

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**DIFERENÇAS ENTRE DESCENDENTES DE PAIS BIPOLARES E
DESCENDENTES DE PAIS NÃO BIPOLARES EM UMA AMOSTRA DE
PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO**

Bruno Raffa Ramos

Orientador: Prof. Dr. Ives Cavalcante Passos

Porto Alegre, 2019

BRUNO RAFFA RAMOS

**DIFERENÇAS ENTRE DESCENDENTES DE PAIS BIPOLARES E
DESCENDENTES DE PAIS NÃO BIPOLARES EM UMA AMOSTRA DE
PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Psiquiatria à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Ives Cavalcante Passos

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Raffa Ramos, Bruno

DIFERENÇAS ENTRE DESCENDENTES DE PAIS BIPOLARES E
DESCENDENTES DE PAIS NÃO BIPOLARES EM UMA AMOSTRA DE
PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO / Bruno
Raffa Ramos. -- 2019.

66 f.

Orientador: Ives Cavalcante Passos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Transtorno Bipolar. 2. Transtorno Bipolar na
infância e adolescência. 3. Transtorno do déficit de
atenção e hiperatividade. I. Cavalcante Passos, Ives,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Dr. **Ives Cavalcante Passos** e à **Dra. Silzá Tramontina** pela confiança e orientação.

Agradeço aos meus **Colegas de Grupo de Pesquisa**, pelo ambiente de ajuda e amizade.

Agradeço ao **Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da UFRGS**, pelas oportunidades e aprendizados.

Agradeço aos meus **Familiares**, pelo apoio incondicional

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	5
Resumo	6
Abstract	7
1. Apresentação	8
2. Introdução	9
3.Revisão da Literatura	10
4. Justificativa	13
5. Objetivos	14
6. Considerações Éticas	15
7. Artigo	16
8. Conclusão e Considerações finais	36
9. Referências	38
10. Anexos	42

ABREVIATURAS E SIGLAS

TB – Transtorno de Humor Bipolar

TBP - Transtorno de Humor Bipolar Pediátrico

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TB I – Transtorno de Humor Bipolar tipo I

TB II – Transtorno de Humor Bipolar tipo II

TB SOE – Transtorno de Humor Bipolar sem outra especificação

K-SADS-PL-W – Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

WISC-III – Wechsler Intelligence Scale, third edition

DSM IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais

CGI – Impressão Clínica Global

RESUMO

Doenças psiquiátricas como o transtorno bipolar (TB) são hoje entendidas patologias do neurodesenvolvimento com altas taxas de herdabilidade. No entanto, não existem estudos comparando filhos de portadores de TB com transtorno do humor bipolar pediátrico (TBP) com filhos de pais saudáveis com essa patologia, levando em conta características relevantes da doença como comorbidade com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), idade de início da doença, tentativas de suicídio, ciclagem rápida e psicose.

Sessenta e um jovens portadores de TBP entre 6-17 anos foram avaliados, 27 descendentes de pais com TB e 34 descendentes de pais sem TB. Pacientes e cuidadores foram entrevistados por um psiquiatra da infância e adolescência usando o instrumento Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS-PL-W). A Wechsler Intelligence Scale, third edition (WISC-III) foi aplicada aos pacientes que fecharam critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM- IV) para TB subtipos I, II ou TB SOE.

Foi realizada uma regressão logística multivariada para avaliar a associação entre as variáveis já citadas. As taxas de comorbidade com TDAH no grupo de descendentes de TB foi significativa (OR=3.5, $p= 0.02$). Houve também uma associação de início mais precoce de doença (OR= 2.6, $p=0.06$) no grupo de descendentes de TB, todavia sem significância estatística. Não foram encontradas quaisquer associações entre ser descendente de TB com tentativa de suicídio, ciclagem rápida e psicose.

Nosso estudo mostrou significativa taxa de comorbidade com TDAH no grupo de descendentes de TB. Serão necessários futuros estudos longitudinais para provar se esse subgrupo é um grupo particular com sintomatologia mais grave dentro do contexto do TBP.

ABSTRACT

Psychiatric illnesses like bipolar disorder are increasingly understood to be neurodevelopmental disorders associated with high heritability. However, there is no study comparing pediatric bipolar disorder (PBD) of bipolar disorder offspring with non-offspring PBD regarding relevant characteristics such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) comorbidity, age of onset, suicide attempt, rapid cycling and psychosis.

A total of 61 PBD youths (6-17 years old) were assessed after transition to a BD diagnosis and were separated in two groups, with 27 offspring and 34 non-offspring BD. Patients and caregivers were interviewed using the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS-PL-W) by a trained child and adolescent psychiatrist. The Wechsler Intelligence Scale, third edition (WISC-III) was applied for the subjects who fulfilled DSM-IV criteria for BD subtype I, BD subtype II, or BD-NOS. We performed a logistic multivariate model to test the association between variables.

Rates of ADHD comorbidity were higher in the offspring BD group (OR=3.5, $p=0.02$). Offspring BD group had also a trend to significance to have earlier symptoms onset (OR= 2.6, $p=0.06$). We did not find any association between bipolar offspring PBD and suicide attempts, rapid cycling, and psychosis

Our study showed that PBD offspring have increased rates of ADHD. This could be a particular subgroup in PBD with more severe symptomatology. Further longitudinal studies should be conducted to confirm our hypothesis.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Diferenças entre descendentes de pais bipolares e descendentes de pais não bipolares em uma amostra de pacientes com transtorno bipolar pediátrico”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

- Introdução, Revisão da literatura, Objetivos e Considerações éticas;
- Artigo;
- Conclusões e Considerações Finais.

2. INTRODUÇÃO

A prevalência do transtorno do humor bipolar pediátrico (TBP) ao redor do mundo é cerca de 1,8% (1). O TBP representa a quarta maior causa de transtornos na população entre 10-24 anos de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2). É também responsável por cerca de 18% de todas as internações por doença mental de crianças e adolescentes (3,4).

O TBP interfere negativamente no desenvolvimento e no amadurecimento emocional de crianças e adolescentes causando problemas escolares, comportamentos de alto risco, abuso de substâncias, relações interpessoais conturbadas e hospitalizações (5). Também está associado a condições clínicas graves como doenças cardiovasculares prematuras, obesidade, suicídio, disfunção cognitiva que ocorrem independentemente de episódios de humor ou eutimia (6,7).

É comprovada a existência de uma alta taxa de herdabilidade com uma herança poligênica complexa associada ao TB (8–10). Um indivíduo que possui um parente de primeiro grau com esse transtorno tem um risco estimado dez vezes maior do que a população geral de desenvolver TB (11). Soma-se a isso que pacientes com TB que têm histórico familiar positivo para TB apresentam mais episódios maníacos e depressivos quando comparados com pacientes com TB sem histórico familiar (12). Dessa forma, famílias nas quais o TB está presente têm um risco muito maior de ter filhos afetados com manifestações mais graves tendo, portanto, que lidar com os prejuízos inerentes a essa patologia (10).

3. REVISÃO DA LITERATURA

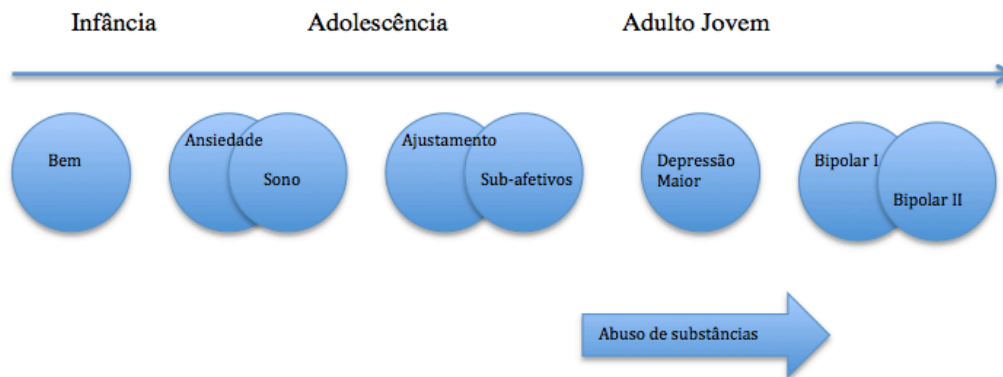
O TBP é um transtorno psiquiátrico que pode ter seu início tanto na infância e adolescência quanto na vida adulta. O TB com início precoce apresenta os mesmos critérios diagnósticos que o TB nos adultos (13). Pelo fato de se tratar de um cérebro em desenvolvimento, existem características particulares bem descritas a esse grupo etário: ciclos rápidos e ultrarrápidos, baixas taxas de remissão, grave prejuízo global (14). Pacientes que apresentam o TBP, ou seja manifestações mais precoces do TB apresentam trajetórias de doença e características clínicas mais severas (15) .

O TBP é entendido como uma patologia do neurodesenvolvimento que possui uma herança poligênica complexa. Devido a sua grande heterogeneidade que é própria ao TB o adequado conhecimento de sua trajetória é muito importante (16,17). Dentro da literatura especializada, já estão consagrados os sintomas prodromicos que caracterizam as manifestações mais precoces do TBP como: transtornos do sono, ansiedade e sintomas de humor subsindromicos (18).

