/CD. ⁽⁴⁸⁾ The fact that bipolar youth present high rates of comorbidity with ADHD, ⁽⁴⁹⁾ suggests that ADHD in bipolar offspring may be a marker of increased vulnerability to BD.

Furthermore, among the subjects affected with mood disorders and ADHD as co-occurring diagnoses, the age of onset of ADHD was prior to the onset of mood symptoms in 100% of the cases, and the same was true for just over 50% of participants diagnosed with anxiety disorders. Hence, some disruptive behaviors and even anxiety observed in a high risk sample can be cautiously interpreted as potential precursors of future mood disorders, ⁽⁵⁰⁾ especially BD, as has been previously suggested. ^(29, 51-54) The exact nature of the association between BD and disruptive or anxiety disorders in children and adolescents is not yet completely understood. Nevertheless, considering the sequential chronological onset of these disorders in at-risk children, it is important to recognize the possibility of the diagnosis of BD any point in time.

Regarding their overall functioning, subjects in the present study in spite of their high rates of psychopathology had a fairly good level of global functioning as measured by the CGAS. Even the lowest functioning group, namely those with mood disorders, received a mean CGAS score above 61, indicating a relatively good level of function with some difficulties in a single area. Several prevalence studies of psychiatric disorder ^(16,55,56) have reported a coexistence of DSM-III-R or DSM-IV diagnosis and good global functioning in children and adolescents. This good level of functioning found in the present sample might be a result of easy access to mental health services, the increased availability of more effective treatments including medicines and psychosocial interventions and early diagnosis.

Additionally, most subjects in this study had multiple first and second-degree relatives with a history of mental illness, especially mood disorders and alcohol or other drug dependence, so a high familial loading was present in our sample. The non-informant parents were often reported to be suffering from psychiatric disorders

as well, almost 30% of whom with a mood disorder, which supports the assumption of the high heritability of bipolar disorder.

Environmental risk factors mentioned in both the meta-analysis of children of parents with bipolar disorder⁽²⁵⁾ and in a review article about studies of bipolar offspring⁽⁵⁷⁾ were also present in this sample. In other words, the marital divorce rates were above 60%, and consequently the majority of families who took part in this study were one-parent or blended families. The relationships among family members were described as unsupportive, suggesting the presence of poor parenting skills, a known factor that can negatively affect the child's mental health.

The high rates of mental disorders in the offspring's relatives, the high rate of comorbid PTSD in the proband parents and the elevated number of environmental risk factors mentioned suggest that these families might be quite vulnerable and more dysfunctional than the families included in other high risk studies.⁽⁵⁸⁾ This fact may have predisposed the offspring studied to a rather early onset of mood symptoms.

Some limitations of the present study must be taken into account. The study design was a cross-sectional case series with a limited sample size, and a control group was not included for comparison. The inclusion of families already engaged in imaging studies at the same Center might have caused a selection bias by including subjects that are not representative of bipolar offspring in general. In addition, not all biological children of bipolar informant parents participated in the study. Despite these limitations, our study aligned with recent literature revealing that offspring of parents diagnosed with BD are a high-risk population who deserve special attention in order to detect possible early symptoms of psychiatric abnormalities. Moreover, it points to the fact that more studies are needed in this field, specifically those designed to be longitudinal in nature.

4.7 Referências

5. References

1. 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 youths aged 5 to 17 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(7):847-58.

2. 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;63(10):1139-48.

3. 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;63(2):175-83.

4. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166(7):795-804.

5. Wals M, van Os J, Reichart CG, Hillegers MH, Ormel J, Verhulst FC, et al. Multiple dimensions of familial psychopathology affect risk of mood disorder in children of bipolar parents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;127(1):35-41.

6. Rende R, Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, et al. Childhood-onset bipolar disorder: Evidence for increased familial loading of psychiatric illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(2):197-204.

7. Todd RD, Reich W, Petti TA, Joshi P, DePaulo JR, Jr., Nurnberger J, Jr., et al. Psychiatric diagnoses in the child and adolescent members of extended families identified through adult bipolar affective disorder probands. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(5):664-71.

8. Faraone SV, Tsuang MT. Heterogeneity and the genetics of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;123(1):1-9.

9. 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;64(9):1032-9.

10. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53(11):970-7.

11. Diler RS, Uguz S, Seydaoglu G, Erol N, Avci A. Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disord* 2007;9(3):243-51.

12. Carlson GA. Who are the children with severe mood dysregulation, a.k.a. "rages"? *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1140-2.

13. Dubicka B, Carlson GA, Vail A, Harrington R. Prepubertal mania: diagnostic differences between US and UK clinicians. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17(3):153-61.
14. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(5):459-67.
15. Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(10):1203-11.
16. Canino G, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bird HR, Bravo M, Ramirez R, et al. The DSM-IV rates of child and adolescent disorders in Puerto Rico: prevalence, correlates, service use, and the effects of impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(1):85-93.
17. Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Cayton GA, et al. Clinical correlates of bipolar disorder in a large, referred sample of children and adolescents. *J Psychiatr Res* 2005;39(6):611-22.
18. Tramontina S, Schmitz M, Polanczyk G, Rohde LA. Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatment findings. *Biol Psychiatry* 2003;53(11):1043-9.
19. Parens E, Johnston J. Controversies concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder in children. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*;4:9.
20. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(9):846-71.
21. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(10):1245-52.
22. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55(9):875-81.
23. Henin A, Biederman J, Mick E, Hirshfeld-Becker DR, Sachs GS, Wu Y, et al. Childhood antecedent disorders to bipolar disorder in adults: a controlled study. *J Affect Disord* 2007;99(1-3):51-7.

24. Conus P, Ward J, Hallam KT, Lucas N, Macneil C, McGorry PD, et al. The proximal prodrome to first episode mania--a new target for early intervention. *Bipolar Disord* 2008;10(5):555-65.
25. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997;42(6):623-31.
26. Decina P, Kestenbaum CJ, Farber S, Kron L, Gargan M, Sackeim HA, et al. Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *Am J Psychiatry* 1983;140(5):548-53.
27. Grigoriu-Serbanescu M, Christodorescu D, Jipescu I, Totoescu A, Marinescu E, Ardelean V. Psychopathology in children aged 10-17 of bipolar parents: psychopathology rate and correlates of the severity of the psychopathology. *J Affect Disord* 1989;16(2-3):167-79.
28. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(4):453-60.
29. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;58(7):554-61.
30. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Dowd ST, De Petrillo LA, et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res* 2006;145(2-3):155-67.
31. Singh MK, Delbello MP, Stanford KE, Soutullo C, McDonough-Ryan P, McElroy SL, et al. Psychopathology in children of bipolar parents. *J Affect Disord* 2007;102(1-3):131-6.
32. Neslihan Inal-Eiroglu F, Ozerdem A, Miklowitz D, Baykara A, Akay A. Mood and disruptive behavior disorders and symptoms in the offspring of patients with bipolar I disorder. *World Psychiatry* 2008;7(2):110-2.
33. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(7):980-8.
34. First M, Gibbon M, Spitzer R, J W. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders. New York: State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department; 2002.

35. Poznanski EO, Mokros HB. Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Manual. Los Angeles:: Western Psychological Services; 1996.
36. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
37. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(11):1228-31.
38. Hollingshead A. Four Factor Index of Social Status. New Haven, CT: Yale University of Sociology; 1975.
39. Gershon ES, McKnew D, Cytryn L, Hamovit J, Schreiber J, Hibbs E, et al. Diagnoses in school-age children of bipolar affective disorder patients and normal controls. *J Affect Disord* 1985;8(3):283-91.
40. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM, et al. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002;52(6):529-42.
41. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;49(10):980-9.
42. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(11):1427-39.
43. Zalsman G, Brent DA, Weersing VR. Depressive disorders in childhood and adolescence: an overview: epidemiology, clinical manifestation and risk factors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15(4):827-41, vii.
44. Jane Costello E, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47(12):1263-71.
45. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2005;7(4):344-50.
46. 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;9(8):828-38.
47. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study. *Br J Psychiatry* 2009;195(5):457-8.

48. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40(1):57-87.
49. Joshi G, Wilens T. Comorbidity in pediatric bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18(2):291-319, vii-viii.
50. Chronis-Tuscano A, Molina BS, Pelham WE, Applegate B, Dahlke A, Overmyer M, et al. Very early predictors of adolescent depression and suicide attempts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*;67(10):1044-51.
51. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Wozniak J, Spencer T. Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: a familial subtype? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(10):1378-87; discussion 1387-90.
52. Tillman R, Geller B, Bolhofner K, Craney JL, Williams M, Zimmerman B. Ages of onset and rates of syndromal and subsyndromal comorbid DSM-IV diagnoses in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(12):1486-93.
53. Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord* 2006;8(6):710-20.
54. Da Fonseca D, Fakra E. [Premorbid phase of bipolar disorder]. *Encephale*;36 Suppl 1:S3-7.
55. Verhulst FC, van der Ende J, Ferdinand RF, Kasius MC. The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(4):329-36.
56. Roberts RE, Attkisson CC, Rosenblatt A. Prevalence of psychopathology among children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1998;155(6):715-25.
57. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001;3(6):325-34.
58. Shaw JA, Egeland JA, Endicott J, Allen CR, Hostetter AM. A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(11):1104-11.

4.8 Tabelas

Table 1. Demographics, clinical characteristics, and lifetime psychiatric diagnoses of the bipolar offspring (N=35).

