

Diagnóstico e tratamento de transtorno bipolar e TDAH na infância: desafios na prática clínica

Diagnosis and treatment of bipolar disorder and ADHD on childhood: challenges in the clinical practice

César de Moraes¹, Fábio Mello Barbirato Nascimento Silva², Ênio Roberto de Andrade³

RESUMO

O transtorno de humor bipolar (THB) e o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) são enfermidades graves, de evolução crônica e que geram forte impacto social, familiar e educacional. Por compartilharem sintomas comuns e frequentemente se apresentarem em comorbidade, o seu diagnóstico diferencial torna-se difícil, porém imprescindível, visto que medicamentos utilizados no tratamento do TDAH podem agravar a bipolaridade em crianças não tratadas. São encontradas taxas que variam de 49% a 87% de diagnóstico de TDAH em crianças e adolescentes com THB. Crianças com ambos os transtornos têm um curso geralmente mais grave. São indivíduos com taxas maiores de sintomas psicóticos, depressão, problemas escolares, hospitalização, ansiedade e comportamentos disruptivos. A criança com transtorno de humor bipolar TDAH deve iniciar o tratamento com estabilizadores de humor, visto que o impacto dos sintomas maníacos é maior do que o dos sintomas de TDAH. Se os sintomas de desatenção, impulsividade e hiperatividade persistem após a estabilização do humor, pode-se preconizar o tratamento para o TDAH com o uso de psicoestimulantes.

Palavras-chaves

Transtorno bipolar, síndrome hipercinética, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Bipolar mood disorder (BD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) are serious maladies with chronic course, with strong social, familial and educational impact. Since both of them may present similar symptomatology and may also occur as comorbidity, the differential diagnosis can be considered difficult. However the medication used for the treatment of ADHD can aggravate BD in children who are not treated. Rates ranging from 49% to 87% ADHD are described in children and adolescents with BD. Children who present both disorders have a more serious course and present higher rates of psychotic symptoms, depression, learning problems, hospitalization, anxiety and disruptive behavior. Children with BD and ADHD should start treatment with mood stabilizers, whereas the impact of the maniac symptoms is greater than the symptoms of ADHD. If the symptoms of inattention, impulsivity and hyperactivity remain, even after mood stabilization, treatment for ADHD with psychostimulants is warranted.

Key-words

Bipolar disorder, attention deficit disorder with hyperactivity, diagnosis, treatment.

Recebido
31/05/2007
Aprovado
01/08/2007

1 Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).

2 Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

3 Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

INTRODUÇÃO

Por ter um quadro clínico muito diferente do quadro clínico do adulto (Leibenluft *et al.*, 2003), os sintomas de espectro bipolar na infância são ainda muito novos para a maioria dos clínicos que não trabalha com crianças. O transtorno do humor bipolar (BD) em crianças tem como sua principal comorbidade o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (Kowatch e DelBello, 2006).

Por outro lado, os critérios diagnósticos de TDAH foram elaborados para crianças (APA, 2002) e, apenas posteriormente, adaptados para os adultos. Apesar de sua descrição (Still, 1992) e o uso de estimulantes datarem de longa data (Bradley, 1937), os problemas enfrentados no tratamento do TDAH ainda ocorrem mais por idéias preconcebidas do que por desconhecimento dos sintomas e terapêutica preconizada (Martin *et al.*, 2007). Essa atualização apresenta os aspectos fenomênicos do THB de início precoce, do TDAH e da associação de ambos os transtornos. As melhores opções de tratamento para esse padrão de comorbidade são discutidas.

Transtorno de humor bipolar com início na infância

Há alguns anos, o THB era considerado relativamente raro na infância e adolescência (Costello *et al.*, 1996). No entanto, o distúrbio é mais freqüente do que se imaginava (Tramontina *et al.*, 2003), gera forte impacto sobre a criança e sua família e, portanto, deve ser diagnosticado e tratado nessa população.