Duffy e colaboradores demonstraram que existem diferentes trajetórias nos filhos de portadores de TB (14). Em um estudo, esses autores provaram que descendentes de pais bipolares não-respondedores de lítio apresentavam maior comorbidade com TDAH, transtornos do aprendizado e traços do cluster A de personalidade quando comparados com filhos de bipolares respondedores ao lítio (19). A partir desses achados, podemos pensar que é provável que haja subgrupos específicos dentro do contexto do TBP que tenham gravidades e prognósticos diversos. Portanto, a caracterização dos diferentes grupos se faz importante a fim de que possamos prover tratamentos mais individualizados de acordo com as necessidades específicas de cada um, aumentando a eficácia no tratamento desse transtorno que é marcado pela gravidade da sintomatologia e pelas baixas taxas de remissão (20).

Na figura abaixo, vemos um modelo esquemático que ilustra as diferentes trajetórias do TBP de acordo com o modelo proposto por Anne Duffy. Esse modelo separa os pais portadores de TB com relação ao fato de serem respondedores ou não-respondedores ao lítio (19).

Estadiamento dos descendentes de pais respondedores de Lítio



Estadiamento dos descendentes de pais não respondedores de Lítio

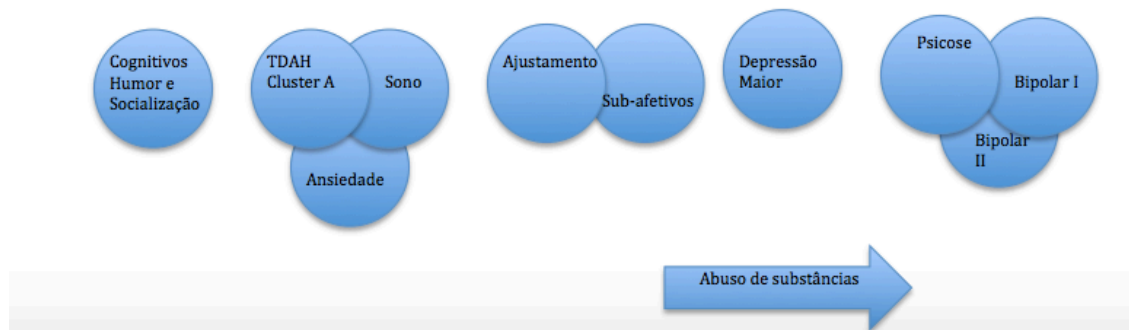


Figura 11 Estadiamento dos descendentes de bipolares de acordo com a resposta ao lítio. Adaptado Duffy e colaboradores, 2014

Birmaher e colaboradores, em estudo comparando filhos de portadores de TB que não tinham diagnóstico de TPB com indivíduos saudáveis filhos de pais controle saudáveis, apresentou como resultado uma maior prevalência de TDAH nos indivíduos filhos de portadores de TB (30.7% vs 18.1%) (21). Um estudo longitudinal que avaliou crianças com TBP e comorbidade com TDAH apresentou um importante resultado: esta comorbidade está mais associada a descendentes de portadores de TB e esse fato pode desencadear futuro uso de substância nesse grupo (22).

Por ser uma comorbidade muito frequente no contexto do TBP, o TDAH foi, prematuramente, considerado como um pródromo de TBP, entretanto, estudos subsequentes refutaram essa afirmação (23). É plausível que grande parcela da comorbidade com TDAH no TBP possa ser explicada por um “overlap” de sintomas, incluindo desatenção, aumento da atividade e do discurso. O TB é, no entanto, um transtorno crônico, grave e episódico, enquanto que o TDAH é uma doença não episódica, sendo essa a principal diferenciação que podemos

estabelecer entre ambos (24). A questão relativa à comorbidade com TDAH é a de que essa represente um provável marcador de gravidade dentro do contexto do TBP.

Em 2012, Anne Duffy realizou uma extensa revisão enfocando estudos longitudinais de filhos de pais portadores de TB e avaliou se a comorbidade com TDAH era prevalente a fim de avaliar a hipótese de que o TDAH era um pródromo do TBP (23).

Vemos na tabela abaixo os dados relativos a essa revisão:

Tabela 1. Estudos prospectivos longitudinais de descendentes de bipolares publicados entre 1985 e 2011

Autores	N	% Mulheres	Idade Média na avaliação	Prevalência de TDAH
Akiskal et. al	68	43	Jovens com menos de 24 anos	5.9%
Duffy et. al	216	60	16.5 anos	8%
Hammen et. al	18	56	13.6 anos	6%
Hilgers et. al	140	49	16.1 anos	0%
Radke- Yarrow et. al Meyer et. al.	44	50	Estratificado em 1.5-3.5 e 5-8 anos	0%
Shaw e.t al.	100	52	7.5 anos	0%
Zahn Wader et. al	7	0	2 anos	0%

Adaptado de Duffy et. al., 2012

Outra questão importante a ser salientada é o estresse familiar inerente a ter um membro da família portador de TB. O sofrimento dessas famílias é considerável, desencadeado pela gravidade da sintomatologia, inconstância no ambiente familiar e interações causando desgaste na prole tendo como consequências dificuldades na atenção, no aprendizado comportamentos de alto risco, abuso de substância, além de acarretar problemas no desenvolvimento da personalidade desses indivíduos (25).

4. JUSTIFICATIVA

Apesar de haver vasta literatura acerca de estudos longitudinais que avaliem as trajetórias desenvolvimentais de descendentes de bipolares. Não existem estudos, de acordo com nossa revisão bibliográfica, que comparem especificamente crianças e adolescentes com TBP filhos de bipolares com crianças e adolescentes com TBP que tenham pais controle saudáveis.

Diante dessa questão, pensamos na importância de realizar um estudo comparativo entre filhos de portadores com TB que já se converteram ao TBP com crianças com TBP filhos de pais controles saudáveis para avaliar se existem de fato características de gravidade inerentes a esse grupo que possam diferenciá-los, a fim de prover tratamentos mais individualizados e adequados. Nossa hipótese é a de que o grupo correspondente aos filhos de bipolares apresente maior comorbidade com TDAH e piores desfechos clínicos, tais como: tentativas de suicídio, psicose e ciclagem rápida.

5. OBJETIVOS

O objetivo primário desse estudo é comparar filhos de portadores de TB já diagnosticados com TPB com crianças e adolescentes com TPB que tenham pais controle saudáveis com relação à comorbidade com TDAH.

O objetivo secundário é avaliar se existe entre esses dois grupos uma diferença quanto a marcadores de gravidade e de prognóstico mais grave tais como: início de sintomas precoce, ciclagem rápida, psicose, tentativa de suicídio.

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os pais/responsáveis dos pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este projeto está de acordo com a Declaração de Helsinque e com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/2012) (26). O comitê de ética institucional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aprovou o estudo (protocolo 07641).

7. ARTIGO

Dear Mr Raffa,

Submission no: JPSYCHIATRRES_2019_216

Submission title: CLINICAL DISTINCTIONS BETWEEN PEDIATRIC BIPOLAR DISORDER OFFSPRING AND NON-OFFSPRING: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Corresponding author: Professor Ives Passos

Listed co-author(s): Dr Franco Zortéa, Dr Cristian Zeni, Mr Bruno Raffa, Mr Devon Watts, Dr Diego Librenza Garcia, Dr Silza Tramontina

Professor Passos has submitted a manuscript to Journal of Psychiatric Research and listed you as a co-author. This email is to let you know we will be in contact with updates at each decision stage of the submission process.

The link below takes you to a webpage where you can sign in to our submission system using your existing Elsevier profile credentials or register to create a new profile. You will then have the opportunity to tailor these updates and view reviewer and editor comments once they become available.

http://www.evise.com/profile/api/navigate/JPSYCHIATRRES?resourceUrl=%2Fco-author%2F%3Fdgcid%3Dinvite_email_coauthoroutreach00223956%23%2FJPSYCHIATRRES%2Fsubmission%2FJPSYCHIATRRES_2019_216

If you are not a co-author of this manuscript, please contact Researcher Support at: <https://service.elsevier.com>

Thank you very much for your submission and we will be in touch as soon as we have any news to share.

Journal of Psychiatric Research

If you do not wish to receive further update emails on your co-authored submission, you can unsubscribe via this link:

http://www.evise.com/co-author/#/JPSYCHIATRRES/unsubscribe/brunoraffamos@hotmail.com/1w8kENYQpWfSRHOSue7-3Z9kl_ha4BLXV76Z4nwFZjoUsh-xLHQ8lmW0SbhneNaQFLj-iFA2JIRbTYchtAxrzAWWn7XHlhVrBMg1HdZ7it0

Title: CLINICAL DISTINCTIONS BETWEEN PEDIATRIC BIPOLAR DISORDER OFFSPRING AND NON-OFFSPRING: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Authors: Bruno Raffa Ramos, MD^{1,2}; Diego Librenza-Garcia, MD³; Franco Zortea¹; Devon Watts, M.Sc³; Cristian Patrick Zeni, MD, PhD⁴; Silza Tramontina, MD, PhD¹; Ives Cavalcante Passos, MD, PhD^{1,2}.

1. Pediatric Bipolar Disorder Research Program – ProCAB and Laboratory of Psychiatry; Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS) – Brazil;
2. Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento – Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre (RS), Brasil;
3. Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, Canada
4. Department of Psychiatry and Behavioural Sciences, McGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston (TX) USA.

***Corresponding author:** Ives Cavalcante Passos, MD, PhD

Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)

E-mail: ivescp1@gmail.com

Financial Support: There was no financial support for this study.

Acknowledgments: We would like to thank all of the participants who contributed to this study and ProCAB staff.