Child variables	Mean±SD	N (%)
DEMOGRAPHICS		
Female		15 (42.9)
Age (years)	12.5±2.9	
Years of schooling	6.4±3.0	
Hollingshead SES	43.1±15.3	
CLINICAL CHARACTERISTICS		
CGAS	75.5±14.7	
CDRS-R	23.8±8.7	
YMRS	3.3±4.1	
On psychiatric medication		10 (28.6)
Psychiatric hospitalization		5 (14.3)
LIFETIME PSYCHIATRIC DIAGNOSES*		
Bipolar disorder type I		2 (5.8)
Bipolar disorder NOS		1 (2.9)
Major depressive disorder		7 (20.0)
Generalized anxiety disorder		5 (14.3)
Separation anxiety disorder		1 (2.9)
Obsessive compulsive disorder		1 (2.9)
Anxiety disorder NOS		1 (2.9)
Oppositional defiant disorder		5 (14.3)
Attention deficit hyperactivity disorder		14 (40.0)
Conduct disorder		1 (2.9)
Adjustment disorder		1 (2.9)
Enuresis		3 (8.6)
No psychiatric disorder		10 (28.6)

Abbreviations: SD: Standard deviation; SES: Socioeconomic status; CGAS: Clinical global assessment scale; CDRS-R: Children depression rating scale revised; YMRS: Young mania rating scale; NOS: Not otherwise specified

* Some children have more than one diagnosis.

Table 2. Psychiatric family history of the bipolar offspring (N=35).

Psychiatric disorders*	Non-informant parents** N (%)	Second-degree relatives N (%)
Mood disorders	10 (28.6)	21 (60.0)
Alcohol/drug dependence	6 (17.1)	9 (25.7)
Schizophrenia	1 (2.9)	2 (5.8)
Anxiety disorders	1 (2.9)	6 (17.1)
No psychiatric disorders	16 (45.7)	10 (28.6)
No information	3 (8.6)	0 (0.0)

* Comorbidities are possible

** Spouse of the bipolar informant parents

5. ARTIGO CIENTÍFICO II

5.1 Identificação do Artigo

Title: Temperament and character traits in children and adolescents with major depressive disorder: a case-control study

Running title: Temperaments traits in children with depression

Marcelo C. Zappitelli M.D.¹, Isabel A. Bordin M.D., Ph.D.¹, John P. Hatch, Ph.D.², Sheila C. Caetano, M.D., Ph.D.³, Giovana Zunta-Soares, M.D.⁴, Rene L. Olvera, M.D.⁵, Jair C. Soares, M.D.⁴

¹ Department of Psychiatry, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

² Departments of Psychiatry and Orthodontics, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA

³ Department of Psychiatry, University of Sao Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

⁴ University of Texas Health Science Center at Houston, Houston TX, USA

⁵ Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA

Artigo submetido à revista ***Journal of Psychiatric Research***.

Confirmação (anexo 3).

5.2 Resumo

Abstract

Objectives: To evaluate temperament and character traits using the Junior Temperament and Character Inventory (JTCl) in children and adolescents with major depressive disorder (MDD) in comparison with healthy control subjects (HC), and to verify if comorbidity with disruptive disorders and being currently depressed influence JTCl scores. **Methods:** A case-control study comprising 41 MDD children/adolescents matched to 40 HC by gender and age (8-17 years). All participants were assessed diagnostically with the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Present and Lifetime (K-SADS-PL). Temperament and character traits were measured with the parent and child versions of JTCl, and depression was evaluated with the Children’s Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). **Results:** MDD subjects had significantly higher scores on harm avoidance and novelty seeking, and lower scores on reward dependence, persistence, self-directedness and cooperativeness compared with HC. Comorbidity with disruptive disorders exerts influence on almost all dimensions, in general increasing the mean differences between MDD and HC subjects. Also, being currently depressed did not influence the results, except for reward dependence according to parent data. **Conclusions:** MDD children/adolescents have a different temperament and character profile compared to HC subjects. This study supports previous findings of trait-like characteristics of harm avoidance and self-directedness.

Keywords: children, adolescents, major depressive disorder, temperament, character

5.3 Introdução

Introduction

Depression is a common and impairing disorder in children and adolescents with a point prevalence ranging between 1% and 2% in children and between 3% and 8% in adolescents^(1,2). Depression places a heavy burden on children and their family interfering with children's performance at school and with their psychosocial functioning⁽³⁾. Depression is associated with high rates of psychiatric comorbidity especially anxiety and disruptive behavior disorders⁽⁴⁾. Moreover, major depressive disorder (MDD) is an important cause of youth suicide^(5,6), and adolescent-onset depression is associated with an increased risk of recurrences into adult life.⁽⁷⁾

The etiology of MDD is multi-factorial. It is presumed that the interaction of many risk factors play a role in both its onset and course⁽⁸⁾. Amongst these factors, temperament is one that has recently aroused the interest of researchers⁽⁹⁾. The exact definition of temperament is still a topic of discussion, but in general, temperament refers to individual differences that have a genetic basis, are manifested early in life and are relatively stable over time.⁽¹⁰⁾

The association between psychopathology and temperament has been explained by four different models: (1) the scar model proposes that psychopathology would modify pre-existing temperament traits; (2) the vulnerability model proposes that certain traits would raise the likelihood of developing a determined type of psychopathology; (3) the spectrum model supposes that psychiatric disorders would be the extreme end of a temperament; and (4) the pathoplastic model hypothesizes that specific temperament combinations could interfere with some characteristics of psychiatric disorders like their course and presentation⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Therefore, temperament traits could play a role in determining vulnerability to depression, either predisposing individuals to or protecting them from developing the disorder. More specifically, temperament can directly influence the susceptibility to depression, or can regulate the reactivity to environmental stimuli eliciting particular responses, which might be more or less adaptive.

Different descriptive frameworks have been formulated for individual's temperament, resulting in the development of a variety of instruments to measure it.

However, it seems that fundamental traits that are the core components of different theoretical models have been given different names for similar content⁽¹⁵⁾. A common approach used to assess certain aspects of personality in adults is Cloninger's psychobiological model of temperament and character – The Temperament and Character Inventory (TCI)⁽¹⁶⁾. The TCI assesses four dimensions of temperament called novelty seeking (NS), harm avoidance (HA), reward dependence (RD) and persistence (P). These dimensions are fairly heritable, manifest early in life and represent responses to emotional stimuli⁽¹⁷⁾. Three character dimensions were also described, namely self-directedness (SD), cooperativeness (C) and self-transcendence (ST), which are concept-based and related to self-acceptance and acceptance of other people and nature⁽¹⁸⁾. The character dimensions are more influenced by environmental factors and social learning than the temperament ones⁽¹⁸⁾, though both have equivalent heritability.⁽¹⁹⁾

Adults with MDD exhibit a TCI profile characterized by high HA, and low SD and C⁽²⁰⁻²³⁾. Although the Junior Temperament and Character Inventory (JTCI)⁽²⁴⁾ is available to assess these personality domains in children, studies of children with MDD using JTCI are still lacking. In spite of that, a considerable number of studies using other taxonomies have revealed a significant correlation between specific temperament characteristics and depression. In fact, several studies have associated internalizing disorders in children with negative affectivity (tripartite model of anxiety and depression)⁽²⁵⁾ or neuroticism (Five-Factor Model)⁽²⁶⁾ ^(27,28), which are both conceptually related to HA (Cloninger's psychobiological model), pointing to similarities between adult and child findings. Thus, further studies of the psychopathology-personality connection in children are needed to enhance our understanding of some complex mechanism involved in the development of psychiatric disorders.

All previous studies that assessed temperament by TCI in depressed patients were carried out with adults, except one that applied the JTCI in 6-to-18-year olds with externalizing disorders where depression was a possible comorbid disorder⁽²⁹⁾. Therefore, the present study is the first initiative of using JTCI to assess personality dimensions in depressed children and adolescents with and without comorbidity. The current study had the following aims: (1) to investigate dimensions of temperament and character measured by the JTCI in children and adolescents with MDD compared to healthy subjects; (2) to investigate JTCI profile differences between

MDD children with and without a comorbid disruptive behavior disorder; (3) to verify whether there is a relationship between mood state and temperament and character dimensions; and (4) to verify whether there is a relationship between number of depressive episodes and temperament and character dimensions. Based on studies conducted with adult samples, we hypothesized that MDD children would have a specific profile characterized by higher HA, and lower C and SD compared to healthy subjects. Also, we hypothesized that HA and SD would have a trait-like property (i.e. a lifelong temperament trait which would increase vulnerability to depression) as have been suggested by previous studies.

5.4 Método

2. Methods

Subjects

Subjects were 41 children and adolescents with MDD and 40 healthy comparison subjects (HC) between the ages of 8 and 17 years. The samples were group matched by gender and age with one control subject excluded because of JTCI missing data. All participants were recruited from outpatient neuroimaging research programs, from outpatient psychiatric clinics and through media advertisements in the local community. According to The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age-Children – Present and Lifetime version (K-SADS-PL)⁽³⁰⁾ cases met DSM-IV criteria for MDD and the HC subjects had no lifetime psychiatric disorders. In addition, first degree relatives of HC subjects had no axis I disorders based on a family history form comprising questions about psychiatric problems in their first and second- degree relatives. Exclusion criteria for both groups were the presence of neurological disorders, history of head injury with loss of consciousness, any current serious medical problem, pregnancy and metal plates in the body (due to neuroimaging studies), and use of illegal substances within the six previous months.

Instruments and Procedures

All subjects provided signed assent and their parents or legal guardians provided written informed consent prior to participation. The study was approved by the Institutional Review Board of The University of Texas Health Science Center at San Antonio.

Children and parents were interviewed separately by M.D.- or P.H.D.-level clinicians. K-SADS-PL⁽³⁰⁾ was administered to all depressive patients and healthy individuals to assess psychiatric diagnoses. Depressive symptom severity was assessed by the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)⁽³¹⁾, and patients with a CDRS-R score ≥ 40 were considered clinically depressed. Final diagnoses were obtained at a consensus meeting where the content of the instruments was reviewed and discussed by the research team.

