



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

PSIQUIATRIA

TESE DE DOUTORADO

***ENSAIOS CLÍNICOS EM PSICOFARMACOLOGIA DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DE
HUMOR BIPOLAR***

SILZÁ TRAMONTINA

PORTO ALEGRE, ABRIL DE 2008.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

PSIQUIATRIA

TESE DE DOUTORADO

***ENSAIOS CLÍNICOS EM PSICOFARMACOLOGIA DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DE
HUMOR BIPOLAR***

SILZÁ TRAMONTINA

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Psiquiatria como requisito
parcial para obtenção do grau de Doutor

ORIENTADOR LUIS AUGUSTO ROHDE

Catálogo-na-Publicação

T771 Tramontina, Silzá
Ensaio clínico em psicofarmacologia de crianças e adolescentes com transtorno de humor bipolar. – 2008.
162f. Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
Orientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde.
1. Transtorno bipolar 2. Transtorno da falta de atenção com hiperatividade 3. Criança 4. Adolescente 4. Psicofarmacologia I. Rohde, Luis Augusto Paim II. Título

207

NLM WM

(Bibliotecária responsável: Lenise Di Domenico Colpo - CRB-10/1757)

“Não há verdade científica. Só há conhecimentos científicos, sempre relativos, sempre aproximados, sempre provisórios, sempre de algum modo sujeitos à caução.”

André Comte - Sponville

Dedico esta tese ao meu paciente Felipe em nome de todas as outras crianças e adolescentes que apresentam Transtorno Bipolar. Com Felipe aprendi que a maior de todas as dores é a dor de viver.

Aos meus filhos, Ricardo, Gabi e Thais e, ao pai deles, Norberto, meu amor de toda vida, com os quais aprendi que a maior felicidade é viver.

AGRADECIMENTOS

Tenho muito a agradecer, pois sempre tive a bem-aventurança de ter ao meu lado pessoas muito especiais. Cada uma delas contribuiu a seu modo para tornar-me uma pessoa cada dia mais polida, mais corajosa, mais justa, mais generosa, mais grata, mais humilde, mais simples, mais tolerante, mais bem humorada, mais capaz de amar a todas as pessoas sem julgá-las, sem esperar retorno, sem medo. Talvez, um pouco mais virtuosa. Pois, a virtude de uma pessoa é o que a faz humana. Obrigada a todos que conviveram comigo ao longo de minha vida e, em especial, nestes últimos quatro anos dedicados ao doutorado.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Em primeiro lugar agradeço as mulheres de minha família, minha mãe pela força e auxílio que sempre me ofereceu, sem eu nem precisar pedir, minhas tias pelo exemplo e por tudo que me ensinaram. Minha madrinha, que só deixou boas lembranças, pelo amor incondicional que me dedicou. Minhas avós, que já se foram, pela base de tudo o que sou.

Um agradecimento especial às minhas mestras, Maria Lucrecia com seu entusiasmo, Olga com seu otimismo para acreditar em um mundo mais justo e Ana Margareth com sua calma tranquilizadora.

Aos meus anjos da guarda Mara, Clarissa e Emília. Que bom ter vocês perto de mim.

Aos meus colaboradores e amigos Carla e Gabriel pelo auxílio, pela companhia tão agradável que transformou a exaustiva coleta de dados em momentos de muita alegria.

Ao meu orientador Professor, Doutor, Amigo, Exemplo, Luis Augusto, por tudo que me possibilitaste. Que honra poder compartilhar a vida contigo.

Sou uma pessoa muito privilegiada, pois a vida sempre me premiou com bons amigos. Amigos especiais que tornaram minhas dores mais leves, as coisas simples mais valiosas e a caminhada mais divertida. Cada um deles me ajudou de seu modo dentro de sua possibilidade. Neste momento, porém agradeço a um amigo muito especial, Dr. Cristian Patrick Zeni. Não tenho palavras para descrever minha gratidão. Sem tua ajuda todo este trabalho teria sido muito difícil, muito solitário, muito menos divertido.

SUMÁRIO

RESUMO	11
ABSTRACT	15
LISTA DE TABELAS	19
LISTA DE FIGURAS	20
INTRODUÇÃO	21
1 REVISÃO DA LITERATURA	24
1.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	25
1.1.1 Critérios Diagnósticos.....	25
1.1.2 A questão dos sintomas necessários para o diagnóstico do TB Juvenil..	27
1.1.3 A dificuldade na classificação do TB Juvenil.....	30
1.1.4 A confusão entre episodicidade e ciclagem.....	32
1.2 COMORBIDADES.....	35
1.2.1 A comorbidade com TDAH e a confusão diagnóstica.....	37
1.3 TRATAMENTO.....	39
1.3.1 Tratamento farmacológico.....	39
1.3.1.1 A força da evidência científica na área.....	40
1.3.1.2 Ensaios clínicos controlados por placebo.....	40
1.3.1.3 Série de casos ou Estudos abertos.....	42
1.3.1.4 Estudos comparativos ou de seguimento.....	48
1.3.1.5 As situações especiais: comorbidade com TDAH e os pré-escolares	53
1.3.1.6 A construção de um algoritmo para orientar o tratamento farmacológico.....	56
1.3.2 Tratamento psicossocial.....	57
1.3.3 Tratamento de manutenção.....	59
1.4 DISCUSSÃO.....	61
1.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
2 OBJETIVO GERAL	81
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	81
2.2 HIPÓTESES.....	82
3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	82
4 PROTEÇÃO AOS DIREITOS HUMANOS	84
5 PRIMEIRO ARTIGO: TOPIRAMATE IN ADOLESCENTS WITH JUVENILE BIPOLAR DISORDER PRESENTING WEIGHT GAIN DUE TO ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS OR MOOD STABILIZERS: AN OPEN CLINICAL TRIAL	85

6 SEGUNDO ARTIGO: ARIPIPRAZOLE IN JUVENILE BIPOLAR DISORDER COMORBID WITH ATTENTION-DEFICT/HYPERACTIVITY DISORDER: AN OPEN CLINICAL TRIAL.....	98
---	-----------

7 TERCEIRO ARTIGO: ARIPIRAZOLE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH BIPOLAR DISORDER COMORBID WITH ADHD: A RANDOMIZED CLINICALTRIAL.....	118
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	144
9 ANEXOS.....	148
9.1 Termo de Consentimento Informado do primeiro artigo.....	148
9.2 Termo de Consentimento Informado do segundo e terceiro artigos.....	153
9.3 Escalas.....	159
9.4 Ficha de Classificação Sócio-Econômica.....	160
9.5 Programa de Crianças Bipolares-ProCAB.....	161

RESUMO

Introdução: O Transtorno Bipolar (TB) em crianças e adolescentes é um transtorno crônico e severo que causa graves prejuízos ao desenvolvimento e crescimento emocional destes pacientes. Está associado com taxas alarmantes de suicídio, problemas escolares, engajamento em comportamentos de alto-risco, com altas taxas de recorrência e baixas taxas de recuperação. Apesar do tratamento, apresenta muitos sintomas residuais e baixa adesão à medicação devido aos efeitos colaterais, em especial o aumento de peso. Altas taxas de comorbidade com TDAH (mais de 75%) são encontradas em amostras clínicas de crianças e adolescentes com TB. Por estas razões, é fundamental estudar novas opções para o tratamento do TB em crianças e adolescentes, em especial quando em comorbidade com TDAH.

Objetivos: Explorar novas opções no tratamento farmacológico do TB em crianças e adolescentes que possam apresentar eficácia e boa tolerabilidade. Neste estudo sobre tratamento farmacológico, optamos por estudar dois fármacos, topiramato e aripiprazol, utilizados no tratamento do TB em crianças e adolescentes e que não parecem estar relacionados com ganho de peso.

Método: No estudo do Topiramato, dez pacientes (11-17 anos) que estavam estabilizados usando uma única medicação (estabilizador de humor ou um antipsicótico atípico) e que tinham aumentado de peso em mais de 5% foram arrolados para as 11 semanas do protocolo. A medicação usada foi trocada pelo topiramato, de forma gradual durante as primeiras quatro semanas do estudo. A escala utilizada para medir melhora dos sintomas foi a Young Mania Rating Scale (YMRS), avaliada semanalmente junto com o controle do peso. O ensaio aberto com o aripiprazol envolveu 10 crianças e adolescentes de 8 a 17 anos, com diagnóstico de TB tipos I e II em comorbidade com TDAH. Neste estudo, o aripiprazol foi utilizado por seis semanas e como medidas primárias foram usadas a Young Mania Rating Scale (YMRS), a Swanson, Nolan, and Pelham Scale- version IV (SNAP-IV), o Clinical Global Impressions- Severity (CGI-S) e o peso. Os possíveis efeitos adversos também foram controlados. O terceiro estudo foi um ensaio clínico com aripiprazol, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em 43 crianças e adolescentes com diagnóstico de TB tipo I e II em comorbidade com TDAH. Foram utilizadas como medidas primárias as escalas YMRS, SNAP-IV e o peso. A Child Mania Rating Scale- Parent version (CMRS-P), a CGI-S, a Child Depression Rating Scale- Reviewed (CDRS-R) e a Kutcher Adolescent Depression Scale (KADS) foram utilizadas como medidas secundárias. Testes laboratoriais e controle dos efeitos colaterais foram também avaliados.

Resultados: No estudo aberto de manutenção durante o uso de Topiramato, houve uma redução significativa nos escores da YMRS ($p < 0,01$) e no peso ($p < 0,01$) no estudo aberto de manutenção. No segundo estudo houve um significativo aumento nos escores do funcionamento global ($F=3.17$, $P=.01$, tamanho de

efeito=0.55), sintomas maníacos ($F=5.63$, $P<.01$; $ES=0.93$), e nos sintomas de TDAH ($t=3.42$, $P<.01$; $ES=1.05$). Embora uma boa tolerabilidade tenha sido encontrada, um significativo aumento de peso ($F=3.07$, $P=.05$) foi observado. No terceiro estudo, o aripiprazol apresentou uma significativa redução nos escores da YMRS comparado com o placebo (27,22 versus 19,52; $p=0,02$; tamanho de efeito=0,80), além de significativa taxa de resposta e remissão dos sintomas de mania (resposta- 88,9% versus 52%, $p=0,02$; $NNT= 2,70$; remissão 72% versus 32%, $p=0,01$; $NNT= 2,50$); não houve melhora nos escores da SNAP-IV em relação ao placebo. Não houve diferença significativa no peso entre o grupo do aripiprazol e do placebo ($p=0,42$). Apenas dois pacientes abandonaram o estudo, um usando placebo e outro usando aripiprazol. Não houve diferença significativa nos eventos adversos entre os dois grupos.

Conclusão - Existem poucos estudos sobre tratamento de manutenção em crianças e adolescentes bipolares. Os resultados encontrados no estudo com o Topiramato sugerem que ele possa ser usado na fase de manutenção do TB juvenil, promovendo estabilização e redução de peso. No estudo aberto com o aripiprazol observamos significativa melhora nos sintomas maníacos, nos sintomas do TDAH e no funcionamento global, fortalecendo a evidência para o uso desta nova opção no tratamento farmacológico do TB juvenil. Estes achados também sugerem o uso do aripiprazol para a comorbidade TB e TDAH. Entretanto, foi observado ganho de peso ao contrário dos estudos anteriores. No estudo duplo cego, randomizado com aripiprazol comparado com placebo o resultado significativo na melhora dos sintomas do TB tanto nas medidas primárias como nas medidas secundárias, confirma os resultados do estudo aberto inicial e abre uma

nova possibilidade para o tratamento destes pacientes, baseada na mais alta qualidade de critérios para a avaliação da eficácia de medicações. Além disso, não houve diferença significativa entre o peso dos pacientes que utilizaram o aripiprazol e os que utilizaram placebo. O uso de outros instrumentos neste estudo, como o SNAP-IV para a avaliação dos sintomas de TDAH, a Youth Quality of Life (YQOL-R) e a Kutcher Adolescent Depression Scale (KADS), cujos resultados serão avaliados em futuras publicações poderão desenvolver um algoritmo mais efetivo para a avaliação e tratamento da comorbidade entre TB juvenil e TDAH. Os resultados satisfatórios obtidos com estes estudos, o desenvolvimento de novos artigos para publicação destes outros resultados não contemplados nesta tese e a criação de um programa especializado (PROCAB) pode permitir a geração de novos conhecimentos nesta área.

Descritores: Crianças e Adolescentes, Transtorno Bipolar, Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Topiramato, Aripiprazol, Metilfenidato.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar Disorder in children and adolescents is a chronic and severe disorder, with high recurrence and low recovery rates, which causes significant impairment to emotional development. It is associated to alarming suicide rates, school, family, and social problems, and high-risk behaviors. In spite of the treatment, patients present many residual symptoms, and low adherence to treatment due to adverse events, especially weight gain. High comorbidity rates with Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder (ADHD - over 75%) are found in clinical samples of children and adolescents with BD. For these reasons, it is fundamental studying new options for the treatment of BD and BD comorbid with ADHD in children and adolescents.

Objectives: Explore new psychopharmacological agents which may present good tolerability and safety in the treatment of BD in children and adolescents. In this study about psychopharmacological treatment, we decided to study two drugs, topiramate and aripiprazole, which are used in the treatment of children and adolescents with BD, and are not associated to weight gain.

Methods: In the trial with topiramate, 10 patients (11-17 years-old) were consecutively allocated. They had been euthymic using a single mood antimanic agent or an atypical antipsychotic, but presented weight gain (more than 5% of their baseline weight). They were enrolled in an 11-week open protocol. Their previous medication was switched gradually to topiramate along the first four weeks of the study. Symptom change was assessed weekly using the Young Mania Rating Scale (YMRS), and weight was also assessed weekly. The aripiprazole open trial enrolled 10 children and adolescents from 8 to 17 years-old, with BD I or II comorbid with ADHD. In this study, aripiprazole was used during six weeks. Primary outcome measures were the YMRS, the Swanson, Nolan, and Pelham Scale- version IV (SNAP-IV) – for ADHD symptoms, the Clinical Global Impressions - Severity (CGI-S), and weight. Possible adverse events related to aripiprazole use were monitored. The third study was a double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial of aripiprazole in 43 children and adolescents with BD I or II and comorbid ADHD. The primary outcome measures used were the YMRS, SNAP-IV, and weight. The secondary outcome measures were the Child Mania Rating Scale - Parent version (CMRS-P), the CGI-S, the Child Depression Rating Scale - revised (CDRS-R), and the Kutcher Adolescent Depression Scale (KADS). Lab tests and adverse events were also monitored.

Results: During the use of topiramate, there was a significant reduction in YMRS scores ($p < 0.01$), and in weight ($p < 0.01$). In the second trial, significant improvement in global functioning scores ($F = 3.17$, $P = .01$, effect size = 0.55), manic symptoms ($F = 5.63$, $P < .01$; $ES = 0.93$), and ADHD symptoms ($t = 3.42$, $P < .01$; $ES = 1.05$) were detected. Although an overall positive tolerability was reported,

significant weight gain ($F=3.07$, $P=.05$) was observed. In the third study, aripiprazole presented a significant reduction in YMRS scores compared to placebo ($p=0,02$; effect size $=0,80$), and significant differences in rates of response and remission (Response: 88,9% versus 52%, $p=0,02$; NNT= 2,70; Remission: 72% versus 32%, $p=0,01$; NNT= 2,50); there was also a significant reduction in the CMRS-P, ($p=0,02$, effect size 0,54) and in the CGI-Severity ($p=0,04$, effect size 0,28). No differences between aripiprazole and placebo groups were observed in ADHD symptoms ($p=0,4$) and weight change ($p=0,42$). Only two patients discontinued the trial, one using placebo, and the other in the aripiprazole group. There were no significant differences in adverse events count between groups.

Conclusion - There are few studies about the maintenance treatment in children and adolescents with BD. The results of the trial with topiramate suggest it may be used in the maintenance phase of JBD, promoting stabilization and weight reduction. In the aripiprazole open trial, we observed significant improvement in manic symptoms, ADHD, and global functioning, strengthening the evidence for the use of this new option in the pharmacological treatment of juvenile BD. These findings also suggest the use of aripiprazole for comorbid BD and ADHD. However, weight gain was observed, oppositely to prior studies. The double-blind, placebo-controlled, randomized clinical aripiprazole trial, a study that fulfills A level criteria in terms of scientific evidence, opens a new possibility for the treatment of these patients, based on the highest quality of criteria for the assessment of efficacy of the drugs. The use of other instruments in this trial, like the SNAP- IV for the assessment of ADHD symptoms, the Youth Quality of Life (YQOL-R), and the Kutcher Adolescent Depression Scale, whose results will be evaluated and

published later, may allow us to develop a more effective algorithm for the assessment and treatment of the comorbidity between BD and ADHD, and the depressive symptoms of BD. The satisfactory results obtained with these studies, the development of new articles for the publication of these other results not approached in the thesis, and the creation of a specialized program (PROCAB) will enable the generation of new knowledge in this area.

Keywords: Children and adolescents, Bipolar Disorder, Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder, Topiramate, Aripiprazole, Methylphenidate.

LISTA DE TABELAS

- 1 . PRIMEIRO ARTIGO: CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE
SAMPLE.....100
- 2 . SEGUNDO ARTIGO: BASELINE CHARACTERISTICS OF THE
SAMPLE.....101

LISTA DE FIGURAS

- 1 . SEGUNDO ARTIGO: FIGURA 1-CHANGES IN YOUNG MANIA RATING SCALE SCORES DURING PLACEBO AND ARIPIPRAZOL TRIALS.....120
- 2 . SEGUNDO ARTIGO: FIGURA 2-CHANGES IN SNAP-IV SCORES.....121
- 3 . TERCEIRO ARTIGO: FIGURA 1-STUDY PHASES.....122
- 4 . TERCEIRO ARTIGO: FIGURA 2-CHANGES IN YMRS SCORES DURING TRIAL..... 123
- 5 . TERCEIRO ARTIGO: FIGURA 3-CHANGES IN CMRS-P SCORES DURING THE TRIAL..... 124

INTRODUÇÃO

O TB é um transtorno crônico e severo que ocorre em aproximadamente em 0,4 a 1.6% dos adultos, sendo que 0,5% têm TB tipo II (American Psychiatric Association, 2000; AACAP, 2007). Opiniões de experts, combinados aos achados de vários estudos em adultos de que o início da doença ocorre durante a infância sugerem que o transtorno tenha uma prevalência de 1% nesta faixa etária. (Geller & Luby, 1997; Perlis *et al.*, 2004)

Há certa controvérsia em torno dos sintomas apresentados por crianças e adolescentes e o correto diagnóstico do TB nesta faixa etária. Sintomas de mania em adolescentes se apresentam de uma forma diferente dos sintomas em adultos, com mais sintomatologia mista e psicose. O transtorno bipolar pré-puberal pode se apresentar de uma forma atípica com mais humor irritável (explosões de humor) do que euforia, por um curso da doença mais crônico do que episódico e por episódios mistos com sintomas de depressão e mania concomitantes (Biederman *et al.*, 2004). Além disto, ciclagem rápida, ultra-rápida e dentro do mesmo dia (“ultradian”) podem ser encontradas mais freqüentemente nestes pacientes (Geller *et al.*, 1998a).

É importante ressaltar que apesar de existirem muitas incertezas no diagnóstico do Transtorno Bipolar (TB) em crianças e adolescentes este transtorno afeta seriamente o desenvolvimento e o crescimento emocional destes pacientes. Ele está associado com altas taxas de tentativa de suicídio, dificuldades escolares, comportamento de alto risco como promiscuidade sexual e abuso de substâncias, dificuldades nas relações interpessoais, problemas legais e múltiplas hospitalizações (Akiskal *et al.*, 1985; Carlson e Kelly, 1998; Geller *et al.*, 1998a; Lewinsohn *et al.*, 1995; Strober *et al.*, 1995). Estes sintomas que afetam crianças e adolescentes desde muito precocemente privam estes sujeitos de um desenvolvimento psicossocial normal (Birmaher & Axelson, 2006). A evolução do TB juvenil é marcada por longa duração dos sintomas de humor, freqüentes recidivas e prejuízo acentuado na vida da criança (Hazell *et al.*, 2003; Geller *et al.*, 2004).

Outro importante aspecto a ser levado em conta no diagnóstico do TB na população pediátrica é a comorbidade com TDAH. Altas taxas de TDAH (mais de 75%) são encontradas em amostras clínicas de crianças e adolescentes com TB e altas taxas (10- 15%) de TB também são achadas em muitas amostras clínicas de crianças com TDAH (Pavuluri *et al.*, 2002). No estudo realizado no HCPA, identificamos uma comorbidade de 58,3% de TDAH nos pacientes com diagnóstico de TB (Tramontina *et al.*, 2003).

A comorbidade com TDAH está associada a um maior prejuízo funcional e à uma pior resposta ao tratamento (Scheffer, 2007; State *et al.*, 2004). Por conta destas altas taxas de comorbidade podem ocorrer dificuldades na diferenciação diagnóstica do TB com o TDAH, sobretudo quando combinados a

outros transtornos disruptivos como Transtorno de Oposição e Desafio (TOD) ou Transtorno de Conduta (TC).

Apesar do prejuízo causado por este transtorno existem poucos estudos avaliando intervenções farmacológicas ou psicoterápicas nestes pacientes. Os agentes mais estudados para o tratamento dos episódios agudos mistos e maníacos em crianças e adolescentes incluem o lítio, os anticonvulsivantes e os antipsicóticos atípicos (Kowatch & DalBello 2005).

Mesmo existindo uma alta comorbidade entre TB e TDAH apenas um estudo randomizado, duplo-cego, controlados por placebo que avaliou a melhor estratégia farmacológica para o tratamento das duas condições quando em comorbidade foi encontrado na literatura (Findling *et al.*, 2007).

Deste modo, considera-se importante haver cada vez mais esforços no sentido de se realizar estudos metodologicamente bem delineados e que baseiem o diagnóstico em sistemas classificatórios internacionalmente reconhecidos, como o DSM-IV para definir a segurança e a eficácia dos vários medicamentos usados para o tratamento das crianças e adolescentes bipolares e suas comorbidades (Carlson *et al.*, 2003).

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O Transtorno do Humor Bipolar (TB) é um grave transtorno mental caracterizado por oscilações de humor durante as quais o indivíduo apresenta períodos de elevação do humor e aumento da energia e da atividade (hipomania ou mania) e períodos de rebaixamento do humor e de redução da energia e da atividade (depressão) (APA, 2000). É um transtorno crônico e severo que ocorre em aproximadamente 0,4 a 1.6% dos adultos (American Psychiatric Association, 2000).

Entre os estudos epidemiológicos que têm examinado a prevalência deste transtorno em crianças e adolescentes encontramos o de Lewinsohn e colaboradores, onde é relatada uma prevalência ao longo da vida do Transtorno Bipolar I ou II em torno de 1% em uma amostra de escolares de idade entre 14-18 anos (Lewinsohn *et al.*, 1995). Destes cerca de 5,7% apresentavam sintomatologia sublimiar. Outro estudo epidemiológico (Carlson & Kashani, 1988) com adolescentes de 14 a 16 anos encontrou uma prevalência ao longo da vida de 0,6%. Um estudo epidemiológico realizado na Holanda encontrou taxas de mania em 1,9% em adolescentes de 13 a 18 anos (para revisão, ver Soutullo *et al.*, 2005). Não há estudos da prevalência do TB em amostras comunitárias no Brasil. Em estudo epidemiológico realizado na cidade de Taubaté, em São Paulo, que avaliou 1504 crianças e adolescentes entre 7 e 14 anos não foram encontrados casos de TB tipo I ou II, porém este achado negativo pode estar refletindo questões metodológicas (Fleitlich-Bilyk & Goodman, 2004). Em conclusão, as opiniões de experts combinadas aos achados de vários estudos em adultos de que o início da doença ocorre durante

a infância, sugerem que o TB tenha uma prevalência de 1% nesta faixa etária (Perlis *et al.*, 2004; AACAP, 2007).

Há estudos em amostras clínicas de vários países, inclusive no Brasil. No trabalho realizado por Tramontina *et al.* (2003), foi encontrada uma prevalência de 7,2% de TB em crianças e adolescentes até 15 anos em um ambulatório de psicofarmacologia. Biederman *et al.* (2004) encontraram prevalências de até 17% em um grupo de pacientes com menos de 12 anos, enquanto um estudo na Espanha encontrou uma prevalência de 4% de TB em crianças entre 5-18 anos (Soutullo *et al.*, 2005).