ABSTRACT: No studies thus far have specifically compared bipolar offspring who developed Pediatric Bipolar Disorder (PBD) to those offspring of non-bipolar parents who also developed PBD to assess relevant characteristics such as comorbidity profile, age of onset of mood episodes, suicide attempts, rapid cycling and psychosis. A total of 61 youth (6-17 years old) were assessed after onset of BD. We separated this sample in two different groups involving offspring BD (n=27) and non-offspring BD (n=31), respectively. Trained child and adolescent psychiatrists interviewed patients and caregivers using the K-SADS-PL-W. We performed a logistic multivariate model. Rates of ADHD comorbidity were higher among the offspring BD group (OR=3.5, p= 0.02). Further, the offspring BD group showed a trend toward significance of earlier symptom onset (OR= 2.6, p=0.06). PBD offspring did not show increased rates of suicide attempts, rapid cycling, or psychosis. Future longitudinal and larger studies are required to confirm our findings.

Key words: bipolar disorder, pediatric, offspring, ADHD, psychosis, suicide.

1. INTRODUCTION

Bipolar spectrum disorders have a prevalence rate of approximately 2% worldwide between 7 and 21 years age (Goldstein et al., 2017), and are associated with a high global burden of disease (Gore et al., 2011). Pediatric bipolar disorder (PBD) causes significant impairment in child development, considering that it is responsible for approximately 18% of all pediatric mental health hospitalizations (Bardach et al., 2014; Connor et al., 2017). PBD is also associated with severe medical comorbidities, including premature cardiovascular disease, obesity, suicide, and cognitive dysfunction, which occurs irrespective of mood episode or euthymia (Elias et al., 2017; Goldstein et al., 2017; Passos et al., 2016a).

There is evidence suggesting that PBD is a highly heritable disorder with a complex polygenic inheritance (Arnold et al., 2012; van Hulzen et al., 2017). First-degree relatives of BD patients have a 10-fold greater risk of developing BD than the general population. In addition, BD patients with a positive family history have more manic and depressive episodes when compared to BD patients with no family history (Duffy et al., 2017). Given the large degree of heterogeneity inherent to bipolar disorder (Kapczinski et al., 2017), a greater focus on characterizing illness trajectories is warranted (Cao et al., 2017; Anne Duffy et al., 2017).

Previous studies have assessed the trajectories of BD offspring (Duffy et al., 2011, 2000). Of note, offspring of lithium non-responders show greater prevalence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), learning disabilities, distorted thinking patterns, and difficulty with impulse control, relative to offspring of lithium responders (Duffy et al., 2014). Similarly, offspring of parents with BD show an 8-fold greater risk of developing ADHD, and present with higher rates of behavioural disinhibition, hyperactivity, emotional dysregulation, as well as disruptive and depressive symptoms (Birmaher et al., 2010). Moreover, offspring of parents with BD present with greater externalizing, inattention/disinhibition, subsyndromal manic and affective lability symptoms (Lau et al., 2018; Van Meter et al., 2016). There is a overlap of

symptoms such as externalizing inattention/disinhibition with hallmark characteristics of ADHD (Gallo and Posner, 2016; Shaw et al., 2014).

PBD is a heterogeneous disorder, and a further analysis of relevant subtypes is warranted in order to aid in the development of tailor-made interventions (da Costa et al., 2016; Duffy et al., 2016; States and Control, 2018). Several studies have investigated early onset BD (Goldstein et al., 2017). Of note, Soumin et al., (2007), used a representative study cohort to assess differences between 191 in and outpatients with early vs. adult BD. Early-onset BD patients were shown to have more severe illness trajectories and clinical features (Suominen et al., 2007). Moreover, the clinical trajectories of high-risk offspring without BD have been well-documented (Doucette et al., 2016; A Duffy et al., 2017). Considering available evidence, as described above, assessing early onset BD among high-risk individuals represents a promising avenue to further explore differences in illness trajectories within BD.

The present study aims to assess the clinical differences between offspring and non-offspring with PBD, including ADHD comorbidity. Moreover, we will assess known risk factors of poor prognosis in BD, including suicide attempts, rapid cycling, psychosis and age of onset. We hypothesize that increased ADHD comorbidity and poorer clinical outcomes such as suicide attempts, psychosis and rapid cycling will be more prevalent among PBD patients with a family history of BD.

2. METHODS

2.1 Participants

The present cross-sectional study included 61 children and adolescents (6-17 years old) with PBD, recruited from the Outpatient Program for Children and Adolescents with Bipolar Disorder (ProCAB) at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Eligible patients were younger than 18 years old and were diagnosed with either BD I, II, or not otherwise specified

(NOS), according to DSM-IV Criteria (American Psychiatric Association, 2000). Exclusion criteria were IQ under 80, and diagnosis of either schizophrenia, pervasive developmental disorder, or substance dependency/abuse. A total of 8 patients were excluded from the study 7 of the participants haven't completed all criteria for PBD and 1 have a IQ of 78.

2.2 Procedures

2.2.1 Ethical Considerations and Screening

The study was approved by the institutional ethics committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocol 07641). Written informed consent was obtained from parents or caregivers, and verbal assent was obtained from the participants. Once consent was obtained, guardians underwent a screening interview, where DSM-IV mood symptoms and family history of psychiatric disorders were clinically assessed by a child and adolescent psychiatrist.

2.2.2 Diagnosis

Subsequently, both participants and caregivers were interviewed using the St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (K-SADS-PL-W) (Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Frazier, 1994; Geller et al., 2001) by trained research staff. The K-SADS-PL-W (Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Frazier, 1994; Geller et al., 2001), a semi-structured interview used to screen for affective and psychotic disorders, was used to assess diagnosis and comorbidities in participants. A trained child and adolescent psychiatrist also performed a clinical evaluation to assess diagnosis and comorbidities, and in cases of disagreement (K-SADS and clinical assessment), a committee of specialists would meet to discuss the definitive diagnosis.

2.2.3 Demographic, clinical and cognitive assessment

Clinical and sociodemographic information were collected by self-report, which included age, sex, race, family income, the age of onset of symptoms, psychotic features, bipolar subtype, current manic or depressive episode, mother's education, and the number of previous hospitalizations. Family history of psychiatric disorders was assessed using a self-report questionnaire created by our researcher team for parents and siblings. Participants IQ was assessed by a licensed psychologist using the vocabulary and block design subtests of the Wechsler Intelligence Scale, third edition (WISC-III) (Wechsler, 2002). Suicide attempt symptoms were assessed using the K-SADS PLW suicide section.

Manic symptoms were assessed using the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1983), with clinically relevant mania defined as scores ≥ 12 (Vilela et al., 2005; Yee et al., 2015) Depressive symptoms were assessed using the Children Depression Rating Scale (CDRS-R) (Poznanski EO, Freman LN, 1985), an instrument widely used in clinical studies to measure depressive symptoms in children and adolescents. In the CDRS-R, scores > 40 are indicative of depression, while scores ≤ 28 are often used to characterize remission (Cardoso et al., 2017). All instruments used were validated in Portuguese (Graeff and Vaz, 2008; Vilela et al., 2005).

Additional measures included the Clinical Global Impression (CGI) rating scale, severity subscale (CGI-S) and the Children's Global Assessment Scale (CGAS). The CGI is used to characterize the severity of a patient's illness at the time of assessment (Busner and Targum, 2007). The CGAS is a 100-point scale used to measure general functioning in children under the age of 18. This assessment tool covers psychological, social and occupational functioning, and higher scores are associated with greater illness severity (Shaffer et al., 1983).

2.4 Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using R software version 1.0.153 (<https://www.R-project.org/>). Descriptive analyses were reported as means (standard deviations) or absolute and

relative frequencies. We divided participants into two groups: offspring PBD and non-offspring PBD. We used Pearson's chi-squared test (χ^2) or Student t-tests to analyze demographic and clinical variables (comorbidity with ADHD, suicide attempts, psychosis, and rapid cycling which are associated with poor clinical outcomes) between these two groups. Clinical and demographic variables that were significantly different between the two groups were included in a logistic multivariate model. P values <0.05 were considered significant.

3. RESULTS

Of the total 61 participants with PBD, 27 (44.3%) were offspring of bipolar parents, and 34 (55.7%) were offspring of controls (non-bipolar). No significant group differences were observed with respect to gender, age, ethnicity, IQ, or type of bipolar diagnosis.

3.1 Demographic and clinical variables

Table 1 presents group differences in demographic and clinical variables between PBD participants that are offspring of parents with BD, and PBD offspring of BD parents, respectively. No statistically significant group differences were observed with respect to polarity of first episode ($p=0.70$), length of disease ($p=0.23$), income ($p=0.77$), CGI scores ($p=0.74$), hospitalizations ($p=0.59$), CGAS scores ($p=0.31$), or mother's education level ($p=0.41$).

3.2 Outcomes: Bivariate Analysis

Table 2 presents group differences in outcomes between PBD participants that are offspring of parents with BD, and offspring of parents without BD, respectively. A statistically significant group difference was observed in comorbid ADHD diagnosis, such that offspring of parents with BD were significantly more likely to present with ADHD ($p=0.02$), relatively to offspring of parents without BD, with a large effect size ($X^2=4.9437$, $p=0.0261$). Furthermore,

PBD cases that were offspring of parents with BD showed a significantly earlier symptom onset ($p=0.01$, $t=2.603$), relative to PBD cases that were not offspring of parents with BD. No other significant differences were observed between groups.