Freqüentemente, as crianças não atendem integralmente aos critérios diagnósticos da CID-10 (OMS, 1993) ou do DSM-IV-R (APA, 2002) para THB, mas apresentam significativa instabilidade de humor com comprometimento do seu funcionamento global. Elas não costumam apresentar claros episódios depressivos e maníacos. Ciclagens rápidas e estados mistos são características do transtorno nessa faixa etária (Geller e Delbello, 2003).

Devido ao seu início precoce, seu padrão de ciclagem e sua evolução crônica, o THB pode causar graves prejuízos ao desenvolvimento emocional e cognitivo da criança. Seu diagnóstico está associado a taxas alarmantes de suicídio, a problemas escolares, a comportamento de alto risco (promiscuidade sexual e/ou abuso de drogas), a altas taxas de recorrência e a baixas taxas de recuperação (Pavuluri, *et al.* 2002).

Costello *et al.* (1996) relatam uma taxa de 0,1% de crianças com THB entre 9 e 13 anos de idade. Já Verhulst *et al.* (1997) reportam uma prevalência de 1,9% de mania e 3,6% de depressão maior, em um estudo com jovens de 13 a 18 anos.

No Brasil, Tramontina *et al.* (2003) encontram uma prevalência de 7,2% de THB em jovens menores de 15 anos. A irritabilidade foi detectada em 91,7% dos pacientes.

Deve-se pensar na hipótese de THB quando há depressão de início súbito, com características psicóticas, retardo

psicomotor, história de transtorno de humor na família, especialmente transtorno do humor bipolar, e história de mania após uso de medicação antidepressiva (Papolos e Papolos, 2002).

É importante diferenciar a depressão unipolar da depressão bipolar na população pediátrica. Por muitos anos, acreditou-se que a depressão unipolar infanto-juvenil tinha como característica a irritabilidade, mas, atualmente, sabe-se que esse sintoma, na verdade, é uma característica da depressão bipolar. Geller *et al.* (1994) publicaram um estudo com 79 pré-púberes sofrendo de depressão. Essas crianças foram acompanhadas por dois a cinco anos. Após dois anos, 32% das crianças apresentaram episódios maníacos.

Leibenluft *et al.* (2003) propõem quatro fenótipos da mania pediátrica: um fenótipo restrito, dois fenótipos intermediários e um fenótipo amplo. A criança com o fenótipo restrito exibe todos os critérios necessários ao diagnóstico de mania/hipomania, segundo o DSM-IV (APA, 2002), tanto na apresentação quanto na duração dos sintomas. Os fenótipos intermediários são definidos por marcados episódios de alteração de humor (com humor elevado ou irritado), mas de curta duração (de um a três dias). O fenótipo amplo é caracterizado por uma grave falta de regulação do humor e do comportamento. Há uma condição crônica e não episódica de irritabilidade e extrema reatividade a estímulos emocionais negativos. Esse último grupo recebe, usualmente, o diagnóstico de transtorno de humor bipolar, sem outra especificação (THB-SOE).

Deve-se ainda investigar se esses fenótipos são diferentes entre si, tanto em relação ao curso da doença quanto em relação à resposta ao tratamento (Leibenluft *et al.*, 2003).

Geralmente, na população pré-escolar, a criança é muito ativa, impulsiva, explosiva, fala em excesso e tem pouca necessidade de sono. Pode acreditar ter habilidades especiais ou poder fazer coisas impossíveis (Geller e Delbello, 2003).

Adolescentes e crianças em idade escolar apresentam humor irritável, labilidade afetiva, estados mistos, ciclagem rápida, delírios de grandeza e explosões de raiva. Os episódios depressivos e maníacos são maldelimitados e o prognóstico é ruim. Os sintomas psicóticos estão mais presentes nos adolescentes (Geller e Delbello, 2003).

Um dilema no diagnóstico do transtorno bipolar em crianças é a ciclagem rápida, visto que a criança pode apresentar, diariamente, diversas mudanças de humor. Pode haver ciclagem ultradiana, com mais de 365 ciclos por ano (Geller *et al.*, 1995).