1.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

1.1.1 Critérios diagnósticos

Há certa controvérsia em torno dos sintomas apresentados por crianças e adolescentes e o correto diagnóstico do TB nesta faixa etária. Sintomas de mania em crianças e adolescentes se apresentam diferentes dos sintomas dos adultos, embora o diagnóstico em crianças e adolescentes requeira a aplicação dos mesmos critérios utilizados para os adultos. Além disso, os dois sistemas classificatórios mais utilizados, DSM- IV e CID- 10, apresentam diferenças de critérios contribuindo para uma maior dificuldade na homogeneização das amostras entre os estudos. Do mesmo modo que ocorre com outros transtornos cujos critérios diagnósticos só existem para adultos, os critérios utilizados para o diagnóstico do TB juvenil levantam uma questão inerente à psiquiatria da

infância e adolescência que é o problema crônico da extrapolação dos critérios utilizados nos adultos para as crianças e os adolescentes.

Os critérios diagnósticos mais utilizados no nosso meio provêm do DSM-IV que classifica o TB em quatro categorias ou subgrupos: TB tipo I que engloba as crianças e adolescentes, os quais apresentam um episódio maníaco ou misto e que se maníacos tiveram pelo menos um episódio depressivo; TB tipo II que engloba crianças e adolescentes com um episódio de depressão e com hipomania; Ciclotimia que caracteriza as crianças e adolescentes que apresentam episódio hipomaníacos e sintomas depressivos que não fecham critérios para uma depressão maior; TB Sem Outra Especificação (SOE) que caracteriza as crianças e adolescentes que apresentam transtorno com características bipolares, mas que não satisfazem os critérios para qualquer TB específico. Segundo o DSM- IV, o diagnóstico de TB tipo I necessita da presença de pelo menos uma semana de humor elevado, expansivo ou irritado e durante este período a presença de três (se humor expansivo ou elevado) e quatro (se humor irritado) dos seguintes sintomas: auto-estima inflada ou grandiosidade, diminuição da necessidade de sono, pensamentos acelerados ou fuga de idéias, julgamento empobrecido ou hiperssexualidade, distraibilidade, aumento de atividades dirigidas a objetivos ou agitação e pressão de fala.

Nos episódios maníacos de adultos com TB usualmente é mais fácil a delimitação temporal da mudança no comportamento habitual com alteração no estado mental (World Health Organization,1992), com presença de euforia, grandiosidade e irritabilidade muitas vezes acompanhada de fuga de idéias, aumento de energia, marcada redução na necessidade de sono e grande labilidade de humor (Cassidy & Carrol, 2001). Adultos com TB também podem

apresentar sintomatologia mista embora esta apresentação não seja a mais característica nesta faixa etária (Goodwin & Jamison, 1990). Muitos pacientes com TB apresentam múltiplos episódios, sendo que aproximadamente 20% apresentam funcionamento normal entre os episódios, 20% apresentam sintomas residuais depressivos ou irritação e hipomania entre os episódios, e os demais podem apresentar alguns sintomas ou algum prejuízo funcional entre os episódios (Goodwin & Jamison, 1990).

Crianças e adolescentes com TB tipo I passam mais tempo sintomáticas, apresentando mais ciclagem mista e episódios subsindrômicos que adultos com TB tipo I. Os quadros de TB-SOE e TB tipo II na infância e adolescência também parecem ter maior taxa de conversão em TB tipo I que nos adultos (Birmaher & Axelson, 2006). O transtorno bipolar pré-puberal pode se apresentar de uma forma atípica com mais mudanças no humor e no nível de energia, assim como comportamentos mais erráticos e beligerantes (Findling *et al.*, 2001). A diminuição da necessidade de sono, segundo Biederman *et al.* (1998^a) e Geller *et al.* (1999) parece ser menor e ocorrer em cerca de 50% dos casos. Além disto, ciclagem rápida, ultra-rápida e dentro do mesmo dia (“ultradian”) podem ser encontradas mais freqüentemente nestes pacientes (Geller *et al.*, 1998b).

1.1.2 A questão dos sintomas necessários para o diagnóstico do TB juvenil

Devido à existência de diferenças desenvolvimentais na apresentação dos sintomas e das diferenças de ciclagem do TB juvenil o NIMH (National Institute of Mental Health) em colaboração com o Child and Adolescent Treatment and Preventive Intervention Research Branch promoveram um

encontro entre experts para discutir as controvérsias a respeito do diagnóstico do TB em crianças e adolescentes (JAACAP, 2001). Neste encontro importantes questões foram definidas, sendo a mais importante delas a definição da existência de TB em crianças e adolescentes. Duas outras questões foram deliberadas: a existência de fenótipos que preenchem as exigências diagnósticas do DSM- IV para TB tipos I e II e a existência de fenótipos mais heterogêneos que incluiriam o tipo SOE e outros que não satisfazem os critérios do DSM- IV, mas que apresentam um grau de severidade e prejuízo devido aos sintomas recorrentes da instabilidade do humor.

Com o objetivo de sistematizar os aspectos descritivos dos sintomas de TB na infância e adolescência, vários autores propuseram definições de subtipos do transtorno além do existente no DSM- IV e do proposto na reunião do NIMH, sendo descritos como possíveis fenótipos.

Geller *et al.* (1998b, 2000) propuseram que os sintomas de elação ou grandiosidade fossem considerados essenciais para o diagnóstico do TB juvenil após comparar características clínicas em uma amostra de crianças e adolescentes de 7 a 16 anos com TB, TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade) e controles normais referidos da comunidade. Neste estudo foi encontrado que os sintomas de grandiosidade, elação de humor, fuga de idéias e decréscimo na necessidade de sono diferenciavam as crianças com TB das crianças dos dois outros grupos. Irritabilidade, por sua vez, era um sintoma comum nos grupos de TB (97,7%) e TDAH (71,7%). Convém lembrar que as crianças selecionadas como tendo TB poderiam apresentar como critério diagnóstico a presença de elação do humor e/ou grandiosidade que já estavam distinguindo os pacientes com TB dos com TDAH e dos controles normais.

Biederman *et al.* (1995, 1998a, 2000) examinando a apresentação dos sintomas em crianças de até 12 anos e em jovens de seu programa de psicofarmacologia encontraram crianças que apresentavam como características bipolares marcados e persistentes níveis de irritabilidade (77%) com uma baixa taxa de humor elevado (14%). Estes autores propuseram que é possível considerar humor irritado como um sintoma central mantendo-se as exigências do DSM- IV quanto aos critérios diagnósticos, mesmo na ausência de humor elevado (elação do humor), grandiosidade e episodicidade.

Outros autores propuseram que duas outras hipóteses fossem testadas. A primeira sugere que a presença de dois entre os sintomas de elação, grandiosidade e pensamentos acelerados, num total de cinco sintomas do DSM- IV (sem sintomas cardinais específicos, duração ou episodicidade), desde que fossem recorrentes ou crônicos pudesse identificar quase todos os pacientes referidos para atendimento. A segunda refere-se a uma classificação dos fenótipos do transtorno bipolar pediátrico baseada num padrão de episodicidade ou cronicidade dos sintomas maníacos e que apresentassem algum grau de depressão pudessem identificar subtipos de TB nesta faixa etária (Staton, Volness & Beatty, 2007).

Em estudo realizado por Tramontina *et al.* (2003), os percentuais de prevalência dos sintomas encontrados foram: irritabilidade sem elação do humor em 42% dos casos, 8% dos pacientes tinham apenas elação do humor e 50% apresentavam ambos os sintomas. Os sintomas como distraibilidade, agitação e pobreza de julgamento apareceram em 90% dos pacientes. Outros sintomas como: grandiosidade, diminuição da necessidade de sono, pressão na fala e

pensamentos acelerados estiveram presentes em 60 a 80% dos pacientes da amostra.

Muitos outros autores propõem a utilização dos critérios do DSM- IV sem qualquer modificação para o diagnóstico de TB nesta faixa etária (Birmaher *et al.*, 2006, Finding *et al.*, 2001, Pavuluri *et al.*, 2004a, b).

Uma vez que esta questão ainda não está completamente resolvida serão necessários mais estudos de seguimento para o melhor esclarecimento sobre quais os sintomas apresentados pelas crianças caracterizarão de fato o diagnóstico definitivo do TB nesta faixa etária.

1.1.3 A dificuldade na classificação do TB juvenil

A dificuldade central na classificação do TB em crianças e adolescentes reflete a enorme gama de apresentações clínicas que ocorrem nesta faixa etária. A maior dificuldade de classificação se encontra no espectro do chamado TB-SOE, segundo a classificação do DSM- IV.

Para resolver esta dificuldade, em 2003, Leibenluft *et al.* propuseram uma classificação que englobaria os diferentes fenótipos clínicos do TB juvenil baseada em três importantes pontos: a duração do ciclo e/ou episódio, a predominância de euforia e grandiosidade ou somente irritabilidade e a existência ou não de disforia crônica e descontrole da raiva associados com alguns sintomas maníacos. Esta classificação propõe três fenótipos clínicos para TB em crianças e adolescentes sendo eles: um fenótipo restrito, um fenótipo intermediário que envolve dois critérios distintos e um fenótipo amplo, a saber:

- 1– Fenótipo restrito: Englobaria os pacientes que satisfizessem a totalidade dos critérios para mania e hipomania pelo DSM- IV- TR incluindo a duração dos sintomas, além da presença de um dos sintomas clássicos (humor elevado e grandiosidade).
- 2– Fenótipo intermediário: Englobaria duas subcategorias, a primeira com a presença de sintomas maníacos, mas com curta duração, isto é, 1 a 3 dias e a segunda com mania ou hipomania com episódios e irritabilidade, mas sem história de humor eufórico.
- 3– Fenótipo amplo: Englobaria doença crônica, não episódica, sem sintomas clássicos, mas com severa irritabilidade e muito baixo limiar a frustrações, sem os sintomas de elevação do humor ou grandiosidade.

A categoria do TB- SOE do DSM- IV corresponderia aos fenótipos intermediário e amplo (NIMH, 2001). Esta categoria vem sendo particularmente estudada nos últimos anos devido ao fato de ter uma apresentação menos episódica, semelhante ao padrão considerado atípico em adultos (Birmaher *et al.*, 2006).

Entre os fenótipos propostos acima, um quadro foi caracterizado como Desregulação Severa do Humor – DSH (Severe Mood Dysregulation – SMD) por Leibenluft *et al.* (2003). Esta classificação englobaria as crianças e adolescentes que apresentassem um quadro caracterizado por um humor alterado (triste ou irritado), hiperreatividade e hipersensibilidade. Apesar de inicialmente ter sido pensado como parte dos quadros de TB, observou-se que o DSH ocorre em cerca de 3,3% desta população e parece predizer risco futuro para depressão ao invés de TB. Além disso, poucos dos pais destes pacientes apresentavam um

quadro de TB (Broitman *et al.*, 2006, Brotman *et al.*, 2007). Estes achados fortalecem a validação deste novo fenótipo

Futuros estudos longitudinais serão necessários para esclarecer estas questões, especialmente no que se refere aos sintomas cardinais de elação e grandiosidade e se severa irritabilidade sem elação e/ou grandiosidade são suficientes para o diagnóstico de TB em crianças e adolescentes.

Toda esta discussão abre caminho para outra importante questão que é a determinação da presença ou não de episodicidade na definição do TB juvenil.

1.1.4 A confusão entre episodicidade e ciclagem

A CID- 10 conceitua a necessidade de episódios bem delimitados de mania e depressão. O DSM- IV operacionaliza mania como um período distinto no qual ocorrem os sintomas relatados anteriormente. Em ambas as classificações este período deve ser claramente distinto do funcionamento habitual do paciente.

Em crianças com uma desregulação crônica do humor a identificação de episódios maníacos distintos de seu funcionamento usual é por vezes bastante difícil.

Birmaher *et al* (2006) em estudo de seguimento de crianças com diagnóstico de TB-SOE definiram um episódio como um período duradouro de pelo menos 4 horas, dentro de 24 horas e, que ocorresse em pelo menos quatro dias na vida da criança. Ao longo do acompanhamento destas crianças foi observado que 20% delas tinham uma evolução para episódios de longa duração.

Em adição ao debate sobre a necessidade ou não de episodicidade para a definição do TB em crianças e adolescentes, a existência de diferentes definições a respeito do conceito de ciclagem também tem gerado confusão na interpretação dos achados nas diversas pesquisas envolvendo esta faixa etária.

Geller *et al.*, em 1995, cunharam o termo “Complex Cycling” para descrever a presença de ciclos curtos dentro de um ciclo mais prolongado ou um episódio. Os termos ciclagem rápida e ultradiana têm sido utilizados para caracterizar a rápida flutuação do humor que ocorre nas crianças e adolescentes com sintomas de TB. O termo ciclador rápido tem sido usado para caracterizar os pacientes que apresentam de 5 a 364 ciclos por ano o ultradiano seriam aqueles que apresentam mais que 365 ciclos por ano (Geller *et al.*, 1998b). Por sua vez, o termo “ciclos ultradianos” é utilizado por muitos pesquisadores de forma variável para classificar as diferentes formas de mudanças de humor, labilidade de humor ou desregulação do afeto (NIMH, 2001). De acordo com o DSM- IV, um ciclo ultradiano não poderia ser considerado um episódio ou um ciclo de mania, hipomania ou depressão.

Em estudo de 2007, Geller, Tillman & Bolhofner discutiram a necessidade de uma definição padronizada dos termos ciclagem e episódio, os quais são muitas vezes utilizados de forma intercambiável e com isso produzem confusão entre diferentes características do TB em crianças e adolescentes. Por exemplo, em muitas publicações o termo ciclador rápido tem sido utilizado como sinônimo do termo episódio para denominar a existência de múltiplos episódios por ano.

A necessidade desta padronização foi ratificada pela publicação de três estudos (Geller *et al.*, 2004; Birmarher *et al.*, 2006; TEAM Study), os quais encontraram aproximadamente um episódio ao longo de um ano nas amostras

estudadas e cujos resultados foram comparados com os de um outro estudo onde Wagner *et al.* (2006) referiram a existência de 17,1+/- 18,9 episódios por ano na amostra estudada. A enorme diferença encontrada nestas publicações, entre episódios ao longo da vida e duração do episódio atual, gerou a necessidade de se estabelecer critérios padronizados para definir episódios e ciclagem para que se possam comparar de forma adequada os dados gerados nestes e em futuros estudos.

Para padronizar o uso dos termos ciclagem e episódio evitando confusão entre os dois conceitos, Geller, Tillmann & Bolhofner em publicação recente (2007), propuseram que o termo episódio se referisse à duração completa da manifestação dos sintomas maníacos, hipomaníacos ou depressivos de acordo com os critérios utilizados por Frank *et al.* (1991), isto é, somente para o critério usado no DSM- IV, independente da duração. Nesta proposta crianças que teriam quatro episódios por ano, que seriam previamente denominadas cicladores rápidos, seriam classificadas como tendo quatro episódios/ano. Ciclagem por sua vez seria caracterizada pelas mudanças de humor que ocorreriam dentro de um episódio. Ciclagem ultra-rápida seria denominada a mudança de humor que ocorreria em alguns dias dentro de um episódio e ciclagem ultradiana denominaria as mudanças de humor que ocorreriam dentro de um mesmo dia. Segundo Geller, Tillmann & Bolhofner (2007), uma definição mais uniforme de episódio e de ciclagem poderia auxiliar numa melhor clarificação das manifestações da mania nas diferentes etapas do desenvolvimento.

Mesmo com estas definições padronizadas caracterizando episódios e ciclos, ainda seria muito difícil estabelecer os limites entre ciclos e episódios em

crianças que apresentam uma desregulação crônica de humor, devido ao curso crônico dos sintomas, aos sintomas mistos ou as muitas mudanças de polaridade (Carlson & Meyer, 2006).

1.2. COMORBIDADES

Muitos estudos têm assinalado que crianças e adolescentes com TB apresentam comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, especialmente com TDAH, Transtorno de Oposição e Desafio (TOD), Transtorno de Conduta (TC) e Transtornos de Ansiedade (TANS) (Pavuluri *et al.*, 2005). Em comparação com estudos clínicos em adultos, quadros puros (sem comorbidades) em crianças parecem ser muito pouco freqüentes (Findling *et al.*, 2001). Kafantaris *et al.*, (2003) encontraram uma taxa de não-comorbidade em apenas 28% dos 100 pacientes adolescentes hospitalizados por TB tipo I.

As taxas de comorbidade encontradas nos estudos variam com a idade do paciente, forma de seleção da amostra estudada (clínica ou comunitária) e o método usado para caracterizar a sintomatologia apresentada (entrevistas estruturadas, entrevista clínica ou outros). Quando realizada entrevista clínica, o tipo de entrevista, os informantes (pais, professores, paciente) e o grau de experiência do entrevistador podem interferir nos resultados. Nas entrevistas estruturadas devemos levar em conta qual o instrumento utilizado (Pavuluri *et al.*, 2005; Kowatch *et al.*, 2005).

Em 1995, Wozniak *et al.* publicaram um estudo com uma amostra de 262 crianças que foram referidas ao Massachusetts General Hospital (MGH) para tratamento por apresentarem sintomas de desatenção e/ou hiperatividade. Após

a aplicação do KSADS-E, administrado por aplicadores treinados, com as mães destes pacientes, 43 pacientes com 12 anos ou mais apresentaram sintomas que satisfaziam os critérios diagnósticos para mania do DSM - III-R quando comparados com 164 pacientes com TDAH sem critérios para mania e comparados também com 84 controles sem TDAH. Dos pacientes com sintomas de mania, 98% fechavam também critérios para TDAH. Estes pacientes quando comparados com os pacientes somente com TDAH apresentavam taxas mais altas de depressão maior, psicose, múltiplos transtornos de ansiedade, TC e TOD. Também apresentavam maior prejuízo no funcionamento social. Os autores concluíram que pacientes com TB nesta faixa etária apresentavam freqüente comorbidade com TDAH e outros transtornos psiquiátricos.

Altas taxas de comorbidade com abuso de substâncias também são encontradas especialmente entre os adolescentes com TB (Findling *et al.*, 2001). Wilens *et al.*, (2004) encontraram que o risco de abuso de substâncias era de 8,8 vezes mais altas em adolescentes com TB do que adolescentes sem o transtorno.

TB em crianças e adolescentes também apresenta alta comorbidade com Transtorno do Pânico (Biederman *et al.*, 1997; Birmaher *et al.*, 2002), e Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD), em especial com Transtorno de Asperger (Wozniak *et al.*, 1997).

Ainda não há consenso entre os pesquisadores a respeito das taxas de comorbidade encontradas. As taxas de comorbidade se situam entre 11% e 100% com TDAH, 46,4% a 75% com TOD, 5,6 a 37% com TC, entre 12,5% e 56% com transtornos de ansiedade e até 40% com transtorno de abuso de

substâncias (Findling *et al.*, 2001; Lewinsohn *et al.*, 1995; McClellan *et al.*, 1999; Pavuluri *et al.*, 2005; Wilens *et al.*, 2004).

1.2.1 A comorbidade com TDAH e a confusão diagnóstica

Altas taxas de TDAH (mais de 75%) são encontradas em diferentes amostras clínicas de crianças e adolescentes com TB. Elevadas taxas (10- 15%) de TB também são referidas em muitas amostras clínicas de crianças com TDAH (Pavuluri *et al.*, 2002). Em um estudo realizado no HCPA, identificamos uma comorbidade de 58,3% de TDAH nos pacientes com diagnóstico de TB (Tramontina *et al.*, 2003).

O diagnóstico diferencial entre TB e TDAH pode ser muito dificultado devido à sobreposição de sintomas entre os dois transtornos. Irritabilidade é comum em mania, depressão, TDAH e TOD, estando presente em 97,9% dos casos de TB com início antes da puberdade e no início da adolescência e em 71% dos episódios de TDAH. Humor elevado e irritabilidade aparecem em 87% dos pacientes com comorbidade com TDAH (Geller *et al.*, 2002; Post *et al.*, 2004).

Também por conta das altas taxas de comorbidade relatadas anteriormente, pode ocorrer dificuldade na diferenciação do quadro de TB dos quadros de TDAH, sobretudo quando combinado a outros transtornos disruptivos como Transtorno de Oposição e Desafio (TOD) ou Transtorno de Conduta (TC). A comorbidade com TDAH está associada a maior prejuízo funcional e à pior resposta ao tratamento. (Scheffer, 2007; State *et al.*, 2004)

Estudos de neuroimagem poderão vir elucidar as dúvidas relacionadas com o diagnóstico do TB, do diagnóstico diferencial com TDAH ou com a presença de ambos em comorbidade. Em 2005, Caetano *et al.* em estudo de RM e espectroscopia sugeriram anormalidades em estruturas fronto-límbicas no TB juvenil similares àsquelas encontradas em adultos com TB, com uma notável exceção que é a diminuição do volume da amígdala em relação a controles normais. Estudos volumétricos, neuroquímicos e funcionais vêm sendo realizados em adultos e adolescentes com TB e TDAH, verificando-se sistematicamente um envolvimento de estruturas bem delimitadas que atuam na regulação, expressão e reconhecimento de emoções específicas e no controle dos movimentos: o córtex pré-frontal, o giro do cíngulo anterior, amígdalas e os gânglios da base (Soares, 2003; Strakowski *et al.*, 2005; Caetano *et al.*, 2005a; Krain & Castellanos, 2006) .

Crianças e adolescentes com TDAH comparados aos controles saudáveis, apresentam menor volume cerebral total (Castellanos & Acosta 2004). Em regiões específicas, os achados mais consistentes são de menores volumes de córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) e dos núcleos caudados (Krain & Castellanos, 2006).

Em pacientes pediátricos com TB quando comparados aos controles saudáveis, não foi evidenciada atrofia cerebral generalizada (Friedman *et al.*, 1999; DelBello *et al.*, 2004). Em pacientes com múltiplos episódios de mania foi mostrado alargamento ventricular (Strakowski *et al.*, 2002). Achados regionais em lobo frontal são sugestivos de menores volumes de substância cinzenta em CPF DL esquerdo (Dickstein *et al.*, 2005) e em giro do cíngulo anterior esquerdo (Wilke *et al.*, 2004; Kaur *et al.*, 2005) e preservação do córtex pré-frontal subgenuar (Sanches *et al.*, 2005). Em lobo temporal foi relatada preservação do volume hipocampal (Blumberg *et al.*, 2003; Caetano *et al.*, 2004b; Chen *et al.*, 2004; DelBello *et al.*, 2004) e menores volumes da amígdala que tem sido o achado mais consistente (Blumberg *et al.*, 2003; DelBello *et al.*, 2004; Caetano *et al.*, 2004b;). Em gânglios da base, o mesmo grupo de pesquisa usando técnicas de região de interesse e de Morfometria baseada em Voxel (Voxel Based Morphometry, VBM) relatou aumento do volume do putâmen (DelBello *et al.*, 2004; Wilke *et al.*, 2004).

De modo geral, os estudos de neuroimagem para elucidar separadamente os mecanismos fisiopatológicos do TB e do TDAH, foram conduzidos em pacientes medicados ou com história prévia de tratamento e é difícil excluir completamente potenciais efeitos de medicação em alguns dos achados relatados (Chang *et al.*, 2003a). No futuro estudos comparando estes dois transtornos serão extremamente importantes para a melhor compreensão do TB em crianças e adolescentes, suas comorbidades e diagnóstico diferencial.

1.3 TRATAMENTO

1.3.1 Tratamento farmacológico

O primeiro aspecto que chama atenção numa revisão mais cuidadosa sobre o tema é a falta de estudos considerados de nível A (ensaios clínicos controlados, randomizados, duplo-cegos). Encontramos apenas três artigos com tal delineamento, sendo que em um deles a amostra era específica para TB em comorbidade com Transtorno de Uso de Substâncias (Geller *et al.*, 1998c) e no outro não foi encontrada diferença entre o fármaco estudado e o placebo (Wagner *et al.*, 2006). No terceiro ensaio, o aumento de peso e a presença de anormalidades no perfil lipídico e nos níveis de prolactina em um curto período de tempo, três semanas, questionam seu uso nesta faixa etária (Tohen *et al.*, 2007).

1.3.1.1 A força da evidência científica na área

Tomando como base as questões acima mencionadas dividimos essa seção em quatro grupos: a) Ensaios clínicos controlados por placebo; b) Séries de caso ou estudos abertos com amostras de pacientes com TB juvenil; c) Estudos comparativos ou de seguimento; d) A questão da comorbidade com TDAH. Nessa seção somente foram considerados aqueles estudos que apresentavam uma mínima confiabilidade diagnóstica e uso de escalas padronizadas para avaliação da evolução (mesmo que não fossem específicas para TB, como por exemplo, escalas de avaliação de funcionamento global).