3.3 Outcomes: Multivariate Analysis

Table 3 shows the results of the multivariate analysis. PBD offspring of BD parents showed an odds ratio (OR) of 3.5 (95% CI 1.13-10.83) in ADHD comorbidity within the multivariate model. Moreover, PBD offspring of BD parents showed an OR of 2.23 of presenting with a rapid cycling course of illness.

4. DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to compare PBD offspring and PBD non-offspring specifically regarding clinical presentation. Our primary finding was that BD offspring show an increased prevalence of ADHD when compared to non-offspring. This is in line with previous literature, showing that ADHD is more common among offspring of parents with BD (Larsson et al., 2013) and that unaffected siblings of ADHD patients show an increased propensity for developing unipolar depression or bipolar disorder (Wei et al., 2018). Similarly, unaffected siblings of ADHD patients show a higher prevalence of developing bipolar disorder (Wei et al., 2018), and that prior diagnoses of ADHD and anxiety disorders are associated with a 30.46-fold increased risk of BD (Meier et al., 2018). Indeed, the prevalence of comorbid ADHD in BD patients is estimated between 9.5-28%, depending on study characteristics (van Hulzen et al., 2017).

Genetics studies have yielded controversial results regarding common genetic contributions for BD and ADHD. For instance, a previous study assessing known gene variants in six loci associated with BD, among 561 adult ADHD patients, found no strong evidence of

shared risk variance between disorders (Landaas et al., 2011). However, a more recent and longitudinal genome-wide analysis, comprising 20,183 cases of ADHD and 7481 cases of BD, found multiple genes and pathways in common between ADHD, BD, and schizophrenia (Zhao et al., 2018).

Currently, it remains unclear whether ADHD symptomatology in a subset of BD patients represents a specific phenotype of BD with inattentive, hyperactivity and impulsivity dimensions, or true comorbidity between both disorders. For instance, bipolar patients with a history of ADHD symptoms show a 4.6 times greater prevalence of a rapid cycling course of illness, relative to those without a history of ADHD (Aedo et al., 2018). Additionally, higher rates of ADHD symptoms and neurodevelopmental abnormalities including learning disabilities and paranoid, schizoid or schizotypal traits were observed in offspring of parents who did not respond to lithium (Duffy et al., 2014). Furthermore, in a recent demographic and clinical analysis of 703 BD patients, higher inattentive scores, irritable temperament, male sex, lower depression scores, and a tendency toward mania and hypomania were more associated with comorbid ADHD (Pinna et al., 2019).

There are important limitations in the present study, including a small sample size, cross-sectional study design, and the potential influence of recall bias during clinical interviews. However, the inclusion of patients irrespective of symptom severity, treatment and illness phase may allow for the broader generalizability of these results. Future longitudinal studies with adequate prospective follow-up will be required to confirm these findings and provide further information regarding the association of pediatric bipolar disorder and ADHD among offspring of BD patients.

Furthermore, while neuroanatomical changes have been found in comorbid ADHD and BD subjects, relative to ADHD subjects alone (Biederman et al., 2008), no studies thus far have assessed neuroanatomical alterations or differences in neural networks between pediatric ADHD,

pediatric BD, and patients with both disorders. Importantly, there is also a lack of pediatric cohort studies assessing genetic or epigenetic differences between PBD, pediatric ADHD, and combined presentations. Future studies should focus on combined cohorts that comprise both offspring and non-offspring of BD patients, in order to help elucidate whether this comorbidity may reflect a phenotype of BD with a more severe clinical trajectory. Additionally, powerful multivariate techniques from the field of machine learning should consider ADHD comorbidity to build more monolithic subgroups of patients with bipolar disorder (Librenza-Garcia et al., 2017; Passos et al., 2016b).

In summary, PBD offspring of BD patients showed a greater prevalence of ADHD symptomatology and earlier age of onset of BD symptoms in the studied sample. Given these findings, we hypothesize that the combined clinical presentation of both disorders reflects a phenotype of BD with a more pernicious course of illness, although this will need to be confirmed in prospective studies.

Conflicts of interest

Dr. Ives C Passos receives research support from CAPES, FIPE, CNPq. The other authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Aedo, A., Murru, A., Sanchez, R., Grande, I., Vieta, E., Undurraga, J., 2018. Clinical characterization of rapid cycling bipolar disorder: Association with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Affect. Disord.* 240, 187–192.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.051>

- American Psychiatric Association, 2000. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Am. Psychiatr. Assoc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>
- Arnold, L.E., Mount, K., Frazier, T., Demeter, C., Youngstrom, E.A., Fristad, M.A., Birmaher, B., Horwitz, S., Findling, R.L., Kowatch, R., Axelson, D., 2012. Pediatric bipolar disorder and ADHD: family history comparison in the LAMS clinical sample. *J. Affect. Disord.* 141, 382–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.015>
- Bardach, N.S., Coker, T.R., Zima, B.T., Murphy, J.M., Knapp, P., Richardson, L.P., Edwall, G., Mangione-Smith, R., 2014. Common and Costly Hospitalizations for Pediatric Mental Health Disorders. *Pediatrics* 133, 602–609. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3165>
- Biederman, J., Makris, N., Valera, E.M., Monuteaux, M.C., Goldstein, J.M., Buka, S., Boriel, D.L., Bandyopadhyay, S., Kennedy, D.N., Caviness, V.S., Bush, G., Aleardi, M., Hammerness, P., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2008. Towards further understanding of the co-morbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: a MRI study of brain volumes. *Psychol. Med.* 38, 1045–56. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001791>
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Monk, K., Kalas, C., Obreja, M., Hickey, M.B., Iyengar, S., Brent, D., Shamseddeen, W., Diler, R., Kupfer, D., 2010. Psychiatric Disorders in Preschool Offspring of Parents With Bipolar Disorder: The Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *Am. J. Psychiatry* 167, 321–330. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09070977>
- Busner, J., Targum, S.D., 2007. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 4, 28–37.
- Cao, B., Mwangi, B., Passos, I.C., Wu, M.-J., Keser, Z., Zunta-Soares, G.B., Xu, D., Hasan, K.M., Soares, J.C., 2017. Lifespan Gyrfication Trajectories of Human Brain in Healthy

Individuals and Patients with Major Psychiatric Disorders. *Sci. Rep.* 7, 511.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-00582-1>

Cardoso, T. de A., Jansen, K., Zeni, C.P., Quevedo, J., Zunta-Soares, G., Soares, J.C., 2017.

Clinical Outcomes in Children and Adolescents With Bipolar Disorder and Substance Use Disorder Comorbidity. *J. Clin. Psychiatry* 78, e230–e233.

<https://doi.org/10.4088/JCP.15m10293>

Connor, D.F., Ford, J.D., Pearson, G.S., Scranton, V.L., Dusad, A., 2017. Early-Onset Bipolar Disorder: Characteristics and Outcomes in the Clinic. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*

27, 875–883. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0058>

da Costa, S.C., Passos, I.C., Lowri, C., Soares, J.C., Kapczinski, F., 2016. Refractory bipolar

disorder and neuroprogression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 70, 103–10.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.09.005>

Doucette, S., Levy, A., Flowerdew, G., Horrocks, J., Grof, P., Ellenbogen, M., Duffy, A., 2016.

Early parent-child relationships and risk of mood disorder in a Canadian sample of offspring of a parent with bipolar disorder: findings from a 16-year prospective cohort study. *Early*

Interv. Psychiatry 10, 381–9. <https://doi.org/10.1111/eip.12195>

Duffy, A., Doucette, S., Lewitzka, U., Alda, M., Hajek, T., Grof, P., 2011. Findings from bipolar offspring studies: Methodology matters. *Early Interv. Psychiatry* 5, 181–191.

<https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00276.x>

Duffy, A., Goodday, S., Passos, I.C., Kapczinski, F., 2017. Changing the bipolar illness

trajectory. *The lancet. Psychiatry* 4, 11–13. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30352-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30352-2)

Duffy, A., Grof, P., Robertson, C., Alda, M., 2000. The implications of genetics studies of major mood disorders for clinical practice. *J. Clin. Psychiatry* 61, 630–7.

- Duffy, A., Horrocks, J., Doucette, S., Keown-Stoneman, C., McCloskey, S., Grof, P., 2014. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 204, 122–128.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126706>
- Duffy, A., Jones, S., Goodday, S., Bentall, R., 2016. Candidate risks indicators for bipolar disorder: Early intervention opportunities in high-risk youth. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv071>
- Duffy, A., Vandeleur, C., Heffer, N., Preisig, M., 2017. The clinical trajectory of emerging bipolar disorder among the high-risk offspring of bipolar parents: current understanding and future considerations. *Int. J. bipolar Disord.* 5, 37. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0106-4>
- Elias, L.R., Miskowiak, K.W., Vale, A.M.O., Köhler, C.A., Kjærstad, H.L., Stubbs, B., Kessing, L. V, Vieta, E., Maes, M., Goldstein, B.I., Carvalho, A.F., 2017. Cognitive Impairment in Euthymic Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 56, 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.01.008>
- Gallo, E.F., Posner, J., 2016. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *The lancet. Psychiatry* 3, 555–67.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00096-1)
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Frazier, J., 1994. WASH-U-KSADS (Washington University at St. Louis - Kiddie and Young Adult Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Lifetime and Present Episode VersiVersion for DSM-IV). Washingt. Univ. Sch. Med. St. Louis, MO.
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., Craney, J.L., DelBello, M.P., Soutullo, C., 2001. Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling

sections. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 450–455.