Outros fatores sugestivos de THB na infância são: diagnóstico de TDAH e depressão em comorbidade, resposta inadequada ao estimulante, comportamento disruptivo associado a sintomas de humor, história familiar de THB e TDAH, temperamento com baixa sensibilidade a rejeição e

pouca flexibilidade, além de sintomas psicóticos (Chang *et al.*, 2003).

Transtorno de humor bipolar e suas principais comorbidades psiquiátricas

Assim como ocorre em adultos, a presença de comorbidades é muito comum na população de crianças bipolares, principalmente com TDAH, transtorno desafiador opositivo, transtorno de conduta e transtornos de ansiedade (Kowatch e DelBello, 2006).

A prevalência estimada de comorbidade do THB com transtornos psiquiátricos é de 49% a 87% com TDAH, 8% a 39% com abuso de substâncias, 44% com transtorno obsessivo-compulsivo, 19% a 26% com transtorno do pânico, 19% com transtorno de ansiedade generalizada, 40% com fobia social, 75% com transtorno desafiante de oposição, e 12% a 41% com transtorno de conduta (Kowatch e DelBello, 2006).

É importante ressaltar que as taxas de comorbidade variam de acordo com a idade: crianças com THB apresentam mais comorbidade com o TDAH do que os adolescentes, que, por sua vez, apresentam mais comorbidade com abuso de substâncias.

A tabela 1 apresenta os resultados de uma metanálise sobre as principais comorbidades do THB.

TDAH e suas principais comorbidades

A comorbidade no TDAH é, geralmente, a regra e não a exceção. Apenas 30% das crianças com TDAH não apresentam comorbidades. Cerca de 50% das crianças com TDAH atendem aos critérios para transtorno de conduta (TC) ou transtorno desafiante de oposição (TDO). Quase todas as crianças, com menos de 12 anos, que preenchem critérios para TC ou TDO também atendem aos critérios para TDAH. Entre adolescentes com TDAH e agressividade, cerca de 30% abusam de substância psicoativa. De 20% a 30% dos indivíduos com TDAH apresentam transtorno de aprendizagem (especialmente, na área de leitura e aritmética). Cerca de um quarto a um terço das crianças com TDAH atendem aos critérios para um transtorno de ansiedade. No que se refere aos

transtornos do humor, 20% a 30% apresentam depressão, e cerca de 10% a 16% apresentam THB (Pliszka, 2000).

Transtorno de humor bipolar e TDAH

Um início precoce do THB indica uma maior gravidade do transtorno e está associado a altas taxas de comorbidade com TDAH (Chang *et al.*, 2000). Crianças que têm transtorno de humor bipolar e TDAH têm um curso mais grave do que as que apresentam apenas THB. São indivíduos que frequentemente apresentam sintomas psicóticos, graves problemas escolares e altas taxas de hospitalização (Wozniak *et al.*, 1995). As taxas de transtornos de ansiedade e transtornos disruptivos também são maiores quando existe a associação de bipolaridade e TDAH (Biederman *et al.*, 1999a).

Uma fonte de confusão nos diagnósticos do THB e do TDAH é a sobreposição dos sintomas. Vários critérios diagnósticos para THB e para TDAH são compartilhados, como: distratibilidade, hiperatividade motora e falar em excesso (APA, 2002).

Dois métodos têm sido usados para tentar demonstrar que os diagnósticos de ambos os transtornos se mantêm mesmo com a retirada dos critérios diagnósticos que são comuns a ambos (sintomas sobrepostos). No primeiro método, chamado de subtração simples, os sintomas sobrepostos não são considerados. No segundo, chamado de método proporcional, os sintomas sobrepostos também não são considerados, mas há uma correção proporcional do número de critérios necessários para a realização do diagnóstico, de acordo com o número de sintomas sobrepostos subtraídos (Milberger *et al.*, 1995). Biederman *et al.* (1996) mostram que 48% das crianças com transtorno de humor bipolar continuam a atender aos critérios diagnósticos, por meio do método de subtração simples, e 69%, pelo método proporcional. Um total de 89% das crianças com THB mantêm o diagnóstico de TDAH, pelo método de subtração, e 93% das crianças mantêm pelo método proporcional. Esses resultados sugerem que a comorbidade entre THB e TDAH não é um artefato de método, devido a compartilhamento de critérios diagnósticos entre os dois transtornos.