1.3.1.2 Ensaios Clínicos Controlados por Placebo

Geller *et al.* (1998c) conduziram um ensaio clínico duplo cego com grupos em paralelo controlado por placebo avaliando a eficácia do Lítio em 25 adolescentes (idade: $16,3 \pm 1,2$ anos) com TB e Transtorno por uso de substâncias durante 6 semanas. A evolução dos sintomas maníacos foi estimada usando o Children Global Assessment Scale (CGAS) que avalia funcionamento global do indivíduo. O uso de drogas foi avaliado por dosagens urinárias semanais, mas com solicitação randomizada. O tratamento com Lítio se associou a uma melhora significativamente mais pronunciada no funcionamento global, embora vieses de aferição possam ter favorecido o tratamento ativo na questão do uso de drogas (Szobot & Rohde, 1999). Além disso, o diagnóstico de TB foi feito de forma flexível permitindo a entrada no protocolo de pacientes com quadros de depressão maior e preditores de bipolaridade.

Tohen *et al.* (2007) publicaram os resultados de um estudo duplo-cego controlado por placebo com olanzapina que incluiu 161 crianças e adolescentes de 13 a 17 anos com TB que foram randomizados para placebo ou olanzapina por três semanas. A dose utilizada de olanzapina ou placebo foi de 2,5 a 20mg/dia com uma dose média de 8,9 mg. Houve uma redução estatisticamente significativa nos escores da YMRS (-17,65 versus -9,99; $p \leq 0,001$) no grupo da olanzapina quando comparado com o grupo placebo. O grupo da olanzapina também mostrou significativo aumento nos escores do CGI quando comparado com o placebo (ambos com $p \leq 0,001$). Entretanto, a frequência de mais de 5% nos eventos colaterais, como ganho de peso, sonolência e sedação, foi considerada muito elevada, houve aumento significativo no grupo da olanzapina em relação ao do placebo no ganho de peso ($p < 0,001$), na pressão sistólica ($p = 0,001$), na glicemia de jejum ($p < 0,002$) e no colesterol total ($p < 0,010$), além de um aumento significativo também na prolactina ($p < 0,001$), nas enzimas hepáticas (AST com $p < 0,002$; ALT com $p < 0,003$) em um período de apenas três semanas. Correll *et al.* (2006) relacionam o ganho de peso como responsável pelo aumento na glicemia de jejum, assim como nos triglicerídeos e no colesterol que por sua vez aumentariam o risco de diabete e doença cardiovascular.

Em um ensaio multicêntrico Wagner *et al.* (2006) examinaram a eficácia e a segurança da oxcarbazepina no tratamento de crianças e adolescentes com TB tipo I. Um total de 116 pacientes ambulatoriais, dos quais sete já tinham 18 anos com sintomas de mania ou mania mista provenientes de 20 centros foram randomizados para receber oxcarbazepina ou placebo por sete semanas, em estudo duplo-cego com doses flexíveis de no máximo 900-1200mg/dia. A medida de eficácia primária foi a Young Mania Rating Scale (YMRS).

Oxcarbazepina não se mostrou significativamente melhor do que o placebo nesta amostra.

1.3.1.3 Série de Casos ou Estudos Abertos

A apresentação dos estudos nessa subseção, séries de casos ou estudos abertos com amostras de pacientes com TB juvenil refletem a maior parte dos estudos na área e obedecem a uma hierarquização de acordo com os seguintes critérios: 1) Número de medicações avaliadas (prioridade para monoterapia sobre polifarmacoterapia); 2) Tipo de delineamento em relação ao eixo de montagem do estudo (prioridade para estudos prospectivos sobre retrospectivos); 3) Delineamento (prioridade para estudos comparativos – desde que randomizados – sobre estudos com uma única medicação); 4) tamanho amostral (prioridade para os estudos com maior tamanho amostral).

Um estudo aberto randomizado em paralelo com 42 crianças e adolescentes com TB juvenil do tipo I e II avaliou a eficácia do lítio, do divalproato sódico e da carbamazepina em monoterapia durante 6 semanas. As medidas primárias de eficácia foram baseadas numa escala específica para mania (Young Mania Rating Scale - YMRS) e numa escala de avaliação de funcionamento global (Clinical Global Impression - CGI). Tomando como base a diferença entre os escores basais e no momento final na YMRS todas as 3 medicações apresentaram tamanhos de efeito considerados na faixa excelente (> 0.80). Não foram detectadas diferenças significativas entre as três medicações, embora o estudo talvez não tenha tido poder suficiente para detectar potenciais diferenças (Kowatch *et al.*, 2000). Em relação a eventos

adversos, náusea foi o sintoma mais freqüente nos três grupos seguido de sedação que ocorreu em 15 % dos pacientes recebendo carbamazepina e 20 % dos pacientes em uso de divalproato sódico. Aumento de apetite aconteceu apenas no grupo recebendo lítio (14%). A maioria dos eventos adversos foi considerada de intensidade mínima a moderada, sendo tolerados pela maioria dos pacientes.

Kafantaris *et al.* (2003) conduziram um estudo aberto de quatro semanas com 100 adolescentes de 12 a 18 anos que estavam num episódio maníaco agudo como parte de um Transtorno do Humor Bipolar tipo I para avaliar a eficácia do Lítio. As definições de melhora e remissão foram claramente estabelecidas e baseadas numa redução clinicamente significativa tanto na YMRS, como na CGI, como no estudo anterior. Foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os escores basais e os do final do estudo nas escalas mencionadas, sendo que o tamanho de efeito foi considerado grande (> 0.80). Enquanto 63 % dos pacientes preencheram critérios para melhora, somente 26 % foram considerados com remissão completa dos sintomas maníacos. Aumento de peso foi o evento adverso mais freqüente. O uso de antipsicótico como agente coadjuvante naqueles pacientes com sintomatologia psicótica implicou na redução da sintomatologia nesses pacientes de igual tamanho do que aquela verificada nos pacientes sem sintomatologia psicótica em monoterapia com Lítio.

Na mesma direção Strober *et al.* (1998) documentaram uma razoável taxa de melhora após uso de Lítio num estudo aberto com 50 adolescentes apresentando TB tipo I tomando como base a melhora no funcionamento global em 56 % dos sujeitos após quatro semanas e 68 % após 6 semanas.

Wagner *et al.* (2002) realizaram um estudo aberto de até 8 semanas de duração com divalproato sódico em 36 crianças e adolescentes com TB. Nesse protocolo foram incluídos pacientes em episódios maníacos, hipomaníacos ou mistos. A medida primária de eficácia foi a Young Mania Rating Scale (YMRS). Uma diferença significativa foi detectada entre o escore basal e o do momento final na YMRS determinando um tamanho de efeito igual a 1.12. Vinte e dois pacientes dos 36 (61%) apresentaram reduções $\geq 50\%$ na YMRS. A interpretação desse estudo é muito difícil já que mais da metade dos pacientes descontinuaram prematuramente o protocolo e pelo menos 47% dos participantes utilizaram outras medicações durante o estudo, tais como estimulantes, haloperidol e lorazepam. O protocolo permitia a associação com lítio para os pacientes que não responderam adequadamente ao divalproato sódico até o 35º dia. Vinte e sete pacientes (68%) relataram um ou mais eventos adversos durante o estudo, mais comumente cefaléia (18%) e náuseas (18%). Seis pacientes descontinuaram o protocolo prematuramente por eventos adversos. Em pelo menos 2 com rash cutâneo julgou-se clinicamente alta a probabilidade de relação do evento com o uso da medicação.

Frazier *et al.* (2001) demonstraram a eficácia da olanzapina na redução de sintomatologia maníaca num estudo aberto de 8 semanas com 23 crianças e adolescentes de 5 a 14 anos com TB. Nesse protocolo foram incluídos pacientes em episódios maníacos, hipomaníacos ou mistos. Os sintomas foram avaliados pela YMRS e pela subscala de severidade da CGI, entre outras. A quase totalidade dos pacientes (n = 22) completou o protocolo. Uma redução significativa dos escores basais da YMRS foi verificada com a medicação no final do estudo. Definindo melhora como uma redução de ao menos 30% dos

sintomas na YMRS e de um escore ≤ 3 na subescala de severidade da CGI, 61% atingiram ou ultrapassaram esse limiar. Aumento significativo de peso foi o principal evento adverso deste protocolo.

Chang, Saxena & Howe (2006) realizaram estudo aberto com lamotrigina em monoterapia ou com outros estabilizadores e/ou estimulantes (se TDAH) por 8 semanas em 20 adolescentes com TB que apresentavam episódio depressivo, mostrando melhora nos escores das seguintes escalas, CDRS-R ($p=0,001$), YMRS ($p=0,001$), na Overt Aggression Scale-Modified - OAS na subescala de irritabilidade, na de risco de suicídio e no escore total. O uso da lamotrigina não se mostrou associado a ganho de peso.

Em um estudo aberto reportado por Kowatch *et al.* (2000) 13 crianças e adolescentes com TB foram tratados com carbamazepina com uma média de nível sérico de $7,11 \pm 1,45$ ug/L. O tamanho do efeito para a carbamazepina foi igual a 1,00. A medida de eficácia utilizada foi a redução nos escores da YMRS pelo menos igual ou maior que 50%. A taxa de resposta da carbamazepina foi de 38%. A carbamazepina foi bem tolerada e os eventos colaterais mais comuns foram náuseas, sedação, rash e tontura.

Vários estudos retrospectivos através de exame de prontuários foram conduzidos sugerindo a eficácia do lítio, risperidona e do divalproato sódico no controle de sintomas maníacos em crianças e adolescentes com TB (Davanzo *et al.*, 2003; Henry *et al.*, 2003; Frazier *et al.*, 1999). Todos utilizaram uma metodologia de estimar: escore basal, na última consulta ou durante o tratamento na CGI. Por exemplo, Davanzo *et al.* (2003) avaliaram prontuários de 44 pré-adolescentes com diagnóstico clínico de TB durante a hospitalização. Compararam a melhora clínica entre os pacientes que receberam lítio,

divalproato sódico e carbamazepina através de ANOVA para medidas repetidas tomando como base escores na CGI para cada consulta que era estimada por 4 clínicos com avaliação de confiabilidade inter-entrevistadores. Esses clínicos avaliavam independentemente os prontuários sem saber qual medicação havia sido prescrita e o escore médio deles para cada consulta era considerado na análise. A partir da segunda semana houve uma redução significativamente maior nos grupos recebendo lítio e divalproato sódico do que naqueles que receberam carbamazepina. Além de todos os vieses associados aos estudos retrospectivos boa parte dos pacientes nestes estudos recebeu várias outras medicações concomitantemente e a avaliação do diagnóstico foi baseada apenas na impressão clínica do médico assistente.

Patel *et al.* (2006) realizaram um estudo aberto para examinar a efetividade do lítio para o tratamento da depressão aguda em adolescentes com TB. Este estudo de 6 semanas envolveu 27 adolescentes (média de idade= 15,6+/- 1,4 anos). A dose do lítio foi de 30 mg/kg/dia, divididas em três tomadas diárias com uma média de 1355,8 +/- 335,4 mg tendo um nível sérico médio de 0,9 +/- 0,3. A redução na CDRS-R (Child Depression Rating Scale Revised) de pelo menos 50% foi à medida primária da efetividade. Os autores reportaram uma taxa de resposta de 48% e uma taxa de remissão de 30%. O lítio foi bem tolerado e apresentou como eventos colaterais mais comuns, dor de cabeça, náuseas, vômitos e dor de estômago. Baseado nestes resultados foi concluído que o lítio é efetivo para tratamento da fase depressiva em adolescentes bipolares.

Outros antipsicóticos como ziprasidona e aripiprazol demonstram evidências em estudos randomizados e controlados por placebo em adultos que

apresentam estados de mania mista ou mania (Keck *et al.*, 2003; Potkin *et al.*, 2005; Vieta *et al.*, 2005). Em crianças e adolescentes o uso de ziprasidona é suportado com base em um estudo de caso (Barnett, 2004) de quatro crianças com idades entre 7 e 16 anos que utilizaram a ziprasidona após o uso de lítio, anticonvulsivante ou outro antipsicótico de segunda geração.

Foram realizados com o aripiprazol um estudo de caso, dois estudos retrospectivos, além de um estudo aberto (Barzman *et al.*, 2004; Gibson *et al.*, 2007, Biederman *et al.*, 2005c; Biederman *et al.*, 2007). No estudo de caso 24 jovens de idade entre 5 e 17 anos com diagnóstico de TB os quais podiam apresentar ou não comorbidade com TDAH e/ou TOD foram tratados com aripiprazol em doses variando entre 7,5 a 20 mg/dia. Os autores reportaram que o aripiprazol foi benéfico e geralmente bem tolerado pela maioria dos sujeitos. Os autores dos dois estudos retrospectivos reportaram que o aripiprazol foi efetivo e bem tolerado. Gibson *et al.* (2007) relataram melhora significativa na redução na CGI da severidade dos sintomas para os sujeitos incluídos na revisão. No estudo aberto realizado por Biederman 2007 *et al.* o aripiprazol foi bem tolerado sem apresentar significativo ganho de peso. Aripiprazol foi associado com uma significativa melhora clínica e estatística nos sintomas de mania medidos pela YMRS.

1.3.1.4 Estudos Comparativos ou de Seguimento

Um estudo duplo-cego de 18 semanas comparando lítio e divalproato em 38 crianças e adolescentes de 5 a 17 anos com TB tipo I ou II, foi realizado por Findling *et al.* (2006), no qual na primeira fase aberta de 20 semanas foram

utilizados lítio e divalproato em combinação e na segunda fase, duplo-cega de 76 semanas os pacientes foram randomizados para receberem lítio ou divalproato. Os pacientes que experimentaram retorno dos sintomas nesta segunda fase foram alocados para receberem por 8 semanas a combinação de lítio e divalproato. As medidas de eficácia foram a YMRS, a CGI-S e a CGAS. Em todas as três medidas foi encontrado um declínio nos sintomas estatisticamente significativo. Este estudo mostrou a existência de pacientes que após estabilização com o uso de lítio e valproato em combinação voltaram a ter sintomas após suspensão de uma das medicações utilizadas podendo voltar a se estabilizar com o retorno ao uso combinado das medicações previamente utilizadas.

Delbello & Kowatch (2006) realizaram um estudo piloto, duplo-cego, randomizado comparando quetiapina com divalproato em adolescentes com mania. Cinquenta adolescentes entre 12-18 anos com TB tipo I em episódio maníaco ou misto foram randomizados para receber quetiapina ou divalproato por 28 dias sendo utilizada como medida de avaliação primária a YMRS e como medidas de avaliação secundária a CDRS e a CGI-BP-I. A quetiapina mostrou uma maior redução dos escores da YMRS no grupo com psicose (55% versus 17%) e no grupo sem psicose (64% versus 38%). A diferença estatística entre quetiapina e divalproato não foi significativa, mas a mudança na YMRS foi numericamente maior no grupo da quetiapina mostrando que a quetiapina demonstrou-se 80% mais efetiva que o divalproato no primeiro grupo e 50% no segundo grupo. Em relação ao CGI-BP-I houve uma diferença significativa entre o grupo com psicose em favor da quetiapina, mas no grupo sem psicose não houve diferença.

A maioria das crianças e adolescentes com TB não respondem apenas a uma medicação, sendo necessário o uso de polifarmacoterapia. Assim, em revisão retrospectiva de prontuários na unidade de psicofarmacologia da infância e adolescência do HCPA, apenas 22 % dos pacientes que estavam em monoterapia com estabilizadores do humor ou antipsicóticos atingiram uma redução ≥ 50 % da sintomatologia (Tramontina *et al.*, 2003). Em um estudo aberto de seguimento por 4 meses Kowatch *et al.* (2003), reavaliaram 35 pacientes que haviam finalizado seu estudo aberto de 6 semanas com carbamazepina, divalproato sódico ou lítio. Quinze pacientes (42 %) puderam ser mantidos durante a fase de seguimento em monoterapia. A taxa de resposta ao final da fase de seguimento nesse grupo foi de 94%. Entretanto, 20 (58 %) pacientes tiveram que ser mantidos em polifarmacoterapia durante o seguimento apresentando como taxa de resposta 80%. As combinações mais freqüentes foram: dois estabilizadores do humor + estimulante, dois estabilizadores do humor + antipsicótico ou dois estabilizadores do humor + antidepressivo. Bhangoo *et al.* (2003), avaliaram por triagem telefônica famílias de crianças e adolescentes que haviam recebido o diagnóstico de TB pelos seus psiquiatras e que estavam procurando informações para se engajar em pesquisa do National Institute of Mental Health dos EUA sobre o assunto. O número médio de medicações em uso corrente foi de 3,4 sendo que os estabilizadores do humor mais utilizados foram divalproato sódico e lítio.

Num estudo de seis semanas, controlado, em paralelo, randomizado e duplo-cego DelBello *et al.*(2003), avaliaram a eficácia de divalproato sódico em associação com quetiapina contra divalproato sódico em associação com placebo em 30 adolescentes hospitalizados com TB do tipo I estando num

episódio corrente maníaco ou misto. A medida primária de eficácia foi à variação do escore na YMRS entre a linha basal e o momento final do estudo. Ambos os grupos apresentaram reduções significativas nos escores da YMRS entre a linha basal e o momento final, porém, a redução foi significativamente maior no grupo que recebeu divalproato sódico em associação com quetiapina. Definindo resposta como uma redução $\geq 50\%$ dos escores na YMRS, significativamente mais pacientes no grupo do divalproato sódico + quetiapina (87%) atingiram ou ultrapassaram esse limiar do que pacientes no grupo do divalproato sódico + placebo (53%). Os eventos adversos foram considerados na faixa de leve a moderada em ambos os grupos pelos pacientes e suas famílias. Os eventos adversos mais comuns foram: sedação, náusea, cefaléia e irritação gastrointestinal. Apenas sedação foi significativamente mais freqüente no grupo do divalproato sódico + quetiapina. Além da falta de um braço somente com placebo, outra limitação importante desse estudo foi a retirada inicial dos pacientes não respondedores ao divalproato sódico.

Findling *et al.* (2003) conduziram um estudo aberto de duração de até 20 semanas envolvendo 90 crianças e adolescentes (5 a 17 anos) apresentando TB do tipo I ou II (81% com episódio corrente misto ou maníaco) para avaliar a eficácia da associação de Lítio com divalproato sódico. Escalas padronizadas foram utilizadas para avaliar a evolução (YMRS, Clinical Global Assessment Scale – CGAS e Children Depression Rating Scale – Revised – CDRS-R). Reduções significativas foram encontradas em todas as escalas a partir da 8ª semana. Definindo remissão como escores na YMRS $\leq 12,5$, mais escores na CDRS-R ≤ 40 e escores na CGAS ≥ 51 , apenas 47% dos pacientes atingiram ou ultrapassaram esse limiar. Detectou-se uma prevalência de sintomatologia

psicótica significativamente maior nos pacientes que não tiveram remissão do que naqueles que foram considerados como apresentando remissão, sugerindo a necessidade de tratamento específico com antipsicóticos na vigência de sintomatologia psicótica acompanhando o TB. Quinze pacientes (16.7%) descontinuaram o protocolo por eventos adversos. Os eventos adversos mais freqüentes foram: vômito, enurese, dor abdominal, tremor e sede aumentada. Um aumento significativo de peso foi detectado da avaliação basal para o final do estudo (aumento médio de 0,3 kg/semana nas primeiras 8 semanas e 0,2 kg/semana a partir da 8ª semana). Como em outros ensaios abertos, mais da metade dos pacientes nesse protocolo estavam recebendo outras medicações, principalmente estimulantes (52,2%) e antipsicóticos (14,4%) tornando assim difícil a interpretação dos resultados. Gracious *et al.* (2004) reavaliaram os níveis do hormônio estimulante da tireóide (TSH) nos pacientes deste estudo documentando que 24,4% dos pacientes tinham aumento dos níveis de TSH durante o protocolo atingindo então níveis ≥ 10 mU/L no final do mesmo. Uma associação entre níveis séricos de TSH e níveis séricos do Lítio durante o protocolo foi encontrada. Esses dados sugerem a necessidade de verificação de função da tireóide em crianças e adolescentes recebendo Lítio.

Kafantaris *et al.* (2001), realizaram uma análise interina no seu estudo aberto para avaliar a eficácia do Lítio. Para essa análise foram considerados apenas os pacientes alocados até aquele momento com diagnóstico de TB e presença de sintomatologia psicótica. Foram incluídos adolescentes de 12 a 18 anos em episódio corrente maníaco ou de sintomatologia mista. Trinta e cinco pacientes foram elegíveis para tratamento combinado com Lítio e antipsicótico por 4 semanas, desses 28 (80%) completaram o protocolo. Houve uma

diminuição significativa de sintomas entre a linha basal e a 4ª semana em todas as escalas avaliadas (incluindo YMRS e CGI). De acordo com a prática clínica padrão (retirada do antipsicótico após estabilização do quadro), julgaram clinicamente que apenas 14 pacientes poderiam permanecer sem o antipsicótico após as 4 semanas. Desses 8 pacientes permaneceram estáveis por mais 4 semanas em monoterapia com o Lítio e 6 apresentaram exacerbação dos sintomas com a retirada do antipsicótico. Os seguintes fatores associaram-se com a manutenção da estabilização do quadro, mesmo em monoterapia: ser o primeiro episódio psicótico, menor duração do episódio psicótico corrente e presença de transtorno do pensamento em comorbidade. Esses resultados sugeriram que é possível uma estabilização rápida de quadros bipolares com presença de sintomas psicóticos em adolescentes com o uso combinado de Lítio e antipsicóticos, mas que a retirada do antipsicótico mesmo após estabilização associa-se freqüentemente com piora significativa da sintomatologia.

West *et al.* (1994), adicionaram divalproato ao tratamento de 11 adolescentes que estavam em episódio maníaco, mas não tinham tido resposta adequada a lítio ou a antipsicóticos. A maioria destes pacientes teve uma melhora pelo menos moderada com a adição do divalproato ao seu regime medicamentoso.

DelBello *et al.* (2002), em estudo retrospectivo através da análise de prontuários incluindo 26 pacientes com TB entre 5 e 20 anos, documentaram que a associação de topiramato ao tratamento em curso (em geral, estabilizador do humor e/ou antipsicóticos atípicos) determinou uma diminuição significativa nos escores da CGI (tamanho de efeito = 2,6). Assim, 69% dos pacientes foram considerados respondedores ($CGI \leq 2$) em algum momento do estudo após a

inclusão do topiramato no regime medicamentoso. O evento adverso mais encontrado foi prejuízo cognitivo. Uma redução significativa de peso ocorreu entre o momento de introdução do topiramato e a avaliação final.

1.3.1.5 As situações especiais : comorbidade com TDAH e os pré-escolares

Na revisão com amostras específicas ou que respondem a questões específicas, encontrou-se evidência tanto da melhora como da precipitação de mania com o uso de metilfenidato em indivíduos com TB ou com risco para o transtorno.

Carlson *et al.* (2000), avaliaram longitudinalmente uma amostra de 75 crianças de 6 a 12 anos com TDAH e diversas comorbidades. Na idade adulta (21 a 23 anos) pacientes com história de diagnóstico de TB (mania, hipomania, ou ciclotimia) não diferiram em qualquer aspecto relacionado ao uso prévio de metilfenidato daqueles sem história de diagnóstico de TB ao longo da vida. Esses dados não sugeriram que o metilfenidato precipitasse TB em jovens suscetíveis. Entretanto, esse estudo talvez não tivesse poder para avaliar a questão de pesquisa e nem tinha o desenho ideal (comparação do grupo de risco com e sem tratamento com metilfenidato) para responder esta questão. Em um estudo retrospectivo baseado apenas no diagnóstico clínico (sem uso de instrumento de diagnóstico estruturado) com 80 adolescentes com TB hospitalizados (episódio maníaco ou misto), Soutullo *et al.* (2002), encontraram que o uso prévio de metilfenidato associou-se a um curso de doença mais grave não explicado pela comorbidade com TDAH. Portanto, essa ainda é uma questão de pesquisa em aberto.

Outra evidência associando TDAH a pior resposta a estabilizadores do humor em TB de criança e adolescente foi demonstrada por Strober *et al.* (1998), em um estudo aberto comparativo com o uso de lítio durante 28 dias em dois grupos de adolescentes (13 a 17 anos) com mania, um grupo com diagnóstico prévio de TDAH e outro pareado para sexo e idade, mas sem TDAH. Escala específica para mania e para funcionamento global foram utilizadas. A melhora dos sintomas maníacos foi significativamente maior no grupo com TB sem diagnóstico prévio de TDAH. Entretanto, Kafantaris *et al.* (2003), em estudo mencionado acima não encontraram efeito preditivo do diagnóstico de TDAH na resposta ao lítio em adolescentes com TB do tipo I, portanto essa é outra área de pesquisa em aberto.