<https://doi.org/10.1097/00004583-200104000-00014>

Goldstein, B.I., Birmaher, B., Carlson, G.A., DelBello, M.P., Findling, R.L., Fristad, M., Kowatch, R.A., Miklowitz, D.J., Nery, F.G., Perez-Algorta, G., Van Meter, A., Zeni, C.P., Correll, C.U., Kim, H.-W., Wozniak, J., Chang, K.D., Hillegers, M., Youngstrom, E.A., 2017. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord.* 19, 524–543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>

Gore, F.M., Bloem, P.J., Patton, G.C., Ferguson, J., Joseph, V., Coffey, C., Sawyer, S.M., Mathers, C.D., 2011. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *Lancet* 377, 2093–2102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60512-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60512-6)

Graeff, R.L., Vaz, C.E., 2008. Avaliação e diagnóstico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). *Psicol. USP* 19, 341–361. <https://doi.org/10.1590/S0103-65642008000300005>

Kapczinski, N.S., Mwangi, B., Cassidy, R.M., Librenza-Garcia, D., Bermudez, M.B., Kauer-Sant’anna, M., Kapczinski, F., Passos, I.C., 2017. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* 17, 277–285. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1240615>

Landaas, E.T., Johansson, S., Halmøy, A., Oedegaard, K.J., Fasmer, O.B., Haavik, J., 2011. Bipolar disorder risk alleles in adult ADHD patients. *Genes. Brain. Behav.* 10, 418–23. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00680.x>

Larsson, H., Rydén, E., Boman, M., Långström, N., Lichtenstein, P., Landén, M., 2013. Risk of bipolar disorder and schizophrenia in relatives of people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br. J. Psychiatry* 203, 103–106. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.120808>

- Lau, P., Hawes, D.J., Hunt, C., Frankland, A., Roberts, G., Mitchell, P.B., 2018. Prevalence of psychopathology in bipolar high-risk offspring and siblings: a meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 27, 823–837. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1050-7>
- Librenza-Garcia, D., Kotzian, B.J., Yang, J., Mwangi, B., Cao, B., Pereira Lima, L.N., Bermudez, M.B., Boeira, M.V., Kapczinski, F., Passos, I.C., 2017. The impact of machine learning techniques in the study of bipolar disorder: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 80, 538–554. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.004>
- Meier, S.M., Pavlova, B., Dalsgaard, S., Nordentoft, M., Mors, O., Mortensen, P.B., Uher, R., 2018. Attention-deficit hyperactivity disorder and anxiety disorders as precursors of bipolar disorder onset in adulthood. *Br. J. Psychiatry* 1–6. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.111>
- Passos, I.C., Mwangi, B., Cao, B., Hamilton, J.E., Wu, M.-J., Zhang, X.Y., Zunta-Soares, G.B., Quevedo, J., Kauer-Sant’Anna, M., Kapczinski, F., Soares, J.C., 2016a. Identifying a clinical signature of suicidality among patients with mood disorders: A pilot study using a machine learning approach. *J. Affect. Disord.* 193, 109–16. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.066>
- Passos, I.C., Mwangi, B., Kapczinski, F., 2016b. Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. *The lancet. Psychiatry* 3, 13–15. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00549-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00549-0)
- Pinna, M., Visioli, C., Rago, C.M., Manchia, M., Tondo, L., Baldessarini, R.J., 2019. Attention deficit-hyperactivity disorder in adult bipolar disorder patients. *J. Affect. Disord.* 243, 391–396. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.038>
- Poznanski EO, Freman LN, M.H., 1985. Children’s depression rating scale-revised. *Psychopharmacol Bull* 21, 979–989.

- Shaffer, D., Gould, M.S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., Aluwahlia, S., 1983. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 1228.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790100074010>
- Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., Leibenluft, E., 2014. Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am. J. Psychiatry* 171, 276–293.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070966>
- States, U., Control, D., 2018. Editorial : Should child psychiatry be more like paediatric oncology ? *J. Child Psychol. Psychiatr.* 12, 1225–1227. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13006>
- Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Arvilommi, P., Leppämäki, S., Paunio, T., Isometsä, E., 2007. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord.* 9, 698–705.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00388.x>
- van Hulzen, K.J.E., Scholz, C.J., Franke, B., Ripke, S., Klein, M., McQuillin, A., Sonuga-Barke, E.J., PGC ADHD Working Group, J.R., Kelsoe, J.R., Landén, M., Andreassen, O.A., PGC Bipolar Disorder Working Group, H., Lesch, K.-P., Weber, H., Faraone, S. V, Arias-Vasquez, A., Reif, A., 2017. Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 82, 634–641. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.040>
- Van Meter, A.R., Burke, C., Youngstrom, E.A., Faedda, G.L., Correll, C.U., 2016. The Bipolar Prodrome: Meta-Analysis of Symptom Prevalence Prior to Initial or Recurrent Mood Episodes. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.04.017>
- Vilela, J.A.A., Crippa, J.A.S., Del-Ben, C.M., Loureiro, S.R., 2005. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 38, 1429–1439. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000900019>

- Wechsler, D., 2002. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para crianças: Manual. São Paulo Casa do Psicólogo 4, 201–202.
- Wei, H.-T., Pan, T.-L., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Bai, Y.-M., Ko, N.-Y., Su, T.-P., Li, C.-T., Tsai, S.-J., Lin, W.-C., Chen, T.-J., Chen, M.-H., 2018. Risks of bipolar disorder, depressive disorder, and traumatic brain injury among siblings of patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Affect. Disord.* 245, 335–339.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.057>
- Yee, A.M., Algorta, G.P., Youngstrom, E.A., Findling, R.L., Birmaher, B., Fristad, M.A., LAMS Group, 2015. Unfiltered Administration of the YMRS and CDRS-R in a Clinical Sample of Children. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 44, 992–1007.
<https://doi.org/10.1080/15374416.2014.915548>
- Young, R.C., Nysewander, R.W., Schreiber, M.T., 1983. Mania scale scores, signs, and symptoms in forty inpatients. *J. Clin. Psychiatry* 44, 98–100.
- Zhao, Y., Liang, X., Zhu, F., Wen, Y., Xu, J., Yang, J., Ding, M., Cheng, B., Ma, M., Zhang, L., Cheng, S., Wu, C., Wang, S., Wang, X., Ning, Y., Guo, X., Zhang, F., 2018. A large-scale integrative analysis of GWAS and common meQTLs across whole life course identifies genes, pathways and tissue/cell types for three major psychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 95, 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.005>

Table 1. Demographic and clinical variables

Variables	Bipolar Parents Offspring (n=27)	Non Bipolar Parents Offspring (n=34)	t-test or χ^2	P-value
Age ^a	11.44 ± 3.67	12.56 ± 3.04	t = 1.269	0.21
Gender ^b			$\chi^2 = 0.041$	0.83
Male	15 (55.6%)	18 (52.9%)		
Female	12 (44.4%)	16 (47.1%)		
Ethnicity ^b			$\chi^2 = 0.074$	0.78
Caucasian	19 (70.4%)	25 (73.5%)		
Non Caucasian	8 (29.6%)	9 (26.5%)		
IQ ^a	103.16 ± 12.92	98.455 ± 15.63	t = -1.2187	0.22
Polarity of first episode ^b			$\chi^2 = 0.710$	0.70
Depressive	17 (63%)	18 (53%)		
Mixed	5 (18.5%)	7 (20.6%)		
Mania	17 (63%)	9 (26.4%)		
Length of disease ^a	2.74 ± 3.02	1.97 ± 1.50	t = -1.210	0.23
Income ^{a,c}	3.31 ± 2.71	3.13 ± 2.17	t = -0.288	0.77
CGI ^a	3.55 ± 1.18	3.67 ± 1.64	t = 0.332	0.74
Hospitalization ^b			$\chi^2 = 0.289$	0.59
Yes	8 (29.6%)	8 (23.5%)		
No	19 (70.4%)	26 (76.5%)		
CGAS ^a	60.81 ± 18.86	56.44 ± 13.70	t = -1.016	0.31
Years of study Mother ^a	10.26 ± 4.42	9.37 ± 3.86	t = -0.820	0.41

Abbreviations: IQ (coefficient of intelligence), BD (bipolar disorder), NOS (not otherwise specified), CGI (clinical global impression), CGAS (children global assessment scale).

^a Student t test

^b χ^2 test

Table 2. Outcomes

Variables	Bipolar Parents Offspring (n=27)	Non Bipolar Parents Offspring (n=34)	t-test or χ^2	P-value
ADHD ^b			$\chi^2 = 4.9437$	0.02
Yes	21 (77.8%)	17 (50%)		
No	6 (22.2%)	17 (50%)		
Symptoms Onset ^a	5.81 ± 2.86	7.97 ± 3.59	t = 2.603	0.01
Age of diagnosis ^a	9.14 ± 3.48	10.82 ± 3.51	t = 1.859	0.06
Rapid Cycling ^b			$\chi^2 = 2.249$	0.13
Yes	13 (48%)	10 (29.4%)		
No	14 (52%)	24 (70.6%)		
Lifetime psychosis ^b			$\chi^2 = 0.052$	0.81
Yes	8 (29.6%)	11 (32.3%)		
No	19 (70.4%)	23 (67.6%)		
Suicide Attempt ^b			$\chi^2 = 4.172$	0.65
No info	1 (3%)	2 (5.9%)		
Not at all	2 (7.4)	1 (3%)		
Slight	0 (0%)	1 (3%)		
Mild	6 (22.2%)	3 (9.4%)		
Moderate	19 (70.3%)	17 (53%)		
Severe	2 (7.4%)	0 (0%)		
Extreme	4 (14.8%)	3 (9.4%)		

Abbreviations: ADHD (Attention deficit and hyperactivity disorder).