Tabela 1. Comorbidades psiquiátricas no transtorno de humor bipolar

Estudo	N	Faixa etária	TDAH (%)	TDO (%)	TC (%)	TA (%)	TD (%)	TUS (%)	Psicose (%)	SC (%)
Faraone, <i>et al.</i> 1997	68	Criança	93	91	38	56	60	0	31	0
Geller, <i>et al.</i> 1994	9	Criança	88,9		22,2	66,6	22,2			0
Kafantaris, <i>et al.</i> 1998	48	Adolescente	20,8	18,8	4,2	33,3	31,3		48	31
Faraone, <i>et al.</i> 1997	17	Adolescente	59	71	35	59	76	35	35	
Kovacs e Pollock, 1995	26	Adolescente			54		100			11,5
Carlson, <i>et al.</i> 1997	28	Jovens	39,3		32	21,4	50	50	100	10,7

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TDO: transtorno desafiador opositivo; TC: transtorno de conduta; TA: transtorno de ansiedade; TD: transtorno depressivo; TUS: transtorno de uso de substâncias psicoativas; SC: sem comorbidade.

Adaptado de Carlson, 2005.

Geller *et al.* (2002) demonstram que cinco sintomas são específicos da mania e, conseqüentemente, são fundamentais para diferenciar o transtorno de humor bipolar e o TDAH: humor elevado, grandiosidade, pensamento acelerado, diminuição da necessidade de sono e comportamento hipersexualizado precoce. Por outro lado, irritabilidade, fala acelerada, distraibilidade e aumento da energia são sintomas que não diferenciam as duas patologias.

Faraone *et al.* (1998) relatam que a presença do transtorno de humor bipolar em crianças com TDAH varia de acordo com o subtipo do TDAH, sendo mais freqüente no subtipo combinado seguido do subtipo hiperativo/impulsivo e, com menor freqüência, do subtipo desatento. Porém, cabe ressaltar que, nesse subtipo, a depressão pode mascarar e/ou acentuar a desatenção.

Wozniak *et al.* (1995) relatam que parentes de primeiro grau de crianças com sintomas bipolares e TDAH ou somente TDAH têm maiores chances de ser diagnosticados como tendo TDAH do que parentes de primeiro grau dos controles normais. Além disso, há um elevado risco de THB entre parentes de primeiro grau de crianças com THB e TDAH do que nas crianças com apenas TDAH. Esse estudo sugere que os dois transtornos podem ser transmitidos juntos, podendo representar um subtipo diagnóstico distinto, com curso, evolução e tratamento específicos, demonstrando ser uma condição psiquiátrica única.

A tabela 2 lista as principais diferenças fenomênicas entre os dois transtornos:

Tabela 2. Diferenças fenomênicas entre THB e TDAH

Fenômeno	THB	TDAH
Destrutividade	Associada à raiva	Por falta de cuidado
Duração e intensidade das crises	Mais intensas e longas	Menos intensas e mais curtas
Fator desencadeante das crises	Imposição de limites	Estimulação sensorial e emocional
Alterações do sono	Mas freqüentes	Menos freqüentes
Interesse sexual precoce	Comum	Incomum
Contato com a realidade	Menor	Maior
Resposta aos estabilizadores de humor	Boa resposta	Sem resposta

THB: transtorno de humor bipolar; TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Adaptado de Papoulos e Papoulos, 2002.