Um estudo controlado por placebo que avaliou o uso de sais mistos de anfetamina após estabilização do humor com divalproato de sódio em crianças e adolescentes com TB em comorbidade com TDAH, mostrou que estes pacientes podem se beneficiar com o uso de sais mistos de anfetaminas pós-estabilização do humor. Este estudo consistiu em duas fases na primeira fase aberta de 8 semanas foi utilizado o divalproato de sódio para estabilização do humor medida pela YMRS e após, na segunda fase, realizado um estudo de 4 semanas duplo-cego, controlado por placebo em *crossover* para avaliar a ação do sal misto de anfetaminas sobre os sintomas de TDAH pelo CGI. A diferença entre os grupos foi significativa ($p=0,0001$). Após, foi realizado um acompanhamento por 2 semanas para avaliar o uso concomitante entre o estabilizador do humor e o psicoestimulante onde esta combinação manteve-se efetiva. Quase metade dos pacientes que receberam ambas as medicações necessitou de aumento da dose

do psicoestimulante durante o acompanhamento, entretanto não apresentaram nenhuma piora nos sintomas do TB (Scheffer *et al.*, 2005).

Findling *et al.* (2007), examinaram a eficácia de metilfenidato no tratamento de jovens com diagnóstico de TB em comorbidade com TDAH. Esta avaliação foi realizada através de estudo duplo-cego, controlado por placebo, em jovens de 5 a 17 anos estabilizados nos sintomas de TB, mas com significativos sintomas de TDAH. A medida primária de eficácia foi realizada utilizando o ADHD Rating Scale-IV completada pelos pais. Os pacientes apresentaram baixos escores na escala utilizada quando comparados com placebo ($p < 0,05$), sugerindo um benefício terapêutico. O tratamento foi em geral bem tolerado, mostrando que o uso de metilfenidato nestes pacientes pode ser benéfico em um curto prazo.

Presença de TB em crianças pré-escolares também foi avaliada quanto à intervenção farmacológica por Biederman *et al.* (2004), que estudaram 38 crianças em idade pré-escolar (4 a 6 anos) com diagnóstico provável de TB em um protocolo aberto de 8 semanas. Os pacientes foram alocados para risperidona (dose média = $1,5 \text{ mg/dia} \pm 0,5 \text{ mg/dia}$) ou olanzapina ($6,5 \text{ mg/dia} \pm 2,6 \text{ mg/dia}$). As características basais dos pacientes nos dois grupos eram similares. Diferenças significativas nos escores da YMRS foram encontradas com ambas as medicações ao longo das 8 semanas, entretanto não foi detectada diferenças significativas entre os grupos nem ao longo das 8 semanas, nem quando apenas os escores no final do protocolo foram comparados entre os grupos. Sintomas residuais significativos foram detectados em ambos os grupos. A taxa de saída do estudo foi significativamente maior com a olanzapina do que com a risperidona. Ambos os grupos aumentaram

significativamente a prolactina. Foi detectada uma tendência para um maior ganho de peso com a olanzapina do que com a risperidona.

1.3.1.6 A construção de algoritmo para orientar o tratamento farmacológico

A construção de um algoritmo de decisão para o tratamento farmacológico do TB em crianças e adolescentes se baseia em estudos abertos, retrospectivos, séries de casos ou em consensos clínicos de “experts”. Portanto, não temos ainda evidência de qualidade para a construção de um algoritmo sólido nesta área. Pavuluri *et al.* (2004a), demonstraram a factibilidade da aplicação de um algoritmo em um serviço universitário, bem como indicativos de uma melhor evolução nos pacientes que seguiram o protocolo em relação aos que seguiram o tratamento convencional adotado pelo seu médico.

Apenas dois algoritmos para tratamento foram sugeridos até o momento na literatura internacional (Pavuluri *et al.*, 2004b; Kowatch *et al.*, 2005). A revisão dos dois primeiros algoritmos encontra-se detalhada numa revisão sistemática sobre o assunto publicado por nosso grupo em revista nacional (Rohde & Tramontina, 2005).

O algoritmo de Pavuluri *et al.* (2004b) foi construído baseado em dois parâmetros: o primeiro, se refere aos critérios para selecionar os fármacos utilizados (evidências de nível B combinadas com consenso de experts, que por sua vez se baseiam na literatura de adultos que indicam que a primeira opção são os estabilizadores de humor, valproato ou lítio seguidos de carbamazepina) e, em casos de predominância de irritabilidade e de agressividade indicam os antipsicóticos de segunda geração; o segundo, se refere ao diagnóstico de TB

na infância e adolescência. Neste caso o grupo utilizou a classificação do DSM-IV e usou além de uma entrevista clínica (Washington University in St. Louis Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - WASH-U-KSADS) também um escore igual ou menor que quinze na YMRS como modo de determinar o diagnóstico.

No algoritmo desenvolvido por Kowatch *et al.*, em 2005 e publicado como uma comunicação especial do JAACAP, os parâmetros utilizados para sua construção foram os quatro níveis de evidência científica (A,B,C, e D) e a presença ou ausência de psicose. Na presença de diagnóstico de TB com psicose a recomendação de primeira escolha é o uso de um estabilizador do humor mais um antipsicótico atípico (lítio, valproato ou carbamazepina mais olanzapina, quetiapina ou risperidona) e no caso de ausência de psicose é de um estabilizador de humor ou de um antipsicótico atípico em monoterapia.

1.3.2 Tratamento Psicossocial

Recentes pesquisas sugerem que fatores psicossociais podem influenciar o curso do TB. Estes fatores seriam: eventos de vida estressantes, pobre suporte social e o modo como a família expressa suas emoções (Hlastala, 2006; Johnson *et al.*, 2006; Miklowitz *et al.*, 2006).

Um recente estudo de revisão sobre a efetividade das intervenções psicossociais para adultos com TB, crianças com depressão unipolar e programas de manejo de crianças com muita irritabilidade sugeriu que dois componentes do tratamento baseado na família podem ser benéficos em uma abordagem psicossocial: psicoeducação e o desenvolvimento de habilidades

cognitivo-comportamentais para auxiliar os pais e familiares a melhor manejarem os sintomas em casa, na escola e com o grupo social (Fristad *et al.*, 2006).

Alguns modelos de intervenção psicossocial foram avaliados em ensaios abertos. Na revisão de Fristad *et al.* (2006) são relacionados dois modelos desenvolvidos pelo grupo que são: grupos multifamiliares de psicoeducação e intervenção individual familiar de psicoeducação.

Pavuluri *et al.* (2004) criaram a Terapia Cognitivo-Comportamental com foco na Criança e Família (TCC-FCF) ou RAINBOW, baseando-se no Tratamento com Foco na Família (TFF) para pacientes adultos com TB, de Miklowitz & Goldstein (1997). Este tem como focos a psicoeducação, a emoção expressa, o manejo de crise e a prevenção de recaída. Os autores adaptaram esta técnica às necessidades das crianças e das suas famílias para criar o RAINBOW (TCC-FCF). O RAINBOW foi criado para crianças e adolescentes estabilizados quanto aos sintomas do TB. Não é indicado para crianças que não estejam estáveis e famílias em que um ou ambos os pais apresentem doença mental grave ou déficits cognitivos importantes.

Miklowitz *et al.* (2004), realizaram um estudo aberto envolvendo 20 adolescentes com idade entre 13 e 17 anos e suas famílias, utilizando a Terapia com Foco na Família (TFF) como intervenção associada à medicação. Os autores listaram três razões para a utilização da TFF como tratamento adjunto: a correlação entre fatores ambientais e recorrência de crises, a boa resposta da intervenção familiar em pacientes adultos e a dificuldade do uso seguro e correto das medicações em famílias caóticas.

Uma versão para crianças e adolescentes com TB da Terapia Dialética Comportamental foi proposta por Goldstein *et al.* (2007). Esta modalidade é

baseada em uma terapia familiar para treinamento de habilidades (conduzida com unidades familiares individualizadas) e terapia individual. É dividida em dois períodos: um período de tratamento agudo (6 meses) e um período de continuidade de tratamento (12 sessões no período de um ano).

A Academia Americana de Psiquiatria de Crianças e Adolescentes em recente publicação de parâmetros práticos para o reconhecimento e tratamento do TB nesta faixa etária indicou que intervenções psicoterápicas devem ser direcionadas para terapias psicoeducacionais, prevenção de recaída, terapia individual baseadas nos estudos com Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) e Terapia Interpessoal (TI), funcionamento social e familiar e funcionamento acadêmico e ocupacional (AACAP Practice Parameters, 2007).

1.3.3 Tratamento de Manutenção

Existem poucos estudos bem conduzidos metodologicamente avaliando a melhor estratégia para a manutenção do tratamento em crianças e adolescentes (Geller *et al.*, 2004; Hazell *et al.*, 2003; Birmaher *et al.*, 2006). As estratégias existentes são baseadas apenas em orientações clínicas provenientes de opiniões de experts já que não existem evidências científicas para o tratamento de manutenção do TB em crianças e adolescentes. A princípio mantém-se o tratamento de maior eficácia no quadro agudo. O uso concomitante de medicações como lítio e divalproato devem ser tentados, assim como o uso concomitante de estabilizador de humor mais antipsicótico atípico. A duração desse tratamento pode depender de questões individuais, como número e

gravidade de episódios anteriores ou dados da história familiar de resposta a fármacos no TB.

Devido ao fato que o tratamento de manutenção pode ser de tempo indeterminado a atenção aos eventos adversos é fundamental. O clínico deve discutir com a família e a criança ou adolescente (usando linguagem apropriada) os possíveis eventos adversos da medicação (Greenhill *et al.*, 2003; Correll & Carlson, 2006). O registro de que essa discussão foi realizada e de que todos os potenciais eventos adversos foram apresentados deve constar em prontuário. A discussão de todos os potenciais eventos adversos de cada medicação usada para controle do TB em crianças foge ao alcance dessa revisão. Entretanto, vale lembrar que o clínico deve estar atento aos eventos adversos que são mais freqüentes nessa faixa etária (por exemplo, hepatotoxicidade). O aumento de peso acentuado é um fator limitante para o uso de várias das medicações mencionadas em crianças. Por fim, embora ainda muito pouco discutido na literatura sobre intervenções farmacológicas no TB em crianças, o adequado monitoramento do perfil metabólico dos pacientes deve ser sempre realizado.

É importante salientar que, embora o tratamento farmacológico melhore o TB em crianças e adolescentes, a grande maioria delas segue com sintomas residuais apesar do uso concomitante de várias medicações.

1.4 DISCUSSÃO

O reconhecimento do TB em crianças e adolescentes tem aumentado significativamente nos últimos anos. Apesar de ainda ser escassa a disponibilidade de evidência científica de qualidade para guiar o clínico na

decisão do tratamento farmacológico a ser indicado para o transtorno nesta faixa etária, a ausência de tratamento farmacológico piora o prognóstico destes pacientes. Portanto, estudos que centralizem os esforços em criar evidência de qualidade (nível A) são extremamente importantes. Crianças e adolescentes mais jovens têm ficado à margem dos estudos comparativos com placebo sob o argumento da gravidade e do risco que o TB acarreta. Porém, não devemos esquecer que muito maior e mais grave será estes pacientes ficarem sem tratamento adequado que seja embasado em estudos que promovam evidência científica de nível A.

Outra questão importante se refere aos eventos colaterais apresentados por estes pacientes. Sem estudos que avaliem estes eventos muitos problemas como, por exemplo, o aumento de peso, não serão sequer reconhecidos portanto não serão alvo de controle sistemático por parte do médico responsável pelo paciente. O aumento no índice de massa corporal (IMC) deve ser monitorizado e adequado para o gênero e a idade. O aumento do IMC nos adolescentes já está relacionado com aumento na pressão sanguínea e aumento no perfil lipídico na meia-idade. Aumento do IMC igual ou maior a 5% está relacionado com um aumento de 55% no risco para Síndrome Metabólica e Doença Aterosclerótica Cardiovascular. A Síndrome Metabólica se caracteriza por aumento da gordura abdominal, dislipidemia (especialmente aumento dos triglicérides e do HDL - colesterol), intolerância à glicose (que é pródomo para Diabete Mellitus) e hipertensão arterial (ver www.kidsnutrition.org/bodycomp/bmiz2.html).

Também não há estudos que evidenciem qual o melhor esquema para o tratamento de manutenção após melhora da fase aguda. Crianças e

adolescentes necessitam de mais de uma medicação (a média em nosso ambulatório é de 3 medicações) para melhora dos sintomas, possivelmente devido às altas taxas de comorbidades. Tratamentos com associação de estabilizadores também não foram devidamente estudados. No caso de comorbidade com TDAH apenas um estudo avaliou o uso de metilfenidato versus placebo em crianças e adolescentes após o uso de estabilizador de humor. Futuros estudos serão necessários para evidenciar a melhor estratégia para estes casos.

Apesar da existência de alguns estudos que avaliaram o tratamento psicossocial em associação com o tratamento farmacológico, ainda não há evidência qualificada para esta estratégia. Protocolos de intervenção psicossocial em associação com o uso de medicação ainda precisam ser elaborados.

Por fim, existem poucos estudos sobre o TB em crianças e adolescentes em outros países além dos Estados Unidos e do Canadá. Deste modo, pensamos que é de grande importância que estudos de qualidade possam ser realizados em diferentes culturas. O censo brasileiro de 2000 refere à existência de aproximadamente 68 milhões de crianças e adolescentes no nosso país. Se pensarmos em uma prevalência de 1% de TB nesta faixa etária 68 mil jovens necessitarão de avaliação diagnóstica e tratamento no nosso país.

1.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKISKAL HS, DOWNS J, JORDAN P, WATSON S, DAUGHERTY D, PRUITT DB. Affective disorders in referred children and younger siblings of

manic-depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:996-1003.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a ed. text revision (*DSM-IV-R*). Washington D.C. American Psychiatric Association, (2000).

AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(1):107-25.

BARNETT MS. Ziprasidone monotherapy in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004. Fall; **14(3):471-7**.

BARZMAN DH, DELBELLO MP, KOWATCH RA, GERNERT B, FLECK DE, PATHAK S, RAPPAPORT K, DELGADO SV, CAMPBELL P, STRAKOWSKI SM. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:593-600.

BHANGOO RK, LOWE CH, MYERS FS, TRELAND J, CURRAN J, TOWBIN KE, LEIBENLUFT E. Medication use in children and adolescents treated in the community for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13: 515-522.

BIEDERMAN J, WOZNIAK J, KIELY K, ABLON S, FARAONE S, MICK E, MUNDY E, KRAUS I. CBCL clinical scales discriminate prepubertal children with structures interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 464-471.

BIEDERMAN J, FARAONE SV, HATCH M, MENNIN D, TAYLOR A, GEORGE P. Conduct disorder with and without mania in referred sample of ADHD children. *J Affect Disord* 1997; 44:177-188.

BIEDERMAN J, RUSSEL R, SORIANO J, WOZNIAK J, FARAONE SV. Clinical features of children with both ADHD and mania: does ascertainment source make a difference? *J Affect Disord* 1998a; 51:101-112.

BIEDERMAN J, KLEIN RG, PINE DS, KLEIN DF. Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998b; 37:1091-1099.

BIEDERMAN J, MICK E, SPENCER T, WILENS TE, FARAONE SV. Therapeutic Dilemmas in the Pharmacotherapy of Bipolar Depression in the Youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 185-192.

BIEDERMAN J, FARAONE SV, WOZNIAK J, MICK E, KWON A, ALEARDI M. Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord*. 2004; 82 Suppl 1:S45-58.

BIEDERMAN J, MICK E, WOZNIAK J, ALEARDI M, SPENCER T, FARAONE SV. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:311-17.

BIEDERMAN J, MACDONNELL MA, APRN,BC, WOZNIAK J, SPENCER T, ALEARDI M, FALZONE R, MICK E. Aripiprazol in the Treatment of Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Chart Review. *CNSpectr* 2005b; 10(2):141-148.

BIEDERMAN J, MICK E, SPENCER T, DOYLE R, JOSHI G, HAMMERNESS P, KOTARSKI M, ALEARDI M, WOZNIAK J. An open-label trial

of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2007 Sep; 12(9):683-9.

BLUMBERG HP, KAUFMAN J, MARTIN A, WHITEMAN R, ZHANG JH, GORE JC, CHARNEY DS, KRYSTAL JH, PETERSON BS. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; **60(12): 1201-8**.

BIRMAHER B, KENNAH A, BRENT D, EHMANN M, BRIDGE J, AXELSON D. Is bipolar disorder specifically associated with panic disorder in youths? *J Clin Psychiatry* 2002; 63:414-419.

BIRMAHER B, BRIDGE JA, WILLIAMSON DE, BRENT DA, DAHL RE, AXELSON DA, DORN LD, RYAN ND. Psychosocial functioning in youths at high risk to develop major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;**43(7):839-46**.

BIRMAHER B, AXELSON D. Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature. *Dev Psychopatho*. 2006; 18(4):1023-35.

BIRMAHER B, AXELSON D, STROBER M, GILL MK, VALERI S, CHIAPPETTA L, RYAN N, LEONARD H, HUNT J, IYENGAR S, KELLER M. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (2):175-83.

BROTMAN MA, SCHMAJUK M, RICH BA, DICKSTEIN DP, GUYER AE, COSTELLO EJ, EGGER HL, ANGOLD A, PINE DS, LEIBENLUFT E. Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry* 2006; 1; **60(9): 991-7**.

BROTMAN MA, KASSEM L, REISING MM, GUYER AE, DICKSTEIN DP, RICH BA, TOWBIN KE, PINE DS, MCMAHON FJ, LEIBENLUFT E. Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(8):1238-41.

CAETANO SC, HATCH JP, BRAMBILLA P, SASSI RB, NICOLETTI M, MALLINGER AG, FRANK E, KUPFER DJ, KESHAVAN MS, SOARES JC. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res*. 2004b; 15; **132(2): 141-7**.

CAETANO SC, OLVERA RL, GLAHN D, FONSECA M, PLISZKA S, SOARES JC. Fronto-limbic brain abnormalities in juvenile onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 1; **58(7):525-31**.

CAETANO SC, FONSECA M, OLVERA RL, NICOLETTI M, HATCH JP, STANLEY JA, HUNTER K, LAFER B, PLISZKA SR, SOARES JC. Proton spectroscopy study of the left dorso-lateral prefrontal cortex in pediatric depressed patients. *Neurosci Lett*. 2005a; 26; **384(3):321-6**.

CARLSON GA, KELLY KL. Manic symptoms in psychiatrically hospitalized children – what do they mean? *J Affect Disord* 1998; 51:123-135.

CARLSON GA, KASHANI JH. Phenomenology of major depression from childhood through adulthood: analysis of three studies. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1222-1225.

CARLSON GA, LONEY J, SALISBURY H, KRAMER JR, ARTHUR C. Stimulant Treatment In Young Boys With Symptoms Suggesting Childhood Mania: A Report From A Longitudinal Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 175-181.

CARLSON GA, JENSEN PS, FINDLING RL, MEYER RE, CALABRESE J, DELBELLO MP, **EMSLIE G, FLYNN L, GOODWIN F, HELLANDER M, KOWATCH R, KUSUMAKAR V, LAUGHREN T, LEIBENLUFT E, MCCRACKEN J, NOTTELMANN E, PINE D, SACHS G, SHAFFER D, SIMAR R, STROBER M, WELLER EB, WOZNIAK J, YOUNGSTROM EA.** Methodological Issues and Clinical Trials with Child and Adolescent Patients with Bipolar Disorder: Report of a Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13: 1-15.

CARLSON GS, MEYER SE. Phenomenology and diagnosis of bipolar disorder in children, adolescents, and adults: complexities and developmental issues. *Development and Psychopathology* 2006; 18: 930-969.

CASTELLANOS FX, ACOSTA MT. The neuroanatomy of attention deficit/hyperactivity disorder *Rev Neurol.* 2004; **38 Suppl 1:S131-6**. Review. Spanish.

CASSIDY F, CARROLL BJ. Frequencies of signs and symptoms in mixed and pure episodes of mania: implications for the study of mania episodes. *Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry* 2001; 25: 659-665.

CHANG KD, STEINER H, DIENES K, ADLEMAN N, KETTER T. Bipolar Offspring: A Window into Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2003a; 53: 945-951.

CHANG KD, SAXENA K, HOWE M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:298-304.

CHEN BK, SASSI R, AXELSON D, HATCH JP, SANCHES M, NICOLETTI M, BRAMBILLA P, KESHAVAN MS, RYAN ND, BIRMAHER B, SOARES JC.

Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 5; **56(6): 399-405.**

CORREL CU, CARLSON HE. Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:771-791.

DAVANZO P, GUNDERSON B, BEHN T, MINTZ J, PATAKI C, OTT D, EMLEY-AKANNON C, MONTAZERI N, OPPENHEIMER J, STROBER M. Mood Stabilizers in Hospitalized Children with Bipolar Disorder: a retrospective review. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57:504-510.

DELBELLO M, KOWATCH RA, WARNER J, RAPPAPORT K, DANIELS J, *et al.* Adjunctive Topiramate Treatment for Pediatric Bipolar Disorder: A retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:323-330.

DELBELLO MP, CARLSON GA, TOHEN M, BROMER EJ, SCHWIERS M, STRAKOWSKI SM. Rates and prediction developing a manic or hypomanic episode 1 or 2 years following a first hospitalization for major depression with psychotic features. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13: 173-185.

DELBELLO MP, ZIMMERMAN ME, MILLS NP, GETZ GE, STRAKOWSKI SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;**6(1):43-52.**

DELBELLO M, KOWATCH R. Pharmacological interventions for bipolar youth: developmental considerations. *Development and Psychopathology* 2006; 1231-1246.

DICKSTEIN DP, MILHAM MP, NUGENT AC, DREVETS WC, CHARNEY DS, and PINE DS, LEIBENLUFT E. Frontotemporal alterations in pediatric

bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; **62(7): 734-41**.

FINDLING RL, GRACIOUS BL, MCNAMARA NK, YOUNGSTROM EA, DEMETER CA, BRANICKY LA, CALABRESE JR. Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:202-210.

FINDLING RL, MCNAMARA NK, GRACIOUS BL, YOUNGSTROM EA, STANSBREY RJ, REED MD, DEMETER CA, BRANICKY LA, FISHER KE, CALABRESE JR. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:895-901.

FINDLING RL, MCNAMARA NK, STANSBREY R GRACIOUS BL, WHIPKEY RE, DEMETER CA, REED MD, YOUNGSTROM EA, CALABRESE JR. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptoms restabilization. *J Am Acad child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:142-148.

FINDLING RL, SHORT EJ, MCNAMARA NK, DEMETER CA, STANSBREY RJ, GRACIOUS BL, WHIPKEY R, MANOS MJ, CALABRESE JR. Methylphenidate in the Treatment of children and Adolescents with Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc psychiatry* 2007; 46:1445-1452.

FLEITLICH-BILYK B, GOODMAN R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(6):727-34.

FRANK E, PRIEN RF, JARRET RB, KELLER MB, KUPFER DJ, LAVORI PW, RUSH AJ, WEISSMAN MM. Conceptualization and rationale for consensus

definitions of terms in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:851-855.

FRAZIER JA, MEYER MC, BIEDERMAN J, WOZNIAK J, WILENS TE, SPENCER TJ, KIM GS, SHAPIRO S. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:960-965.

FRAZIER JA, BIEDERMAN J, TOHEN M. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11: 239-250.

FRIEDMAN L, FINDLING RL, KENNY JT, SWALES TP, STUVE TA, JESBERGER JA, LEWIN JS, SCHULZ SC. An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 1999; 1; **46(1):78-88**. Erratum in: *Biol Psychiatry* 1999; 15; 46(4): following 584.

FRISTAD MA. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder. *Development and psychopathology* 2006; 18:1289-1306.

GELLER B, LUBY J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36 (9):1168-76.

GELLER B, SUN K, ZIMERMAN B, LUBY J, FRAZIER J, WILLIAMS M. Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. *J Affect Disord* 1995; 34:259-268.

GELLER B, WARNER K, WILLIAMS M, ZIMERMAN B. Prepubertal and young adolescent bipolarity versus ADHD: assessment and validity using the WASH-U-KSADS, CBCL and TRF. *J Affect Disord* 1998a; 51:93-100.

GELLER B, WILLIAMS M, ZIMERMAN B, FRAZIER J, BERINGER L, WARNER K. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998b; 51:81-91.

GELLER B, COOPER TB, KAI SUN ZIMERMAN B, FRAZIER J, WILLIAMS M, HEATH J,. Double-Blind and Placebo- Controlled Study of Lithium for Adolescent Bipolar Disorder With secondary substance Dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998c; 37:2:171-178.