^a Student t test

^b χ^2 test

Table3. Outcomes: Logistic multivariate regression model

Variables	OR	95% CI	P- value
ADHD	3.5	(1.13-10.83)	0.02
Rapid Cycling	2.23	(0.78- 6.4)	0.13
Lifetime psychosis	0.88	(0.29-2.63)	0.81

Abbreviations: ADHD (Attention deficit and hiperactivity disorder)

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo dessa dissertação era avaliar as diferenças em uma amostra clínica composta de crianças e adolescentes portadores de TBP quanto ao fato de serem ou não descendentes de bipolares, no que tange a características clínicas relativas a gravidade e comorbidade. De acordo com nossa revisão bibliográfica, esse é o primeiro estudo com esse desenho específico. Nossa hipótese inicial, a partir de estudos longitudinais que avaliam filhos de bipolares, era a de que o grupo correspondente aos filhos de bipolares apresentaria marcadores relativos a gravidade mais robustos e pior prognóstico. Com esse fim, avaliamos esses grupos quanto a idade de início da doença, ciclagem rápida, comorbidade com TDAH, psicose e tentativas de suicídios. Variáveis essas escolhidas por representarem características de gravidade associadas ao TBP (15).

O principal achado de nosso estudo foi que, entre os pacientes com TPB, o grupo dos descendentes de pais bipolares apresentou uma maior taxa de comorbidade com TDAH (OR 3.5, $p=0.02$). Também houve uma tendência com relação a início de sintomas mais precoce no grupo dos descendentes de pais bipolares, mas sem significância estatística ($t=2.6$, $p=0.06$).

Nossos achados estão de acordo com a literatura prévia que aponta o TDAH como sendo mais comum entre descendentes de pais com TDAH (27) e que irmãos não afetados de pacientes com TDAH apresentam uma maior propensão a desenvolver depressão unipolar ou bipolaridade (28). De fato, a prevalência de comorbidade com TDAH em pacientes bipolares é estimada entre 9.8-28% (9).

O TBP é uma patologia bastante heterogênea na sua apresentação clínica (22). Desse modo podemos pensar que dentro do contexto, não haja apenas um único grupo homogêneo mas sim agrupamentos com diferentes apresentações sintomatológicas e prognósticos diversos. O entendimento desses fenótipos específicos permite tratamentos mais personalizados que atendam as diferentes necessidades de grupos individuais.

Atualmente, não há uma clara definição se a sintomatologia do TDAH dentro do contexto do TBP representa um fenótipo especial do TB com sintomas dimensionais de desatenção, hiperatividade, impulsividade ou de fato uma comorbidade entre os dois transtornos. Sabemos também que filhos de pais bipolares que não respondem ao lítio têm maior prevalência de TDAH, transtornos desenvolvimentais como transtornos do aprendizado e traços paranoides, esquizoides e esquizotímicos (19). Soma-se a isso que, em um recente análise demográfica e

clínica de 708 pacientes com TB escores altos de desatenção, temperamento irritável, sexo masculino, escores de depressão baixo e tendência a mania e hipomania estavam mais associados a comorbidade com TDAH (29).

Nosso estudo tem pontos fortes e limitações que devem ser abordadas. Um dos principais pontos fortes é o de incluir uma amostra clínica com diferentes estágios da doença, diferentes tratamentos e gravidade permitindo uma maior generalização dos achados. As limitações são o pequeno tamanho da amostra e o desenho transversal que impede inferências acerca da causalidade.

Em suma, na amostra estudada, filhos de bipolares com TPB apresentaram maior comorbidade com TDAH e uma tendência a idade de início mais precoce do TBP. Levando em conta esses achados, apresentações combinadas desse dois transtornos (TBP e TDAH) representam um fenótipo de TB com curso de doença mais grave, todavia, futuros estudos prospectivos serão necessários para confirmar nossa hipótese.

9. REFERÊNCIAS:

1. Van Meter AR, Moreira ALR, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011 Sep;72(9):1250–6.
2. Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *Lancet*. 2011 Jun;377(9783):2093–102.
3. Connor DF, Ford JD, Pearson GS, Scranton VL, Dusad A. Early-Onset Bipolar Disorder: Characteristics and Outcomes in the Clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Jul 21];27(10):875–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829159>
4. Bardach NS, Coker TR, Zima BT, Murphy JM, Knapp P, Richardson LP, et al. Common and costly hospitalizations for pediatric mental health disorders. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2019 Jan 25];133(4):602–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-3165>
5. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric Bipolar Disorder: A Review of the Past 10 Years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Sep;44(9):846–71.
6. Diler RS, Goldstein TR, Hafeman D, Rooks BT, Sakolsky D, Goldstein BI, et al. Characteristics of depression among offspring at high and low familial risk of bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Jul 13];19(5):344–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12508>
7. Elias LR, Miskowiak KW, Vale AMO, Köhler CA, Kjørstad HL, Stubbs B, et al. Cognitive Impairment in Euthymic Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Jan 26];56(4):286–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856717300217>
8. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* [Internet]. 2013 May 11 [cited 2018 Oct 7];381(9878):1654–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23663951>
9. van Hulzen KJE, Scholz CJ, Franke B, Ripke S, Klein M, McQuillin A, et al. Genetic Overlap Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder: Evidence From Genome-wide Association Study Meta-analysis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2019 Jan 26];82(9):634–41. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322316329201>

10. Arnold LE, Mount K, Frazier T, Demeter C, Youngstrom EA, Fristad MA, et al. Pediatric bipolar disorder and ADHD: family history comparison in the LAMS clinical sample. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 Dec 10 [cited 2018 Nov 11];141(2–3):382–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032712002030>
11. Duffy A, Doucette S, Lewitzka U, Alda M, Hajek T, Grof P. Findings from bipolar offspring studies: Methodology matters. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5(3):181–91.
12. Duffy A, Goodday S, Passos IC, Kapczinski F. Changing the bipolar illness trajectory. *The lancet Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Jan 17];4(1):11–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036616303522>
13. American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Am Psychiatr Assoc. 2000;
14. Duffy A, Malhi GS. Mapping the developmental trajectory of bipolar disorder: Importance of prerequisite groundwork. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(8):761–3.
15. Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* [Internet]. 2007 Nov [cited 2019 Jan 26];9(7):698–705. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-5618.2007.00388.x>
16. Duffy A, Vandeleur C, Heffer N, Preisig M. The clinical trajectory of emerging bipolar disorder among the high-risk offspring of bipolar parents: current understanding and future considerations. *Int J bipolar Disord* [Internet]. 2017 Nov 22 [cited 2018 Jul 11];5(1):37. Available from: <http://journalbipolar disorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-017-0106-4>
17. Doucette S, Levy A, Flowerdew G, Horrocks J, Grof P, Ellenbogen M, et al. Early parent-child relationships and risk of mood disorder in a Canadian sample of offspring of a parent with bipolar disorder: findings from a 16-year prospective cohort study. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Jan 26];10(5):381–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/eip.12195>
18. Duffy A, Jones S, Goodday S, Bentall R. Candidate risks indicators for bipolar disorder: Early intervention opportunities in high-risk youth. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(1):1–10.
19. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C, McCloskey S, Grof P. The

- developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014;204(2):122–8.
20. Özerdem A, Ceylan D, Can G. Neurobiology of Risk for Bipolar Disorder. *Curr Treat options psychiatry* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jul 14];3(4):315–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27867834>
 21. Hafeman DM, Merranko J, Axelson D, Goldstein BI, Goldstein T, Monk K, et al. Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2018 Jul 13];173(7):695–704. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2015.15040414>
 22. Duffy A, Jones S, Goodday S, Bentall R. Candidate risks indicators for bipolar disorder: Early intervention opportunities in high-risk youth. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016.
 23. Duffy A. The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: A review of prospective high-risk studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169(12):1247–55.
 24. Galanter CA, Leibenluft E. Frontiers Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):325–46.
 25. 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* [Internet]. 2010 Apr [cited 2018 Nov 11];49(4):388–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410731>
 26. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2018 Dec 27]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
 27. Larsson H, Rydén E, Boman M, Långström N, Lichtenstein P, Landén M. Risk of bipolar disorder and schizophrenia in relatives of people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2013 Aug 2 [cited 2019 Jan 25];203(02):103–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703314>
 28. Wei H-T, Pan T-L, Hsu J-W, Huang K-L, Bai Y-M, Ko N-Y, et al. Risks of bipolar disorder, depressive disorder, and traumatic brain injury among siblings of patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 Nov 5 [cited 2019 Jan 26];245:335–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032718313454>

29. Pinna M, Visioli C, Rago CM, Manchia M, Tondo L, Baldessarini RJ. Attention deficit-hyperactivity disorder in adult bipolar disorder patients. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Jan 15 [cited 2019 Jan 26];243:391–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267955>

10. ANEXOS

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência
Programa para Crianças e Adolescentes com Transtorno Bipolar

Protocolo de Triagem

Protocolo N°

Responsável pelo preenchimento:

Data: ___ / ___ / _____

Identificação:

Nome: _____ Iniciais: _____

Prontuário: _____

Sexo: 0 – Masculino
1 – Feminino

Data de nascimento: ___ / ___ / _____ Idade: _____

Etnia (perguntar ao responsável): 0 – Caucasoide
1 – Africano
2 – Pardo
3 – Asiático
4 – Outros

Filho adotivo: 0 – Não
1 – Sim

Gêmeo: 0 – Não
1 – Sim. Monozigótico.
2 – Sim. Dizigótico.