Temperament and character dimensions were evaluated by the child and parent versions of the JTCI, a 108-item self-report questionnaire for child populations, adapted from the adult version of the instrument (TCI). Cronbach's α has been reported in the range .44 to .77, with means and standard deviations consistent with those of the TCI. Copeland et al.⁽³²⁾ demonstrated adequate internal consistency for both parent and child versions. Furthermore, the Korean and the German versions of JTCI also showed good psychometric properties with Cronbach α values ranging from .48 (P) to .80 (HA) and .48 (P) to .81 (HA) respectively^(33,34). The instrument comprises questions regarding four temperament dimensions, viz NS, HA, RD and P, and three character factors, SD, C, and ST which is divided into two subscales named fantasy and spirituality.

All participants underwent a physical examination, urine drug and pregnancy screening and routine urine and blood tests.

Statistical analysis

Data management and analyses were performed using the SPSS software version 12.0.2 (SPSS, Inc., Chicago, IL) and the SAS V8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Association between categorical variables was based on chi-square tests (Fisher exact tests when appropriate), and mean comparisons were performed by Student t-tests. Spearman correlation coefficients estimated the association between JTCI child and parent reports.

Analysis of Variance (ANOVA) was used to examine differences between the MDD and HC groups on the JTCl scales taking child age (08 – 12 years and 13 – 17 years old) and gender into account as factors. A secondary analysis compared three groups of children: MDD with comorbid disruptive behavior disorders, MDD without comorbid disruptive behavior disorders and HC subjects. Disruptive behavior disorders included attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), conduct disorder (CD) or oppositional defiant disorder (ODD). In addition, when significant ($p < .05$) mean differences were observed, Duncan's or Dunnett's multiple comparisons test was used to test specific pairwise differences. Because ANOVA assumes variables follow a normal distribution, Kolmogorov-Smirnov tests were used to confirm normality of data. In case of absence of normal distribution, the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis was applied to identify mean differences between groups.

5.5 Resultados

3. Results

Subjects in both depressed and control groups were similar in gender, age and ethnicity (table 1). The number of depressed patients with one depressive episode was 27 (65.9%), and 18 (43.9%) MDD subjects were currently depressed at the time of the study. Also, 24 (58.5%) MDD subjects had a comorbid disruptive behavior disorder.

Child-reported data

ANOVA showed a significant difference between MDD and HC on all JTCl scales except ST. The MDD subjects achieved higher scores than HC on HA and NS, and lower scores than HC on RD, P, SD and C. For RD, there also was an effect of gender, with depressed boys getting even lower scores than depressed girls. The MDD and HC groups did not differ significantly on ST character (fantasy and spirituality) (table 2).

When comorbidity with disruptive behavior disorders was taken into account the analysis yielded slightly different results (table 3). When considering three groups

(MDD with comorbid disruptive behavior disorders, MDD without comorbid disruptive behavior disorders and HC subjects), the effect of group for NS was no longer significant, and for ST the group effect remained nonsignificant. For P, C and RD the group effect remained significant. In other words, MDD subjects whether comorbid or not comorbid with disruptive behavior disorders, had lower scores than HC subjects. In addition, for RD, the effect of gender was also present, with all male participants having lower scores compared to all females. Regarding HA and SD, comorbidity was an important factor to be considered in the analysis. MDD patients with a comorbid disruptive behavior disorder had higher scores than HC subjects on HA only in the 13 – 17 age group, and for younger children (8 -12 years) no effect of group was observed. For SD the interaction between group and gender was significant with MDD boys, no matter the comorbidity, scoring lower than HC subjects. However, for girls, the presence of comorbidity decreased SD scores even more, differentiating them from MDD girls without comorbidity and healthy girls.

Furthermore, the number of depressive episodes and depressive current state measured by CDRS did not influence the results, since MDD subjects with one depressive episode and MDD subjects with more than one episode did not differ significantly on temperament and character scales. Also, no difference was noted between MDD subject with and without current depression.

Parent-reported data

Like the child reported data, analyses of parent data showed a statistically significant effect of group (MDD versus HC) on all JTCl scales including ST. Children and adolescents with MDD received lower scores than HC subjects on RD, P, SD, C and ST (spirituality subscale), and higher scores than HC subjects on HA, NS and ST (fantasy subscale). For HA, scores of the MDD group were higher than controls, but there was an interaction between gender and age as well, with older boys (13 -17 years) getting higher scores than younger boys, and no mean difference between older and younger girls. Also, for C besides the effect of group (MDD subjects scoring lower than HC subjects) there was an interaction between group and age, with older depressed subjects (13 - 17 years) achieving lower scores than the younger ones, and there was no mean difference between older and younger HC subjects (table 2).

Considering the comorbidity between depression and disruptive behavior disorders, the findings were as follows. First, regarding RD, P and ST (spirituality subscale) mean scores, the comorbid and non-comorbid MDD groups did not differ, but both groups obtained lower scores than the control group. Then, concerning NS, SD and ST (fantasy subscale) mean scores, comorbidity with disruptive behavior disorders increased the mean differences previously observed between MDD and HC subjects. For NS, the comorbid and non-comorbid MDD groups had higher scores than HC, with the comorbid group getting the highest score. In contrast, the opposite results were noted for SD, with comorbid and non-comorbid MDD groups having lower scores than HC, and the comorbid group having the lowest score. For ST (fantasy) an interaction between group and age was observed. Among the older participants, being depressed, regardless of the presence of comorbidity, increased ST scores compared with controls; however, in the younger group (8 -12 years) the analysis was not feasible due to the small number of non-comorbid children. Regarding C, scores of depressed subjects with a comorbid disruptive behavior disorder were lower than scores of depressed subjects without disruptive behavior disorders, especially for the older group (13 – 17 years). In addition, older depressed subjects (13 – 17 years) without disruptive disorders had lower scores on C compared with HC, but younger subjects (8 – 12 years) without disruptive disorders did not differ from HC. Lastly, for HA the comorbid and non-comorbid MDD groups had higher scores than HC subjects. Moreover, there was an interaction between group and gender, with non-comorbid MDD boys having higher scores than MDD boys with disruptive disorders, a result that was not observed for girls (table 3).

Similar to the child reported data, the number of depressive episodes did not influence the results, inasmuch as no significant differences were observed between the group of subjects with one depressive episode and the group with more than one episode. Furthermore, being currently depressed increased RD scores compared to MDD subjects with no current depression, an effect that was not noticed in any other JTCI scale.

Concordance between child and parent reported data

For the MDD group, the Spearman correlation between child-reported and parent-reported data was poor (-.08 – .43) on all temperament and character

dimensions. For the control group slightly higher correlations were observed (.16 - .60), with the SD scale achieving a fair to good (.60) correlation.

5.6 Conclusão

4. Discussion

We compared depressed children and adolescents to healthy subjects on dimensions of temperament and character using the JTCl. Our findings revealed differences between MDD patients and HC subjects with regard to specific personality dimensions. In general, MDD subjects had lower scores than HC on RD, P, SD and C, and higher scores on HA and NS. For ST the results were more complex. For this dimension the results depended upon the participants' age and gender, the presence of comorbidity, and whether parent or child reports were analyzed. Indeed, a comorbid disruptive behavior disorder appears to intensify the differences between cases and controls.

According to previous studies, adult patients with major depression have higher scores on HA, and lower scores on SD and C compared to controls. Hansenne et al.⁽²⁰⁾ found higher HA and ST scores and lower SD and C scores in a group of adult depressed patients compared to healthy controls. In another case-control study, adult patients with major depression had higher HA scores and lower SD and C scores than controls⁽²¹⁾. In another study, euthymic young adults with a history of major depression scored higher than controls on HA and lower on SD⁽²²⁾. Also, Farmer et al.⁽³⁵⁾ demonstrated that HA, SD and NS are familial and correlated with an increased susceptibility to depression. These findings are similar to a certain degree to those of Cloninger et al.⁽²³⁾ where high HA and low SD predicted major depression. In a recent study by Nery et al.⁽³⁶⁾ adults with MDD had higher scores on NS, HA and ST and lower scores on RD, SD and C than healthy controls. Moreover, low scores on RD, C and SD and high scores on HA and NS were found in a group of children and adolescents with disruptive behavior disorders with a comorbid internalizing disorder.⁽²⁹⁾

Therefore, our findings are partially in line with the existing literature. High HA has been frequently associated with depression⁽³⁷⁾, and it is linked to pessimism,

uncertainty, shyness and fatigability⁽¹⁸⁾. In our sample, we also found higher HA in our depressed boys and girls compared to HC, especially in the older group (13-17 years) whose HA scores were high according to both children and parent reports. Within the younger group, MDD children comorbid and non-comorbid with a disruptive disorder rated themselves akin to HC. Based on this, we can speculate that HA pattern is well established in depressed adolescents, similar to depressed adults, but for younger children this pattern may be less stable and not completely established. We hypothesize that younger children's HA pattern is more likely to be modified by the interplay between genetic and environmental factors which are the foundation of personality development. In addition, comorbidity with disruptive disorders may affect overall results since impulsivity, being quick-tempered and easily excitable may counterbalance shyness, inhibition, fearfulness and fatigability that may reduce HA scores. Hence, up to a certain age there is still a potential for changing some temperamental characteristics, and consequently timely interventions could prevent the onset of MDD or minimize the severity of clinical outcomes.