GELLER B, REISING D, LEONARD HL, RIDDLE MA, WALSH BT. Critical review of Tricyclic Antidepressant use in children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:513-516.

GELLER B, ZIMERMAN B, WILLIAMS M , *ET AL*. Six-month stability and outcome of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 165-173.

GELLER B, CRANEY JL, BOLHOFNER K, NICKELSBURG MJ, WILLIAMS M, ZIMERMANN B. Two -Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in children with a prepubertal and early adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Am J Psychiatry* 2002; 159:927-933.

GELLER B, TILLMAN R, CRANEY JL, BOLHOFNER K. Four-Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in children With a prepubertal and Early adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61; 459-467

GELLER B, TILLMAN R, BOLHOFNER K. Proposed Definitions of Bipolar I disorder Episodes and daily rapid Cycling Phenomena in Preschoolers, School-

Aged Children, Adolescents, and Adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 217-222.

GIBSON A P, CRISMON M. L, MICAN LM, FISCHER C. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in child and adolescent inpatients: a retrospective evaluation. *International Clinical Psychopharmacology* 2007, Vol 22 No 2.

GRACIOUS BL, FINDLING RL, SEMAN C, YOUNGSTROM EA, DEMETER CA, CALABRESE JR. Elevated thyrotropin in bipolar youngs prescribed both lithium and divalproex sodium. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:215-220.

GREENHILL LL, VITIELLO B, RIDDLE MA, FISHER P, SHOCKEY E, MARCH JS, LEVINE J, FRIED J, ABIKOFF H, ZITO JM, McCracken JT, FINDLING RL, ROBINSON J, COOPER TB, DAVIES M, VARIPATIS E, LABELLARTE MJ, SCAHILL L, WALKUP JT, CAPASSO L, ROSENGARTEN J. Review of Safety Assessment methods Used in Pediatric Psychopharmacology. *J Am Acad child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:627-633.

GOODWIN F, JAMISON K. *Maniac Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press Inc; 1990.

GOLDSTEIN TR, AXELSON DA, BIRMAHER B, BREND DA. Dialectical behavior therapy for adolescents with Bipolar Disorder: A 1-year Open Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:820-830.

HAZELL PL, CARR V, LEWIN TJ, SLY K. Maniac symptoms in young males with ADHD predict functioning but not diagnosis after 6 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 552-560.

HENRY CA, ZAMVIL LS, LAM C, ROSENQUIST KJ, GHAEMI SN. Long-term outcome with divalproex in children and adolescent with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13: 523-529.

HLASTALA AS, FRANK E. Adapting interpersonal and social rhythm therapy to the developmental needs of adolescents with bipolar disorder. *Development and Psychopathology* 2006; 18:1267-1288.

JOHNSON SL, MCMURRICH S. Life events and juvenile bipolar disorder: conceptual issues and early findings. *Development and Psychopathology* 2006; 18: 1169-1179.

KAFANTARIS V, COLETTI D, DICKER R, PADULA G, KANE JM. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1448-1456.

KAFANTARIS V, COLETTI D, DICKER R, PADULA G, KANE JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents a large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 1038-45.

KAUR S, SASSI RB, AXELSON D, NICOLETTI M, BRAMBILLA P, MONKUL ES, HATCH JP, KESHAVAN MS, RYAN N, BIRMAHER B, SOARES JC. Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005; **62(9): 1637-43**.

KECK PE, MARCUS R, TOURKODIMITRIS S, LIEBESKIND A, SAHA A, INGENITO G. ARIPRIPAZOLE STUDY GROUP. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003b; 160(9):1651-1658.

KOWATCH RA, SUPPES T, CARMODY TJ, BUCCI JP, HUME JH, KROMELIS M, **EMSLIE GJ, WEINBERG WA, RUSH AJ** . Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:713-720.

KOWATCH RA, SETHURAMAN G, HUME JH, KROMELIS M, WEINBERG WA. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53:978-984.

KOWATCH RA, DELBELLO MP. Pharmacotherapy of children and adolescents with bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28(2):385-397.

KOWATCH RA, FRISTAD M, BIRMAHER B, WAGNER KD, FINDLING RL, HELLANDER M, AND THE CHILD PSYCHIATRIC WORKGROUP ON BIPOLAR DISORDER. Treatment Guidelines for children and Adolescents with Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44; 3:213-235.

KRAIN AL, CASTELLANOS FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006; 26(4):**433-44**.

LEIBENLUFT E, CHARNEY DS, TOWBIN KE, BHANGOO RK, PINE DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(3):430-7.

LEWINSOHN PM, KLEIN DN, SEELEY. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, co morbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:454-63.

McCLELLAN J, McCURRY C, SNELL J, DuBOSE A. Early-onset psychotic disorders: course and outcome over a 2-year period. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1380-1388.

MIKLOWITZ DJ, GOLDSTEIN MJ. A Family-Focused Treatment Approach. New York. Guilford 1997

MIKLOWITZ DJ, GEORGE EL, AXELSON DA, KIM EY, BIRMAHER B, SCHNECK C, BERESFORD C, CRAIGHEAD WE, BRENT DA. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; **82 Suppl 1: S113-28.**

MIKLOWITZ DJ, BIUCKIANS A, RICHARDS JA. Early-onset bipolar disorder: A family treatment perspective. *Development and Psychopathology* 2006: 18:1247-1265.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH RESEARCH ROUNDTABLE ON PREPUBERAL BIPOLAR DISORDER. Special Communication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:871-878.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas. 1993.

PAVULURI MN, NAYLOR MW, JANICAK PG. Recognition and treatment of pediatric bipolar disorder. *Contemporary Psychiatry* 2002; 1:1-10.

PAVULURI MN, GRACZYK PA, HENRY DB, CARBRAY JA, HEIDENREICH J, MIKLOWITZ DJ. Child- and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: development and preliminary results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004a; 43(5):528-37.

PAVULURI MN, HENRY DB, DEVINENI B, CARBRAY JA, NAYLOR MW, JANICAK PG. A pharmacotherapy algorithm for stabilization and maintenance of pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 2004b; 43(7):859-67.

PAVULURI MN, BIRMAHER B, NAYLOR MW. Pediatric Bipolar Disorder: A Review of the Past 10 Years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:846-871.

POST RM, CHANG KD, FINDLING RL, GELLER B, KOWATCH RA, KUTCHER SP, LEVERICH GS. Prepubertal bipolar I disorder and bipolar disorder NOS are separable from ADHD. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(7):898-902.

PERLIS RH, MIYAHARA S, MARANGELL LB, WISNIEWSKI SR, OSTACHER M, DELBELLO MP, BOWDEN CL, SACHS GS, NIERENBERG AA. STEP-BD INVESTIGATORS. Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2004. 1; 55 (9):875-81.

PATEL NC, DELBELLO M, BRYAN HS, ADLER CM, KOWATCHRA, STANFORD K, STRAKOWISKI SM. Open-label Lithium for the Treatment of Adolescents with Bipolar Depression . *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:289-297.

POTKIN SG, KECK PE Jr, SEGAL S, ICE K, ENGLISH P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(40): 301-310.

ROHDE, LA; TRAMONTINA, S. O tratamento farmacológico do transtorno bipolar na infância e adolescência. *Revista de Psiquiatria Clínica* 2005:32, supl 1; 117-27.

SANCHES M, SASSI RB, AXELSON D, NICOLETTI M, BRAMBILLA P, HATCH JP, KESHAVAN MS, RYAN ND, BIRMAHER B, SOARES JC.

Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res.* 2005; 30; **138(1): 43-9.**

SCHEFFER RE, KOWATCH RA, CARMODY T, RUSH AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1):58-64.

SCHEFFER RE. Concurrent ADHD and bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9(5):415-9.

SOARES JC. Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;; **6(2):171-80.**

SOUTULLO CA, DELBELLO MP, OCHSNER JE, McELROY SL, TAYLOR SA, STRAKOWSKI SM, KECK PE Jr. Severity of bipolarity in hospitalized manic adolescents with history of stimulant or antidepressant treatment. *J Affect Disord* 2002; 51:323-327.

SOUTULLO CA, CHANG KD, DI' EZ-SUA' REZ A, FIGUEROA-QUINTANA A, ESCAMILLA-CANALES I, RAPADO-CASTRO M, ORTUÑO F. Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord* 2005; 7: 497–506.

STATE RC, FRYE MA, ALTSHULER LL, STROBER M, DEANTONIO M, HWANG S, MINTZ J. Chart review of the impact of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity on response to lithium or divalproex sodium in adolescent mania. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(8):1057-63.

STATON D, VOLNESS LJ, BEATTY WW. Diagnosis and classification of pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; in press.

STRAKOWSKI SM, DELBELLO MP, ZIMMERMAN ME, GETZ GE, MILLS NP, RET J, SHEAR P, ADLER CM. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; **159(11):1841-7**.

STRAKOWSKI SM, DELBELLO MP, ADLER CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005; 10(1):**105-16**. Review.

STROBER M, SCHMIDT-LACKNER S, FREEMAN R, BOWER S, LAMPERT C, DEANTONIO M. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:724-731.

STROBER M, DE ANTONIO M, SCHMIDT-LACKNER S, FREEMAN R, LAMPERT C, DIAMOND J. Early childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania. *J Affect Disorder* 1998; 51:145-151.

SZOBOT C, ROHDE LA. Lithium in bipolar adolescents with secondary substance dependency (letter) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:4.

TOHEN M, KRYZHANOVSKAYA L, CARLSON G, DELBELLO M, WOZNIAK J, KOWATCH R, WAGNER K, FINDLING R, LIN D, ROBERSON-PLOUCH C. Olanzapine versus placebo in the treatment of Adolescents With Bipolar Mania; *Am J Psychiatry* 2007; 164:1547-1556.

TRAMONTINA S, SCHMITZ M, POLANCZYK G, ROHDE LA.. Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatment findings. *Biol Psychiatry*. 2003; 1; **53(11):1043-9**

VIETA E, BOURIN M, SANCHEZ R, MARCUS R, STOCK E, McQUADE R, CARSON W, ABOU-GHARBIA N, SWANINK R, IWAMOTO T, ON BEHALF OF THE ARIPIPRAZOLE STUDY GROUP Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: Double-blind, randomized, comparative 12-week trial. *British Journal Of P Psychiatry* 2005; 187: 235 - 242.

WAGNER KD, WELLER EB, CARLSON GA, SACHS G, BIEDERMAN J, FRAZIER JA, **WOZNIAK P, TRACY K, WELLER RA, BOWDEN C**. An Open-Label Trial of Divalproex in Children and Adolescents with Bipolar Disorder. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1224-30.

WAGNER KD, KOWATCH RA, EMSLIE GJ, FINDLING RL, WILENS TE, MCCAGUE K, D'SOUZA J, WAMIL A, LEHMAN RB, BERV D, LINDEN D. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163(7):1179-86.

WEST S, KECK P, MCELROY S. Open trial of valproate in the treatment of adolescent mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1994; 4:263-267.

WILKE M, KOWATCH RA, DELBELLO MP, MILLS NP, HOLLAND SK. Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res* 2004; 30; **131(1): 57-69**.

WILLENS TE, BIEDERMANN J, KWON A, DITTERLINE J, FOKNER P, MOORE H, SWEZEY A, SNYDER L, HENIN A, WOZNIAK J, FARAONE SV.

Risk of substance use disorders in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(11):1380-1386.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *ICD Classification of Mental and Behavioural disorders*. Geneva: World Health organization 1992.

WOZNIAK J, BIEDERMAN J, KIELY K, ABLON S, FARAONE SV, MUNDY E, MENNIN D. Mania-like symptoms suggestive of childhood onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34(7):867-876.

WOZNIAK J, BIERMANN J. Atypical bipolar symptoms (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1319-1320.

2 OBJETIVO GERAL

Explorar novas opções no tratamento farmacológico do TB em crianças e adolescentes que possam apresentar eficácia e boa tolerabilidade. Neste estudo sobre tratamento farmacológico, optamos por estudar dois fármacos, topiramato e aripiprazol, utilizados no tratamento do TB em crianças e adolescentes e que não parecem estar relacionados com ganho de peso.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo são:

1- Avaliar a resposta ao uso do Topiramato numa série de pacientes que apresentem diagnóstico de TB estabilizados em monoterapia, mas que tenham tido ganho significativo de peso.

2- Avaliar a resposta ao uso do Aripiprazol, em estudo aberto, com uma série de pacientes que apresentem diagnóstico de TB em comorbidade com TDAH sem tratamento farmacológico há pelo menos um mês.

3- Avaliar a resposta do Aripiprazol em estudo duplo cego, randomizado, em relação ao placebo em uma série de pacientes com diagnóstico de TB em comorbidade com TDAH sem tratamento farmacológico há pelo menos um mês.

4- Avaliar os possíveis eventos colaterais das medicações estudadas.

5- Avaliar a possível alteração no peso dos pacientes estudados.

2.2 HIPÓTESES

Baseada na literatura disponível levanta-se as seguintes hipóteses:

1- As crianças e adolescentes com TB tratados com outros estabilizadores do humor ou antipsicóticos em monoterapia seguirão com o mesmo controle dos sintomas com a mudança para o Topiramato. O Topiramato apresentará boa tolerabilidade nestes pacientes. Os pacientes estudados apresentarão redução do peso e/ou parada no ganho de peso com o uso do topiramato.

2- As crianças e adolescentes com TB tipo I ou II apresentarão melhora dos sintomas de TB com uso do Aripiprazol.

3- O tamanho de efeito ao final do tratamento com Aripiprazol será clinicamente significativo quando comparado ao placebo.

4- O Aripiprazol apresentará boa tolerabilidade e não provocará ganho de peso.

3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Considerando que o TB causa severos prejuízos no desenvolvimento das crianças e adolescentes, pois é associado a alto risco de suicídio, problemas escolares, agressões, engajamento em comportamento de alto risco como promiscuidade sexual e abuso de substâncias entre outros, a avaliação da eficácia e da tolerabilidade de psicofármacos para o transtorno nesta faixa etária é altamente relevante e significativa. Por fim, estudos que avaliem a efetividade de medicações para o tratamento do TB são de extrema relevância clínica devido à escassez de informações sobre esta patologia em crianças e adolescentes. A possibilidade de uso de uma medicação que não induza ganho significativo de peso será extremamente importante para esses pacientes, especialmente para aqueles com dificuldade de aderência ao tratamento.

4 PROTEÇÃO DOS DIREITOS HUMANOS

Os fármacos avaliados já são utilizados em crianças e adolescentes em nosso meio e em centros internacionais. As crianças e os adolescentes e seus responsáveis foram devidamente orientados sobre o objetivo da pesquisa, e puderam aceitar ou não o convite para participar do estudo. Foi fornecido documento apresentando Consentimento Livre e Esclarecido aos responsáveis (anexo 1).

Os pesquisadores médicos estavam disponíveis para qualquer emergência através dos números de telefone particular e/ou do setor do hospital em que estavam alocados. Quando houve piora do quadro clínico, com a mudança de medicação, imediatamente o paciente retornou para o regime medicamentoso prévio, ou foi retirado do estudo. Quando houve necessidade de cuidados mais intensivos, o paciente foi visto pela investigadora principal.

O presente estudo foi à Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (aprovada pela CONEP e como um IRB pelo “Office for Human Research Protections, United States of América” - IRB 00000921).

5 PRIMEIRO ARTIGO

Topiramate In Adolescents With Juvenile Bipolar Disorder Presenting Weight Gain Due To Atypical Antipsychotics Or Mood Stabilizers: An Open Clinical Trial

Publicado na revista *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* conforme referência abaixo:

Tramontina S, Zeni CP, Pheula G and Rohde LA. Topiramate in Adolescents with Juvenile Bipolar Disorder Presenting Weight Gain Due to Atypical Antipsychotics or Mood Stabilizers: An Open Clinical Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17 (1): 1- 6.

Topiramate In Adolescents With Juvenile Bipolar Disorder Presenting Weight Gain Due To Atypical Antipsychotics Or Mood Stabilizers: An Open Clinical Trial

Silzá Tramontina, M.D. 1, Cristian Patrick Zeni, M.D. 1, Gabriel Pheula, M.D. 1, and Luis Augusto Rohde, M.D. 1

1 – Child Psychopharmacology Outpatient Clinic, Division of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

This work was partially supported by a research grant from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Janssen-Cilag supplied topiramate pills at no cost and without restrictions.

Conflict of Interest: The Psychopharmacology Outpatient Clinic receives research support from these pharmaceutical companies: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, and Novartis. Dr. Rohde is on the speakers' bureau or is a consultant for the same companies.

Address reprint requests to:

Dr. Luis Augusto Rohde, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-003. Email:

lrohde@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Many children and adolescents with Bipolar Disorder (BD) do not adhere to the pharmacological treatment due to weight gain. This investigation aims to describe response, side effects, and weight changes in a sample of youths with BD while receiving topiramate for 11 weeks during the treatment maintenance phase.

Methods: Ten consecutive outpatients with Bipolar Disorder (11-17 years) using a single mood stabilizer and/or an antipsychotic presenting weight gain over 5% of their baseline weight were enrolled in this 11- week protocol. Their medication was switched to topiramate during the first four weeks. The Young Mania Rating Scale (Y-MRS) was the main outcome measure to assess response to the treatment in a weekly basis. Side effects and weight were also assessed weekly.

Results: In repeated measure ANOVA, we found a significant reduction in both the YMRS scores ($F = 10.21$; $p < 0.01$) and in weight ($F = 8.04$; $p < 0.01$) during the trial.

Conclusions: These initial findings suggesting anti-maniac effects for topiramate during the treatment maintenance phase associated with weight reductions indicate the need of randomized clinical trials assessing this clinical relevant issue.

Keywords: Children; adolescents, mania; bipolar disorder; treatment, topiramate.

INTRODUCTION

Although recent guidelines have clearly suggested the role for mood stabilizers and atypical antipsychotics in the treatment of Juvenile Bipolar Disorder (JBD) (Kowatch *et al.*, 2005), many children and adolescents do not adhere to the pharmacological treatment due to weight gain. Weight gain is a major concern due to its associated higher risk for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Moreover, it may impose negative effects on the physical and emotional development and self esteem of children and adolescents (American Diabetes Association & American Psychiatric Association, 2004).

Due to an adverse event profile that generally does not include weight gain, topiramate has been used as an adjunctive treatment of adult patients with bipolar disorders. However, placebo-controlled studies of topiramate monotherapy did not demonstrate superiority over placebo in acutely manic hospitalized adults (Arnone D, 2005). Only three previous studies assessed the acute effect of topiramate in JBD. DelBello *et al.* (2002) reported that the association of topiramate to the ongoing treatment (usually mood stabilizers and/or atypical antipsychotics) determined a significant reduction in CGI scores in a sample of 26 patients with BD. Data about weight was available from 9 patients (67% of them presented weight reduction). In a recent study, fifty-six children and adolescents (6-17 years) with a diagnosis of bipolar disorder type I received topiramate or placebo in a randomized clinical trial (DelBello *et al.*, 2005). The preliminary results of this study are inconclusive because of the early termination of the trial leading to only modest statistical power to detect between-group differences. Topiramate-treated subjects experienced significant weight

loss from baseline compared with placebo. Adverse events with topiramate included decreased appetite, nausea, diarrhea, and paresthesia. A retrospective chart review suggested that adjunctive topiramate might be associated with improvements in children and adolescents with BD I. A significant decrease in overall and mania CGI scores was observed (Barzman *et al.*, 2005). However, we were not able to find investigations assessing the use of this medication in the treatment maintenance phase of JBD. This study aims to evaluate response to topiramate for 11 weeks in a series of consecutive outpatients with JBD that were not adhering to their current medication (mood stabilizers associated or not to antipsychotics) due to significant weight gain. Our hypothesis was that topiramate would maintain mood stabilization and promote weight loss during the trial.

METHODS

Ten consecutive outpatients (11-17 years) with Bipolar Disorder I according to the DSM-IV using a single mood stabilizer and/or an atypical antipsychotic who presented weight gain over 5% of their baseline weight were enrolled in this protocol.

The diagnoses of BD and comorbid disorders were based on a three-stage process: a) evaluation with a semistructured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version—K-SADS-E) (Orvaschel, 1985), modified to assess DSM-IV criteria and applied to the parents by trained assistants; b) revision of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee chaired by an experienced child

psychiatrist (L.A.R.); c) a clinical interview by a child psychiatrist. When a diagnostic disagreement occurred, priority was given to diagnoses derived from clinical interviews (Rohde, 2002).

Both parents and children provided written informed consent. This investigation was approved by the Ethical Committee of the HCPA (approved as an IRB by the Office for Human Research Protections, United States of America —IRB 00000921).

All patients gradually discontinued their mood stabilizer in the first 4 weeks of the study. Antipsychotics were also withdrawn in the first weeks. However, we allowed reintroduction of previous medications, as well as introduction of others, if needed.

The initial dose of Topiramate was 25mg/day at night on the first week with fixed weekly dose increases of 25mg until 150mg/day, except when adverse effects were prohibitive.

The Young Mania Rating Scale (Y-MRS), weight, and adverse events were the main outcome measures assessed in a weekly basis. Regarding side events, we applied a checklist including all published side effects of topiramate in a questionnaire with similar structure to the one proposed by Greenhill *et al.* (2004).

RESULTS

Data on baseline characteristics of the sample are presented in Table 1. When tolerated, topiramate was raised to a maximum dose of 150 mg/day (mean final dose = 112,5 mg/day). Seven out of the ten patients completed the study

(70%). The dropouts occurred due to psychotic crisis (one patient presented auditory hallucinations, paranoid delusions, disorganized thoughts - without significant modification of mood symptoms) and to the onset of cognitive disturbances related to topiramate (two cases). One patient needed the introduction of risperidone due to clinical significant destabilization. In repeated measure ANOVA using Last Observation Carried Forward, we found a significant reduction in both the YMRS scores ($F = 10.21$; $p < 0.01$) and weight ($F = 8.04$; $p < 0.01$) during the trial. Mean weight loss was 2.62 kg in the endpoint. These findings did not change substantially when analyses were conducted only with those who completed the trial. Six among the seven patients who completed the trial (85%) did not present worsening of symptoms according to the YMRS after the 11-week trial.

When Body Mass Index was evaluated, we observed a significant reduction from baseline to endpoint scores ($p=0.017$). Moreover, two patients moved from an “overweight” condition to a “normal or healthy” condition. Patients’ BMI status change can be observed in Table 1.

No increase in absolute numbers of adverse events was detected either comparing scores in 4 different points or comparing baseline - endpoint scores (repeated measures ANOVA; $p=0.91$; baseline-endpoint comparison; $p= 0.21$). The most frequent adverse events in the endpoint were loss of appetite, tiredness, sleepiness, forgetfulness, and slowness of thought. Cognitive impairment was prohibitive in two patients. No urinary lithiasis or vision problems were observed.

CASE REPORTS

Patient #7 (Table 1)

T was a 16-year-old female high-school student. She met DSM-IV criteria for Bipolar Disorder Type I, Conduct Disorder, and drug abuse (MDMA/Cannabis/Cocaine) during crises. In these periods (mean duration =10 days), she had constant problems at home, prominent irritability, euphoria, hypersexualization, pressure to keep talking, inadequate behavior, and aggressiveness. School absences were frequent. Her mother had a BD I diagnosis and her stepfather abused her physically. Her mood symptoms had been stabilized for 3 months using lithium and risperidone. However, she presented a significant weight gain during her treatment. At baseline evaluation, she had interrupted the use of risperidone on her own due to the weight gain. Her Y-MRS score was 8 and her CGI score was 1. No significant change was detected in her mood during the discontinuation of the lithium, in the first three weeks. Topiramate was started at 25 mg/day and raised until 125mg/day in the first 5 weeks. She started the study with 51,63Kg, and presented 48.10 kg at the endpoint. Her Y-MRS score in the endpoint was 0, and her CGI score was 1. Clinical stabilization was maintained.

Patient #10 (Table 1)

C was a 12 year-old female. She had a BD – type I, ADHD – Inattentive subtype, Separation Anxiety Disorder, Specific Phobias (Darkness, Height, and

Insects) and Generalized Anxiety Disorder. Since preschool years, she was more euphoric and grandiose than others. At six years of age, a BD I diagnosis was made, since she also presented less need of sleep, accelerated speech, sexualized behavior, and excessive requests for shopping. Her brother committed suicide when he was 15 years-old. At K-SADS, she presented all maniac symptoms, and suicidal thoughts. She has been using lithium 300 mg tid, and presented significant weight gain. When the patient entered the trial, her CGI score was 3, her Y-MRS was 3, and her weight was 58.50. Discontinuation of lithium (weekly reduction of 300mg; for the first three weeks) was performed concomitant to the introduction of topiramate, until the fifth week (100mg up to the fourth week; not increased due to mild trouble concentrating, slowness of thought, and forgetfulness). At the sixth week, these adverse events became severe, and a reduction to 50 mg was tried without improvement. When she was evaluated in the seventh week, she presented euphoric, aggressive, irritable, and with accelerated speech, an important increase in motor activity and a cognitive deficit. She could hardly understand the questions from protocols. She left the protocol due to adverse events presented and to recurrence of mood symptoms. Topiramate was discontinued, and lithium was re-introduced. Her final weight was 55.70, and her CGI score was 5, and her Y-MRS score was 20 when she left the protocol.