Naturalidade:

Endereço:

Cidade:

Estado:

CEP:

Telefones para contato:

e-mail:

Familiar:

Endereço de familiar:

Telefones adicionais:

Serviço de origem do paciente:

Contatos: _____

Ocupação:

0. Não estuda/Sem ocupação.

1. Estudante. Escola: _____ Série: _____

2. Trabalho remunerado. Qual? _____

Escolaridade: ____/____

0 – Ainda não estuda/Analfabeto

1 – Ensino Fundamental incompleto / ____ anos de estudo completos

2 – Ensino Fundamental completo

3 – Ensino Médio incompleto/ ____ anos de estudo completos

4 – Ensino Médio completo

5 – Ensino Superior incompleto / ____ anos de estudo completos

6 – Ensino Superior completo

7 – Outros

Repetências: __ vezes - Quais séries?

Suspensões: __ vezes (último ano) _____vezes (toda a vida)

Expulsões: __ vezes (último ano) _____vezes (toda a vida)

Evasão escolar: 0. Não 1. Sim

Bullying: 0. Não 1. Sim

Religião: _____

Nome do pai: _____ Idade: _____

Etnia: 0 – caucasóide 1 – Africano 2 – Pardo 3 - Asiático 4 – Outros

Escolaridade: (____/____)

Ocupação: _____

Nome da mãe: _____ Idade: _____

Etnia: 0 – caucasóide 1 – Africano 2 – Pardo 3 - Asiático 4 – Outros

Escolaridade: (____/____)

Ocupação: _____

Quem vive na casa:

Idade de irmãos: ____ / ____ / ____ / ____ / ____ / ____

Número total de pessoas: ____

Total de renda: _____ - _____ salários mínimos

Características da doença:

a) TB (EPISÓDIO MANÍACO OU HIPOMANÍACO)

DSM-IV	presente	duração	idade	DSM5	presente	duração	idade
A. Humor persistentemente elevado ou eufórico				A1. Humor elevado			
				A1. Humor expansivo			
A. Humor persistentemente irritável				A1. Humor persistentemente irritável			
				A2. Aumento da energia e atividades direcionadas a objetivo			
B. autoestima inflada ou grandiosidade				B. auto-estima inflada ou grandiosidade			
redução da necessidade de sono				redução da necessidade de sono			
mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar				mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar			
fuga de ideias ou				fuga de ideias ou			

experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo				experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo			
distratibilidade				distratibilidade			
aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora				aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora			
envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para consequências dolorosas				envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para consequências dolorosas			
outros: sintomas psicóticos				outros: sintomas psicóticos			

EPISÓDIO DEPRESSIVO

	presente	idade	DSM5
Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, por relato subjetivo ou observação feita por terceiros (pode ser irritável)			=
diminuição acentuada do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, na maior parte dos dias, quase todos os dias			=
perda ou ganho significativo de peso (5% em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias (pode ser incapacidade de ganhos de peso esperados)			=
Insônia ou hipersonia quase todos os dias			=
agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros)			=
fadiga ou perda de energia quase todos os dias			=
sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada, quase todos os dias			=
capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias			=
pensamentos de morte recorrentes, ideação suicida recorrente, plano ou tentativa de suicídio			=
Outros: sintomas psicóticos			

a) TDHC/Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD)

	Idade de início	Duração	Frequência na semana
A. Explosões graves e recorrentes de raiva desproporcionais em intensidade ou duração à situação desencadeadora. (manifestas como agressão verbal ou física, contra pessoas ou propriedade).			
B: as explosões são inconsistentes com o nível de desenvolvimento			
C. Ocorrem 3 ou mais vezes na semana.*			
D. . Humor persistentemente irritado ou brabo entre as explosões de humor, perceptível por outras pessoas (pais, professores, pares).*			
E. Duração de pelo menos 12 meses, período durante o qual o paciente não ficou mais de 3 meses sem estes sintomas.			
F. Critérios de A a D presentes em pelo menos três ambientes, e são graves em pelo menos um deles.			
G. O diagnóstico não deve ser feito antes dos 6 anos e após os 18 anos.			
H. A idade de início deve ser inferior a 10 anos			

História Familiar de Doença Psiquiátrica:

Diagnósticos

1. Transtorno Bipolar _____ / _____ / _____ / _____ / _____
2. Depressão _____ / _____ / _____ / _____ / _____
3. Tentativa de Suicídio _____ / _____ / _____ / _____ / _____
4. Suicídio _____ / _____ / _____ / _____ / _____
5. TDAH _____ / _____ / _____ / _____ / _____
6. Tr Oposição e Desafio _____ / _____ / _____ / _____ / _____
7. Tr Conduta _____ / _____ / _____ / _____ / _____
8. Abuso de substâncias _____ / _____ / _____ / _____ / _____
9. Tr. Ansiedade _____ / _____ / _____ / _____ / _____
10. Esquizofrenia _____ / _____ / _____ / _____ / _____
11. RM/TGD _____ / _____ / _____ / _____ / _____
12. Agressividade _____ / _____ / _____ / _____ / _____
13. Hospitalização psiquiátrica _____ / _____ / _____ / _____ / _____
14. Sem Informação

Familiares:

1. Pai
2. Mãe
3. Avô 31. Paterno 32. Materno
4. Avó 41. Paterna 42. Materna
5. Irmão
6. Irmã
7. Tio 71. Paterno 72. Materno
8. Tia 81. Paterna 82. Materna
9. Primo 91. Paterno 92. Materno
10. Prima 101. Paterna 102. Materna

11. Outros

Protocolo de Avaliação

Protocolo N°

Nome: _____ Iniciais: _____

Responsável: _____ Data: ___ / ___ / _____

___ Termo de Consentimento Informado

___ K-SADS-PL + TDHC

___ Avaliação neuropsicológica

___ Avaliação psicopedagógica

___ Coleta de sangue para genética

Pai ___ Mãe ___ Filho ___

___ Coleta de sangue para bioquímica

Escalas Basais

___ Triagem

___ Sujeito (de acordo com idade)

___ Pais

___ Escola

___ Exames laboratoriais

Queixa dos pais/responsáveis/paciente:

O que fez você procurar atendimento para seu/sua filho/filha?

Quando começaram estes problemas?

Como eles afetam o seu funcionamento/desempenho? a) Em casa; b) Na escola; c) Nos relacionamentos. (perguntar também para o paciente)

Características da doença:

b) TB

Idade do 1º episódio: ___ anos

Tipo do 1º episódio: 0. Mania 1. Hipomania 2. Depressão 3. Misto

Psicose no 1º episódio: 0. Ausente 1. Presente

Medicação em uso no 1º episódio: 0. Ausente 1. Antidepressivos 2. Estimulantes

Uso de substância no 1º episódio: 0. Ausente 1. Presente

História de Episódio de Mania: 0. Ausente 1. Presente

História de Episódio de Hipomania: 0. Ausente 1. Presente

História de Episódio de Depressão: 0. Ausente 1. Presente

História de Episódio Misto: 0. Ausente 1. Presente

Psicose ao longo da doença: 0. Ausente 1. Presente

Dentro dos episódios: 0. Sem ciclagem 1. Ciclagem diária 2. Ciclagem ultradiana

Maior número de ciclos em um dia: _____

Ciclagem desencadeada por antidepressivos/MPH; 0. Ausente 1. Presente

Psicose desencadeada por antidepressivos/MPH: 0. Ausente 1. Presente

Suicidalidade desencadeada por antidepressivos/MPH: 0. Ausente 1. Presente

Tempo de evolução: ___ anos

Idade em que teve algum diagnóstico: ___ anos

Diagnósticos recebidos:

Idade em que teve diagnóstico de TB: ___ anos

c) TDHC

Idade de início dos sintomas: _____ anos

Frequência das explosões de raiva por semana, no último mês: _____

Humor entre as explosões: 0. Triste 1. Irritado 2. Triste e Irritado

Maior período livre de sintomas: ___ meses

Período livre de sintomas no último ano: _____ meses

Substância em uso no início dos sintomas: 0. Ausente 1. Antidepressivos 2. Estimulantes
3. Outros

Tempo de evolução: ___ anos

Conclusão TB: 0. Ausente

1. Tipo I
2. Tipo II
3. Tipo SOE - Duração dos episódios:
 - a) 1 a 3 dias
 - b) Até 1 dia
 - c) 4 episódios 4 horas

Presença de ciclagem nos episódios:

0. Sem ciclagem no episódio
1. Uma vez ao dia
2. Várias vezes ao dia

TDHC: 0. Ausente

1. Presente

Idade de início: _____

TDAH: 0. Ausente

1. TDAH Desatento
2. TDAH Hiperativo
3. TDAH Combinado

Idade de início: _____

Comorbidades:	K-SADS-PL		Idade de Início	Clínicas	
	Passado	Atual		Passado	Atual
TB					
TDHC					
Psicose					
Depressão					
Distímia					
Ideação suicida					
Comportamento suicida					
Tentativa de suicídio					
Pânico					
Ansiedade de Separação					
Fobia simples					
Fobia social					
Agorafobia					
Tr. Ansiedade Generalizada					
Tr. Obsessivo-Compulsivo					
Tr. de Estresse Pós-Traumático					
Esquizofrenia					
Tr. Esquizoafetivo					
Encoprese					
Enurese					
Anorexia Nervosa					
Bulimia					
TDAH					
TOD					
TC					
Tiques					
Tourette					
Retardo Mental					

Transtorno Global					
Tr. Aprendizagem					
Abuso de álcool					
Abuso de substâncias					
Tabagismo					

Tratamentos psicossociais anteriores:

	Idade	Duração
0. Nenhum		
1. Psicoterapia Individual		
2. Psicoterapia Familiar		
3. Atendimento psicopedagógico		
4. Outros: _____		

Medicação Psiquiátrica atual:

Uso atual: 0. Não 1. Sim

1. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

2. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

3. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

4. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

Medicação Psiquiátrica anterior:

Uso anterior: 0. Não 1. Sim

Idade em que iniciou uso de medicação: ___ anos

1. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose máxima: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

2. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

3. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

4. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

5. Nome: _____ Início de uso: _____

Tempo de uso: _____ Dose: _____

Adesão*: 0. Não / 1. Sim Efeitos colaterais: _____.