O diagnóstico correto das comorbidades é fundamental para não expor o paciente ao uso inadequado de psicoestimulantes e antidepressivos (Delbello *et al.*, 2001; Biedermam *et al.*, 1999b). O diagnóstico tardio pode tornar o paciente resistente ao tratamento. Dessa forma, o diagnóstico precoce e correto é essencial e visa melhorar a inclusão social e acadêmica do paciente.

Tratamento do THB associado ao TDAH

A maioria dos clínicos concorda que crianças com sintomas clássicos de mania associados ao TDAH devem iniciar o tratamento com estabilizadores de humor, visto que o impacto dos sintomas maníacos é maior do que dos sintomas do TDAH. Após a estabilização do humor, se os sintomas de desatenção, impulsividade e hiperatividade persistem, pode-se preconizar o tratamento para o TDAH com psicoestimulantes (Kowatch *et al.*, 2005).

Há uma preocupação teórica de que o uso de estimulantes possa piorar os sintomas maníacos (Delbello *et al.*, 2001). Contudo, Carlson *et al.* (2000) encontraram baixas taxas de ativação maníaca quando estimulantes foram dados para crianças com história de mania, em tratamento para o THB. Apesar de não piorarem os sintomas maníacos, Biedermam *et al.* (1999b) concluem que os estimulantes não são efetivos nos sintomas de TDAH até que o humor seja estabilizado. Quando não ocorre melhora com uso de estimulantes em crianças com diagnóstico de TDAH, deve-se fazer uma pesquisa de sintomas de bipolaridade.

Apesar de serem efetivos no tratamento do TDAH, os antidepressivos tricíclicos devem ser evitados em crianças com sintomas de bipolaridade, devido às altas taxas de ativação maníaca associadas ao uso desses medicamentos (Biedermam *et al.*, 1999b).

Kowatch *et al.* (2005) desenvolveram um guia para o tratamento medicamentoso do transtorno de humor bipolar, em estado misto ou mania, sem psicose e com psicose (Tabela 3).

Tabela 3. Guia de tratamento para o THB

Transtorno bipolar I Estado maníaco ou misto	Sem psicose	Com psicose
Tipo de tratamento	O tratamento de primeira linha deve ser monoterapia com os estabilizadores do humor tradicionais (lítio, valproato ou carbamazepina) ou com antipsicóticos atípicos. Alguns autores recomendam a associação do lítio com o divalproato, antes de se combinar o tratamento com antipsicótico atípico para mania não-psicótica	O tratamento inicial deve ser feito com a associação de um dos estabilizadores do humor tradicionais (lítio, valproato ou carbamazepina) com um antipsicótico atípico. Para crianças que não respondem a esse esquema, o tratamento deve ser feito com três medicações de acordo com a experiência clínica

Adaptado de Carlson, 2005.

As drogas de primeira linha para tratamento do transtorno de humor bipolar são os anticonvulsivantes (divalproato de sódio e carbamazepina) e o lítio. São agentes com eficácia em pelo menos uma das três fases do transtorno bipolar (mania, depressão ou profilaxia) e que não causam mudança de um estado afetivo para o oposto, nem pioram o estado atual (Kowatch *et al.*, 2000).

Biederman *et al.* (1998) relatam que esses medicamentos são freqüentemente usados na prática clínica. Há uma importante melhora dos sintomas maníacos, apesar de ela ser lenta e associada a muitas recaídas. Tanto o lítio quanto os anticonvulsivantes diminuem os sintomas maníacos.

Em 2000, Kowatch *et al.* publicam um estudo com 44 pacientes, com idade entre 8 e 18 anos, portadores de THB tipo I (n = 20) ou II (n = 22). O tratamento foi feito com lítio, divalproato de sódio ou carbamazepina. As taxas de resposta para o divalproato de sódio, para o lítio e para a carbamazepina foram de, respectivamente, 53%, 38% e 38%. Os três medicamentos foram bem tolerados, e não houve nenhum efeito adverso significativo.