Disruptive behavior disorders have been associated with high NS scores in studies involving children with externalizing disorders^(29,32,38), which is an expected finding as long as individuals higher on NS were described as excitable, impulsive, quick-tempered and quickly distracted⁽¹⁶⁾. On the other hand, studies conducted with adults showed lower mean NS scores in depressed individuals compared to controls or no difference between the two groups. However, when considering parental reports in our study, MDD children scored higher on NS compared to controls, with the comorbid MDD group having a higher score than the non-comorbid MDD group. This suggests that the presence of a comorbid disruptive behavior disorder increases NS scores in depressed children. A previous study⁽³²⁾ that applied JTCl in children and adolescents (6 to 18 years old) with attention and or aggressive behavior found a positive relation between NS scores and internalizing disorders in the group of siblings according to the mother's ratings but not according to the child's ratings. One may hypothesize that internalizing disorders comorbid with externalizing disorders in siblings, not reported by the authors, are again a possible explanation for this finding. Interestingly, in our study the entire MDD group obtained a higher mean NS score compared to controls showing that unknown factors other than comorbidity may play a role in increasing NS in depressed children. Our findings are not in agreement with results of studies conducted with depressed adults in which a decrease in NS is

usually observed. Nevertheless, our findings are relevant since high NS may be a marker for suicidality in depressed adolescents. Indeed, a study⁽³⁹⁾ that followed 1063 New Zealand adolescents from 14 to 21 years of age suggests that high levels of NS and high neuroticism in depressed patients increase vulnerability to suicidal responses; conversely, low NS and low neuroticism may be considered as resilience factors.

In our study, RD scores were lower in the MDD group than in HC subjects. Although some former studies of adults^(36,40) also found low RD associated with depression, these results are not unanimous. Ampollini et al.⁽⁴¹⁾ found practically the opposite, that is, higher RD scores in depressed patients compared to controls, and Elovainio et al.⁽⁴²⁾ in a population-based study observed that high scores on specific subscales of RD predicted depression. Studies that applied JTCl to identify differences in temperament profiles between depressed children and healthy controls are lacking in the literature. When considering child studies that applied JTCl, it is interesting to note that Rettew et al.⁽²⁹⁾ found low RD in two groups of children, the first with disruptive behavior disorders only, and the second with disruptive behavior disorders comorbid with internalizing disorders, suggesting that low RD is associated with the presence of externalizing disorders. However, the authors did not evaluate children with internalizing disorders only, not completely disentangling the effect of internalizing and externalizing disorders on RD scores. In our study, MDD children with and without a disruptive disorder did not differ on RD scores, both being lower than HC according to both parent and child reports. Because individuals low on RD are depicted as being emotionally cool, socially detached and insensitive to others' feelings⁽¹⁶⁾, one may assume that RD subscales capture different dimensions of that temperament trait which may be compatible to either internalizing or externalizing behaviors. Another possible explanation for low RD in MDD children consists in the "scarring" effect of depression observed in adult studies. Farmer et al.⁽³⁵⁾ did not find low RD scores in patients with current depression but only in patients recovering from depression. Similarly, in our study parents rated children with a past depression lower on RD than children with a current depression. Therefore, studies that did not show low RD in depressed subjects may have included a greater proportion of currently depressed patients in their samples. Further, low RD was reported as being associated with referral for mental health treatment⁽²⁴⁾ which may be explained by two different mechanisms, the first being the "scarring" effect of psychopathology on

RD, and the second being the child's vulnerability to psychopathology due to low RD. Finally, the gender effect observed in the present study confirmed results from previous studies in which females usually rated themselves higher on RD than males.^(21,24)

In the present study, MDD children had lower P scores than HC subjects. Previous adult studies usually did not report differences in P scores between depressed patients and controls⁽²⁰⁻²²⁾, except Elovainio et al.⁽⁴²⁾ who reported that high scores on P predicted depression. Since P is related to a tendency to persist in spite of being frustrated⁽¹⁸⁾, it represents the individual's self-regulation capacity that may be compromised by greater diversity of symptoms or severity of psychopathology.

Moreover, concerning character dimensions our results confirm prior findings of low SD and low C in depressed patients^(20-22, 29,43). According to Cloninger et al.⁽¹⁸⁾, SD refers to someone's maturity including competence to regulate, control and adapt behaviors, acceptance of responsibility for her own choices, identification of personal goals, and self-confidence, whereas C is related to social tolerance, compassion, helpfulness, and to the ability to establish friendly relationships⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Considering the domains encompassed by these character traits, it is conceivable that adults low on SD and C are immature, apathetic, intolerant and indifferent to others, with negative self-esteem, no goals and no positive emotions which probably make them more prone to develop depressive symptoms. In children, a certain level of immaturity is expected, but it is also conceivable that children who are more immature, intolerant, with more negative emotions and lower self-esteem compared to healthy peers are more vulnerable to depression, as indicated by lower SD and C found in our study's MDD group compared to HC subjects. Further, our results suggest that a decrease in C scores among depressed subjects compared with HC can be intensified by the presence of a comorbid disruptive behavior disorder. Finally, regarding ST, also a character dimension, the scale in adults was developed to capture self-transcendence experiences and high ST scores in the presence of poor development of SD and C may indicate the presence of psychotic features⁽²⁰⁾. In children, the ST dimension was examined by two sub-scales (spirituality and fantasy) that may not properly capture self-transcendence since it probably is not well developed in childhood⁽²⁴⁾. Also, the JCTI validation study reported a Cronbach α below the acceptable range⁽²⁴⁾ which may explain our inconsistent findings.

In the present study, the number of depressive episodes and depression state (being currently depressed) did not influence the results. Scores on temperament and character dimensions were independent of the number of depressive episodes. Also, all dimensions except RD did not vary depending on the depression state. Taken together, these results indicate that the personality profile we found (higher HA and NS, and lower C, SD and P in the MDD group compared to HC subjects) have a stable pattern. Postulating that NS and P are more related to other psychopathological conditions than depression, and that HA, SD and to a lesser extent C have a close association with depression^(20-22, 35, 43, 44), it can be implied that our findings aligned with the literature support the hypothesis about trait-like characteristics of these latter dimensions. Hence, they could be considered vulnerability factors to depression, as has been proposed by several authors^(32, 35, 45). Nonetheless, more longitudinal studies are needed to increase knowledge about the relationship between personality dimensions and psychopathology.

Some limitations should be considered alongside the present results. First, the study's cross-sectional nature does not permit us to elucidate the causal relationship between specific temperament and character dimensions and depression. Second, the relatively small sample size limited the analysis of ST scores. Third, the overlap between K-SADS-PL depression items and JTCL items could have maximized associations. However, prior studies demonstrated that even after removing the overlapping items, relations between these two constructs remained^(46, 47). Finally, currently non-depressed mood was evaluated as indexed by CDRS scores, but the amount of time since the scores were below the cut-off was not identified, so it was not possible to precisely define for how long the subjects were in remission of depression. Future studies should consider a more accurate measure of remission to better differentiate trait-like or state dependent temperament characteristics.

To summarize, despite the limitations, the present study identified significant differences in temperament and character traits between MDD children and adolescents with and without a comorbid disruptive behavior disorder and HC subjects using the child version of Cloninger's psychobiological model.

5.7 Referências

References

1. Zalsman G, Brent DA, Weersing VR. Depressive disorders in childhood and adolescence: an overview: epidemiology, clinical manifestation and risk factors. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15(4):827-41, vii.
2. Brent DA, Maalouf FT. Pediatric depression: is there evidence to improve evidence-based treatments? *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(1-2):143-52.
3. Lynch FL, Clarke GN. Estimating the economic burden of depression in children and adolescents. *Am J Prev Med* 2006;31(6 Suppl 1):S143-51.
4. Malhotra S, Das PP. Understanding childhood depression. *Indian J Med Res* 2007;125(2):115-28.
5. Lynch F, Mills C, Daly I, Fitzpatrick C. Challenging times: prevalence of psychiatric disorders and suicidal behaviours in Irish adolescents. *J Adolesc* 2006;29(4):555-73.
6. Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician* 2007;75(1):73-80.
7. Dunn V, Goodyer IM. Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: psychiatric outcome in early adulthood. *Br J Psychiatry* 2006;188:216-22.
8. Garber J. Depression in children and adolescents: linking risk research and prevention. *Am J Prev Med* 2006;31(6 Suppl 1):S104-25.
9. Mervielde I, De Clercq B, De Fruyt F, Van Leeuwen K. Temperament, personality, and developmental psychopathology as childhood antecedents of personality disorders. *J Personal Disord* 2005;19(2):171-201.
10. Frick PJ. Integrating research on temperament and childhood psychopathology: its pitfalls and promise. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33(1):2-7.
11. Rettew DC, McKee L. Temperament and its role in developmental psychopathology. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(1):14-27.
12. Tackett JL. Evaluating models of the personality-psychopathology relationship in children and adolescents. *Clin Psychol Rev* 2006;26(5):584-99.
13. de Winter RF, Wolterbeek R, Spinhoven P, Zitman FG, Goekoop JG. Character and temperament in major depressive disorder and a highly anxious-retarded subtype derived from melancholia. *Compr Psychiatry* 2007;48(5):426-35.
14. Compas BE, Connor-Smith J, Jaser SS. Temperament, stress reactivity, and coping: implications for depression in childhood and adolescence. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33(1):21-31.