** (adesão: mais de 50% das tomadas na dose adequada)*

Hospitalizações Psiquiátricas:

0. Não / 1. Sim

Quantas: _____

Hospitalização 1: Motivo: 0. Mania 1. Depressão 2. Psicose 3. Risco de suicídio

Idade: _____ Local: _____ Tempo de internação: _____ dias

Hospitalização 2: Motivo: 0. Mania 1. Depressão 2. Psicose 3. Risco de suicídio

Idade: _____ Local: _____ Tempo de internação: _____ dias

Gravidez e Parto:

Idade da mãe: _____ Gestações prévias: _____ Abortos prévios: _____

Consultas de Pré-natal: _____ 0. Não 1. Sim. Quantas? _____

Durante a gravidez, a mãe fez uso de:

1. Medicações? 0. Não 1. Sim. Qual? _____ () 1º () 2º () 3º trimestre

Qual? _____ () 1º () 2º () 3º trimestre

2. Drogas? 0. Não 1. Sim. Qual? _____ () 1º () 2º () 3º trimestre

3. Cigarro? 0. Não 1. Sim. Quantos/dia? _____ () 1º () 2º () 3º trimestre

4. Álcool? 0. Não 1. Sim. Doses: _____ () 1º () 2º () 3º trimestre

5. Café – Chá 0. Não 1. Sim. Doses: _____ () 1º () 2º () 3º trimestre

Intercorrências na gestação? 0. Não 1. Sim. Quais? _____

Tipo de parto: _____ 0. Normal 1. Cesário.

Hospital no qual nasceu: _____

Prematuridade: 0. Não 1. Sim.

Peso: _____ APGAR 1/5: ____/____

Complicações periparto? 0. Não 1. Sim. Quais? _____

Depressão Pós-Parto? 0. Não 1. Sim.

Tempo de amamentação: _____ meses

Desenvolvimento:

Iniciou a falar: _____ meses Andar sem apoio: _____ meses

Treinamento de Esfíncteres: _____ meses

Tinha boa interação? 0. Não. 1. Sim.

Adolescentes:

Início da vida sexual: _____ anos

Número de parceiros: _____

Vida sexual ativa: 0. Não 1. Sim

Uso de preservativo:

0. Sempre 1. Quase sempre 2. Metade das vezes 3. Quase nunca 4. Nunca

Adolescentes do sexo feminino:

Menarca: _____ anos

Menstruação: 1. Regular 2. Irregular 3. Amenorréia DUM: ___/___/_____

Método Anticoncepcional: _____

Gesta: _____ Para: _____ Tipo de partos: _____ Abortos: _____

Alteração pré-menstrual:

0. nenhuma 1. Irritabilidade 2. Depressão 3. Instabilidade de humor 4. Ansiedade

Doenças clínicas:

Doenças físicas que necessitaram de intervenção médica e/ou hospitalização:

_____ Início: _____ anos Duração _____

_____ Início: _____ anos Duração _____

_____ Início: _____ anos Duração _____

Tabagismo: 0. Não 1. Sim. Início: _____ anos Cigarros/dia: _____

Uso de álcool/drogas 0. Não 1. Sim. Qual? _____ Idade: _____

_____ Idade: _____

História de afecções que acometam SNC (TCE, meningite, epilepsia):

0. Não 1. Sim. Qual? _____ Idade: _____

_____ Idade: _____

Uso atual de medicações: 0. Não / 1. Sim. Qual? _____ Idade: _____

_____ Idade: _____

_____ Idade: _____

_____ Idade: _____

Avaliação neurológica:

0. Ausente 1. Presente. Indicação da avaliação: _____

Data e Resultado do último EEG: _____

Resultado de TC crânio ou outros exames de imagem: _____

Avaliação nutricional:

Altura:

Peso atual:

IMC:

Peso antes do tratamento:

Exames laboratoriais basais:

	Data	Resultado		Data	Resultado
Leucócitos			TSH		
Hematócrito			T ₄ livre		
Hemoglobina			Prolactina		
Plaquetas			Colesterol total		
TGO			Colesterol HDL		
TGP			Colesterol LDL		
FAL			Colesterol VLDL		
Amilase			Triglicérides		
Creatinina			Glicemia		
Uréia			β-HCG		
ECG:			Outros		

Níveis séricos de medicações:					
Lítio					
Valproato					
Carbamazepina					

ESCALAS

a) CGI-G (GRAVIDADE, no momento; 0-7): _____

b) CGAS (último mês; 0-100): _____

c) Young MRS (últimos 10 dias):

Item		Esc
1. Humor elevado	0-4	
2. Atividade e energia	0-4	
3. Interesse Sexual	0-4	
4. Sono	0-4	
5. Irritabilidade	0-8	
6. Fala	0-8	
7. Linguagem	0-4	
8. Conteúdo do pensamento	0-8	
9. Comportamento	0-6	
10. Aparência	0-4	
11. <i>Insight</i> (discernimento)	0-4	

d) CDRS (últimos 14 dias): _____

Item		Esc
1. Trabalho Escolar	1-7	
2. Capacidade de se Divertir	1-7	
3. Isolamento Social	1-7	
4. Sono	1-5	
5. Apetite	1-5	
6. Fadiga Excessiva	1-7	
7. Queixas Físicas	1-7	
8. Irritabilidade	1-7	
9. Culpa	1-7	
10. Auto-Estima	1-7	
11. Sentimentos Depressivos	1-7	
12. Ideação Móbida	1-7	
13. Atos e Ideação Suicida	1-7	
14. Choro	1-7	
15. Afeto Deprimido	1-7	
16. Tempo de Linguagem	1-5	
17. Hipoatividade	1-6	

e) Aberrant Behavior Checklist (último mês, 0-3): _____

- | | | |
|----|-----|-----|
| 1. | 6. | 11. |
| 2. | 7. | 12. |
| 3. | 8. | 13. |
| 4. | 9. | 14. |
| 5. | 10. | 15. |

f) Avaliação do Risco de Suicídio

a) Ideação Suicida (0-5)

Atual (últimas 2 semanas): _____

Mais grave desde avaliação anterior: _____

Atual (últimas 2 semanas): _____

Mais grave desde avaliação anterior: _____

b) Comportamento Suicida(0-5)

g) Petersen (atual)

Meninos:

2: _____

4a: _____

5: _____

Meninas:

2: _____

4b: _____

7. 0. Não. 1.

Sim:

Data: __/__/__

MTA SNAP – IV Escala de pontuação para pais e professores

Nome:	Sexo:	Idade:	Escolaridade:
..... Etnia:			
Avaliado por:		Especificidade:	Tamanho da Classe:
.....			

Para cada item, escolha a coluna que melhor descreve esta criança:

	NEM UM POUCO	UM POUCO	BASTANTE	DEMAIS
1. Falha em prestar atenção aos detalhes ou comete erros por falta de cuidado em trabalhos escolares e tarefas.				
2. Tem dificuldade em manter atenção em tarefas ou em brincadeiras.				
3. Parece não escutar quando lhe falam diretamente.				
4. Não segue instruções e falha em terminar temas de casa, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades.				
6. Evita, não gosta ou reluta em envolver-se em tarefas que exijam manutenção de esforço mental.				
7. Perde coisas necessárias para suas atividades (brinquedos, livros, lápis, material escolar).				
8. É distraído por estímulos alheios.				
9. É esquecido nas atividades diárias.				
10. Irrequieto com as mãos ou pés ou se remexe na cadeira.				
11. Abandona sua cadeira em sala de aula ou em outras situações nas quais se espera que permaneça sentado.				
12. Corre ou escala em demasia em situações nas				

quais isto é inapropriado.				
13. Tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer.				
14. Está a mil ou freqüentemente age como se estivesse a “todo vapor”.				
15. Fala em demasia.				
16. Dá respostas precipitadas antes das perguntas serem completadas.				
17. Tem dificuldade para aguardar sua vez.				
18. Interrompe ou se intromete com os outros (ex: intromete-se em conversas ou brincadeiras).				
19. Descontrola-se.				
20. Discute com adultos.				
21. Ativamente desafia ou se recusa a seguir os pedidos dos adultos ou as regras.				
22. Faz coisas que incomodam os outros de propósito.				
23. Culpa os outros pelos seus erros ou má conduta.				
24. É sensível ou facilmente incomodado pelos outros.				
25. É raivoso ou ressentido.				
26. É malvado ou vingativo.				