Wagner *et al.* (2002) relatam que a monoterapia com o divalproato promove melhora em 55% dos pacientes, com idade entre 7 e 19 anos, diagnosticados com THB.

Os antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona) vêm sendo cada vez mais utilizados na população pediátrica para o controle do THB. Frazier *et al.* (1999) descrevem que 82% dos indivíduos bipolares apresentam melhora dos sintomas com o uso de risperidona. A melhora ocorre de forma mais rápida do que com outros estabilizadores de humor e atua, além dos sintomas maníacos, na redução da agressividade. Em um estudo aberto, Frazier *et al.* (2001) relatam uma melhora em 61% dos pacientes em uso de olanzapina como recurso terapêutico.

Delbello *et al.* (2002), em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, relatam que ocorre uma melhora mais significativa dos pacientes (87%) tratados com divalproato associado com quetiapina, quando comparado com o grupo tratado apenas com divalproato (53%) ou placebo.

Entre as medicações mais recentemente empregadas na terapêutica do THB, podemos citar: gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina (Reimherr *et al.*, 2002).

Ainda não há estudos controlados disponíveis sobre a duração do tratamento em crianças que apresentem um episódio maníaco (Wagner, 2004; Kowatch *et al.*, 2005).

É sempre interessante associar uma abordagem psicoeducacional com os pais, paciente e escola, visto que informações de qualidade aumentam a adesão ao tratamento, melhoram a atitude positiva dos pais em relação aos filhos e o suporte social da criança (Pavuluri *et al.*, 2004).

CONCLUSÕES

O transtorno de humor bipolar e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade são enfermidades graves que geram forte impacto social, familiar e educacional para os indivíduos afetados.

Por esses transtornos terem evolução crônica, compartilharem sintomas comuns e, freqüentemente, se manifestarem em comorbidade, seu diagnóstico diferencial se torna

difícil e ao mesmo tempo fundamental, visto que alguns medicamentos utilizados no tratamento do TDAH podem agravar o quadro de bipolaridade em indivíduos não tratados. Além disso, o THB pode piorar o prognóstico e dificultar o tratamento das crianças com TDAH, pois seu quadro clínico e os medicamentos usados para seu tratamento podem cursar com piora da atenção, da inquietação e da impulsividade.

Portanto, o diagnóstico precoce e adequado da ocorrência de TDAH e THB é essencial para a elaboração de um plano terapêutico correto e eficaz, com conseqüente melhor prognóstico.

Potenciais conflitos de interesse: Ênio Roberto de Andrade é palestrante dos Laboratórios Janssen-Cilag e Novartis. Fábio Mello Barbirato Nascimento Silva é palestrante dos laboratórios Abbott, Astra-Zeneca, Janssen-Cilag e Novartis.

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorder (DSM-IV -R). 4. ed. Washington, DC, American Psychiatry Association; 2002.
- Biederman J *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 35:997-1008, 1996.
- Biederman J *et al.* The naturalistic course of pharmacologic treatment of children with manic-like symptoms: a systematic chart review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59:628-37, 1998.
- Biederman J, Faraone SV, Chu MP, Wozniak J. Further evidence of a bidirectional overlap between juvenile mania and conduct disorder in children. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 38:468-76, 1999a.
- Biederman J *et al.* Systematic chart review of the pharmacologic treatment of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in youth with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology*, 9:247-56, 1999b.
- Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiatry*, 94:577, 1937.
- Carlson GA. Very-early-onset bipolar disorder: does it exist? In: Rapoport JL. Childhood onset of adult psychopathology: clinical and research advances. Am Psychiatric Press; 2005. pp. 303-29.
- Carlson GA *et al.* Stimulants treatment in young boys with symptoms suggesting childhood mania: report from a longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacology*, 10:15-84, 2000.
- Chang K, Steiner H, Ketter T. Psychiatry phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:453-60, 2000.
- Chang K, Steiner H, Dienes K, Adleman N, Ketter T. Bipolar offspring: a window into bipolar disorder evolution. *Biol Psychiatry*, 1;53(11):945-51, 2003.
- Costello EJ, Angold A, Burns BJ, Erkanli A, Stangl D, Tweed D. The Great Smoky Mountains Study of Youth: functional impairment and severe emotional disturbance. *Arch Gen Psychiatry*, 53:1137-43, 1996.
- Delbello MP *et al.* Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age of onset. *Bipolar Disord*, 3:53-7, 2001.
- Delbello MP *et al.* A double-blind, randomized, placebo controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:1216-23, 2002.
- Faraone S, Biederman J, Webber W, Russel R. Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial features of DSM-IV subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder: results from a clinically referred sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37:185-93, 1998.
- Frazier J, Jean A, Meyer, Michele C, Biederman, Joseph *et al.* Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 38:960-5, 1999.