DISCUSSION

Although this was an open study with a small sample size and a limited follow-up of only 11 weeks, our findings regarding stabilization of manic

symptoms concur with results from some previous trials assessing acute maniac symptoms in children and adolescents during topiramate use (Barzman, 2005; DelBello, 2002). Since several patients with JBD interrupt psychopharmacological treatment due to weight gain in clinical practice, the observed significant weight reduction may determine better compliance to treatment, and may also prevent clinical complications.

The drop out rate due to adverse events rate was high in this trial (30%) as well as the need of using adjunctive drugs (10%) suggesting either risk of destabilization with topiramate use or the severity of Bipolar Disorder natural history in children and adolescents. Adverse events should be closely observed from the beginning of topiramate use.

CONCLUSION

Our data suggest that topiramate might be considered in the treatment maintenance phase for adolescents who were stabilized with other medications and present weight gain. However, further randomized controlled studies are necessary to prove topiramate as a mood stabilizer for treatment maintenance phase in Juvenile Bipolar Disorder.

REFERENCES

- 1.American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association

for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27(2):596-601, 2004

2. Arnone D: Review of the use of Topiramate for the treatment of psychiatric disorders. *Ann of Gen Psychiatry* 4(1): 5, 2005

3. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Warner J, Rofey D, Stanford K, Rappaport K, Daniels JP, Strakowski SM. Adjunctive topiramate in hospitalized children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(6):931-937, 2005

4. DelBello MP, Kowatch RA, Warner J, Schwiers ML, Rappaport KB, Daniels JP, Foster KD, Strakowski SM: Adjunctive topiramate treatment for pediatric bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12(4):323- 330, 2002

5. Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, Fazio L, Rosenthal NR: A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(6):539-54, 2005

6. 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, 213-235, 2005

7. Orvaschel H: Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 21:737-745, 1985

8. Rohde LA: ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(9):1131-1133, 2002

9. Greenhill LL, Vitiello B, Fisher P, Levine J, Davies M, Abikoff H, Chrisman AK, Chuang S, Findling RL, March J, Scahill L, Walkup J, Riddle MA: Comparison of increasingly detailed elicitation methods for the assessment of adverse events in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(12):1488-1496, 2004

TABLE 1 CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE

	Age	Sex	IQ	BPD type	Co-morbidities ¹	Previous medication	Baseline weight (kg)	Baseline BMP	Baseline Y-MRS	Final weight (kg)	Final BMI	Completer	Final Y-MRS	Final medication and doses
# 1	11	M	98	I	ADHD, CD	Divalproex, 750 mg	42.950	20.71	7	39.450	18.95	Yes	8	Topiramate, 125 mg
# 2	17	F	103	I	-	Lithium, 600 mg	52.800	21.98	21	49.550	20.62	Yes	0	Topiramate, 125 mg
# 3	12	F	93	I	ADHD, ODD	Risperidone, 1 mg Oxcarbazepine, 600 mg	81.550	27.89	18	73.700	25.20	Yes	0	Topiramate, 125 mg
# 4	15	F	95	I	CD	Divalproex, 1,500 mg	81.800	30.05	0	80.650	29.62	Yes	0	Topiramate, 150 mg
# 5	14	M	98	I	ADHD, CD, anxiety disorder	Divalproex, 500 mg Imipramine, 25 mg	58.250	22.75	19	57.250	22.36	Yes	6	Topiramate, 100 mg Risperidone, 2 mg
# 6	11	F	83	I	ODD, anxiety disorder, enuresis	Risperidone, 1 mg Methylphenidate, 20 mg	67.250	31.55	0	67	31.43	Yes	0	Topiramate, 125 mg
# 7	16	F	100	I	CD, substance abuse	Lithium, 900 mg	51.630	19.43	8	48.100	18.10	Yes	0	Topiramate, 125 mg
# 8	13	F	87	I	ADHD	Divalproex, 1,250 mg Bupropion, 75 mg	71.950	26.75	13	67	24.91	No	0	Topiramate, 50 mg
# 9	17	F	83	I	ODD, anxiety disorder	Divalproex, 1,500 mg Sertraline, 100 mg	78.650	31.91	18	80.650	32.72	No	0	Topiramate, 150 mg
#10	12	F	105	I	ADHD, anxiety disorder	Lithium, 900 mg	58.500	22.02	3	55.700	20.96	No	20	Topiramate, 50 mg
Mean	13.8		94.5				64.530	25.50	10.7	61.900	24.48		1.60	

IQ = Intelligence quotient; BPD = bipolar disorder; BMI = body mass index; Y-MRS = Young Mania rating scale; ADHD = attention-deficit hyperactivity disorder; CD = conduct disorder; ODD = oppositional defiant disorder.

6 SEGUNDO ARTIGO**Aripiprazole in Juvenile Bipolar Disorder
comorbid with Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder:
an Open Clinical Trial**

Publicado na revista *CNS Spectrum* conforme referência abaixo:

Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF, de Souza CK, Rohde LA: Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *CNS Spectr* 2007; 12(10):758-762

Aripiprazole in Juvenile Bipolar Disorder comorbid with Attention- Deficit/Hyperactivit Disorder: an Open Clinical Trial

Silzá Tramontina, MD, Cristian Patrick Zeni, MD, Gabriel Ferreira Pheula, MD, Cara Ketzner de Souza, MD, Luis Augusto Rohde, MD.

From the Psychopharmacology Outpatient Program, Division of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brasil.

This work was partially supported by research grants from: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil) (Grant 471761/03-6), and Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Potential conflict of interests

Our program receives research support from the following pharmaceutical companies: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, and Novartis. Prof Rohde is on the speakers' bureau or is a consultant for the same companies and is on the advisory board for Eli Lilly & Company. Aripiprazole was supplied by BristolMyersSquibb for this research without cost or restrictions.

Request for reprints: Dr. Luis Augusto Rohde, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-003. E-mail: lrohde@terra.com.br

Running Title: Aripiprazole in JBD/ADHD

Word count: 2353

Last revision: April 24th, 2007.

ABSTRACT

Juvenile Bipolar Disorder (JBD) is a highly impairing chronic mental health condition that affects children and adolescents' overall functioning. Comorbidity with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder is extremely prevalent. Very few investigations addressed the use of recent atypical antipsychotics in JBD, although several guidelines suggest their use. We conducted a 6-week open trial with Aripiprazole in 10 children and adolescents with JBD combined to ADHD to assess impact on mania and ADHD symptoms (assessed respectively by means of the Young Mania Rating Scale and the SNAP-IV), as well as adverse events. A significant reduction in global functioning ($F=3.17$, $p=0.01$, effect size=0.55), manic symptoms ($F=5.63$, $p<0.01$; effect size=0.93), and ADHD symptoms ($F=11.74$, $p<0.01$; effect size=1.05) were detected. In addition, an overall good tolerability was reported, but significant weight gain ($F=3.07$, $p=0.05$) was observed. Although Aripiprazole was effective in improving mania and ADHD symptoms, neither JBD nor ADHD symptom remission was observed in most of the cases. Randomized placebo-controlled trials for JBD-ADHD are needed.

INTRODUCTION

Juvenile Bipolar Disorder (JBD) severely affects the normal development of children and adolescents, causing significant impairment in academic, social, and family functioning. In addition, the disorder is associated with high rates of suicide and high-risk behaviors like sexual promiscuity and drug abuse (1).

Comorbidities are frequent in JBD, and their presence may predict a higher functional impairment (2). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is found in 40-100% of the patients in JBD samples (3). In a previous study from our group, ADHD was detected in 82.3% patients (4,5).

Although mood stabilizers and/or atypical antipsychotics are the primary medications used for the treatment of JBD (6), few investigations assessed the role of atypical antipsychotics in the treatment of this condition. Reports of open-label and controlled studies using atypical antipsychotics suggested that clozapine (7), risperidone (8), olanzapine (9-11), quetiapine (12), and ziprasidone (13) might be effective for the treatment of JBD. However, side effects have been commonly reported with olanzapine, risperidone and clozapine, most frequently weight gain, prolactin elevation and extrapyramidal symptoms.

Moreover, treatment of combined JBD/ADHD has also not been extensively assessed. In a chart review, comorbidity with ADHD was observed to predict a worse response in manic symptoms to lithium or divalproex sodium in adolescent mania (14). Another chart review revealed improvement of ADHD symptoms with the use of tricyclic antidepressants in stabilized JBD patients, but more mood relapses in the follow-up (15). A case series (n = 7) of the use of atomoxetine in JBD-ADHD revealed that all but one patient showed improvement of ADHD without worsening of manic or depressive symptoms (16). Lithium promoted a worse response in patients with JBD-ADHD compared to those with JBD only in a prospective study (17). A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of mixed amphetamine salts or placebo in adjunction with divalproex showed significant improvement in ADHD according to CGI in

children and adolescent. All patients had their mood previously stabilized in an open trial of divalproex (18).

Aripiprazole is likely to act as a stabilizer of dopaminergic and serotonergic systems (19). It seems to have low propensity for extrapyramidal side effects, to cause minimal weight gain or sedation, and to produce no elevation in serum prolactin levels or prolongation of QTc interval on ECG. Studies in adults have supported Aripiprazole's use in adult Bipolar Disorder in well designed trials (20, 21).

Due to its mechanism of action stabilizing the dopaminergic system and the favorable adverse events profile, aripiprazole seems an option in the treatment of children and adolescents with JBD and ADHD. Some case reports (22,23) and systematic chart reviews (24-26) suggest aripiprazole can be effective and well tolerated in children and adolescents.

However, we are not aware of prospective studies using aripiprazole to treat JBD + ADHD in the literature. Thus, we conducted an open trial of aripiprazole in a sample of children and adolescents with JBD combined to ADHD. Our hypothesis was that aripiprazole would provide mood stabilization as well as improvement of ADHD symptoms.

METHODS

All children and adolescents from 8 to 17 years-old who were enrolled in an ongoing double-blind investigation of JBD comorbid with ADHD (Clinical Trials Identifier n. **NCT00116259**), and were allocated to receive placebo were invited to a subsequent open label trial with aripiprazole. A Young Mania Rating Scale >

15 was required at the baseline visit (27). Exclusion criteria were: a) diagnosis of mental retardation (defined as IQ lower than 70); b) use of medication 10 weeks prior to entering the study; c) diagnoses of Pervasive Development Disorder, Schizophrenia, Substance Abuse or Dependence; d) severe suicide/homicide risk counterindicating outpatient treatment; e) history of hypersensitivity to aripiprazole; f) any other acute or chronic disease which may interfere in the study; g) pregnancy.

Parental written informed consent and children verbal assent were obtained. This study was approved by the ethical committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

The initial assessment comprised a telephone interview conducted by a child psychiatrist for identification of eligible candidates. When primary caregivers endorsed symptoms of BD and ADHD according to DSM-IV in their children and exclusion criteria were ruled out, children and adolescents underwent a confirmatory three-stage process: a) evaluation with a semi-structured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version – K-SADS- E) (28), modified to assess DSM-IV criteria (29) and applied to parents by trained research assistants. The inter-rater reliability for ADHD diagnosis was evaluated previously (Kappa coefficient = 0.94; $p < 0.001$), as for BD (Kappa coefficient = 0.85; $p < 0.001$) (30); b) review of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee chaired by an experienced child psychiatrist (LAR); c) clinical evaluation of ADHD, BD and comorbid conditions using DSM-IV criteria performed with parents and subjects by a trained child psychiatrist who previously received the results of the K-SADS-E (for further details see Rohde, 2002) (31).

Mania symptoms were assessed with the Young Mania Rating Scale (YMRS) (32). The YMRS is the most used instrument to assess response to treatment in JBD studies (33). It is an 11-item scale, assessing severity of mania symptoms in the last week. It has been translated and validated in Portuguese (Kappa 0.32-0.91, intraclass correlation coefficient 0.8) (34).

Changes in ADHD symptoms were assessed through the Swanson, Nolan and Pelham Scale – Version IV (SNAP-IV), also validated in Portuguese (35). It is widely used in pharmacological trials of ADHD, and rates dimensionally (from 0-3) 26 symptoms of inattention, hyperactivity, and opposition, generating subscores for each of these groups and a total score. (36).

The Clinical Global Impression (CGI) provides a rating for baseline severity symptomatology ranging from 1 (not at all ill) to 7 (extremely ill) .

The IQ was estimated in our unit based on the vocabulary and block design subtests of the Wechsler Intelligence Scale—third edition (WISC-III), administered by a trained psychologist .

For tolerability issues, a checklist of all side effects reported with the use of aripiprazole was applied (according to the recommendations of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry)(40) as well as stimulant side effects rated with the Barkley's Side Effects Rating Scale (SERS)(41). Weight was assessed in the same scale. Lab tests (transferase alanine, transferase aspartate, alkaline phosphatase, serum urea and creatinine, whole blood count) were performed at baseline and in the end of the protocol, as well as pregnancy tests in girls.

This was a 6-week open trial. At the baseline interview, patients received a weekly supply of Aripiprazole based on their weight. Patients over 50 kg

received a 5mg starting dose, while others received 2 mg. Patients were followed for 6 weeks after the baseline evaluation, and doses were increased 5mg/weekly according to clinical response and to the onset of adverse events, as follows: 2mg-5mg-10mg-15mg-20mg). One patient received 7mg due to the presence of adverse events. Patients were assessed weekly with the YMRS, CGI, adverse events related to aripiprazole, and weight. The SNAP-IV and the SERS were assessed at baseline and endpoint evaluations.

We compared changes of symptoms during the study (days 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42) through repeated-measures ANOVA. An estimation based on symptom score distribution along the treatment was used for one patient who missed the 5th-week evaluation but whose mother presented to take the medication. To deal with drop outs, LOCF analysis was performed. All tests were two-tailed, and a significance level of 5% was set for the study. Data were analyzed using the SPSS software program. Effect size for treatment outcome was calculated according to Cohen's formula: $ES = (M_1 - M_2) / \sqrt{SD_1^2 + SD_2^2 - 2 \times r \times SD_1 \times SD_2}$. (42)

RESULTS

Sociodemographic characteristics, as well as baseline scores in the assessment instruments are presented in Table 1. There was no preponderance of gender in this sample, which was in average 9 years-old. ADHD had its onset around age 5, and BD at age 8. The estimated IQ average was 94. Patients presented moderate to severe mania symptoms at intake (YMRS average 35.5), moderate ADHD symptoms (SNAP-IV average 1.83), and the CGI average at

intake was 4 (moderately symptomatic). All patients presented at least one comorbid anxiety disorder as well, and disruptive disorders were present in 80% of the sample.

INSERT TABLE 1 AROUND HERE

Changes in Mania, ADHD symptoms, and Clinical Global Impression:

Patients presented a significant reduction of the YMRS scores during the trial ($F=5.63, p<0.01$, effect size=0.93). Figure 1 includes scores during placebo phase in the double-blind study in progress and the aripiprazole 6-week stage effect on YMRS scores, but statistical analyses comprised only the medication trial. We also observed a significant reduction in ADHD symptoms ($F=11.74, p<0.01$, effect size=1.05), especially due to hyperactivity improvement over the weeks ($F=13.73, p<0.01$, effect size=1.15). Specific symptoms of inattention and opposition did not improve significantly over time ($F= 2.53, p=0.14$, effect size=0.49; and $F= 2.43, p=0.15$, effect size=0.48 respectively)(Figure 2). Overall, only two patients presented SNAP-IV scores under 1.00 (normalization) in the endpoint evaluation. A significant decrease in CGI scores was detected ($F= 3.17; p=0.01$; effect size=0.55).

INSERT FIGURE 1 AROUND HERE

INSERT FIGURE 2 AROUND HERE

Changes in weight and adverse events:

A small but significant increase in weight was observed during the trial ($F=3.07, p=0.05$). Aripiprazole was usually well tolerated. Overall, patients did not show more adverse events related to aripiprazole than in the baseline evaluation ($F=1.66, p=0.22$). However, one patient discontinued aripiprazole due to the onset of many adverse events as acathisia, headaches, loss of appetite, anxiety, insomnia, and dizziness). The most frequent adverse events were increased appetite, headache, nausea, confusion, tiredness, somnolence, sialorrhea, anxiety, and nervousness. During the trial, two patients referred mild suicidal thoughts.

As expected, no significant change was observed in the baseline-endpoint Barkley SERS ($F=1.29, p=0.28$). No changes in lab tests were found.

DISCUSSION

In this open trial of aripiprazole in children and adolescents with Juvenile Bipolar Disorder combined to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, we found significant reductions of mania and ADHD symptoms, as well as a good tolerability and a small but significant weight gain.

Our findings suggesting the effect of aripiprazole in BD concur with those from retrospective reviews from Barzman who showed an improvement in clinical global impression and children global assessment scores, but weight reduction (24). This trial included schizoaffective patients, as well as JBD-NOS. Biederman *et al.* also showed improvement in children and adolescents with

bipolar spectrum disorders according to the Clinical Global Impression (25). Gibson also reported improvement at the Clinical Global Impression Scale assessing psychiatric adolescent inpatients (40% had a diagnoses of bipolar spectrum disorders)(26). None of these studies, due to methodological issues, used a specific instrument for mania assessment.

As in other trials, aripiprazole was well tolerated. As mentioned before, only one patient discontinued treatment due to the onset of severe extrapyramidal effects.

Other studies approaching JBD and ADHD did not assess effect of antimanic agents in ADHD symptoms, so that we cannot compare the results to previous investigations. Risperidone was found to reduce ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation, as seen by Correia Filho *et al.* (43). However, since ADHD remission was not observed in most cases, an important question yet to be solved is whether the combination of aripiprazole and a stimulant will provide further improvement in ADHD while maintaining stabilization of mood symptoms.

These findings must be observed in the context of some limitations. First, our study had a small sample size. However, since there are no previous prospective studies assessing the role of aripiprazole role in the treatment of JBD combined to ADHD, this study allowed us to estimate effect size of aripiprazole for future RCT studies. Second, the absence of a placebo control group is also relevant. Thus, we can not exclude expectancy bias and regression to the mean effects. Since patients came from a placebo arm of a double-blind trial of aripiprazole, it is difficult to determine the effects of the 6 prior weeks of placebo intervention. This might have even increased the expectancy bias. Finally, the

reduction of the ADHD symptoms may be associated with a halo effect (i.e., parents report on ADHD confounded by reduction in JBD symptoms).

CONCLUSION

Aripiprazole was effective and safe in a small sample of children and adolescents with JBD combined to ADHD. Double-blind placebo control studies are warranted, and we are currently engaging patients for such a trial. This will enable us to assess further questions.

TABLES AND FIGURES

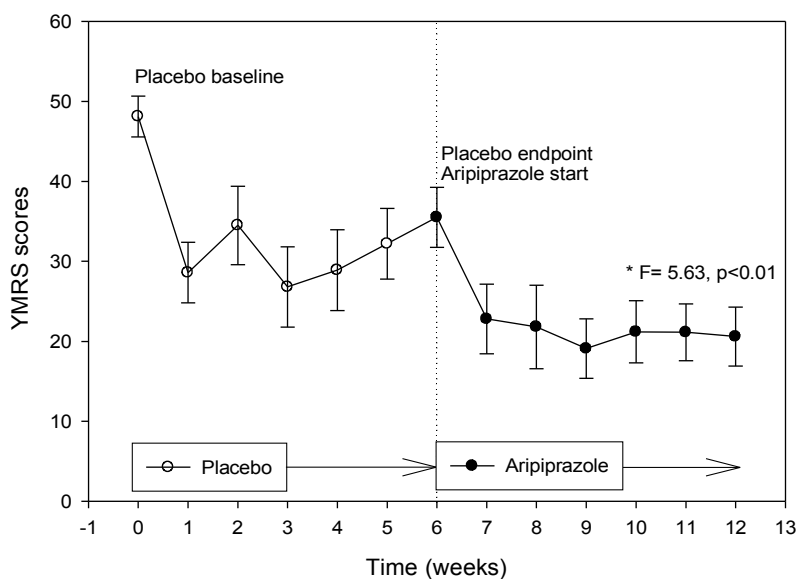
Table 1. Baseline Characteristics of the sample

		n (%)
Sex	Male	5 (50%)
Ethnicity	European-Brazilian	9 (90%)
Socio Economical Status	A + B	3 (30%)
	C	6 (60%)
	D +E	1(10%)
Comorbidity (lifetime)		
	Multiple Anxiety Disorders*	8 (80%)
	Conduct Disorder	7 (70%)
	Oppositional Defiant Disorder	8 (80%)
	Psychotic symptoms	8 (80%)
		Mean (\pm SD)
Age		9 (\pm 3.5)
Bd onset		8.10 (\pm 4.35)
Adhd onset		5.50 (\pm 2.91)
Estimated IQ		94.00 (\pm 17.8)
Baseline CGI		4.00 (\pm 1.15)
Baseline YMRS		35.50 (\pm 11.85)
Baseline Snap-IV	Total score: 0.65 - 2.92	1.83 (\pm 0.76)
	Inattention: 0.55 - 3.00	1.87 (\pm 0.86)
	Hyperactivity: 0.55 - 3.00	1.98 (\pm 0.83)
	Opposition: 0.50 - 3.00	1.62 (\pm 0.8)
Baseline Weight	29.95 – 98.10	53.76 (\pm 19.95)
Baseline Adverse Events Count	1.00 – 18.00	8.30 (\pm 6.02)
Baseline SERS	24.00 – 118.00	55.90 (\pm 28.65)
Aripiprazole dose (mg/day)	5.00 – 20.00	11.70 (\pm 5.57)

- Defined as the presence of more than one Anxiety Disorder occurring concomitantly.

FIGURE 1

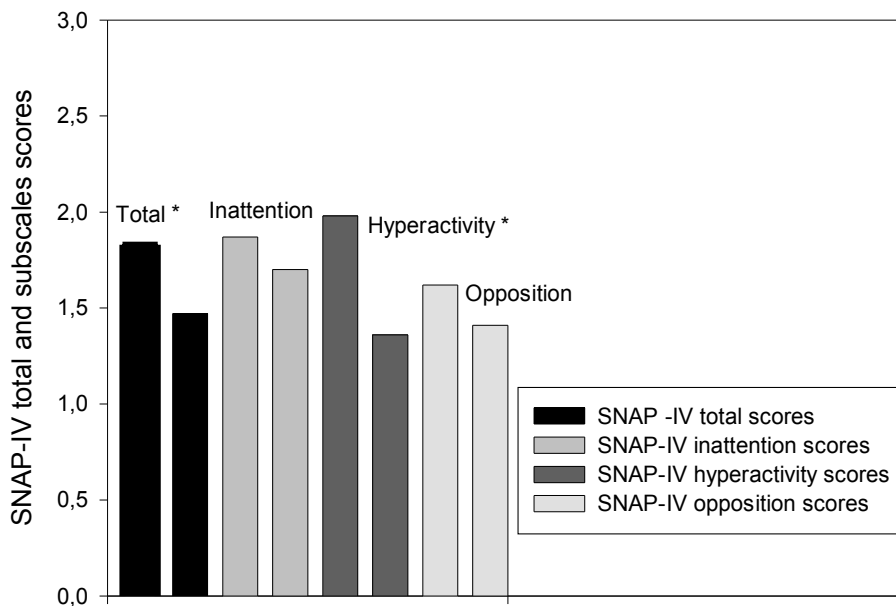
Figure 1. Changes in Young Mania Rating Scale Scores during Placebo and Aripiprazole trials



* Repeated-Measure ANOVA of the 6 weeks of aripiprazole treatment. Effect size=0.55

FIGURE 2

Figure 2. Changes in SNAP-IV scores



Bars are arranged in baseline and final scores in the SNAP-IV. * p<0.01

REFERENCES

- 1 . Wilens TE, Biederman J, Kwon A, Ditterline J, Forkner P, Moore H, Swezey A, Snyder L, Henin A, Wozniak J, Faraone SV. Risk of substance use disorders in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:1380-1386.
- 2 . Carlson GA, Bromet EJ, Driessens C, Mojtabai R, Schwartz JE. Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:307-309.
- 3 . Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2005; 7: 483-496.
- 4 . Tramontina S, Zeni CP, Rohde LA. Juvenile Bipolar Disorder in Brazil and South América. In: Diler RS. *Pediatric Bipolar Disorder: a Global Perspective*. Pittsburgh, PA. Nova Science Publishers, 2007.
- 5 . Tramontina S, Schmitz M, Polanczyk G, Rohde LA. Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatment findings. *Biol Psychiatry* 2003; 53:1043-1049.
- 6 . Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Bipolar Disorder — Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 2007; 46:107-125.
- 7 . Kowatch RA, Suppes T, Gilfillan SK, Fuentes RM, Bruce D, Grannemann MS, *et al.* Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: A clinical case

- series. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1995; 5:241–253.
8. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, Kim GS, Shapiro S. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:960-965.
9. Chang KD, Ketter TA. Mood stabilizer augmentation with olanzapine in acutely manic children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10:45-49.
10. Khouzam HR, El-Gabalawi F. Treatment of bipolar I disorder in an adolescent with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10:147-151.
11. Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Dougherty M, Wozniak J. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry* 2005; 58:589-594.
12. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1216-1223.
13. Versavel M, DelBello M, Ice K, Kowatch R, Keller D, Miceli J. Ziprasidone dosing study in pediatric patients with bipolar disorder, schizophrenia, or schizoaffective disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:122.