15. Rothbart MK, Ahadi SA, Evans DE. Temperament and personality: origins and outcomes. *J Pers Soc Psychol* 2000;78(1):122-35.
16. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44(6):573-88.
17. Cloninger CR, Bayon C, Svrakic DM. Measurement of temperament and character in mood disorders: a model of fundamental states as personality types. *J Affect Disord* 1998;51(1):21-32.
18. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):975-90.
19. Cloninger CR. The psychobiological theory of temperament and character: comment on Farmer and Goldberg (2008). *Psychol Assess* 2008;20(3):292-9; discussion 300-4.
20. Hansenne M, Reggers J, Pinto E, Kjiri K, Ajamier A, Ansseau M. Temperament and character inventory (TCI) and depression. *J Psychiatr Res* 1999;33(1):31-6.
21. Kusunoki K, Sato T, Taga C, Yoshida T, Komori K, Narita T, et al. Low novelty-seeking differentiates obsessive-compulsive disorder from major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(5):403-5.
22. Smith DJ, Duffy L, Stewart ME, Muir WJ, Blackwood DH. High harm avoidance and low self-directedness in euthymic young adults with recurrent, early-onset depression. *J Affect Disord* 2005;87(1):83-9.
23. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. *J Affect Disord* 2006;92(1):35-44.
24. Luby JL, Svrakic DM, McCallum K, Przybeck TR, Cloninger CR. The Junior Temperament and Character Inventory: preliminary validation of a child self-report measure. *Psychol Rep* 1999;84(3 Pt 2):1127-38.
25. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991;100(3):316-36.
26. Costa PT MR. Professional Manual: Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor-Inventory (NEO- FFI). Odessa: Psychological Assessment Resources; 1992.
27. Lonigan CJ, Phillips BM, Hooe ES. Relations of positive and negative affectivity to anxiety and depression in children: evidence from a latent variable longitudinal study. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(3):465-81.

28. Muris P, Ollendick TH. The role of temperament in the etiology of child psychopathology. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2005;8(4):271-89.
29. Rettew DC, Copeland W, Stanger C, Hudziak JJ. Associations between temperament and DSM-IV externalizing disorders in children and adolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2004;25(6):383-91.
30. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(7):980-8.
31. Poznanski EO MH. Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R) Manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 1996.
32. Copeland W, Landry K, Stanger C, Hudziak JJ. Multi-informant assessment of temperament in children with externalizing behavior problems. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004;33(3):547-56.
33. Lyoo IK, Han CH, Lee SJ, Yune SK, Ha JH, Chung SJ, et al. The reliability and validity of the junior temperament and character inventory. *Compr Psychiatry* 2004;45(2):121-8.
34. Schmeck K, Goth K, Poustka F, Cloninger RC. Reliability and validity of the Junior Temperament and Character Inventory. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2001;10(4):172-182.
35. Farmer A, Mahmood A, Redman K, Harris T, Sadler S, McGuffin P. A sib-pair study of the Temperament and Character Inventory scales in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(5):490-6.
36. Nery FG, Hatch JP, Nicoletti MA, Monkul ES, Najt P, Matsuo K, et al. Temperament and character traits in major depressive disorder: influence of mood state and recurrence of episodes. *Depress Anxiety* 2009;26(4):382-8.
37. Marijnissen G, Tuinier S, Sijben AE, Verhoeven WM. The temperament and character inventory in major depression. *J Affect Disord* 2002;70(2):219-23.
38. Schmeck K, Poustka F. Temperament and disruptive behavior disorders. *Psychopathology* 2001;34(3):159-63.
39. Fergusson DM, Beautrais AL, Horwood LJ. Vulnerability and resiliency to suicidal behaviours in young people. *Psychol Med* 2003;33(1):61-73.

40. Goekoop JG, de Winter RF, Wolterbeek R, Spinhoven P, Zitman FG, Wiegant VM. Reduced cooperativeness and reward-dependence in depression with above-normal plasma vasopressin concentration. *J Psychopharmacol* 2009;23(8):891-7.
41. Ampollini P, Marchesi C, Signifredi R, Ghinaglia E, Scardovi F, Codeluppi S, et al. Temperament and personality features in patients with major depression, panic disorder and mixed conditions. *J Affect Disord* 1999;52(1-3):203-7.
42. Elovainio M, Kivimaki M, Puttonen S, Heponiemi T, Pulkki L, Keltikangas-Jarvinen L. Temperament and depressive symptoms: a population-based longitudinal study on Cloninger's psychobiological temperament model. *J Affect Disord* 2004;83(2-3):227-32.
43. Jylha P, Isometsa E. Temperament, character and symptoms of anxiety and depression in the general population. *Eur Psychiatry* 2006;21(6):389-95.
44. Hirano S, Sato T, Narita T, Kusunoki K, Ozaki N, Kimura S, et al. Evaluating the state dependency of the Temperament and Character Inventory dimensions in patients with major depression: a methodological contribution. *J Affect Disord* 2002;69(1-3):31-8.
45. Farmer RF, Seeley JR. Temperament and character predictors of depressed mood over a 4-year interval. *Depress Anxiety* 2009;26(4):371-81.
46. Lengua LJ, West SG, Sandler IN. Temperament as a predictor of symptomatology in children: addressing contamination of measures. *Child Dev* 1998;69(1):164-81.
47. Lemery KS, Essex MJ, Smider NA. Revealing the relation between temperament and behavior problem symptoms by eliminating measurement confounding: expert ratings and factor analyses. *Child Dev* 2002;73(3):867-82.

5.8 Tabelas

Table 1. Demographics and global functioning of MDD children and HC subjects.

Characteristic	Group			
	MDD (n=41)		HC (n=40)	
	N	(%)	N	(%)
Gender				
Male	20	(48.8)	19	(47.5)
Female	21	(51.2)	21	(52.5)
$\chi^2 = .013$ ($p = 1.00$)				
Ethnicity				
Afro-American	3	(7.3)	5	(12.5)
Hispanic	20	(48.8)	21	(52.5)
Other	2	(4.9)	2	(5.0)
White	16	(39.0)	12	(30.0)
Fisher test = 1.222 ($p = .81$)				
Age group				
8-12 years	18	(43.9)	19	(47.5)
13-17 years	23	(56.1)	21	(52.5)
$\chi^2 = .106$ ($p = .75$)				
	Mean	SD	Mean	SD
Age years	13.49	2.48	13.35	2.61
$t = .238$ ($p = 0.81$)				
GAF	59.93	11.82	93.40	6.44
Years of schooling	7.27	2.54	7.53	2.43
$t = .47$ ($p = .6434$)				

Abbreviations: MDD= Major Depressive Disorder; HC= Healthy Controls; GAF= Global Assessment of Function; χ^2 = chi-square test; t = Student's t-test

Table 2. p-values of Anova models to mean comparisons of JTCI scales by group (MDD and HC), gender and age, according to child and parent-reported data.

Main Effects	NS	HA	RD	P	SD	C	ST (fantasy)	ST (spirituality)
Child data								
Sex	.46	.69	.0105*	.59	.31	.08	.84	.79
Age	.21	.52	.80	.20	.12	.48	.32	.08
Group	.01*	< .0001*	.0009*	.0006*	< .0001*	< .0001*	.07	.06
Sex*Age	.81	.11	.59	.95	.82	.62	.72	.89
Sex*Group	.52	.66	.45	.57	.23	.95	.45	.88
Group*Age	.82	.06	.55	.05	.19	.50	.81	.44
Sex*Group*Age	.29	.87	.99	.28	.25	.18	.11	.95
K-S ¹	.97	.88	.75	.26	.63	.35	.31	.20
Parent data								
Sex	.77	.31	.16	.39	.17	.47	.24	.88
Age	.56	.09	.98	.32	.84	.00	.97	.95
Group	< .0001*	< .0001*	< .0001*	.0005*	< .0001*	< .0001*	.0014*	.0055*
Sex*Age	.55	.0232*	.24	.34	.16	.07	.26	.59
Sex*Group	.94	.08	.06	.67	.39	.96	.21	.88
Group*Age	.21	.86	.57	.35	.17	.0051*	.61	.28
Sex*Group*Age	.07	.72	.16	.54	.24	.52	.13	.48
K-S ¹	.46	.80	.22	.37	.07	.70	.00	.20

Abbreviations: JTCI = Junior Temperament and Character Inventory, MDD = Major Depressive Disorder, HC = Healthy Controls, NS = Novelty Seeking, HA = Harm Avoidance, RD = Reward Dependence, P = Persistence, SD = Self-Directedness, C = Cooperativeness, ST = Self-Transcendence

¹K-S – Kolmogorov-Smirnov test

* statistical significance at the $p < 0.05$ level

Table 3. p-values of Anova models to mean comparisons of JTCI scales by group (MDD with and without a comorbid disruptive disorder and HC), gender and age, according to child and parent reported data.

Main Effects	NS	HA	RD	P	SD	C	ST (fantasy)	ST (spirituality)
Child data								
Sex	.58	.93	.0039*	.69	.21	.08	.97	.86
Age	.39	.60	.58	.08	.60	.36	.12	.17
No comorbidity	.06	< .0001*	.0034*	.0043*	< .0001*	.0001*	.31	.18
Sex*Age	.68	.12	.99	.52	.80	.97	.54	.92
Sex*No comorbidity	.86	.51	.08	.77	.0355*	.91	.65	.96
No comorbidity*Age	.78	.0433*	.69	.17	.23	.72	.09	.51
Sex*No comorbidity*Age	.35	.84	.50	.42	.28	.07	.35	.77
K-S ¹	.85	.94	.85	.67	.87	.44	.18	.36
Parent data								
Sex	.57	.46	.72	.83	.21	.98	.27	.95
Age	.16	.07	.54	.11	.38	.0006*	.13	.79
No comorbidity	<.0001*	<.0001*	<.0001*	.0011*	<.0001*	<.0001*	.0001*	.0122*
Sex*Age	.81	.07	.15	.39	.34	.26	.30	.59
Sex*No comorbidity	.09	.0017*	.12	.73	.12	.39	.06	.62
No comorbidity*Age	.23	.92	.28	.45	.18	.0011*	.0230*	.40
Sex*No comorbidity*Age	.17	.58	.39	.46	.61	.21	.37	.85
K-S ¹	.49	.86	.36	.93	.13	.66	.17	.11

Abbreviations: JTCI = Junior Temperament and Character Inventory, MDD = Major Depressive Disorder, HC = Healthy Controls, NS = Novelty Seeking, HA = Harm Avoidance, RD = Reward Dependence, P = Persistence, SD = Self-Directedness, C = Cooperativeness, ST = Self-Transcendence

¹K-S – Kolmogorov-Smirnov test

* statistical significance at the $p < 0.05$ level

6. CONCLUSÕES

Artigo 1: *“Lifetime psychopathology amongst the offspring of bipolar I parents”*.