- Frazier J, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V *et al.* A prospective open-label treatment trial of olanzapina monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 11:239-50, 2001.
- Geller B, Delbello MP. *Bipolar disorder in childhood and early adolescence*. New York. The Guilford Press; 2003.
- Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33:461-8, 1994.
- Geller B, Sun K, Zimmerman B, Luby J, Frazier J, Williams M. Complex and rapid cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary stud. *J Affective Disorders*, 18:259-68, 1995.
- Geller B, Zimmerman B, Williams M, DelBello MP, Bolhofner K, Craney JL *et al.* DSM-IV mania symptoms in a pepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacology*, 12:11-25, 2002.
- Kowatch RA, DelBello MP. Pediatric bipolar disorder: emerging diagnostic and treatment approaches. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 15(1):73-108, 2006.
- Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M. Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(3):213-35, 2005.
- Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Buccì JP, Hume JH, Kromelis M *et al.* Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(6):713-20, 2000.
- Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*, 160:430-7, 2003.
- Martin JK, Pescosolido BA, Olafsdottir S, McLeod JD. The construction of fear: Americans' preferences for social distance from children and adolescents with mental health problems. *J Health Soc Behav*, 48(1):50-67, 2007.
- Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Murphy J, Tsuang MT. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disorders: issues of overlapping symptoms. *Am J Psychiatry*, 152: 73-180, 1995.
- Organização Mundial da Saúde: Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre, Artmed; 1993.
- Papoulos J, Papoulos DF. *The bipolar child. The definitive and reassuring Guide to childhood's most misunderstood disorder*. New York, Broadway Books; 2002.
- Pavuluri MN *et al.* Recognition and Treatment of Pediatric Bipolar Disorder. *Contemporary Psychiatry*, 1:1-10, 2002.
- Pavuluri MN, Naylor MW, Janicak PG. Recognition and Treatment of Pediatric Bipolar Disorder. *Contemporary Psychiatry*, 1:1-10, 2002. Recognition and Treatment of Pediatric Bipolar Disorder. *Contemporary Psychiatry* 1: 1-10, 2002.
- Pliszka SR. Patterns of Psychiatric Comorbidity with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 9(3):525-40, 2000.
- Reimherr JP, Rosen SJ, Leahy LF. Oxcarbazepine treatment in child and adolescent mood and anxiety disorder. Paper presented at the annual meeting of the US Psychiatry Congress. Las Vegas; 2002.
- Still GF. The Coulston lectures on some abnormal physical conditions in children. *The Lancet*, 1:1008-12, 1992.
- Tramontina S, Schmitz M, Polanczyk G, Rohde LA. Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatment findings. *Biol Psychiatry*, 53(11):1043-9, 2003.
- Verhulst F, VanderEnde J, Ferdinand R, Kasius M. The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 54:329-36, 1997.
- Wagner KD, Karen D, Weller, Elizabeth B, Carlson, Gabrielle A *et al.* An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:1224-1230, 2002.
- Wagner KD. Diagnosis and treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*, 65(suppl 15):30-3, 2004.
- Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone SV, Mundy E. Mania – like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder clinically referred children. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 34:867-876, 1995.