- 14 . State RC, Frye MA, Altshuler LL, Strober M, DeAntonio M, Hwang S, Mintz J. Chart review of the impact of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity on response to lithium or divalproex sodium in adolescent mania. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1057-1063.
- 15 . Biederman J, Mick E, Prince J, Bostic JQ, Wilens TE, Spencer T, Wozniak J, Faraone SV. Systematic chart review of the pharmacologic treatment of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in youth with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9:247-256.
16. Hah M, Chang K. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:996-1004.
17. Strober M, DeAntonio M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, Lampert C, Diamond J. Early childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania. *J Affect Disord* 1998; 51:145-151.
18. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 2005; 162:58-64.
19. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:381-389.
20. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R; Aripiprazole Study Group. A randomized,

double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:626-637.

21. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R, Iwamoto T; on behalf of the Aripiprazole Study. Effectiveness of aripiprazole vs. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187:235-242.

22. Desarkar P, Thakur A, Sinha VK. Aripiprazole-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1112-1113.

23. Durkin JP. Aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:505-506.

24. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Gernert B, Fleck DE, Pathak S, Rappaport K, Delgado SV, Campbell P, Strakowski SM. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:593-600.

25. Biederman J, McDonnell MA, Wozniak J, Spencer T, Aleardi M, Falzone R, Mick E. Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder: a systematic chart review. *CNS Spectr* 2005; 10:141-148.

26. Gibson AP, Crismon ML, Mican LM, Fischer C. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in child and adolescent inpatients: a retrospective evaluation. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22:101-105.

27. American Psychiatric Association. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000: 540-542.

28. Orvaschel H. Psychiatric interviews suitable for use in research with children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21:737-744.

29. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed. Washington (DC), American Psychiatric Press, 1994.

30. Polanczyk GV, Eizirik M, Aranovich V, Denardin D, da Silva TL, da Conceicao TV, Pianca TG, Rohde LA. Interrater agreement for the schedule for affective disorders and schizophrenia epidemiological version for school-age children (K-SADS-E). Rev Bras Psiquiatr 2003; 25:87-90.

31. Rohde LA. ADHD in Brazil: the DSM-IV criteria in a culturally different population. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41:1131-1133.

32. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133:429-435.

33. Carlson GA, Jensen PS, Findling RL, Meyer RE, Calabrese J, DelBello MP, Emslie G, Flynn L, Goodwin F, Hellander M, Kowatch R, Kusumakar V, Laughren T, Leibenluft E, McCracken J, Nottelmann E, Pine D, Sachs G, Shaffer D, Simar R, Strober M, Weller EB, Wozniak J, Youngstrom EA. Methodological issues and controversies in clinical trials with child and adolescent patients with bipolar disorder: report of a consensus conference.

34. Vilela J, Loureiro S. Escala de Avaliação de Mania de Young - Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira. In: Gorentsein C, Andrade L, Zuardi A. Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. São Paulo, Lemos Editorial, 2000. p. 113-124.

35. Mattos P, Serra-Pinheiro MA, Rohde LA, Pinto D. Apresentação de uma versão em português para uso no Brasil do instrumento MTA-SNAP-IV de avaliação de sintomas de transtorno do déficit de atenção/hiperatividade e sintomas de transtorno desafiador e de oposição. Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul 2006; 28: 290-297.

36. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:1073-1086.

37. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication 76-338. Washington, US Department of Health, Education and Welfare, 1976.

38. Wechsler D. WAIS-R - Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. Cleveland, OH: Psychological Corporation, 1981.

39. Satter J. *Assessment of Children*. San Diego, CA: J Satter, 1998.

40. Greenhill LL, Vitiello B, Fisher P, Levine J, Davies M, Abikoff H, Chrisman AK, Chuang S, Findling RL, March J, Scahill L, Walkup J, Riddle MA. Comparison of increasingly detailed elicitation methods for the assessment of adverse events in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:1488-1496.

41. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 1990; 86:184-192.

42. Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates, 1988.

43. Correia Filho AG, Bodanese R, Silva TL, Alvares JP, Aman M, Rohde LA. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 748-755.

7 TERCEIRO ARTIGO**Aripiprazole in children and adolescents with
Bipolar Disorder comorbid with ADHD: A randomized
clinical trial****Artigo em fase de submissão**

Aripiprazole in children and adolescents with Bipolar Disorder comorbid with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A randomized clinical trial

Silzá Tramontina, MD; Cristian Patrick Zeni, MD; Carla Ruffoni Ketzer, MD; Gabriel Ferreira Pheula, MD; Joana Narvaez, BA; Luis Augusto Rohde, MD, PhD.

From the Juvenile Bipolar Disorder Outpatient Program (ProCAB), Division of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brasil

Request for reprints: Dr. Luis Augusto Rohde, Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Zip code: 90035-003. E-mail: lrohde@terra.com.br

Word count: 3,059 (text only). 2 tables, 3 figures. 41 references.

Key-words: Bipolar Disorder, ADHD, children, adolescents, aripiprazole, randomized clinical trial.

ABSTRACT

Objective: This is a 6-week randomized double-blind placebo-controlled trial to assess response to aripiprazole in children and adolescents with Bipolar Disorder (BD) comorbid with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).

Method: Patients with both diagnoses who were acutely manic or in mixed state were recruited from the community and randomized to receive placebo (n=25) or aripiprazole (n=18). Primary outcome measures were assessed weekly and included the Young Mania Rating Scale (YMRS), Swanson, Nolan, and Pelham Scale – IV Version, and weight. Secondary outcome measures were the Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S), Child Mania Rating Scale-Parental Version (CMRS-P), Children Depression Rating Scale – Revised (CDRS), Kutcher Adolescent Depression Scale (KADS), and adverse events.

Results: The group receiving aripiprazole showed a significantly greater reduction in YMRS scores ($p=0.02$, effect size [ES] = 0.80), CMRS-P scores ($p=0.02$; ES = 0.54), and CGI-S scores ($p=0.04$; ES = 0.28) from baseline to endpoint than the placebo group. No significant between-group differences were found in ADHD symptoms, weight, and depressive symptoms assessed by either the CDRS-R or the KADS. In addition, higher rates of response ($p=0.02$) and remission ($p=0.01$) were found in patients from the aripiprazole group. Adverse events significantly more frequent in the aripiprazole group than in the placebo group were somnolence and sialorrhea. Only one patient dropped out from the aripiprazole group, due to acathisia.

Conclusions: Aripiprazole was effective in reducing manic symptoms and improving global functioning without promoting severe adverse events or weight gain. Studies are needed to assess response to other agents in combination with aripiprazole for improving ADHD symptoms in patients with both juvenile BD and ADHD.

Registered at www.clinicaltrials.gov under the identifier NCT00116259.

INTRODUCTION

The prevalence of Bipolar Disorder in children and adolescents (JBD) is around 1%. This chronic condition is associated with severe developmental impairment, disruptions in family and peer relations, substance abuse, and suicide risk . A high rate of comorbidities is observed in clinical samples of youths suffering from the disorder. For example, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is found in over 75% of the patients with juvenile Bipolar Disorder (JBD) . The presence of comorbidities may predict an even higher functional impairment, and worse response to treatment .

Available algorithms for the treatment of JBD published in the literature clearly suggest the role of psychopharmacological interventions for treatment of the disorder ,. Nevertheless, few rigorous methodological investigations were conducted in the field. For example, although these algorithms proposed the use of atypical antipsychotics as potential treatment for the disorder, only two randomized clinical trials (RCTs) were published with atypicals – one with

quetiapine and another with olanzapine. Both trials have presented positive findings .

Aripiprazole has shown efficacy and safety in studies in adult samples with BD, and in two prospective open-label studies in children and adolescents . Its mechanism of action, i.e., stabilization of dopaminergic transmission, seems interesting for the treatment of BD and ADHD altogether . Biederman *et al.* (2007) found clinically and statistically significant reduction of manic symptoms, and also good tolerability in a sample of children and adolescents with JBD . No significant weight gain was observed. Tramontina *et al.* (2007) conducted a 6-week open trial with aripiprazole in JBD combined to ADHD (n=10) and reported that aripiprazole was effective in improving mania and ADHD symptoms . Although an overall positive tolerability was reported, small but significant weight gain was observed. BMI has not changed significantly during the trial.

Weight gain is a major concern when treating children and adolescents due to its associated higher risk for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Unfortunately, weight gain is frequent while using antipsychotics . Moreover, it may impose negative effects on the physical and emotional development and self esteem of children and adolescents . In a recent RCT with olanzapine in a sample of children and adolescents, significant increased weight and BMI were detected even in a short 3-week trial .

We conducted a double-blind placebo-controlled randomized trial to assess the efficacy and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with BD I or II comorbid with ADHD. Our hypotheses were: 1) patients will present a better response in manic and ADHD symptoms with aripiprazole than with placebo; b) aripiprazole will not be associated with clinically significantly weight gain.

METHODS

Design

A randomized, double blind, parallel group design was used. Patients were randomized (based on a computer derived algorithm, EPIINFO.06) to a 6-week trial of Aripiprazole or placebo. Participants and investigators were blind to the treatment status. Group allocation and sequencing were performed by an independent third party who also provided the weekly pill package for each patient, identified by ID and dosage. The trial was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2005-2007.

Subjects

Inclusion criteria were: a) age ranging from 8 to 17 years; b) diagnoses of BD Type I or II comorbid with ADHD according to DSM-IV criteria ; c) clear reports of ADHD symptoms onset preceding any mood symptomatology; d) acutely manic or mixed state, defined as a Young Mania Rating Scale score ≥ 20 at the baseline visit. Exclusion criteria were: a) diagnosis of mental retardation (defined as IQ lower than 70 - assessed using the Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition – WISC-III – by a trained psychologist) ; b) use of any medication 4 weeks prior to entering the study; c) diagnoses of Pervasive Developmental Disorder, Schizophrenia, Substance Abuse or Dependence; d) severe suicide/homicide risk counter indicating outpatient treatment; e) history of hypersensitivity to

aripiprazole; f) any other acute or chronic disease which may interfere in the study; g) pregnancy.

Sample Size

Since there was no previous published RCT trial for the treatment of JBD when the study was conceptualized and considering logistic issues, we based our sample size computation on the expectation of at least a moderate effect size (ES) for aripiprazole. Thus, we stipulated an $ES = 0.7$, an expected between-group difference of 30% in the Δ (change from baseline to endpoint) YMRS scores, standard-deviations in both groups of half of the size of Δ YMRS scores. A sample size of 50 subjects was estimated based on this computation. Due to the unexpected extremely long enrolling period (see Figure 1), we needed to stop data collection after 34 months recruiting patients.

Assessment

Recruitment was performed in community through press releases. The initial assessment comprised a telephone interview conducted by a child psychiatrist for identification of eligible candidates. When primary caregivers endorsed symptoms of BD and ADHD according to DSM-IV in their children and exclusion criteria were ruled out, children and adolescents underwent a confirmatory three-stage process: a) evaluation with a semi-structured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, Epidemiological Version – K-SADS- E), modified to assess DSM-IV criteria and

applied to parents by trained research assistants (medical school students). The K-SADS-E training process consisted in seminars about child psychopathology in general and the structure of the instrument, live observation of 5 interviews performed by trained observers, live administration of the K-SADS-E interview in 5 patients with the presence of trained observers. Finally, research assistants performed reliability analyses based in previous KSDAS-E interviews recorded in videotape. Kappa coefficient was calculated as 0.93 for mood disorders and 0.94 for disruptive disorders ; b) review of each diagnosis derived through the K-SADS-E in a clinical committee chaired by an experienced child psychiatrist (LAR); c) clinical evaluation of ADHD, BD and comorbid conditions using DSM-IV criteria performed with parents and subjects by an experienced child psychiatrist who previously received the results of the K-SADS-E. It is important to note that priority was always given for the final clinical diagnoses formulated at the end by an experienced child psychiatrist if a diagnostic disagreement occurs in this three stage process.

Parental written informed consent and children verbal assent were obtained. This study was approved by the ethical committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and it is registered at www.clinicaltrials.gov under the identifier NCT00116259.

Treatment Protocol

Patients initially received a weekly supply of aripiprazole or placebo based on their weight. Subjects over 50 kg received a 5mg starting dose, while others received a 2 mg dose. Patients were assessed weekly for 6 weeks after the baseline evaluation, and doses were increased 5mg/weekly according to clinical response and to the onset of adverse events, until a maximum dose of 20mg/day. No concomitant medication was allowed during the study period.

Efficacy and Adverse Events Measures

The primary outcome measures were changes from baseline to the endpoint dimensional scores of the Young Mania Rating Scale (YMRS), the Swanson, Nolan, and Pelham Scale – IV Version (SNAP-IV), and weight . The YMRS is the most used instrument for measuring manic symptoms in clinical trials with children and adolescents with JBD. It is an 11-item scale, and it has been translated and validated in Portuguese (Kappa 0.32-0.91, intraclass correlation coefficient 0.8) . Treatment responders were defined as those who presented at least 50% improvement in the YMRS scores. JBD remission was defined as an YMRS score ≤ 12 . Changes in ADHD symptoms were assessed through the Swanson, Nolan and Pelham Scale – Version IV (SNAP-IV). The SNAP-IV is a revision of the original SNAP questionnaire, and its items are rated on a scale from 0 to 3. This measure has been frequently used in ADHD investigations, including those designed to assess clinical interventions. It is also validated in Portuguese, and the internal consistency of the SNAP-IV varies from good to excellent (Cronbach coefficient 0.74) . Weight was assessed by the study PI (ST) weekly in the Filizola Personal Model 4897, by Filizola Balanças Industriais S/A.

Secondary outcome measures were changes from baseline to the endpoint in the scores of the Child Mania Rating Scale-Parent Version (CMRS-P), Clinical Global Impression (CGI – Severity), Children Depression Rating Scale – Reviewed (CDRS-R), and Kutcher Adolescent Depression Scale (KADS) .

Adverse events were assessed using an open question (“Have you felt anything different since last week?”). Since previous findings documented that open questions might not have sufficient sensitivity to detect adverse events in clinical trials with children, we complemented this assessment with a checklist of all forty-nine adverse events found in drug information directories and previous reports of the use of aripiprazole (34). Lab tests performed did not show any significant change, and will be detailed in a separate manuscript.

Statistical Analyses

Statistical Analyses were performed using the software SPSS for Windows, version 15. Clinical and demographic characteristics were considered covariables when associated with both the independent factor (aripiprazole use) and the outcome measure for a flexible p value of 0.2 – t tests (continuous data) or Fisher exact tests (categorical data). Remission and response were compared between groups using Fisher exact tests.

Patients with baseline and at least one postbaseline measurement were included in the analysis using last-observation-carried-forward. Changes between baseline and endpoint scores in continuous efficacy data were analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) models, which included terms for baseline scores and covariables. Changes in the YMRS/CMRS-P scores were also

analyzed using a mixed-effects model repeated-measures method (MEM). Estimates of effect size were calculated for dimensional changes between baseline and endpoint scores, and so was number needed to treat for rates of response and remission. All tests of hypotheses used a two-sided $\alpha=0.05$.

RESULTS

The screening process is detailed in Figure 1. Basically, from the 710 subjects who made an initial phone contact with our program, 360 children and adolescents were scheduled for direct interviews. After the final interview with the PI of this investigation, BD and ADHD were confirmed in 43 subjects who were invited to start the clinical trial. Demographics and baseline measures are presented in Table 1. Significant differences between the aripiprazole and the placebo group were found regarding socioeconomic status ($p=0.01$).

INSERT FIGURE 1 AND TABLE 1 ABOUT HERE

Two patients discontinued the trial. One patient who was using placebo refused to continue in the study at the third week; aripiprazole was discontinued during the first week for one patient who was using aripiprazole 5mg/day and presented severe extrapyramidal symptoms. Mean aripiprazole and placebo final doses were 13.61 ± 5.37 mg (range 5 – 20mg), and 15 ± 3.22 mg (range 10-20mg), respectively. The integrity of the blindness was not broken at any time during the trial.

a) Primary Efficacy Measures

YMRS: Patients using aripiprazole presented a significant reduction in YMRS scores from baseline to endpoint compared to the placebo group (27.22 versus 19.52, $F_{3,43}=5.87$; $p=0.02$; effect size=0.80). The covariables retained in the final model were YMRS baseline scores and ADHD type. Significant higher rates of response and remission were found in the patients in the aripiprazole group. (Response - 88.9% versus 52%, $p=0.02$, NNT 2.70; Remission - 72% versus 32%, $p=0.01$, NNT=2.50). Figure 2 shows YMRS score changes during the trial.

In the Mixed Effect Model, we also detected a trend for the interaction between group x time ($F_{6,43}=1.98$; $p=0.09$). The covariance structure with the lowest Akaike Information Criterion (AIC) value was the unstructured one, and baseline YMRS scores and ADHD type were included in the model as covariables.

INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE

SNAP-IV Total score: No significant differences were found between patients using aripiprazole or placebo in Δ SNAP-IV Total scores (respectively, 0.79 versus 0.55; $F_{2,43}=0.73$; $p=0.4$). The covariables in this model were baseline SNAP-IV score and type of ADHD.

Weight and BMI: Weight gain was not significantly different between aripiprazole and placebo groups (1.2 kg versus 0.72 kg; $F_{6,43}=0.68$; $p=0.42$). Baseline weight, socioeconomic status, type of ADHD, and conduct disorder comorbidity were covariables included in this analysis. BMI changes were not

significantly different between groups, either ($F_{4,43}=0.43$; $p=0.51$). Covariables included in the analyses were baseline BMI, type of ADHD, and SES.

b) Secondary Efficacy Measures:

CMRS-P: Patients using aripiprazole presented a significant reduction in CMRS-P scores from baseline to endpoint compared to placebo (21.16 versus 15.52; $F_{3,43}=5.51$; $p=0.02$; effect size 0.54). The covariates retained in the final model were CMRS-P baseline scores and IQ. Figure 3 shows CMRS-P score changes during the trial.

In the Mixed Effect Model, we also detected a trend for the interaction between group x time ($F_{6,43}=2.13$; $p=0.06$). The covariance structure with the lowest AIC value was the Toeplitz one, and baseline CMRS-P scores and IQ were included in the model as covariables.

INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE

CGI-Severity: Patients using aripiprazole presented a significant reduction in CGI-S scores from baseline to endpoint (2.05 versus 1.64; $F_{3,43}=4.38$; $p=0.04$, effect size 0.28). Covariables were baseline CGI-S scores and IQ.

No significant between group differences were detected in any measure for Depression – CDRS-R: (aripiprazole: 16.33 versus placebo: 14.04, $F_{2,43}=0.3$; $p=0.59$ - covariable included in the final model = baseline CDRS-R score) and KADS: (aripiprazole: 6.72 versus placebo: 5.48; $F_{2,43}=1.78$; $p=0.19$ - covariables = baseline KADS score).

c) Adverse Events:

No significant differences were found between patients using aripiprazole or placebo in the Δ of adverse events count (3.76 versus 4.83; $F_{4,43}=0$; $p=0.99$, covariables: baseline adverse events count, school failure and baseline YMRS score). Table 2 presents the frequency of adverse events for those differing 20% or more at each assessment point between groups (the comparisons of the 49 symptoms between groups at each assessment point of the study is available under request). Of note, patients using aripiprazole presented more somnolence ($p=0.04$) and sialorrhea ($p=0.05$) than patients using placebo at the 6th week of the study.

INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

Although SES did not fulfill a formal definition of confounding variable, it was clearly unequally distributed between groups (see Table 1). Thus, we also ran complementary analyses including SES as a covariable for all models with significant findings. Positive findings for aripiprazole (ANCOVA) kept significant and the trend for aripiprazole X time (MEM) was also maintained.

DISCUSSION

We have observed significantly higher improvements in both manic symptoms (according to two different instruments) and global functioning with aripiprazole compared to placebo in a sample of children and adolescents with

JBD I or II comorbid with ADHD. Response to pharmacological treatment was detected in almost 90% of the subjects receiving medication, and remission was observed in 72% of these individuals. However, neither significant reduction in ADHD symptoms nor significant changes in depressive symptoms were observed with the medication. In addition, aripiprazole did not determine significant weight gain. We are not aware of other double-blind placebo-controlled randomized trial assessing effects of aripiprazole in children and adolescents with JBD I or II comorbid with ADHD in the literature.

There is a great debate on the most appropriate clinical phenotype for juvenile bipolar disorder in the literature (1,2,35,36), as well as on the frontiers between JBD and ADHD phenotypes (37,38). To deal with these two relevant clinical issues, we only included subjects: a) with BD I or II in our study after an extensive clinical assessment including four stages at study intake: phone assessment, interview with child and adolescent psychiatrists, semi-structured interview, and final diagnosis with the PI who is an experienced child psychiatrist; b) for whom parents clearly described a history of ADHD symptoms onset occurring previously of any BD symptoms (e.g., mood swings).

Our results concur with recent findings suggesting the role of atypical antipsychotics in the treatment of JBD. For example, olanzapine was effective in reducing manic symptoms in the only randomized clinical trial with atypical antipsychotics for BD in adolescents published in the literature . High rates of study completion and low discontinuation rates were observed in that investigation. The rates of response and remission were respectively 44.8% and 35.2%. The findings from the olanzapine study differ from ours especially in one outcome: weight gain (3.66 kg in three weeks vs. 0.60 kg in seven weeks-

considering only 13-17 subjects; 1.2 kg gain considering the whole aripiprazole group). All previous chart reviews and the two prospective open label studies mentioned above also report positive response to aripiprazole .

One clinical aspect of the mechanism of action of aripiprazole that might be relevant for the treatment of patients presenting comorbidity between BD and ADHD is its potential dopaminergic stabilization (18). However, we did not detect significant between-group differences in ADHD symptoms. Our findings concur with others suggesting that additional medications might be needed for treatment of ADHD after mood stabilization in patients with JBD . However, it is important to note that it is always difficult to disentangle effects of medication in ADHD symptoms in patients presenting this dual diagnoses (JBD + ADHD). In other words, detected reductions of potential core ADHD symptoms like hyperactivity – even measured by standard ADHD scales – might be simply reflecting a halo effect of the reduction of BD symptoms.

Aripiprazole was well tolerated, and did not promote weight gain in this study. Only two patients dropped out from the study, one in the placebo group, and other one in the aripiprazole group. Our results concur with those from all previous chart reviews and the open trial by Biederman *et al.* (2007) where overall good tolerability and no significant weight gain were detected . The same findings are reported in studies in adults with BD, where no significant weight gain is observed in acute treatment .

Our study should be understood in the context of some limitations. First, no correction for multiple comparisons was performed. Thus, we cannot rule out Error Type I. Nevertheless, even with the observation of a high and quick (see Figure 2) response to placebo (characteristic of acute JBD trials) (13), we

documented significant improvement in manic symptoms in two independent instruments (one of them a priori chosen as a primary outcome measure). Our sample size might have not allowed us to detect associations between aripiprazole treatment and changes in both ADHD and depression measures. However, studies in adults with BD have reported similar findings regarding depressive symptoms (15).

In sum, aripiprazole was effective in reducing manic symptoms and improving global functioning without promoting serious adverse events or weight gain. Due to the absence of a significant change in ADHD symptoms, highly prevalent in patients with Juvenile Bipolar Disorder, other trials are needed to assess the response to other agents in combination with aripiprazole for patients with both conditions.