As crianças e adolescentes cujas mães, pais ou ambos os pais biológicos têm transtorno bipolar tipo I apresentam:

1. Alta taxa de transtornos psiquiátricos (71%);
2. Taxas de transtornos de humor em torno de 28,6%;
3. Altas taxas de TDAH e Transtornos de Ansiedade, comórbidos ou não com transtornos de humor;
4. TDAH e Transtornos de Ansiedade com início frequentemente anterior aos sintomas de humor;
5. História psiquiátrica familiar caracterizada por altos índices de transtornos de humor e de transtornos mentais ou comportamentais devido ao uso de álcool e ou outras drogas em parentes de primeiro e segundo grau;
6. Famílias disfuncionais.

Artigo 2: *“Temperament and character traits in children and adolescents with major depressive disorder: a case-control study”*.

As crianças e adolescentes com depressão maior (casos) apresentam:

1. Diferenças no perfil de temperamento e caráter quando comparados a controles sem transtorno psiquiátrico, essas diferenças não sofrem influência do número de episódios depressivos na vida;
2. Escores mais altos em esquivar ao dano e em busca por novidades do que os controles sem transtorno psiquiátrico;
3. Escores mais baixos em dependência de gratificação, persistência, auto-direcionamento e cooperatividade do que os controles sem transtorno psiquiátrico;
4. Um perfil de temperamento e caráter que não varia em função do sujeito estar ou não deprimido no momento atual, com exceção da dimensão dependência de gratificação cuja alteração é menos evidente na vigência do estado depressivo.

REFLEXÕES e RECOMENDAÇÕES

7. Reflexões e Recomendações

A realização de uma tese de doutorado com essas características, isto é, a compilação de textos que tratam de diferentes aspectos dos transtornos de humor na infância e adolescência, culminando com a elaboração de dois artigos científicos, foi de grande importância para ampliar a minha formação teórica e entendimento desses transtornos. O acometimento das crianças e adolescentes por patologias do humor é um tópico efervescente e bastante atual, mas que traz consigo uma série de controvérsias e polêmicas, o que de certo modo o torna ainda mais desafiante e talvez por isso mesmo, interessante.

É válido ressaltar que o processo de elaboração dos artigos científicos foi para mim ainda mais importante do que os resultados obtidos com os respectivos estudos. Isso porque para escrevê-los fez-se necessário um intenso envolvimento com o assunto, procurando aprofundar conhecimentos através da análise e reflexão de grande quantidade de material produzido e publicado na área nos últimos anos. Os artigos foram de fato os disparadores para uma imersão neste campo de estudo.

Esse contato profícuo com os transtornos de humor na faixa etária da infância e adolescência serviu para clarificar a minha visão atual a respeito dos mesmos. No estágio de conhecimento científico em que nos encontramos, parece-me que todo este “boom” envolvendo especialmente o transtorno bipolar em crianças é um indicativo de que quadros caracterizados, em seu cerne, por problemas graves de humor levando a um importante prejuízo funcional é algo ainda a ser completamente compreendido. No entanto, é patente a existência desta forma de expressão sintomatológica.

Em relação ao diagnóstico de depressão, as divergências não são tão intensas, o consenso sobre tal patologia e sua apresentação em crianças é maior e mais bem estabelecido, embora, a meu ver, as etapas do desenvolvimento confirmem características específicas na apresentação clínica deste quadro nosológico. Já no que se refere ao transtorno bipolar em crianças, as dúvidas são mais frequentes e muitas vezes pertinentes. O diagnóstico dos quadros bipolares se torna muito difícil quando eles não se apresentam com uma caracterização sintomática episódica, quando a duração dos seus sintomas é menor do que a mínima recomendada pelas classificações diagnósticas e, principalmente quando irritabilidade é o sintoma-

chave. As tentativas atuais de se buscar o reconhecimento de outra entidade (“desregulação” grave do humor) que dê conta desses quadros parece-me algo proveitoso. A questão que permanece é se esta “nova” entidade é um subtipo do transtorno bipolar, ou se seria um outro tipo de transtorno de humor, sem uma relação tão estreita com a doença bipolar. Atualmente, acredito que a segunda hipótese seja mais congruente com o que apreendi do material avaliado nesta tese e com o que tenho observado nos casos que acompanho clinicamente. Com isso, supõe-se que nem toda criança que apresente o quadro de “desregulação” grave do humor evoluirá para transtorno bipolar tipos I ou II.

Neste contexto, a abordagem dimensional dessa questão diagnóstica envolvendo os transtornos de humor faz sentido, o que obviamente não é uma proposta nova. Tais transtornos fariam parte de um conjunto maior, existindo várias possibilidades de apresentações clínicas dentro deste grupo de patologias, sendo que isso não significa que as diferenças entre elas sejam só uma questão de intensidade. Acredito que as diferenças sejam mais profundas, estou supondo que quando se compara, por exemplo, transtorno bipolar tipo I e o proposto quadro de “desregulação” grave do humor seus fatores de risco psicossociais e fatores genéticos possam ser diversos, assim como seus desfechos clínicos e mesmo alguns de seus aspectos etiopatológicos. O que eles compartilhariam seria a presença de um distúrbio primário do humor levando a repercussões em outras funções psíquicas.

Avaliações de populações de risco para o desenvolvimento desses transtornos têm se mostrado uma possibilidade interessante de estudo, tornando possível uma descrição fenomenológica precoce com a detecção de prováveis pródromos dos referidos quadros. Além disso, a identificação de endofenótipos para os transtornos de humor como traços de temperamento também representa um recurso muito útil na decifração dos “enigmas” diagnósticos que se impõem em nossa prática, auxiliando em muito a própria definição de patologias que passam a se ancorar em outros aspectos além dos sintomas relatados. Nesse sentido, a presente tese veio somar esforços nessa direção.

O estudo dos filhos de pais bipolares apresentado nessa tese trouxe resultados que coincidiram com a literatura existente, apontando para altas taxas de problemas de saúde mental nestas crianças, sendo que os transtornos de humor, especialmente depressão, foram bastante frequentes. O TDAH também foi

freqüente, incidindo em geral mais precocemente do que os transtornos de humor, o que deve ser encarado como algo que merece atenção, pois os sintomas de hiperatividade e problemas de atenção podem ser os primeiros indícios de distúrbios na saúde mental dessa população e, portanto a primeira indicação de que essas crianças necessitam de algum cuidado específico nessa área.

Apesar das limitações do estudo (amostra pequena e de conveniência e falta de um grupo controle, entre outras), foi possível verificar que a saúde mental da grande maioria das famílias da amostra era muito precária, tanto do ponto de vista da própria hereditariedade, *a priori* sabida dos transtornos, quanto da organização desses núcleos familiares, na maioria das vezes disfuncionais. Muitas famílias eram monoparentais, com relações pessoais muito perturbadas e ausência da figura paterna, além de problemas sociais significativos em comparação à realidade mediana americana. É curioso verificar que todas as famílias (filhos de bipolares), que eu próprio avaliei nos EUA, na Universidade da Carolina do Norte, e que não entraram necessariamente no artigo tinham pelo menos uma característica que apontava para uma grande disfuncionalidade em suas relações.

Em relação aos traços de temperamento em crianças e adolescentes deprimidos, mais uma vez acredito que este estudo pôde contribuir para estender achados anteriores, que indicam a existência de certas características de personalidade mais freqüentes em sujeitos com transtornos depressivos. Segundo meu conhecimento, este foi o primeiro trabalho que utilizou o JTCl como instrumento para avaliar temperamento em crianças especificamente com depressão maior. Os resultados confirmaram achados de outras pesquisas que utilizaram instrumentos correlatos, demonstrando que traços mais ligados à timidez, à presença de uma postura mais receosa frente às coisas, uma menor propensão a correr riscos e falta de assertividade e de perseverança nas tarefas estão associados à depressão maior em crianças e adolescentes. Além disso, estas características não dependem necessariamente do estado atual do humor, isto é, mesmo em crianças com história pregressa e não atual de depressão, os resultados foram muito parecidos, ou seja, em ambas as circunstâncias os casos diferiram dos controles.

Considerando os resultados dos estudos que compõem esta tese, é possível também visualizar uma aplicabilidade prática dos mesmos. O grupo de risco estudado, por estar realmente mais propenso a problemas de saúde mental, deveria receber uma atenção maior por parte dos organizadores e gestores de serviços de

saúde. Em se detectando pessoas com transtorno bipolar, além delas próprias receberem tratamento especializado, seus filhos também deveriam ser alvo de projetos específicos de intervenção, os quais poderiam focalizar inicialmente medidas mais preventivas. Para tanto, se faz necessário um empenho maior dos profissionais, dos pesquisadores e dos gestores públicos no desenvolvimento e implementação de técnicas reconhecidamente eficazes na prevenção de desfechos clínicos mais graves desses transtornos.

Dentro desta mesma perspectiva, também os traços de temperamento e caráter podem se converter em um aspecto muito útil na clínica psiquiátrica. Como determinados perfis de temperamento conferem uma maior susceptibilidade aos transtornos de humor, as crianças com os traços descritos como sendo associados à depressão fazem parte de um grupo que deveria também receber um cuidado mais especializado e precoce, na tentativa de se evitar o desenvolvimento de transtornos mais graves no futuro. Ainda sobre as características de temperamento, seriam úteis avaliações mais abrangentes, incluindo além de instrumentos de auto-relato, instrumentos que permitam a observação e avaliação direta dos sujeitos em situações dadas.

É crucial a realização de estudos longitudinais futuros para trazer avanços no conhecimento científico sobre a temática da presente tese. Assim, será possível acompanhar a evolução dos casos e ainda verificar a efetividade das intervenções terapêuticas propostas. O acompanhamento de grupos de filhos de bipolares por períodos de tempo longos nos permite observar qual a porcentagem de casos que realmente desenvolve transtorno bipolar ao longo da vida, como se dá a evolução destes casos e quais são suas primeiras manifestações clínicas e seus pródromos. Através de estudos longitudinais envolvendo sujeitos com desregulação grave do humor, por exemplo, a relação entre este quadro e transtorno bipolar tipo I ou II poderia ser mais bem definida, o que ajudaria em muito a compreensão desta entidade, inclusive no sentido de diferenciá-la do transtorno bipolar SOE. Mesmo no que se refere a traços de temperamento, o seguimento a longo prazo de crianças e adolescentes com os perfis de temperamento e caráter associados a patologias específicas pode proporcionar o estabelecimento da real associação entre essas características e os transtornos estudados.

8. ANEXOS

8.1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo



Universidade Federal de São Paulo
Faculdade Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 8 de Outubro de 2010.
CEP 1162/10

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) MARCELO CARDOSO ZAPPITELLI
Co-Investigadores: Isabel A S Bordim (orientador)
Disciplina/Departamento: Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Transtornos de humor na infância e adolescência: sintomas precoces em filhos de bipolares e traços de temperamento e caráter como endofenótipos na depressão maior".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: .

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Sem risco, nenhum procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Identificar características psicopatológicas em crianças e adolescentes, filhos de pais bipolares (estudo I). Verificar se as crianças e adolescentes deprimidos diferem de crianças e adolescentes saudáveis nos perfis de temperamento e caráter (estudo II).

RESUMO: A amostra foi composta por 35 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos, tendo pelo menos um dos pais biológicos com transtorno bipolar. Os pais e seus filhos foram recrutados através de anúncios postados na comunidade local e nos ambulatórios da universidade (EUA). As crianças e os adolescentes foram submetidos à entrevista diagnóstica padronizada utilizando o instrumento (K-SADS-PL) para a identificação de transtornos psiquiátricos baseados nos critérios do DSM-IV. Para avaliar a gravidade dos quadros de depressão ou de mania das crianças e adolescentes, as escalas CDRS-R e YMRS foram utilizadas. O prejuízo global foi avaliado através do instrumento (CGAS) e o nível socioeconômico pelo critério americano, baseado na escolaridade e nível de ocupação dos pais. Aos pais com diagnóstico anterior de transtorno bipolar foi aplicado o instrumento DSM-IV-TR para confirmação desses diagnósticos. Um formulário acerca dos antecedentes familiares das crianças e adolescentes também foi aplicado aos pais para detalhamento da história psiquiátrica familiar. No estudo II, crianças e adolescentes, de 8 a 17 anos, com transtorno depressivo maior (n=41) constituíram o grupo de casos, e da mesma faixa etária, sem transtornos psiquiátricos e sem história familiar de doença mental, constituindo o grupo controle saudável. Os voluntários foram submetidos à entrevista diagnóstica padronizada para a identificação de transtorno psiquiátricos baseados nos critérios do DSM-IV. Para avaliar a gravidade dos quadros de depressão nos casos, foi aplicada a escala de CDRS-R, assim como os traços de temperamento e caráter foram avaliados por JTCI, que é um instrumento auto-aplicável. Os resultados analisados estatisticamente.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Verificar se os filhos de bipolares apresentam uma frequência aumentada em relação à população normal de transtornos psiquiátricos, particularmente transtornos de humor..

MATERIAL E MÉTODO: Coleta de dados, provenientes dos USA.



TCLE: Não se aplica - coleta de dados.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Sem financiamento externo.

CRONOGRAMA: 01 mês.

OBJETIVO ACADÊMICO: Doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **03/10/11** e **02/10/12**.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo 1162/10

RECOMENDAÇÃO DO CEP: ENVIAR AO CEP AS CARTAS DE APROVAÇÃO ASSIM QUE POSSÍVEL

8.2 Carta de Recebimento da revista *Clinics*

29-Sep-2010

Dear Dr. Zappitelli:

CLINICS HAS AN ISI IMPACT FACTOR: 1.591

Your manuscript entitled "Lifetime psychopathology amongst the offspring of bipolar I parents" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in CLINICS.

Your manuscript ID is CLINICS-Sep-2010-OA-0458.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/clinics> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/clinics> .

Thank you for submitting your manuscript to CLINICS.

Sincerely,

CLINICS Editorial Office

editorial.office@hcnet.usp.br

8.3 Carta de recebimento da revista *Journal of Psychiatric Research*

Dear Dr Marcelo Cardoso Zappitelli,

Your submission entitled "Temperament and character traits in children and adolescents with major depressive disorder: a case-control study" has been received by Journal of Psychiatric Research

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/jpsychiatres/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Journal of Psychiatric Research

Ms. Ref. No.: JPR2495

Title: Temperament and character traits in children and adolescents with major depressive disorder: a case-control study

Journal of Psychiatric Research

Dear Dr Marcelo Cardoso Zappitelli,

Your submission entitled "Temperament and character traits in children and adolescents with major depressive disorder: a case-control study" has been assigned the following manuscript number: JPR2495.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Ms Rebecca Wyse
American Editorial Office
Journal of Psychiatric Research

8.4 Junior Temperament and Character Inventory (questões)

JTCI (respostas – verdadeiro ou falso para cada item)

Versão para os pais.

My child has less energy and gets tired more quickly than most children.
 My child can usually accept other kids as they are, even when they are different from him/her.
 My child loses his/her temper more easily than other children.
 My child doesn't seem to understand the benefits of setting goals.
 My child usually tries to get even when someone hurts him/her.
 My child tries harder than other children in school (spends more time on homework, practicing sports or instrument, etc.)
 My child often needs naps or extra rest periods because he/she gets tired easily.
 Even when my child has plenty of money, he/she would rather save it than spend it on him/herself.
 My child wishes he/she were older and doesn't accept his/her age.
 My child usually helps find solutions to problems so that everyone comes out ahead.
 My child likes to plan a lot even for ordinary things.
 When my child attempts something new, he/she usually feels very nervous.
 My child does just enough to get by even though he/she is capable of doing much better.
 My child wishes that he/she were smarter than everyone else.
 My child would even do nasty things if it meant being popular.
 My child believes that miracles happen.
 My child seems to be shy with new people.
 My child is satisfied with his/her accomplishments and has little desire to do better.
 My child sometimes feels he/she can predict the future.
 My child thinks about things a lot before making a decision.
 My child believes you don't have to be dishonest in order to be successful.
 My child is very shy when meeting new peers.
 My child wishes that he/she were stronger than everybody else.
 My child wishes that he/she were stronger than everybody else.
 My child usually doesn't share his/her feelings with others.
 My child prefers to make choices only after reviewing the options.
 My child is not afraid to try even the scariest ride at the amusement park.
 Please circle **True**.
 My child is sensitive to the feelings of others.
 My child seems to have spiritual connections with others.
 My child often waits for someone else to provide the solution to his/her problems.
 My child will not complete a task if it takes too long.
 My child usually follows the rules.
 My child worries more than others that bad things might happen.
 My child really likes to help others.
 My child wishes to be more powerful than other kids.
 My child prefers not having any rules at all.
 I think my child recovers more slowly from illness and stress than other children.
 It wouldn't bother my child to be alone all of the time.
 My child is bothered for a long time when he/she treats other children badly, even if they have been mean to him/her.
 My child wishes that he/she had special powers like Superman.
 My child is very bossy.
 My child feels relaxed about meeting new people.
 My child is considerate of others, even those who have been mean to him/her in the past.
 My child believes that spiritual forces sometimes direct life.
 My child doesn't know what to do when faced with a problem.
 My child usually checks with someone else before starting an activity.
 My child does not seem emotionally moved by sad songs or movies.
 My child is more energetic and tires less quickly than most children his/her age.
 My child likes to share with older children what he/she has learned.
 My child pushes him/herself to the limit when pursuing a goal.

My child usually can solve most problems and puzzles.
 My child likes to save money rather than to spend it.
 My child seems to talk about personal things with his/her friends.
 My child needs a lot of pampering and reassurance when he/she is sick.
 My child understands that he/she can also learn from other kids.
 My child is responsible compared to other children.
 My child wants things to be done in a strict and orderly way.
 It takes longer for my child to get over being embarrassed.
 My child avoids even close people when upset.
 My child is good at keeping promises.
 Please circle **FALSE**.
 My child insists that other kids do things his/her way.
 My child daydreams all the time.
 It is easier for my child to do new and fun things when close people are with him/her.
 My child nearly always stays relaxed and carefree even when most other children are fearful or upset.
 My child does not seem emotionally moved by sad songs or movies.
 My child feels forced by circumstances or people to do things against his/her will.
 My child is respectful of other kids who are different from him/her.
 My child sometimes feels that sill living things are connected.
 My child makes decisions quickly because he/she doesn't like to wait.
 My child does not blame other people or circumstances for his/her choices.
 My child worries in advance before trying new things.
 My child doesn't seem to understand other kids' feelings.
 My child will break rules if he/she can get away with it.
 My child is a perfectionist.
 My child doesn't seem to understand the importance of setting goals.
 My child understands that everybody wins when people help each other.
 My child hardly ever daydreams.
 My child is often fearful of trying new things.
 My child doesn't seem to understand why he/she should work to be better.
 My child treats everyone with kindness and respect no matter how unimportant or bad they are.
 My child really doesn't like to be alone when upset.
 My child seems tense and nervous in unfamiliar situations.
 My child has trouble telling a lie even if it's meant to spare someone else's feelings.
 My child usually waits for other kids to take the lead when something has to be done.
 My child thinks he/she has ESP.
 My child bounces back easily from minor illnesses and stress.
 My child doesn't like to be bothered by other children's problems.
 My child seems emotionally moved by sad songs or movies.
 It seems like my child could play all day and night without resting.
 If a quick decision is needed, my child has more trouble than most children.
 My child usually chooses not to help other children.
 My child is very shy when meeting new adults.
 My child understands that practice helps him/her to be successful.
 I have lied a lot on this questionnaire.
 It seems that fairness and honesty have little role in some aspects of my child's life.
 My child is good at exaggerating or stretching the truth.
 My child is not at all shy with strangers.
 My child enjoys helping others even if they treat him/her badly.
 My child generally sets goals and follows them (attain new skills, good grades, meet new people).
 Then my child has to meet new people, he/she worries a lot ahead of time.
 Even when my child is aware of potential danger, he/she will still take risks.
 Because my child doesn't practice, he/she is not as successful as he/she could be.
 My child does not like to confide in anyone.
 My child seems to feel lucky.
 My child reports having religious-like experiences.
 My child wishes that he/she were the best looking kid in the world.