Table 1. Demographic and baseline measures

Characteristic	Group					
	Aripiprazole (n=18)		Placebo (n=25)		p	
Demographic Data	Mean/n	SD/%	Mean/n	SD/%		
Age (years)	11.72	2.71	12.16	2.75	0.6	
Sex (male)	6	33.3	14	56	0.21	
Ethnicity (Caucasian)	15	83.3	24	96	0.31	
Socioeconomic status	A	0	0	0	0.02	
	B	4	17.6	15		58.3
	C	10	58.8	9		37.5
	D	4	23.5	1		4.2
	E	0	0	0		0
Clinical Data						
BD type	I	15	83.3	20	80	0.55
	II	3	16.7	5	20	
Age of onset (BD)		7	3	8.64	3.54	0.11
Age of onset (ADHD)		4.39	1.82	4.64	2.30	0.30
ADHD Combined Type		15	83.3	19	76	0.16
Psychosis		8	44.4	8	32	0.52
Disruptive Behavioral Disorders		15	83.3	20	80	1
Anxiety Disorders		8	44.4	13	52	0.76
IQ		93.38	14.56	100.24	15.62	0.14
Baseline Measures						
YMRS		35.94	8.55	40.56	9.01	0.09
SNAP-IV		2.21	0.53	2.02	0.46	0.24
Weight		48.24	17.46	51.34	18.92	0.58
CGI-S		4.05	1.21	4.40	1.19	0.36
CMRS-P		33.33	11.30	33.16	10.79	0.96
CDRS-R		49.27	13.82	49.32	13.91	0.99
KADS		11.61	6.65	13.40	9.37	0.46

Comparison between groups using t tests (continuous data) or Fisher exact tests (categorical data). SD: Standard Deviation; BD: Bipolar Disorder; ADHD: Attention/Deficit Hyperactivity Disorder; IQ: Intelligence Quotient; YMRS: Young Mania Rating Scale; SNAP-IV: Swanson, Nolan and Pelham Scale – Version IV; CGI-S – Clinical Global Impression-Severity Index; CMRS-P: Child Mania Rating Scale-Parent Version; CDRS-R: Children Depression Rating Scale – Reviewed; KADS: Kutcher Adolescent Depression Scale.

TABLE 2. Treatment-Emergent Adverse Events in Children and Adolescents With Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated With Aripiprazole (5–20.0 mg/day) or Placebo ^a							
Adverse Event	Week	Group				p ^b	Other weeks ^c
		Aripiprazole		Placebo			
		n/N	%	n/N	%		
Somnolence	6	8/17	47.1	4/24	16.7	0.04	2,4,5
Tremors	3	5/17	29.4	2/25	8	0.10	
Sweating	6	6/17	35.3	3/24	12.5	0.12	
Cough	4	8/17	47.1	6/24	25	0.19	
Tiredness	6	9/17	53	6/24	25	0.10	
Sialorrhea	6	6/17	35.3	2/24	8.3	0.05	4

^a Findings are reported when difference between the aripiprazole and placebo groups were over 20%. Data represent the week of most significant difference between aripiprazole and placebo groups; ^b Fisher exact tests; ^c Other weeks where a 20% difference was observed.

Figure 2. Changes in YMRS scores during trial

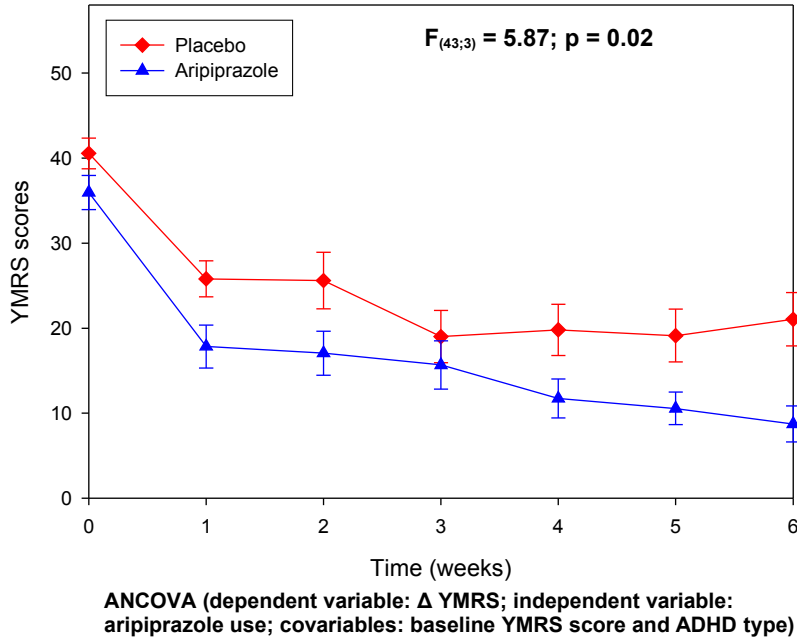
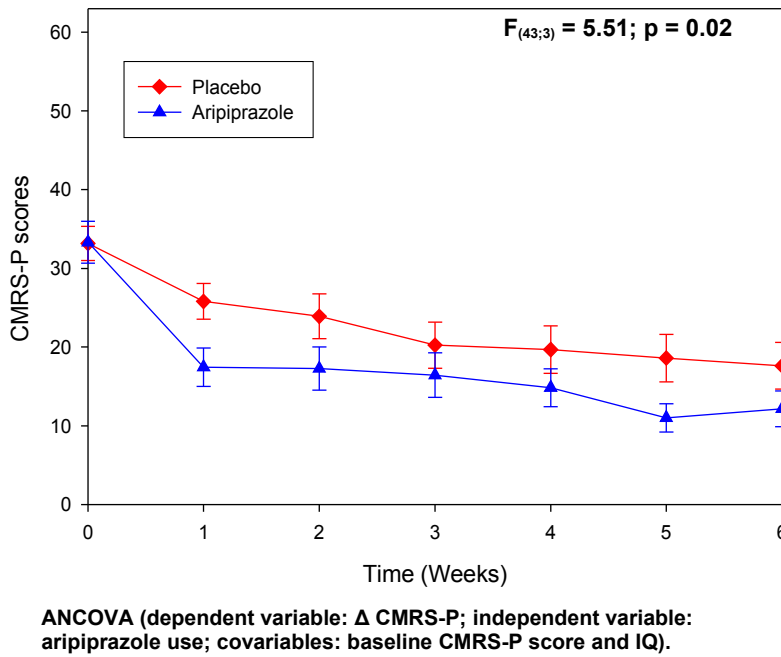


Figure 3. Changes in CMRS-P scores during the trial



8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização dos ensaios clínicos em psicofarmacologia do Transtorno Bipolar em crianças e adolescentes apresentados nesta tese vem preencher uma importante lacuna na disponibilidade de evidências científicas de qualidade para orientar o clínico na escolha do tratamento mais adequado para a fase aguda do TB para estes pacientes. Sabe-se que o melhor indicador na escolha do tratamento em qualquer abordagem clínica é sempre o uso de medicações que possuam evidência de nível-A que é obtida através de estudos randomizados, duplo-cegos e que comparem a medicação estudada com placebo. Devido ao receio no uso de placebo em crianças e adolescentes mais jovens, estes têm ficado à margem de tratamentos cientificamente bem evidenciados. A maior prova deste fato é a existência na literatura de apenas três estudos com esta metodologia. Pensamos que as crianças e adolescentes que tão precocemente são atingidos por este transtorno têm o direito igual ou até maior que os adultos em se beneficiarem de estudos de primeira linha e, em consequência, receberem o melhor tratamento possível.

Outra importante questão a ser discutida diz respeito aos efeitos colaterais das medicações disponíveis no mercado. Recentes estudos com as medicações comumente utilizadas para o controle dos sintomas do Transtorno Bipolar têm mostrado um alarmante ganho de peso com graves repercussões na saúde destes pacientes. Já é sabido que o ganho de peso que promove um aumento no IMC de mais de 5% está relacionado com a elevação do risco de ocorrência da Síndrome Metabólica que se caracteriza pelo aumento nos índices do colesterol, dos triglicerídeos e da glicemia assim como, da gordura abdominal e da pressão

arterial. Por sua vez, a Síndrome Metabólica está altamente relacionada com a maior incidência de eventos cardíacos.

Também não há estudos que evidenciem cientificamente qual o melhor esquema para o tratamento de manutenção em crianças e adolescentes bipolares que já apresentem estabilização nos sintomas da fase aguda. Atualmente a grande maioria das crianças e adolescentes com TB utiliza mais de três medicações e são submetidas, por este uso, a inúmeros efeitos colaterais.

Os estudos apresentados nesta tese têm como objetivo explorar novas opções de tratamento para este transtorno. Nosso interesse em um primeiro momento se voltou para o estudo de um tratamento de manutenção que pudesse se possível, ao mesmo tempo, manter estas crianças e adolescentes estabilizados sem risco de síndrome metabólica pelo ganho de peso. Realizamos este estudo com o topiramato, pois este fármaco se mostrava bem tolerado e não implicava em aumento de peso. Apesar do número amostral reduzido e o pouco tempo de avaliação os achados de uma redução significativa nos escores da YMRS e no peso tornam este fármaco promissor no tratamento de manutenção destes pacientes. No segundo estudo voltamos a nossa preocupação para a fase aguda do TB e pela comorbidade com TDAH, presente em mais de 75% dos casos em crianças e adolescentes, e optamos pelo uso do aripiprazol que já apresentava evidência científica de qualidade para o uso em pacientes bipolares adultos e pelo fato deste fármaco ser um agonista dopaminérgico parcial; Este estudo aberto foi realizado concomitantemente ao ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com o mesmo fármaco. Durante o estudo aberto houve um significativo aumento nos escores do funcionamento global e uma significativa redução nos sintomas maníacos e nos sintomas de TDAH. Uma boa tolerabilidade foi

encontrada, mas um significativo aumento de peso foi observado. No ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo o aripiprazol apresentou uma significativa redução nos escores da YMRS comparado com o placebo, além de significativa taxa de resposta e remissão dos sintomas de mania. Em relação à SNAP-IV, não foi observada melhora nos seus escores em relação ao placebo. Não foi encontrada diferença significativa no peso entre o grupo do aripiprazol e do placebo. Apenas dois pacientes abandonaram o estudo, um usando placebo e, outro usando aripiprazol. Não houve diferença significativa nos eventos adversos entre os dois grupos.

Nós acreditamos que este estudo possa contribuir para o tratamento mais efetivo das crianças e adolescentes que apresentam TB, em particular, naquelas que apresentam ganho de peso com os tratamentos anteriormente utilizados.

Apresentamos também nos anexos o projeto do Programa de Crianças e Adolescentes Bipolares - PROCAB em co-autoria com o Dr. Cristian Patrick Zeni sob a coordenação do Prof. Dr. Luis Augusto Rohde que é o filho dilecto resultante deste doutorado e que vai possibilitar que novos estudos em TB de crianças e adolescentes sejam realizados no nosso meio.

9 ANEXOS

9.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO RELATIVO AO ESTUDO ABERTO COM TOPIRAMATO

Convite para juntar-se ao estudo sobre: Estudo de Casos com Topiramato no Tratamento do Transtorno de Humor Bipolar em crianças e adolescentes.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento sobre alguns detalhes envolvidos no mesmo. Abaixo, seguem alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

Em caso de quaisquer dúvidas quanto ao estudo, você poderá contatar a Dra. Silzá Tramontina pelos telefones 33323574 ou 99843458.

- Qual o objetivo da pesquisa?

Muitas crianças têm problemas de humor, ficando muitas vezes deprimidas e outras vezes irritadas, com explosões de humor. Podem apresentar também euforia, grandiosidade, diminuição da necessidade de sono, agitação, pensamento muito rápido mudando de um assunto para outro, aumento do interesse por assuntos ligados a sexo, entre outros. Este problema de saúde chama-se Transtorno de Humor Bipolar.

Nós fazemos parte de uma equipe de profissionais de saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que estuda esta doença em crianças e adolescentes. Como você já foi informado, as crianças que apresentam alteração importante de humor têm indicação de uso de medicamentos. Muitos desses medicamentos, apesar de melhorarem o humor e o controle de impulsos das crianças, associam-se à importante aumento de peso. O objetivo deste trabalho é avaliar se o Topiramato

é também eficiente para melhorar os sintomas do transtorno de Humor Bipolar, sem aumentar o peso, ou mesmo ajudando a diminuí-lo.

- Quais os riscos em participar?

O Topiramato vem sendo utilizado no tratamento de crianças com problemas neurológicos e/ou psiquiátricos. Os efeitos destas medicações já são conhecidos pelos profissionais de saúde mental envolvidos no estudo. Sabe-se que os efeitos colaterais mais comuns com o uso destas medicações são: náuseas, sonolência ou insônia, inibição do apetite e dores de estômago. Na presença de qualquer efeito colateral seu filho terá atendimento da equipe médica envolvida no estudo. O Topiramato é um medicamento aprovado pelo Ministério da Saúde e, considerando o problema de seu filho (a), esta medicação poderá ser uma alternativa no tratamento. Frente a qualquer problema no decorrer do estudo, você pode encontrar a investigadora principal desse estudo, Silzá Tramontina, a qualquer hora pelos telefones: 33323574 ou 99843458.

- O que acontecerá neste estudo?

Seu filho (a) está sendo convidado (a) para participar desta pesquisa. Esta escolha ocorreu porque seu filho (a) teve este diagnóstico aqui no ambulatório do HCPA, bem como está em uso de um estabilizador do humor e/ou antipsicótico para o tratamento, mas a medicação associou-se a ganho de peso. Será necessário que seu filho e você(s) (pai(s) ou responsáveis) compareçam no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por 8 semanas, quando um

médico de nossa equipe estará avaliando seu filho e buscando informações sobre os sintomas que ele apresenta. Nessas consultas, será explicado também com proceder a troca da medicação que ele estiver usando, bem como as orientações necessárias de uso. Semanalmente seu filho (a) será acompanhado pelo médico.

A medicação estabilizadora do humor, neste caso o Topiramato, será prescrita no início do estudo e fornecida gratuitamente durante as oito semanas de estudo.

- Que ganho você tem com este estudo?

Seu filho(a) estará sendo acompanhado de perto durante o uso do remédio, todos os benefícios do medicamento assim como possíveis efeitos colaterais serão cuidadosamente avaliados. Seu filho (a) estará recebendo gratuitamente os comprimidos do remédio neste período. Por fim, sua participação ajudará a esclarecer se o Topiramato é benéfico para o tratamento do Transtorno de Humor Bipolar em crianças e, ainda, se ele não induz aumento de peso. Com isto, seu filho(a) será beneficiado, assim como outras pessoas que enfrentam o mesmo problema.

- Quais são meus direitos?

Os pesquisadores do Serviço de Psiquiatria podem precisar examinar seus registros, a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico ou submetidos às

autoridades de medicamentos competentes, mas você não será identificado por nome. Você poderá contar com os serviços do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para problemas de saúde que possam surgir.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, ou retirar-se do estudo durante o mesmo, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

ACORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO:

Nome do paciente: _____

Nome do responsável Legal do paciente: _____

Grau de parentesco com o paciente: _____

Médico Supervisor: _____

Assinatura do paciente:

_____ Data: __/__/__

Assinatura do familiar responsável pelo paciente: _____

_____ Data: __/__/__

9.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O ESTUDO DO ARIPIPRAZOL

Convite para juntar-se ao estudo sobre o uso de Aripiprazol versus Placebo seguido de Metilfenidato no Tratamento do Transtorno de Humor Bipolar em comorbidade com o Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade em crianças e adolescentes.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento sobre alguns detalhes envolvidos no mesmo. Abaixo, seguem alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

Em caso de quaisquer dúvidas quanto ao estudo, você poderá contatar a Dra. Silzá Tramontina pelos telefones 21018272, 33323574 ou 99843458.

- Qual o objetivo da pesquisa?

Muitas crianças têm problemas de humor, ficando muitas vezes deprimidas e outras vezes irritadas, com explosões de humor. Podem apresentar também euforia, grandiosidade, diminuição da necessidade de sono, agitação, pensamento muito rápido mudando de um assunto para outro, aumento do interesse por assuntos ligados a sexo, entre outros. Este problema de saúde chama-se Transtorno de Humor Bipolar (THB)

Muitas crianças também têm problemas de atenção, ficam facilmente distraídas, inquietas, esquecem coisas que se propõem a fazer, movimentam-se constantemente e excessivamente em suas atividades, são impulsivas e se

intrometem nos assuntos dos outros. Este problema de saúde mental chama-se Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. (TDAH)

Estes dois problemas de saúde podem estar presentes ao mesmo tempo em crianças e adolescentes.

Nós fazemos parte de uma equipe de profissionais de saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que estuda estas doenças. As crianças que apresentam alteração importante de humor e déficit de atenção e hiperatividade têm indicação de uso de medicamentos, entre eles o Aripiprazol e também o Metilfenidato que é usado para desatenção e hiperatividade. O objetivo deste trabalho é avaliar se o Aripiprazol é mais eficiente que o Placebo (cápsulas sem medicação ativa) e se estas crianças necessitam do metilfenidato para melhorar seus sintomas de déficit de atenção e hiperatividade mesmo já utilizando uma medicação que melhore os sintomas do THB. Adicionalmente, seu filho também está sendo convidado a participar de uma parte do estudo que visa conhecer as possíveis alterações estruturais e neuroquímicas no cérebro de crianças com Transtorno de Humor Bipolar (THB) e/ou Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade. Para tanto, crianças com um ou ambos transtornos acima, bem como controles sem esses diagnósticos estão sendo convidados a participar da realização de exames de ressonância magnética e espectroscopia cerebral, assim como de coleta de sangue para medidas neuroquímicas.

- Quais os riscos em participar?

Tanto o Aripiprazol como o metilfenidato vem sendo utilizado no tratamento de crianças com problemas neurológicos e/ou psiquiátricos. Os efeitos destas

medicações já são conhecidos pelos profissionais de Saúde Mental envolvidos no estudo. Sabe-se que os efeitos colaterais mais comuns com o uso destas medicações são: náuseas, sonolência ou insônia, inibição ou aumento do apetite, dores de cabeça e dores de estômago. Na presença de qualquer efeito colateral seu filho terá atendimento da equipe médica envolvida no estudo. Tanto o Aripiprazol como o Metilfenidato são medicamentos aprovados pelo Ministério da Saúde e, considerando o problema de seu filho (a), esta medicação (Aripiprazol) mais o Metilfenidato poderiam ser, entre outras, a opção preferencial de tratamento. No que se refere ao exame de neuroimagem algumas pessoas sentem algum desconforto devido ao medo de ficar dentro da ressonância (claustrofobia). Frente a qualquer problema no decorrer do estudo, você pode encontrar a investigadora principal desse estudo, Silzá Tramontina, a qualquer hora pelos telefones: 33323574 ou 99843458.

- O que acontecerá neste estudo?

Seu filho(a) está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa. Esta escolha ocorreu porque seu filho (a) teve estes diagnósticos aqui no ambulatório do HCPA, bem como teve a indicação do uso de um estabilizador do humor e do Metilfenidato para o tratamento. Para a parte de neuroimagem, estamos convidando também crianças apenas com TDAH e outras sem qualquer diagnóstico psiquiátrico, para que possamos comparar o funcionamento do cérebro de crianças com THB e/ou TDAH com aquele de crianças sem problemas psiquiátricos. Gostaríamos de convidar você e seus pais para participarem deste trabalho. Se seu filho tem THB e TDAH será necessário que você e seu(s) pai(s) ou

responsáveis compareçam no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, zona 7, às sextas-feiras, no horário a ser estipulado por um período de 10 semanas, quando um médico de nossa equipe estará avaliando você e buscando informações sobre os sintomas que você apresenta. Será fornecida uma medicação estabilizadora do humor (Aripiprazol) ou Placebo, e após será fornecido também o Metilfenidato ou Placebo, bem como as orientações necessárias de uso. Semanalmente seu filho (a) será acompanhado pelo médico. Se seu filho tem apenas TDAH ou não apresenta nenhum desses transtornos, vocês participarão apenas da parte de neuroimagem. Nestes exames, o paciente fica deitado no aparelho de ressonância magnética enquanto é realizado o exame não invasivo da estrutura do cérebro e de sua neuroquímica. Esse exame não envolve radiação. Nos pacientes com TDAH associado ao THB que tomarem Aripiprazol serão feitos novos exames de sangue, de ressonância magnética e espectroscópica para verificar as alterações no cérebro decorrentes do uso da medicação. Esses exames serão realizados na Unidade de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O seu deslocamento será pago pela equipe de pesquisa.

- Que ganho você tem com este estudo?

Seu filho(a) estará sendo acompanhado de perto durante o uso do remédio, todos os benefícios do medicamento assim como possíveis efeitos colaterais serão cuidadosamente avaliados. Seu filho (a) estará recebendo gratuitamente os comprimidos do remédio neste período. Os pacientes que participarem do estudo de neuroimagem serão avaliados por uma equipe multidisciplinar podendo identificar a presença de sintomas e diagnósticos psiquiátricos; além disso será

realizado exame de ressonância magnética e espectroscopia para avaliação do cérebro. Se houver qualquer detecção de anormalidade nesses exames, vocês serão adequadamente informados e será garantido o encaminhamento para o serviço de saúde mais adequado para avaliação do achado. Por fim, sua participação ajudará a esclarecer se o Aripiprazol é benéfico e se tem pouco efeito colateral para o tratamento do transtorno de Humor Bipolar em crianças e, ainda, se o Metilfenidato é necessário no tratamento de crianças e adolescentes com THB e TDAH. Por último, sua participação ajudará na compreensão das diferenças de funcionamento do cérebro de crianças com THB e/ ou TDAH em relação a crianças sem esses transtornos. Com isto, seu filho (a) será beneficiado, assim como outras pessoas que enfrentam o mesmo problema.

- Quais são meus direitos?

Os pesquisadores do Serviço de Psiquiatria podem precisar examinar seus registros, a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico ou submetidos às autoridades de medicamentos competentes, mas você não será identificado por nome. Você poderá contar com os serviços do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para problemas de saúde que possam surgir devido ao uso das medicações envolvidas neste estudo.

Sua participação no estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, ou retirar-se do estudo durante o mesmo, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

ACORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO:

Nome do paciente: _____

Nome do responsável Legal do paciente: _____

Grau de parentesco com o paciente: _____

Médico Supervisor: _____

Assinatura do paciente:

Data: __/__/__

Assinatura do familiar responsável pelo paciente:

Data: __/__/__

9.3 QUESTIONÁRIOS E ESCALAS

9.3.1 Questionário KSADS

9.3.2 Classificação Sócio-Econômica ABIREME

9.3.3 Lista de Verificação Comportamental para Crianças e Adolescentes de 4-18 anos (CBCL)

9.3.4 Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência versão para as sub-escalas de funcionamento adaptativo e problemas de atenção da ' Child Behavior Checklist' (CBCL)- Ficha de Relato dos Professores (para faixa etária dos 5 aos 18 anos)

9.3.5 Escala de Avaliação Global de Crianças

9.3.6 CGI-1 Gravidade; CGI-2 Melhora Clínica e CGI-3 Eficácia

9.3.7 Young Mania Rating Scale-YMRS

9.3.8 Escala de Pontuação de Mania- Versão dos Pais (CMRS-P)

9.3.9 Escala de Avaliação de Depressão para Crianças Revisada (CDRS-R)

9.3.10 Escala de Kutcher de Depressão em Adolescentes (Versão 16 itens)

9.3.11 Instrumento de Qualidade de Vida de Jovens- Itens de Percepção versão para Pesquisa (YQOL-R)

9.3.12 Escala de Efeitos Colaterais Aripiprazol

9.3.13 Escala de Avaliação de Efeitos Colaterais de medicações Estimulantes

9.4 FICHA DE AVALIAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS

1. Nome do paciente: _____

2. Registro; _____

3. Data de nascimento: _____

4. Idade: _____

5. Sexo: Masculino Feminino

6. Cor da pele: Branca Preta Mista

7. Escolaridade (Séries completadas com aprovação): _____

8. Escola: _____

9. Nome dos pais ou responsáveis: _____

Mãe _____

Pai _____

10. Escolaridade dos pais:

Mãe _____

Pai _____

11. Endereço completo: _____

12. Telefone (mesmo que só para recados): _____

9.5 CARTA DE APROVAÇÃO DO PROGRAMA DE TRANSTORNO BIPOLAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES- ProCAB



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 07-641

Versão do Projeto: 14/12/2007

Versão do TCLE: 16/01/2008

Pesquisadores:

LUIS AUGUSTO PAIM ROHDE

SILZA TRAMONTINA

CRISTIAN PATRICK ZENI

GABRIEL PHEULA

CARLA RUFFONI KETZER DE SOUZA

ROBERTA PAULA SCHELL COELHO

FERNANDA VALLE KRIEGER

Título: PROGRAMA DE TRANSTORNO BIPOLAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES (PROCAB)

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 16 de janeiro de 2008.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)