Versão para a criança

I get tired and need to rest more than other kids my age.
 I usually like other kids even when they are very different from me.
 Sometimes even little things make me lose my temper.
 I often don't understand why I need to set goals and follow them.
 I usually try to get even when someone hurts me.
 I try harder than other kids in school (spend more time on homework, practicing sports or instruments, etc.)
 I wish I could play as much as my friends do and not get so tired.
 Even when I have plenty of money, I'd rather save it than spend it on myself.
 I really wish I were older; I would change much about myself.
 I usually help to make things turn out all right so that everyone is happy.
 I always like to spend time thinking about what I am going to do before I do it.
 When I try something new, I feel uncomfortable and nervous.
 I could probably do better in school or in sports if I tried harder, but I don't feel like pushing myself.
 I really wish desperately that I were smarter.
 I would do nasty things to become popular.
 I believe that miracles happen.
 I don't like meeting new people because I am shy.
 I do fine in school and sports; I don't want to do better.
 Sometimes I feel I can predict the future.
 I like to think about things for a long time before I make up my mind.
 You don't have to cheat or lie to get what you want or to get ahead.
 When I have to meet new children, I am very shy.
 I really wish desperately that I were stronger.
 I think that some people can tell the future.
 My friends don't know how I'm feeling because I keep my feelings to myself.
 I wait to see all the choices before I choose what I want (candy store, toy store, birthday presents).
 I am not afraid to try even the scariest rides at the amusement park.
 Please circle True for this question.
 I understand other kids' feelings.
 I have a special connection with people that I cannot explain.
 I don't like to solve problems and puzzles.
 I often don't finish things if they take a long time.
 I try my best to follow the rules.
 I worry that bad things will happen.
 I really like to help others.
 I really wish desperately that I were more powerful than everyone else.
 I like it when kids can do whatever they want without any rules.
 When I am sick, it usually takes me longer than other children to get well.
 It wouldn't bother me to be alone all the time.
 It bothers me for a long time when I treat other kids badly, even if they've been mean to me.
 I really wish desperately that I had special powers, like Superman.
 Sometimes I wish I could be the boss of my family.
 I usually feel relaxed about meeting new people.
 I am usually nice to other kids even if they've been mean to me in the past.
 I believe that a spiritual force (like God) has made things happen.
 I don't know how to do things myself.
 I always check with others before I try something.
 I don't get as upset as other kids do when I watch sad movies.
 I don't get tired or need to rest as much as other kids my age.
 I like to share what I have learned with other kids.
 I try harder than other kids because I want to do my very best.
 One way or another, I usually can solve most puzzles and problems.
 I like saving money rather than spending it right away.
 I don't keep secrets about myself from my friends.
 When I get sick, it really scares me.
 I can learn a lot from other children.
 I am the one who is responsible for what I do.

I often wish adults would make more rules so kids would know how to behave.
When I get embarrassed I feel bad for a long time.
I really don't like to be around even close people when I'm upset.
I am good at keeping promises.
Please circle false for this question.
Other kids have to learn how to do things my way.
I daydream all the time.
I usually stay calm even when other kids are scared or upset.
It is easier for me to do new and fun things when my parents are with me.
I think sad stories and songs are silly.
Other people and situations force me to do things I don't want to do.
I don't make fun of kids who are different than I am.
I sometimes feel like living things are really connected.
I like to make quick decisions, because I don't like to wait.
I am good at choosing what I will do.
If I know I have to do something new, I worry a lot about it (get a stomach ache, can't sleep).
I don't understand why people have the feelings that they do.
If I think my parents wouldn't find out, I will do something I am not supposed to do.
I will keep doing something until I get it exactly right.
I don't understand why I should set goals for myself.
Everybody wins when people help each other.
I hardly ever daydream.
Often I'm scared to try things I wish I could do.
I don't understand why I should work to be better.
Everyone should be treated with kindness and respect no matter how unimportant or bad they are.
When I'm upset, I would rather be around someone than be alone.
Trying new things makes me nervous.
I don't like to lie, even if lying helps someone I love.
I like other kids to be the leaders when something has to be done.
I believe I can tell the future.
I don't worry when I get sick, because I know I will get better soon.
I don't like to be bothered by other children's problems.
I usually cry when I see sad movies.
I could do things all day without resting.
When I am supposed to decide on something quickly, I can't because I think a lot.
It is usually bad for me if I help other kids.
I am very shy when I have to meet mommy's and daddy's friends.
I keep on practicing so I usually do well at many things.
I have lied a lot on this questionnaire.
Being fair and telling the truth often do not matter to me.
I am good at getting people to believe me when I'm making things up.
I am not at all shy with people I don't know.
I enjoy helping others even if they treat me badly.
I usually know which goals I want to set for myself (learning new skills, getting good grades, meeting new people).
When I have to meet new people, I worry a lot ahead of time.
Even if I know I could get hurt, I can easily do things that are scary and dangerous.
Because I don't like to practice I am not as good at things as I'd like to be.
I don't like anyone to know any of my secrets about myself.
I'm lucky.
I believe a spiritual power (like God) has helped me.
I wish I were the most handsome/prettiest kid in the world.

ABSTRACT

Purpose: To conduct two studies with children and adolescents, aiming to identify psychiatric disorders in the offspring of bipolar parents type I, and to evaluate temperament and character traits in patients with major depressive disorder (MDD). **Methods:** Study 1: The study involved a case series comprising 35 children and adolescents (20 males/15 females) aged 6 to 17 years (mean age: 12.5 ± 2.9 years). All participants were assessed using the diagnostic interview The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version (K-SADS- PL). Psychiatric family history and demographics were also evaluated. Study 2: A case-control study comprising 41 MDD children and adolescents (8-17 years) matched by gender and age to 40 healthy controls (HC). All participants were diagnostically assessed with the K-SADS-PL. Temperament and character traits were measured by the parent and child versions of The Junior Temperament and Character Inventory (JTCl), and depression severity by The Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R). **Results:** Study 1: At least one psychiatric disorder was identified in 71.4% of the sample. High rates of specific disorders were noted: mood disorders (28.6%), disruptive behaviour disorders (including attention deficit hyperactivity disorder/ADHD) (40.0%) and anxiety disorders (20.0%). The rate of mood disorders comorbid with disruptive behaviour disorders (17.2%) was higher than the rate of pure mood disorders (11.4%). Presence of psychopathology was commonly reported in second-degree relatives of the offspring (71.4%). Study 2: MDD subjects had significantly higher scores on harm avoidance and novelty seeking dimensions, and lower scores on reward dependence, persistence, self-directedness and cooperativeness compared with HC. Comorbidity with disruptive behaviour disorders exerted influence on almost all dimensions of temperament and character, in general increasing the mean score differences between MDD and HC subjects. Moreover, being currently depressed did not influence the results, except for reward dependence according to parent data. **Conclusions:** Bipolar offspring are at high risk for developing psychiatric disorders, especially mood and disruptive behaviour disorders. MDD children and adolescents have a different temperament and character profile compared to HC subjects, pointing towards trait-like characteristics of the dimensions harm avoidance and self-directedness.

Key words: Child psychiatry, Bipolar disorder, Depression, Temperament, Character

DIANTE DE UMA CRIANÇA

*Como fazer feliz meu filho?
Não há receitas para tal.
Todo o saber, todo o meu brilho
de vaidoso intelectual*

*vacila ante a interrogação
gravada em mim, impressa no ar.
Bola, bombons, patinação
talvez bastem para encantar?*

*Imprevistas, fartas mesadas,
louvores, prêmios, complacências,
milhões de coisas desejadas,
concedidas sem reticências?*

*Liberdade alheia a limites,
perdão de erros, sem julgamento,
e dizer-lhe que estamos quites,
conforme a lei do esquecimento?*

*Submeter-me à sua vontade
Sem ponderar, sem discutir?
Dar-lhe tudo aquilo que há
de entontecer um grão-vizir?*

*E se depois de tanto mimo
que o atraia, ele se sente
pobre, sem paz e sem arrimo,
alma vazia, amargamente?*

*Não é feliz. Mas que fazer
para consolo desta criança?
Como em seu íntimo acender
uma fagulha de confiança?*

*Eis que acode meu coração
e oferece, como uma flor,
a doçura desta lição:
dar a meu filho meu amor.*

*Pois o amor resgata a pobreza,
vence o tédio, ilumina o dia
e instaura em nossa natureza
a imperecível alegria.*

(Carlos Drumond de Andrade)